

Specifičnosti farmakokinetike kod starijih pacijenata

Katarina Vučićević, Branislava Miljković

Institut za farmakokinetiku Farmaceutski fakultet, Univerzitet u
Beogradu, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Starenje predstavlja složen biološki proces, koji podrazumeva specifične promene u sastavu i fiziološkim funkcijama organizma. Starost može uticati na procese resorpcije, raspodele, metabolizma i izlučivanja leka uslovljavajući tako značajne promene u koncentraciji leka, a samim tim i promene u efikasnosti i bezbednosti terapije. Kako su u populaciji starijih pacijenata često prisutne pridružene bolesti, od kojih neke zahtevaju hroničnu terapiju, pacijenti su primorani na kombinovanu hroničnu terapiju, što povećava rizik od klinički značajnih interakcija lekova. Pri razmatranju potrebe za postavljanjem ili korigovanjem režima doziranja lekova, neophodna je procena individualnih vrednosti farmakokinetičkih parametara kod pacijenta. U ovom radu su predstavljena dosadašnja saznanja u oblasti kliničke farmakokinetike u gerijatrijskoj populaciji pacijenata.

Ključne reči: farmakokinetika, metabolizam, interakcije, stariji pacijenti

Autor za korespondenciju:
Prof. dr Branislava Miljković Tel: 011-3951-382
E-mail: branislava.miljkovic@pharmacy.bg.ac.rs

Uvod

Starenje predstavlja složen biološki proces, koji podrazumeva specifične promene u sastavu i fiziološkim funkcijama organizma. Prema definiciji, sve osobe preko 65 godina se svrstavaju u gerijatrijsku populaciju, mada prema nekim autorima ovu populaciju čine osobe starije od 75 godina. Ipak, treba imati u vidu da se biološka starost često ne poklapa sa hronološkom, tako da starije osobe čine veoma heterogenu grupu (1).

Prema podeli Svetske zdravstvene organizacije (SZO) u gerijatrijskoj populaciji se izdvajaju sledeće grupe:

- starije osobe (60 - 75 godina),
- stare osobe (75 - 90 godina),
- veoma stare osobe (preko 90 godina).

Osobe visokog životnog doba čine oko 10-15 % ukupne populacije i troše oko jedne polovine propisanih lekova (2). Najnovija upozorenja SZO i Ujedinjenih nacija ukazuju da se najstariji deo svetske populacije najbrže povećava i za 50 godina se predviđa dvostruki porast.

Starost može uticati na farmakokinetičke (FK) procese uslovljavajući tako značajne promene u koncentraciji leka, a samim tim i promene u efikasnosti i bezbednosti terapije. Može doći do izostanka efekta leka ili povećanja toksičnosti, učestalosti i intenziteta neželjenih reakcija. Kako su u populaciji starijih pacijenata često prisutne pridružene bolesti, od kojih neke zahtevaju hroničnu terapiju, pacijenti su primorani na kombinovanu hroničnu terapiju, što povećava rizik od interakcija lekova.

Uobičajeni režimi doziranja lekova se odnose na odrasle osobe srednjeg životnog doba i često ovim podacima nisu obuhvaćene starije osobe. Stoga upotreba lekova u gerijatrijskoj populaciji zahteva posebno proučavanje, što je uslovalo da se *gerontofarmakokinetika* izdvoji kao jedna od subdisciplina FK, koja ima za cilj ispitivanje FK lekova u gerijatrijskoj populaciji.

Resorpcija

Iako starenjem dolazi do smanjenja površine intestinalnog epitela, odloženog želudačnog pražnjenja, smanjenja tranzitnog vremena kroz creva i protoka krvi kroz splahnikus, kao i želudačne sekrecije, promene u resorpciji većine *per os* primenjenih lekova iz gastrointestinalnog trakta (GIT) imaju relativno malo kliničkog značaja (1,3). Želudačna sekrecija se smanjuje za 25-35 %, kao i zapremina i jačina hlorovodonične kiseline, čime se pH vrednost u želucu povećava, što smanjuje resorpciju itrakonazola za koju je potrebna

kisela sredina. Primećeno je da je kod starih osoba ograničena resorpcija kalcijuma, vitamina B12 i gvožđa zbog oslabljenog mehanizma aktivnog transporta sa godinama (3). Dok je, s druge strane, biološka raspoloživost levodope povećana kod starih ljudi, zbog smanjenja koncentracije dopa dekarboksilaze u sluzokoži želuca koja je takođe posledica starenja (4). Dakle, promene na nivou resorpcije lekova se u populaciji starih primarno odnose na promene u FK parametrima brzine resorpcije, ali ne i stepena, zbog čega u stanju ravnoteže ove promene nemaju klinički značaj (5).

