

## Η σημασία της φαρμακοδυναμικής και της φαρμακοκινητικής στη θεραπεία των ηλικιωμένων με ψυχοφάρμακα

Φυσιολογικές αλλαγές, συνδεδεμένες με τη γήρανση, μπορεί να επηρεάσουν έντονα τη φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική των χορηγούμενων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων και των ψυχοφαρμάκων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι περισσότερο ευαίσθητοι τόσο στις θεραπευτικές, όσο και στις τοξικές δράσεις της φαρμακευτικής αγωγής. Όσον αφορά τις φαρμακοδυναμικές μεταβολές, υπάρχουν επαρκή στοιχεία που δείχνουν ότι η λειτουργία διαφόρων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων μεταβάλλεται από την επίδραση της διαδικασίας γήρανσης. Η αύξηση του λίπους, με την ταυτόχρονη ελάττωση του ύδατος του σώματος, η μείωση της ηπατικής μάζας και αιματικής ροής, καθώς και η ελάττωση της σπειραματικής διήθησης, της σωληναριακής λειτουργίας και της νεφρικής αιματικής ροής προκαλούν σημαντικές φαρμακοκινητικές μεταβολές. Τα χρόνια νοσήματα, που είναι τόσο συχνά στα ηλικιωμένα άτομα, τροποποιούν περαιτέρω τη φαρμακοδυναμική και τη φαρμακοκινητική, αυξάνοντας τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Τέλος, σημαντικό πρόβλημα στη θεραπεία των ηλικιωμένων αποτελεί το ευρύτατα διαδεδομένο φαινόμενο της πολυφαρμακίας. Η συγχορήγηση φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει, μέσω των μεταξύ τους φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, σε μεταβολή των συγκεντρώσεων ενός ή περισσότερων από αυτά. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να υπάρχουν και σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο. Καθώς φαίνεται αναπόφευκτη η χορήγηση φαρμάκων σε ηλικιωμένους ψυχιατρικούς ασθενείς, που συχνά πάσχουν από πολλαπλά νοσήματα και λαμβάνουν κι άλλα φάρμακα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να εφαρμόζει κατά τη συνταγογράφησή τους κάποιες βασικές αρχές, με σκοπό τον περιορισμό του κινδύνου που αυτά μπορεί να ενέχουν.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως φαρμακοκινητική ορίζεται η μελέτη της διέλευσης των φαρμάκων και των μεταβολιτών τους διαμέσου του σώματος,<sup>1</sup> δηλαδή η δράση του οργανισμού σε αυτά.<sup>2</sup> Διαφέρει, επομένως, από τη φαρμακοδυναμική, που διερευνά την ένταση των φαρμακολογικών δράσεων,<sup>1</sup> δηλαδή τη δράση των φαρμάκων στο σώμα.<sup>2</sup> Οι φαρμακοδυναμικές αλλαγές επηρεάζουν τις φυσιολογικές δράσεις μιας συγκεκριμένης συγκέντρωσης ενός φαρμάκου, ενώ οι φαρμακοκινητικές την ποσότητα του διαθέσιμου για κλινική δράση φαρμάκου μετά από μια δεδομένη δόση του.<sup>3</sup>

Η γήρανση συνδέεται με μη αναστρέψιμες αλλαγές, τόσο φαρμακοδυναμικές όσο και φαρμακοκινητικές. Η συνύπαρξη χρονίων σωματικών νόσων μεταβάλλει πε-

Β. Μποζίκας, Α. Καραβάτος

Α' Ψυχιατρική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Pharmacodynamic and pharmacokinetic implications in the treatment of the elderly with psychiatric drugs

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ηλικιωμένοι  
Φαρμακοδυναμική  
Φαρμακοκινητική  
Ψυχοφαρμακολογία

Υποβλήθηκε 2.2.2002

Εγκρίθηκε 22.2.2002

ραιτέρω την απάντηση του οργανισμού στα φάρμακα.<sup>3</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αποτελούν συχνή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο ηλικιωμένων ασθενών. Το 11,6% των ασθενών άνω των 65 ετών εισήχθησαν σε νοσοκομεία λόγω νόσων προκαλούμενων από φάρμακα.<sup>4</sup> Ο κίνδυνος τοξικού παραληρήματος (delirium) αυξάνει σταθερά με την ηλικία και στα άτομα άνω των 60 ετών είναι 6 φορές μεγαλύτερος απ' ό,τι στους νεότερους σε ηλικία.<sup>5</sup>

### 2. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΓΗΡΑΣ

Υπάρχουν επαρκή στοιχεία, που δείχνουν ότι η λειτουργία διαφόρων νευροδιαβιβαστικών συστημάτων με-

ταβάλλεται κάτω από την επίδραση της διαδικασίας γήρανσης.<sup>6</sup> Συνεπώς, οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι περισσότερο ευαίσθητοι από τους νεότερους, τόσο στη θεραπευτική όσο και στην τοξική δράση των ψυχοφαρμάκων. Έτσι, για την ίδια συγκέντρωση ενός φαρμάκου, τα ηλικιωμένα άτομα συνήθως παρουσιάζουν συχνότερα καταστολή, αντιχολινεργικά συμπτώματα, εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και ορθοστατική υπόταση.<sup>3</sup> Στον πίνακα 1 καταγράφονται οι σχετιζόμενες με το γήρας φαρμακοδυναμικές αλλαγές σε νευροδιαβιαστικό επίπεδο.

Μεταξύ των πλέον σταθερών αλλαγών στους εγκεφάλους των ηλικιωμένων είναι η εκλεκτική απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία, νοραδρενεργικών νευρώνων στον υπομέλανα τόπο και κυττάρων του Purkinje στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας.<sup>7</sup> Οι συγκεκριμένες ντοπαμίνης, του ομοβανιλλικού οξέος, της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και των οπιούχων είναι ελαττωμένες στο γηρασμένο εγκέφαλο.<sup>7,8</sup> Από τα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση των νευροδιαβιαστών, η υδροξυλάση της τυροσίνης, η dopa-αποκαρβοξυλάση, η ντοπαμίν-β-υδροξυλάση<sup>7,9</sup> και η ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης παρουσιάζουν ελαττωμένη δραστηριότητα με την πρόοδο της ηλικίας.<sup>10</sup> Η πρόσληψη της χολίνης (ουσίας πρόδρομης της ακετυλοχολίνης, αλλά και σημαντική για τη δομή και λειτουργία των νευρώνων) από τον εγκέφαλο εμφανίζει εξαρτώμενη από την ηλικία ελάττωση.<sup>11</sup> Τέλος, η δραστηριότητα της μονοαμινοοξειδάσης Β αυξάνει.<sup>7,9</sup>

Σημαντική είναι η ελάττωση των  $D_1$ <sup>12</sup> και  $D_2$ <sup>13</sup> υποδοχέων, καθώς και των προσυναπτικών μεταφορέων της ντοπαμίνης,<sup>14,15</sup> με την πάροδο της ηλικίας. Η ντοπαμινεργική δυσλειτουργία αφορά τόσο στο ραβδωτό όσο και το μετωπιαίο φλοιό και το πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου, με αποτέλεσμα την κινητική έκπτωση των ηλικιωμένων (δυσκινησίες και δυσκαμψία), αλλά και την εμφάνιση ορισμένων γνωσιακών ελλειμμάτων (π.χ. μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες).<sup>16-19</sup> Ιδιαίτερα σημαντική και διάχυτη είναι η ελάττωση των 5HT<sub>2A</sub> υποδοχέων στον εγκεφαλικό φλοιό,<sup>20</sup> ενώ, αντίθετα, οι 5HT<sub>1A</sub> υποδοχείς δεν επηρεάζονται από την ηλικία.<sup>6</sup> Απώλεια των μωσκαρινικών υποδοχέων στο μετωπιαίο φλοιό (κυρίως των  $M_1$  υποδοχέων) και αύξηση στο θάλαμο (κυρίως των  $M_2$  υποδοχέων) βρέθηκε να συνδέονται με την αύξηση της ηλικίας.<sup>6</sup> Τέλος, έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού των μ-υποδοχέων των οπιοειδών,<sup>8</sup> καθώς και των α- και β-υποδοχέων της νορεπινεφρίνης.<sup>21</sup>

Χαρακτηριστικά, ενώ η αθροιστική ετήσια επίπτωση της όψιμης δυσκινησίας σε νεαρούς ενήλικες που χρησι-