Ispitivanja su pokazala da labetalol, lidokain, propranolol i verapamil imaju povećanu biološku raspoloživost kod starijih osoba, što je povezano sa smanjenim metabolizmom lekova pri prvom prolazu kroz jetru (4, 6). Ova redukcija koja je posledica smanjenja mase jetre i protoka krvi kroz jetru odražava se na lekove sa visokim ekstrakcionim odnosom, i postoji opasnost od smanjenja bezbednosti terapije. S druge strane, redukcija metabolizma prvog prolaza kroz jetru prolekova kao što su enalapril i perindopril koji se aktiviraju tokom prvog prolaza kroz jetru, dovodi do smanjenja njihove aktivacije (4).

Starenjem se menja morfologija i funkcija kože i redukuje funkcija kože kao barijere, dolazi do sušenja (smanjenja hidratacije) *stratum corneum*-a, promena u aktivnosti lojnih žlezda i sastavu lipidnog sloja kože, što smanjuje permeabilnost. Sve ovo može, u većem ili manjem stepenu da smanji difuziju leka *preko kože*. Istraživanja su pokazala promenljiv uticaj godina na transdermalni transport lekova, u zavisnosti od fizičko-hemijskih osobina supstance. Kod lipofilnih lekova (estradiol, fentanil, testosteron) nije primećena značajna razlika u resorpciji između mladih i starih osoba, dok je za hidrofilne lekove (acetilsalicilna kiselina, benzojeva kiselina) razlika značajna i njihova resorpcija preko kože može biti odložena (3, 5, 6).

Smanjenje regionalne cirkulacije može da uspori resorpciju lekova datih *intramuskularnim i subkutanim putem*, ali stepen resorpcije ostaje uglavnom nepromenjen. Povećanje vezivnog tkiva u mišićima dovodi do promene u permeabilnosti. Kod starih pacijenata, generalno treba izbegavati intramuskularnu primenu zbog promenljive resorpcije i velikog rizika od sterilnih infiltrata (3).

Oralna primena leka, koja podrazumeva resorpciju iz usne duplje, koristi se za brz efekat leka sa ciljem izbegavanja efekta prvog prolaza. Kako starenjem dolazi do smanjenog lučenja salive, moguće je da kao u slučaju sublingvalne primene gliceril trinitrata dođe do smanjene brzine (ali ne i stepena) resorpcije iz usne duplje, čime se odlaže početak delovanja leka (7). Lekovi koji se često primenjuju ovim putem se koriste u terapiji bola. Uticaj godina na oralnu resorpciju fentanila ispitan je na grupi mladih (18-40 godina) i starih (60-75 godina) dobrovoljaca. Parametri stepena resorpcije ukazuju da je

ovaj način primene opravdan kod starih osoba bez potrebe za korigovanjem doze fentanila (5, 6).

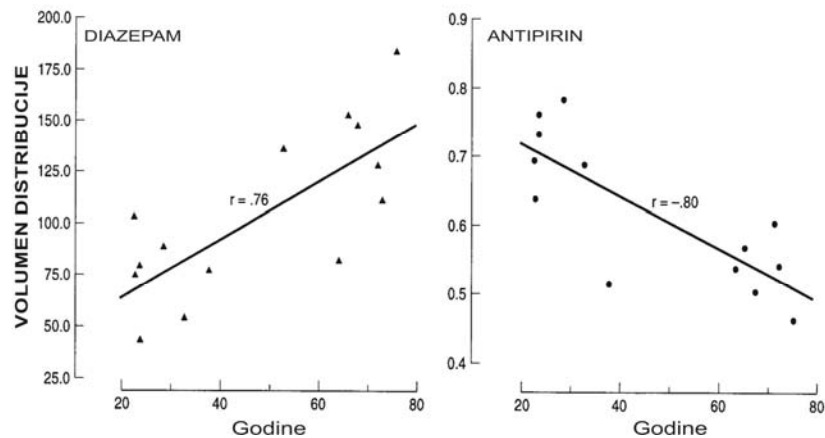
Raspodela

Volumen distribucije (Vd), kao parametar stepena raspodele, zavisi od faktora leka, ali i faktora organizma kao što su telesna masa, pol, sadržaj masnog i mišićnog tkiva, stanje bolesti (1).

Starenjem se povećava količina masnog tkiva koja kod muškaraca iznosi 18-36 % , a kod žena 33-45 %, dok se mišićna masa smanjuje za 25-30 % (3, 5, 6). Smanjuje se volumen ukupne telesne tečnosti za 10-15 %, permeabilnost ćelijskih membrana, sistemska perfuzija i brzina protoka krvi. Primarni organi uključeni u raspodelu, kao što su srce i krvni sudovi, podležu obimnim promenama. Srčani zalisci postaju kraći, zadebljava se zid leve komore, smanjuje se snaga i brzina kontrakcije srca i povećava refraktni period između dva nadražaja. Usled toga minutni volumen opada za 30-40 %. Dotok krvi u srce i mozak je prilično stalan, dok je perfuzija krvi u mišiće, bubrege, jetru i GIT smanjena. Dolazi i do promena u strukturi krvnih sudova. Smanjuje se količina elastina i zadebljava bazalna membrana, a česte su i aterosklerotične promene koje mogu suziti lumen i na 20 % od normalne vrednosti. Sve ovo dovodi do umereno značajnih promena u raspodeli lekova koja je uopšteno smanjena, što rezultira većim koncentracijama lekova u krvi.

Usled povećanja masnog tkiva, Vd za **liposolubilne lekove** (npr. amjodaron, diazepam, hlormetiazol, hlordiazepoksid, lidokain, midazolam, oksazepam, tiopental, verapamil) je kod starijih pacijenata povećan. Povećanje Vd često rezultira zadržavanjem i produženim delovanjem leka usled povećanja poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$). Tako, kod starijih pacijenata, Vd diazepam je povećan, a $t_{1/2}$ je čak dva puta veći u odnosu na mlade osobe, što dovodi i do produženog delovanja leka i njegove kumulacije (5,7). Samim time je potrebno više vremena da se dostigne stanje ravnoteže kod ponovljene primene leka. Zato je $t_{1/2}$ potrebno razmotriti pre korigovanja doze zajedno sa promenama Vd (3,6). Pacijenti stariji od 85 godina gube na težini i smanjuje se količina masnog tkiva, te Vd za lipofilne lekove opada i koncentracija leka se povećava (3).

Hidrosolubilni lekovi (npr. aspirin, aminoglikozidni antibiotici, antipirin, cimetidin, etanol, famotidin, litijum, morfin, sotalol, tubokurarin) imaju niži Vd kod starih osoba nego mladih, kao i veće koncentracije leka pri primeni iste doze (3,6). U slučaju terapije diureticima, postoji opasnost od dodatnog smanjenja ekstracelularne tečnosti, što može dovesti do još viših nivoa lekova u krvi i opasnosti od toksičnih efekata (3). Na Slici 1. je prikazana zavisnost Vd diazepam i antipirina u zavisnosti od godina starosti.



Slika 1. Promena u vrednosti volumena distribucije diazepam i antipirina sa godinama

Iako je digoksin hidrosolubiln, on ima visoku vrednost Vd usled značajne raspodele leka u mišićno tkivo. Kod starih, zbog gubitka mišićne mase, dolazi do smanjenja vrednosti Vd (6). Kao posledica ovakve promene, neophodno je izvršiti korekcije u inicijalnoj dozi leka, jer je ona direktno proporcionalna Vd leka. Tako, inicijalnu dozu digoksina treba redukovati za oko 20 %, zbog smanjenja Vd kod starih osoba, sa ciljem postizanja terapijske koncentracije leka (4).