**Πίνακας 1.** Φαρμακοδυναμικές αλλαγές σχετιζόμενες με το γήρας, σε νευροδιαβιαστικό επίπεδο.

*Αριθμός νευρικών κυττάρων*

Απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία  
Απώλεια νοραδρενεργικών νευρώνων στον υπομέλανα τόπο  
Απώλεια κυττάρων του Purkinje στο φλοιό της παρεγκεφαλίδας

*Ένζυμα σύνθεσης νευροδιαβιαστών*

Ελαττωμένη δραστηριότητα της υδροξυλάσης της τυροσίνης  
Ελαττωμένη δραστηριότητα της dopa-αποκαρβοξυλάσης  
Ελαττωμένη δραστηριότητα της ντοπαμίνης-β-υδροξυλάσης  
Ελαττωμένη δραστηριότητα της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης

*Συγκεντρώσεις νευροδιαβιαστών*

Ελάττωση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και των οπιούχων

*Συναπτικοί υποδοχείς*

Ελάττωση των  $D_1$  και  $D_2$  υποδοχέων  
Ελάττωση των μωσκαρινικών υποδοχέων στο μετωπιαίο φλοιό (κυρίως  $M_1$ )  
Αύξηση μωσκαρινικών υποδοχέων στο θάλαμο (κυρίως  $M_2$ )  
Ελάττωση των 5HT<sub>2A</sub> υποδοχέων  
Καμία επίδραση στους 5HT<sub>1A</sub> υποδοχείς  
Ελάττωση των GABA υποδοχέων  
Ελάττωση των α- και β-αδρενεργικών υποδοχέων  
Ελάττωση των μ-υποδοχέων των οπιούχων

*Επαναπρόσληψη νευροδιαβιαστών*

Ελάττωση των προσυναπτικών μεταφορέων της ντοπαμίνης

*Ένζυμα μεταβολισμού νευροδιαβιαστών*

Αύξηση της δραστηριότητας της μονοαμινοοξειδάσης Β

*Μεταβολίτες νευροδιαβιαστών*

Ελάττωση του ομοβανιλλικού οξέος

μποιούσαν κλασικά αντιψυχωσικά ήταν μόνο 4–5%,<sup>22</sup> στους ηλικιωμένους (μέση ηλικία 65,5), που έλαβαν σχετικά μικρές ημερήσιες δόσεις νευροληπτικών, ανερχόταν σε 26,1%.<sup>23</sup> Η βασική υπόθεση για την ερμηνεία της όψιμης δυσκινησίας, αν και απλουστευμένη, αφορά την υπερευαισθησία των μετασυναπτικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό, λόγω της έκθεσής τους στα νευροληπτικά. Δεν αποκλείεται, πάντως, η συμμετοχή προσυναπτικών μηχανισμών της ντοπαμίνης –και πιθανόν και της νοραδρεναλίνης– στην ίδια ανατομική περιοχή, καθώς και διαταραχή των σχέσεων αυτών των μηχανισμών με άλλα ρυθμιστικά συστήματα, όπου χρησιμοποιείται το GABA και η ακετυλοχολίνη.<sup>24</sup> Όπως προαναφέρθηκε, όλα τα νευροδιαβιαστικά συστήματα που φαίνεται να συμμετέχουν στην ανάπτυξη της όψιμης δυσκινησίας δυσλειτουργούν στους ηλικιωμένους, καθιστώντας τους ευάλωτους σε αυτή την ανεπιθύμητη ενέργεια.

Επίσης, η ευαισθησία και η απάντηση του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων περιορίζονται με την αύξηση της ηλικίας, καθιστώντας τα ηλικιωμένα άτομα ευάλωτα στην ανάπτυξη ορθοστατικής υπότασης όταν λαμβάνουν φάρμακα όπως οι φαινοθειαζίνες.<sup>8</sup>

## 2.1. Η επίδραση των σωματικών νόσων στην φαρμακοδυναμική

Συγκεκριμένες εγκεφαλικές νόσοι στους ηλικιωμένους, όπως η νόσος Parkinson, η νόσος Alzheimer και η εγκεφαλική αγγειακή νόσος, μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω έκπτωση της νευρωνικής λειτουργίας, αυξάνοντας την ευαισθησία στα φάρμακα.<sup>3</sup> Ασθενείς με νόσο Alzheimer και εγκεφαλική αγγειακή νόσο είναι περισσότερο ευαίσθητοι στην κεντρική αντιχολινεργική δράση των φαρμάκων, ενώ αυτοί που πάσχουν από νόσο Parkinson, στον αποκλεισμό των ντοπαμινικών υποδοχέων.<sup>9</sup> Φάρμακα όπως τα χαμηλής ισχύος αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη) και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη ή γλαύκωμα, λόγω της περιφερικής αντιχολινεργικής τους δράσης, καθώς και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, λόγω της καρδιοτοξικότητάς τους.<sup>25</sup>