Starenjem dolazi do promena u nivoima proteina u plazmi. Usled toga je smanjeno vezivanje kiselih lekova za albumin, a povećano vezivanje baznih lekova za α_1 -kiselih glikoprotein. Ove promene imaju vrlo složene posledice po pacijente, s obzirom da oštećene funkcije jetre i bubrega mogu dovesti do promena u sintezi proteina (7). Lekovi malog terapijskog indeksa, koji se u visokom stepenu vezuju za proteine plazme (više od 90 %) i imaju mali Vd (manji od 0.2 L/kg) trpe najveće promene u raspodeli i koncentraciji slobodnog leka (1,3). Smanjenje nivoa *albumina* starenjem teoretski može biti klinički značajno, jer se mnogi lekovi u visokom stepenu vezuju za albumine (npr. acetazolamid, diazepam, enalapril, kometazol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, valproinska kiselina, varfarin), pri čemu se povećava koncentracija slobodnog leka. Povećanje slobodne frakcije leka dovodi do pojačanog delovanja, a samim tim do češćih interakcija i neželjenih dejstava. Dakle, ukoliko određeni lek ima značajno povećanje slobodne frakcije, potrebno je pratiti nevezani lek i eventualno korigovati dozu (6). Međutim, povećana

koncentracija obično znači i povećanje brzine eliminacije leka (odnosno povećanje klirensa - CL), što znači da je ovaj efekat retko značajan posebno u stanju ravnoteže. Dakle, promene kod zdravih, starijih ljudi uglavnom nisu klinički značajne. Međutim, stariji pacijenti mogu imati značajno smanjenje albumina kao posledicu nekih bolesti, kancera, postoperativnog stanja, neuhranjenosti, što dovodi do povećanja slobodne frakcije leka čak do toksičnih nivoa, iako je ukupna koncentracija leka možda smanjena (3). Poželjno je tada meriti koncentraciju slobodnog leka, jer koncentracija ukupnog leka može dovesti u zabunu (6).

Količina α_1 -*kiselog glikoproteina* ostaje nepromenjena ili se postepeno povećava sa godinama kod zdravih pojedinaca (3). Kod nekih lekova, kao npr. prazosina nisu uočene značajne promene, dok je kod lidokaina vezivanje značajno povećano kod starijih osoba. Istraživanjem je utvrđeno da je povećan maksimalni kapacitet vezivanja, dok afinitet nije bitno promenjen. Kod akutnih bolesti (infarkt miokarda, Kronova bolest, stres, hirurška intervencija) dodatno se povećava količina α_1 -kiselog glikoproteina. Dakle, vezivanje baznih lekova kod starijih osoba može biti povećano, ali retko klinički značajno, dok mnogo veći uticaj imaju akutni zdravstveni problemi (6).

Kako se često FK studije sprovode u populaciji zdravih starih osoba, teško je izvršiti ekstrapolaciju na realne kliničke uslove. Stoga, treba istaći da promene u vezivanju lekova za proteine plazme, u najvećoj meri su posledica fizioloških i patofizioloških promena (primarno renalne i hepatičke disfunkcije) koje se češće javljaju u populaciji starih pacijenata. Generalno, samo za nekolicinu lekova je pokazano da dolazi do više od 50 % smanjenog vezivanja za proteine plazme kod ove populacije pacijenata (8).

Metabolizam

Metabolizam lekova je višestepeni proces kojim se polazno jedinjenje enzimima katalizovanim biohemijskim reakcijama prevodi u jedan ili više metabolita. Najvećim delom se odvija u jetri, ali je često doprinos drugih organa ukupnom metabolizmu leka značajan (ekstrahepatični metabolizam) (1).

Starenjem se smanjuje masa jetre za 25-35 %, protok krvi kroz jetru za oko 40 % usled oslabljenog srčanog rada, sinteza proteina, odnosno enzima i funkcija i broj hepatocita (3,9). Zbog smanjene metaboličke funkcije i kapaciteta jetre (za oko 30 % posle 70 godine života) smatra se da je metabolizam lekova u starijih osoba uopšteno smanjen, ali sa velikim interindividualnim varijacijama i varijacijama u aktivnosti pojedinačnih enzima, kao i u činjenici da jedan lek obično nije supstrat samo za jedan pojedinačni enzim (3,6). Kao posledica manjeg obima metabolizma lekova dolazi do

produženja $t_{1/2}$ i povećanih koncentracija lekova u krvi, čime postoji mogućnost ugrožene bezbednosti terapije.