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΓΗΡΑΣ

Η φαρμακοκινητική, γενικά, αφορά στην απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων από τον οργανισμό.<sup>26</sup> Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στους ηλικιωμένους και η επίδρασή τους στην κινητική των φαρμάκων.<sup>3,8,27,28</sup>

Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι αλλαγές που επέρχονται στο γαστρεντερικό σύστημα με την πάροδο της ηλικίας προκαλούν σημαντική ελάττωση στην απορρόφηση των φαρμάκων.<sup>8,27</sup> Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί τριπλάσια αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της L-δοπα, λόγω της ελάττωσης των επιπέδων της δοπα-αποκαρβοξυλάσης στο τοίχωμα του στομάχου των ηλικιωμένων, με αποτέλεσμα να απαιτείται χαμηλότερη δόση έναρξης χορήγησης του φαρμάκου.<sup>29</sup>

Καθώς οι άνθρωποι γερνούν, η μυϊκή μάζα και το συνολικό ποσό ύδατος του σώματος ελαττώνονται κατά 15%, ενώ το ποσοστό του λίπους αυξάνεται από 18%, που είναι στους νεαρούς άνδρες, στο 36% στους ηλικιωμένους και από 36% στις νεαρές γυναίκες στο 48% στις ηλικιωμένες.<sup>21</sup> Ως αποτέλεσμα, ο όγκος κατανομής των λιπόφιλων φαρμάκων, όπως π.χ. των αντιψυχωσικών, των αντικαταθλιπτικών και των βενζοδιαζεπινών, είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους, καθυστερώντας την απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό και παρατείνοντας το χρόνο δράσης τους. Αντίθετα, τα υδρόφιλα φάρμακα, όπως το λίθιο, κατανομούνται σε μικρότερο όγκο,

με αποτέλεσμα να επιτυγχάνονται υψηλότερες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα και τους ιστούς.<sup>8,9,27,30</sup> Μια άλλη μεταβολή που παρατηρείται στους ηλικιωμένους αφορά τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σε ηλικιωμένες γυναίκες έχει βρεθεί αύξηση της α<sub>1</sub>-όξινης γλυκοπρωτεΐνης του πλάσματος, που έχει ως συνέπεια την ελάττωση του ελεύθερου ενεργού φαρμάκου στο πλάσμα και συνεπώς της φαρμακολογικής δράσης όσων φαρμάκων συνδέονται μαζί της, π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φλουοξετίνη, χλωροπρομαζίνη.<sup>28,31</sup> Η λευκωματίνη του πλάσματος ελαττώνεται, με αποτέλεσμα την αύξηση της ελεύθερης ενεργού ποσότητας στο πλάσμα, καθώς και της κατανομής των συνδεόμενων με αυτήν φαρμάκων, όπως συμβαίνει με τις βενζοδιαζεπίνες.<sup>9</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στην πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων στο πλάσμα δεν είναι κλινικά σημαντικές.<sup>32</sup>

Τα περισσότερα ψυχοφάρμακα μεταβολίζονται στο ήπαρ με τη δράση του συστήματος ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (τα σημαντικότερα είναι: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4).<sup>33</sup> Στους ηλικιωμένους, κυρίως λόγω της ελαττωμένης ηπατικής μάζας και ηπατικής αιματικής ροής, φάρμακα με υψηλές τιμές ηπατικής κάθαρσης (άνω του 50% της ηπατικής αιματικής ροής), όπως τα αντιψυχωσικά και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, παρουσιάζουν μείωση της ηπατικής κάθαρσης, με αποτέλεσμα επιμήκυνση του χρόνου ημίσειας ζωής τους και υψηλότερες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα.<sup>27,34</sup> Φάρμακα με χαμηλές τιμές ηπατικής κάθαρσης (<10% της ηπατικής αιματικής ροής), όπως οι βενζοδιαζεπίνες, παρουσιάζουν μόνο παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής.<sup>8,27,34</sup> Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 δεν επηρεάζονται ομοίωμα από την ηλικία. Η δραστηριότητα του CYP2D6 δεν μεταβάλλεται με την ηλικία.<sup>35</sup> Το CYP3A4 πιθανώς να εκπίπτει με την πρόοδο της ηλικίας,<sup>3</sup> υποχρεώνοντας σε χορήγηση χαμηλότερων δόσεων φαρμάκων, όπως η κουαπιπίνη, που κυρίως μεταβολίζονται δι' αυτού. Επίσης, το CYP1A2 φαίνεται να παρουσιάζει ελαττωμένη δραστηριότητα, αυξάνοντας τα επίπεδα στο πλάσμα φαρμάκων όπως η κλοζαπίνη και οι μεταβολίτες της.<sup>36</sup>