Kako mnogi drugi faktori kao što su pridružene bolesti, pušenje, alkohol, hrana, okruženje, kombinovana terapija utiču značajno na rezultate ispitivanja nekada i više od godina, teško je uočene promene u metabolizmu lekova pripisati samo faktoru starosti. Brojna istraživanja su izvršena da se utvrdi da li postoji uticaj godina na aktivnost i sadržaj **citohromalnih (CYP) enzima** kod ljudi. Generalno, može se izvesti zaključak da je aktivnost izoenzima CYP-a u populaciji starih pacijenata:

- smanjena za CYP 1A2, 2C19
- smanjena ili nepromenjena za CYP 3A4, 2A, 2C9 i
- nepromenjena za CYP 2D6 izoenzim (3, 6).

Hepatički klirens (CL_H) ima najveći doprinos metaboličkom klirensu (CL_M) leka, zbog najvećeg doprinosa jetre metaboličkoj eliminaciji leka. On je direktno proporcionalan brzini protoka krvi kroz jetru i ekstrakcionom odnosu (E). Promene u protoku krvi naročito utiču na lekove sa visokim E ($E > 0.7$). Kako se kod starijih smanjuje protok krvi kroz jetru i do 40 %, smanjuje se i CL_H lekova sa visokim E za 15-60 % posle intravenske primene, tj. za oko 50 % posle *per os* primene leka (6, 10, 11). U Tabeli 1. su dati lekovi za koje je uočeno smanjenje u metabolizmu u populaciji starih pacijenata.

Ukoliko je reč o lekovima sa niskim E ($E < 0.3$), najveći problem u identifikaciji eventualnih promena u metabolizmu lekova se javlja u načinu određivanja CL_H , koji se obično procenjuje na osnovu ukupne koncentracije leka (zbir koncentracije slobodne frakcije leka i vezane frakcije leka za proteine plazme). Ovako izračunat klirens u najvećem broju studija ne ukazuje na promene u metabolizmu lekova kod starih pacijenata (10). CL_H izračunat iz ukupne koncentracije leka je dobar pokazatelj promena u metabolizmu za lekove čiji je metabolizam ograničen kapacitetom, a koji se u niskom stepenu vezuju za proteine plazme (tj. oni kod kojih je frakcija slobodnog leka visoka, $f_u > 0.5$). Za takve lekove je uočeno smanjenje CL kod starih pacijenata za 30-50 % (11). Za lekove koji se u visokom stepenu vezuju za proteine plazme ($f_u < 0.2$), mnogo je bolji pokazatelj klirens izračunat na osnovu koncentracije slobodnog leka, $CL_u = CL/f_u$. Razlog je taj što njegova vrednost ne zavisi od stepena vezivanja leka za proteine plazme koji takođe biva izmenjen tokom starenja (11). Na ovaj način se uočava značajna redukcija metabolizma lekova sa niskim E i niskim f_u . Za mnoge druge lekove koji ulaze u ovu kategoriju (npr. diazepam, lorazepam, paroksikam, temazepam, varfarin) ne postoje studije u kojima je merena koncentracija slobodnog leka, te se jasni zaključci ne mogu izvući (11). Primeri lekova kod kojih je uočeno smanjenje u metabolizmu su dati u Tabeli 1. Ukoliko je metabolizam lekova primarni put eliminacije, kao što

je slučaj za pomenute lekove, dolazi i do smanjenja i ukupnog klirensa leka, a ne samo CL_M .

Tabela I Primeri lekova kod kojih je redukovan metabolizam u populaciji starih pacijenata (10, 11)

LEKOVI KOJI IMAJU REDUKOVAN METABOLIZAM KOD STARIH PACIJENATA		
Lekovi čiji je metabolizam ograničen protokom krvi kroz jetru ($E > 0.7$)		amitriptilin imipramin lidokain morfin propranolol verapamil
Lekovi čiji je metabolizam ograničen kapacitetom enzima ($E < 0.3$)	$f_u > 0.5$	antipirin (za 20-52 %) teofilin (za 22-35 %) paracetamol (za 19-35%)
	$f_u < 0.2$	ibuprofen (za 21-28 %) naproksen (za $\geq 50\%$) valproinska kiselina (39-65 %)

E – ekstrakcioni odnos; f_u – koncentracija slobodnog leka

Mnogi lekovi se posle funkcionalne faze metabolizma **konjuguju** sa odgovarajućim supstratima. Uticaj godina na odgovarajuće enzime transferaze je mnogo manje izražen i praktično zanemarljiv u odnosu na promene u reakcijama I faze metabolizma (5,6,8,11).