Φάρμακα που μεταβολίζονται με γλυκουρονική σύνδεση (λοραζεπάμ, οξαζεπάμ) και με αναγωγή του αζώτου (νιτραζεπάμ) δεν επηρεάζονται σημαντικά στους ηλικιωμένους.<sup>8,25,28,34</sup>

Η νεφρική λειτουργία στους ηλικιωμένους είναι μειωμένη κατά 35% συγκριτικά με τους νεότερους σε ηλικία.<sup>28</sup> Η ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, που παρατηρείται στους ηλικιωμένους, οδηγεί στην

**Πίνακας 2.** Φυσιολογικές αλλαγές σχετιζόμενες με το γήρας και η επίδρασή τους στην κινητικότητα των φαρμάκων.

Σύστημα	Αλλαγή	Συνέπειες
Γενικά	Ελάττωση - Της συνολικής μάζας του σώματος - Του ρυθμού του βασικού μεταβολισμού - Του ποσοστού ύδατος του σώματος  - Του ποσοστού λίπους του σώματος	Ελάττωση του όγκου κατανομής των υδρόφιλων φαρμάκων (π.χ. λίθιο) Αύξηση του όγκου κατανομής των λιπόφιλων φαρμάκων
Κυκλοφορικό	Ελάττωση του κατά λεπτό όγκου αίματος Μεταβολή της σχετικής αιμάτωσης των ιστών Ελάττωση της λευκωματίνης του ορού  Αύξηση της $\alpha_1$ -όξινης γλυκοπρωτεΐνης, κυρίως μεταξύ των γυναικών	Αύξηση της ελεύθερης ενεργού ποσότητας όσων φαρμάκων συνδέονται με λευκωματίνη στο πλάσμα και αύξηση φαρμακολογικής δράσης τους (π.χ. βενζοδιαζεπίνες)  Ελάττωση του ελεύθερου ενεργού φαρμάκου στο πλάσμα και της φαρμακολογικής δράσης όσων φαρμάκων συνδέονται με την $\alpha_1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη (π.χ. τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φλουοξετίνη, κλωπρομαζίνη)
Γαστρεντερικό	Ελάττωση - Της παραγωγής γαστρικού οξέος - Του ρυθμού γαστρικής κένωσης - Της κινητικότητας του εντέρου - Της αιματικής ροής του εντέρου - Της επιφάνειας απορρόφησης	Δεν παρατηρείται κλινικά σημαντική ελάττωση της απορρόφησης των φαρμάκων
Ήπαρ	Ελάττωση - Της ηπατικής αιματικής ροής - Της μάζας του ήπατος	Ελάττωση του μεταβολισμού των φαρμάκων
Νεφροί	Ελάττωση - Του ρυθμού σπειραματικής διήθησης - Της σωληναριακής λειτουργίας - Της νεφρικής αιματικής ροής	Ελάττωση της κάθαρσης φαρμάκων που αποβάλλονται αμετάβλητα από τους νεφρούς (π.χ. λίθιο, γκαμπαπεντίνη) και των υδατοδιαλυτών ενεργών μεταβολιτών (π.χ. 2-υδροξυδεσιπραμίνη)

ελάττωση της κάθαρσης των ψυχοφαρμάκων εκείνων που αποβάλλονται αμετάβλητα από τους νεφρούς, όπως π.χ. το λίθιο και η γκαμπαπεντίνη.<sup>9,27,37</sup> Επίσης, η έκπτωση αυτή της νεφρικής λειτουργίας επηρεάζει και τους υδατοδιαλυτούς ενεργούς μεταβολίτες που παράγονται στο ήπαρ, π.χ. τη 2-υδροξυδεσιπραμίνη, που αποτελεί τον κύριο μεταβολίτη της δεσιπραμίνης.<sup>38</sup>