Na osnovu dosada publikovanih radova nije uočena razlika u učestalosti pojave bilo sporih bilo brzih metabolizera niti za jedan od **polimorfnih** izoenzima CYP 450 (3,12). S obzirom na uobičajenu kombinovanu terapiju kod starih pacijenata, mogućnost **lek-lek interakcija** je velika. Najveći klinički značaj imaju upravo FK interakcije na nivou metabolizma, koje se ostvaruju usled preklapanja metaboličkih puteva lekova, mehanizama indukcije ili inhibicije (1). Dosadašnje studije ukazuju da nema značajne razlike u inhibiciji metaboličkih enzima između mladih i starih ispitanika, dok su stariji manje podložni efektima indukcije enzima (6). Međutim, svakako da je ova populacija pacijenata osetljivija na pojavu klinički značajnih, pa čak i po život opasnih,

lek-lek interakcija. Pri proceni kliničkog značaja interakcije treba imati u vidu terapijski indeks leka, mehanizam nastanka interakcije, moguću štetnu posledicu za pacijenta, učestalost i predvidivost pojave interakcija, stepen i kvalitet dokumentovanosti takve interakcije. Osim interakcije leka sa drugim lekom, moguće su i interakcije tipa **lek-bolest** koje imaju svoje posledice na metabolizam. Uočena je smanjena aktivnost aspirin esteraze kod starijih pacijenata slabijeg zdravstvenog stanja u odnosu na zdrave stare pacijente, kao i mlađe ispitanike usled značajnog smanjenja albumina u plazmi (13,14).

Izlučivanje

Najčešći put izlučivanja lekova i metabolita je putem bubrega. Starenjem dolazi do promena i na nivou ovog FK procesa, koje su posledica smanjenja srčanog rada i promene u krvnim sudovima s jedne strane, a s druge posledica unutrašnjih promena na nivou bubrega. Procesom prirodnog starenja, između 20 i 80. godina dolazi do smanjenja renalne funkcije čak do 50 %, što se smatra jednim od najznačajnijih činioca toksičnosti lekova u starih pacijenata (15).

Glomerulna filtracija se smanjuje za 25-50 % između 20 i 90. godine i ovo opadanje nije linearno, jer veći pad postoji posle pete i šeste decenije života. Smanjen proces glomerularne filtracije je posledica smanjenja mase bubrega (za oko 20 %), gubitka nefrona (35 %), broja funkcionalnih glomerula i protoka krvi u bubrežima (i do 50 %). Osim toga starenjem dolazi do smanjenja **aktivne tubularne sekrecije i reapsorpcije**, ali klinički značaj ovih procesa nije utvrđen (7).

Lekovi koji se isključivo ili u visokom stepenu izlučuju bubrežima (npr. digoksin, litijum, cimetidin, prokainamid, aminoglikozidi), imaju smanjen **renalni klirens**, CL_R , a usled toga smanjen ukupni klirens i produženo $t_{1/2}$, što dovodi do kumulacije i povećane koncentracije leka u plazmi. Tako npr. $t_{1/2}$ hlorpropamida se povećava sa 25-48 h kod mladih pacijenata na 99 h kod starih pacijenata, dok $t_{1/2}$ gentamicina se sa 2.8 h kod pacijenata mlađih od 50 godina povećava na 4.1 h kod starijih od 70 godina. Ili npr. $t_{1/2}$ gentamicina u starih pacijenata iznosi oko 4.1 h, dok u pacijenta ispod 55 godina života iznosi 2.8 h (16). U Tabeli 2. su dati neki od lekova sa smanjenim bubrežnim izlučivanjem kod starijih osoba.

Tabela II Lekovi sa smanjenim izlučivanjem putem bubrega kod starih pacijenta (3-7)

SMANJENO IZLUČIVANJE LEKOVA U STARIH PACIJENATA		
Antibiotici	amikacin ciprofloksacin	gentamicin nitrofurantoin
Diuretici	amilorid furosemid	hidrohlortiazid
Kardiovaskularni lekovi	digoksin enalapril kaptopril	lizinopril prokainamid
Ostali	hlorpropamid litijum	metotreksat ranitidin

Pri primeni lekova sa malim terapijskim indeksom može doći do povećane učestalosti neželjenih reakcija na lekove ili toksičnih efekata i potrebno je individualno prilagođavanje doze, kako bi se koncentracija održala u terapijskom rasponu. Tako npr. u slučaju neadekvatnog prilagođavanja režima doziranja digoksina može doći do pojave fatalnih srčanih aritmija. Kada su u pitanju lekovi sa velikim terapijskim indeksom (npr. cefalosporini, penicilini) uglavnom ne dolazi do klinički značajnih posledica. Ukupan efekat smanjene renalne funkcije na eliminaciju metabolita se takođe mora uzeti u obzir, s obzirom da se mnogi aktivni metaboliti lekova izlučuju putem bubrega. Kao npr. u slučaju morfin-6-glukuronida, morfin-3-glukuronida, metabolita midazolama može doći do njihove akumulacije do toksičnih nivoa (7).

Iako se serumski kreatinin dobar marker funkcije bubrega usled korelacije sa brzinom glomerularne filtracije, kod starih pacijenata nije idealan za procenu renalne funkcije. Usled smanjenja mišićne mase starenjem, produkcija kreatinina je takođe smanjena pored smanjenja renalne funkcije. Tako da stari pacijenti često imaju normalan nivo serumskog kreatinina bez obzira na smanjenu renalnu funkciju. Što znači da je pouzdaniji parametar **klirens kreatinina** (CL_{KR}) i da se izlučivanje (a često i ukupna eliminacija) leka smanjuje proporcionalno njegovoj vrednosti (5,7). Pri individualnom prilagođavanju doze potrebno je poznavanje vrednosti CL_{KR} , jer ona omogućava predviđanje renalnog klirensa leka (CL_R). Smanjena vrednost CL_R ukazuje na

kumulaciju leka u organizmu, što može dovesti do toksičnih efekata leka. Kako određivanje CL_{KR} zahteva pouzdano sakupljanje urina u toku određenog vremenskog perioda (12 ili 24 časa), što može biti neizvodljivo, CL_{KR} se najčešće indirektno procenjuje na osnovu *Cockcroft-Gault* jednačine, koja obuhvata godine, težinu, pol i koncentraciju kreatinina u serumu pacijenta:

$$CL_{KR} [mL / min] = (140 - \text{godine}) \cdot \frac{\text{telesna masa [kg]}}{\text{serumski kreatinin [mg/dL]}} \times 72$$

Za procenu CL_{KR} kod žena rezultat se množi sa 0.85. Procena CL_{KR} je neophodna kod svih osoba starijih od 70 godina, posebno ukoliko je propisan nefrotoksični lek ili lek čiji je primarni put eliminacije putem bubrega (6). U slučaju smanjenog CL_{KR} , neophodno je razmotriti korigovanje režima doziranja individualno potrebama tog pacijenta. Kada je terapijski indeks leka mali preporučeni režim doziranja treba da bude samo vodič, dok se prilagođavanje vrši prema koncentracijama izmerenim u plazmi i dobijenom kliničkom odgovoru tj. terapijskom monitoringu leka. Okvirne preporuke za prilagođavanje režima doziranja lekova u zavisnosti od stepena bubrežne insuficijencije su date u Farmakoterapijskom vodiču u okviru poglavlja Lekovi i bolesti bubrega (17).

Pri razmatranju potrebe za postavljanjem ili korigovanjem režima doziranja lekova, neophodna je procena individualnih vrednosti FK parametara kod pacijenta. Sa aspekta ponovljenog davanja leka i postizanja stanja ravnoteže gde se koncentracije leka održavaju konstantnim i okviru terapijske širine, neophodno je poznavanje ukupnog klirensa leka. Ovaj parametar definiše brzinu primene leka odnosno dozu i interval doziranja prema: $D/\tau = CL \times C^{ss}$, gde je C^{ss} prosečna terapijska koncentracija leka u krvi. Na vrednost ukupnog CL utiču CL_M (koji obuhvata klirens svih organa uključenih u metabolizam leka, a najveći doprinos ima CL_H) i klirensa svih organa uključenih u izlučivanje (gde CL_R ima primarni značaj). Tako da prilikom individualizacije terapije u populaciji starih pacijenata treba razmotriti promenu u ukupnom CL leka sa aspekta primarnog puta eliminacije datog leka (1,7,18). Drugim rečima, ako se lek primarno izlučuje putem bubrega, promene u metabolizmu tog leka verovatno da neće imati značajan uticaj na ukupni CL , a samim tim neće biti ni razlog za korigovanjem režima doziranja. Dok promene u CL_R leka koji se primarno izlučuje putem bubrega, a koje su posledica smanjenja funkcije bubrega kod pacijenta su dovoljan razlog za razmatranje bilo smanjenja doze

leka, bilo produženja intervala doziranja, ili u nekim slučajevima primenom oba metoda individualizacije terapije.