### 3.1. Η επίδραση των σωματικών νόσων στη φαρμακοκινητική

Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης στις αναπτυσσόμενες χώρες έχει ως αποτέλεσμα, συχνά, τα άτομα άνω των 65 ετών να πάσχουν από ένα ή περισσότερα χρόνια σωματικά νοσήματα.<sup>39</sup> Έτσι, το 78% των ηλικιωμένων έχει τουλάχιστον μία χρονία νόσο και το 30% τρεις ή περισσότερες.<sup>40</sup> Η έκταση των σχετιζόμενων με την ηλικία φυσιολογικών αλλαγών επηρεάζεται από την ύπαρξη νόσων, με αποτέλεσμα σημαντική τροποποίηση της φαρμακοκινητικής.<sup>27</sup>

Η απορρόφηση μπορεί να ελαττωθεί λόγω εκτομής στομάχου ή λεπτού εντέρου, καθώς και λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>9</sup> Οι φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. λοιμώξεις, ρευματικές παθήσεις), ο καρκίνος και τα σοβαρά εγκαύματα αυξάνουν την  $\alpha_1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη.<sup>41,42</sup> Η λευκωματίνη του πλάσματος και η  $\alpha_1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη ελαττώνονται από καταστάσεις όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η ηπατική κίρρωση και η κακή θρέψη, με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας του ελεύθερου και φαρμακολογικώς δραστικού κλάσματος.<sup>9,34,42</sup> Ελάττωση του μεταβολισμού μπορεί να προκληθεί από τη μείωση της ηπατικής αιματικής ροής συνεπεία υπότασης ή καρδιακής ανεπάρκειας.<sup>30</sup> Ηπατικές νόσοι επηρεάζουν τη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων.<sup>43</sup> Τέλος, η νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η αρτηριοσκλήρυνση ελαττώνουν τη νεφρική κάθαρση φαρμάκων που αποβάλλονται αμετάβλητα στα ούρα, όπως το λίθιο και η γκαμπαπεντίνη,<sup>9,37</sup> καθώς και των υδατοδιαλυτών ενεργών μεταβολιτών που παράγονται στο ήπαρ, όπως η 2-υδροξυδεσιπραμίνη.<sup>38</sup>

#### 4. Η ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Τα άτομα άνω των 60 ετών, αποτελώντας το 10% του συνολικού πληθυσμού, λαμβάνουν το 30% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και το 40% των φαρμάκων που λαμβάνονται με πρωτοβουλία του ασθενούς.<sup>40</sup> Συνεπώς, η πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (πολυφαρμακία) είναι πολύ συχνή στους ηλικιωμένους.<sup>28,44</sup> Οι κύριες συνέπειες της πολυφαρμακίας είναι η αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και η μη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή.<sup>45</sup> Έχει βρεθεί ότι το παραλήρημα που σχετιζόταν με κατάχρηση ή αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι μια από τις κύριες αιτίες παραπομπής σε μη ψυχιατρικό νοσοκομείο ασθενών που διαβιούσαν στην κοινότητα.<sup>46</sup>

Η συγχορήγηση ψυχοτρόπων φαρμάκων με άλλα φάρμακα μπορεί να οδηγήσει, μέσω των μεταξύ τους φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, σε μεταβολή των συγκεντρώσεων ενός ή περισσότερων από αυτά. Κάποια φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν σε ένα συγχορηγούμενο φάρμακο:

- Ελάττωση ή καθυστέρηση στην απορρόφησή του (π.χ. τα αντιόξινα)<sup>1</sup>
- Ελάττωση του ηπατικού μεταβολισμού του (π.χ. οι β-αναστολείς λόγω μείωσης της αιματικής ροής, η ερυθρομυκίνη και η κετοκοναζόλη λόγω αναστολής του ενζύμου CYP3A4, η φλουοξετίνη λόγω αναστολής του ενζύμου CYP2D6, η σιμετιδίνη λόγω μείωσης του ηπατικού μεταβολισμού κ.ά.) ή αύξηση του ηπατικού μεταβολισμού του (π.χ. η καρβαμαζεπίνη λόγω επαγωγής των ηπατικών ενζύμων)<sup>30,47</sup>
- Απομάκρυνσή του από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (φάρμακα με υψηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η φλουοξετίνη, η φλουβοξαμίνη, η σεριτραλίνη, η διγοξιλίνη κ.ά.)<sup>47</sup>
- Ελάττωση της νεφρικής αποβολής του (π.χ. αντιδιουρητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη).<sup>45,47</sup>