Zaključak

Izvori farmakokinetičke varijabilnosti mogu biti različiti i uključuju fiziološke, patofiziološke, spoljašnje i genetičke faktore. Stari pacijenti predstavljaju osetljivu populaciju pacijenata s obzirom na prisustvo često udruženih faktora koji dovode do promena u koncentraciji leka u organizmu menjajući tako farmakokinetičke karakteristike leka, i/ili osetljivost ciljne ćelije ili organa što se odražava na efekat i bezbednost terapije.

Iako je Američka uprava za hranu i lekove (*Food and Drug Administration*) dozvolila uključivanje starih pacijenata u kliničke studije i dalje se ili izbegava njihovo uključivanje ili se u studije uključuju ispitanici do 75. godine života, koji su zdravi ili klinički stabilni, pa je teško rezultate takvih studija ekstrapolisati na realne kliničke uslove. Starenjem dolazi i do opšte slabosti organizma, često su pacijenti nepokretni, boluju od većeg broja bolesti što značajno komplikuje farmakoterapiju. U kliničkim uslovima, teško je izolovano, bez uticaja drugih faktora, posmatrati uticaj starosti na farmakokinetiku leka, ali ga svakako ne bi trebalo *a priori* isključiti iz razmatranja. Posledice farmakokinetičkih promena u gerijatrijskoj populaciji pacijenata su povećana učestalost i intenzitet neželjenih reakcija na lekove i njihova toksičnost. Usled promena u vrednostima farmakokinetičkih parametara, javlja se potreba za korigovanjem i individualnim prilagođavanjem režima doziranja lekova u populaciji starih pacijenta, koje kada god je moguće treba sprovoditi uz praćenje lekova.

Literatura

1. Pokrajac M. Farmakokinetika. 3 ed. Beograd: Biograf; 2008.
2. Avorn J. Including elderly people in clinical trials. *Bmj* 1997;315(7115):1033-4.
3. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003;38(8):843-53.
4. Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(1):6-14.
5. Hutchison L, O'Brian C. Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Elderly Patient. *Journal of Pharmacy Practice* 2007;20(4):4-12.
6. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2(4):274-302.

7. Dhillon S, Kostrzewski A. *Clinical Pharmacokinetics*. London: Pharmaceutical Press; 2006.
8. Shah RR. Drug development and use in the elderly: search for the right dose and dosing regimen (Parts I and II). *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(5):452-69.
9. Herrlinger C, Klotz U. Drug metabolism and drug interactions in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(6):897-918.
10. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(5):359-73.
11. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(5):297-321.
12. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997;80(7):1302-10.
13. Williams FM, Wynne H, Woodhouse KW, Rawlins MD. Plasma aspirin esterase: the influence of old age and frailty. *Age Ageing* 1989;18(1):39-42.
14. Summerbell J, Yelland C, Woodhouse K. The kinetics of plasma aspirin esterase in relation to old age and frailty. *Age Ageing* 1990;19(2):128-30.
15. Muhlberg W, Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 1999;45(5):243-53.
16. Lackner TE, Birge S. Accuracy of pharmacokinetic dose determination of gentamicin in geriatric patients. *Dicp* 1990;24(1):29-32.
17. *Farmakoterapijski vodič*. 4 ed: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije; 2008.
18. Turnheim K. Drug dosage in the elderly. Is it rational? *Drugs Aging* 1998;13(5):357-79.

Summary

Aging represents a very complex biological process that implies specific changes in body composition and physiological functions. Aging can affect drug absorption, distribution, metabolism, and excretion leading to significant changes in plasma drug concentrations, and consequently in drug efficacy and safety profile. Since usually elderly patients suffer from different diseases which require polypharmacy, clinically significant drug interactions are common. When considering setting up the initial or modified drug regimen, individual pharmacokinetic parameters' values are needed. In this article, the newest information regarding clinical pharmacokinetics of drugs in geriatric population of patients is presented.

Key words: pharmacokinetics, metabolism, interactions, elderly patients