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να υπάρχουν και σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο κίνδυνος αθροιστικής αντιχολινεργικής δράσης σε ηλικιωμένους που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή. Τα μισά από τα συχνότερα συνταγογραφούμενα φάρμακα σε ηλικιωμένους (αντικαταθλιπτικά, αντιπαρκινσονικά, αντιισταμινικά, νευροληπτικά κ.ά.)

εμφανίζουν κάποιου βαθμού αντιχολινεργική δράση.<sup>39</sup> Είναι προφανές ότι ο κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης αυξάνει όταν συνδυάζονται φάρμακα που προκαλούν τη συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια.<sup>48</sup>

#### 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καθώς φαίνεται αναπόφευκτη η χορήγηση φαρμάκων σε ηλικιωμένους ψυχιατρικούς ασθενείς, που συχνά πάσχουν από πολλαπλά νοσήματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να εφαρμόζει, κατά τη συνταγογράφησή τους, κάποιες βασικές αρχές, με σκοπό τον περιορισμό του κινδύνου που αυτά μπορεί να ενέχουν:

- Προσδιορισμός του επιθυμητού στόχου ολοκλήρωσης της φαρμακευτικής αγωγής. Αυτό απαιτεί έμφαση στη διάγνωση και στην επικοινωνία με τον ασθενή και τους φροντιστές του
- Η δόση έναρξης της αγωγής να είναι χαμηλή, η αύξηση να γίνεται ιδιαίτερα αργά και κάθε φορά να προστίθενται μικρές ποσότητες του φαρμάκου
- Ερμηνεία των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων και απλές συμβουλές για τον περιορισμό των κινδύνων από αυτές, π.χ. οι πτώσεις συνεπεία ορθοστατικής υπότασης μπορούν να αποφευχθούν, αν ο ασθενής λάβει συμβουλές να σηκώνεται αργά, να λαμβάνει επαρκείς ποσότητες υγρών, να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός το πρωί κ.ά.
- Ενημέρωση και εκπαίδευση των φροντιστών στην αναγνώριση συμπτωμάτων και σημείων οφειλόμενων τόσο στη νόσο όσο και στα φάρμακα
- Καταγραφή των λόγων που οδήγησαν στην αλλαγή της δόσης ή του φαρμάκου
- Παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα, όπου αυτό είναι δυνατό
- Προσπάθεια μείωσης και απλοποίησης της φαρμακευτικής αγωγής. Ιδανικά, δεν θα πρέπει να χορηγούνται περισσότερα από 2-3 διαφορετικά φάρμακα, σε μία ή το πολύ δύο δόσεις, κατά προτίμηση μαζί με τα γεύματα
- Να εξασφαλιστεί ότι τυχόν γνωσιακά (π.χ. προβλήματα μνήμης), αισθητηριακά (π.χ. διαταραχή της όρασης) ή κινητικά ελλείμματα των ασθενών ή των φροντιστών τους δεν παρεμποδίζουν τη σωστή λήψη της αγωγής.<sup>28</sup>

## ABSTRACT

**Pharmacodynamic and pharmacokinetic implications in the treatment of the elderly with psychiatric drugs**

V. BOZIKAS, A. KARAVATOS

*1st Department of Psychiatry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2002, 19(6):626-632*

Physiological changes associated with aging can have a powerful effect on both the pharmacodynamic and the pharmacokinetic properties of prescribed drugs, including psychiatric drugs. Elderly patients are more sensitive to both the therapeutic and the toxic effects of drug regimens. Regarding the pharmacodynamic changes, there is substantial evidence indicating that the function of various neurotransmitter systems is altered by the aging process. Increase in body fat with a simultaneous decrease in total body water, decrement in liver mass and blood flow, as well as reduction of glomerular filtration, tubular function, and renal blood flow result in significant pharmacokinetic modifications. Chronic diseases, which are common in the elderly, further modify pharmacodynamic and pharmacokinetic effects, increasing the incidence and severity of adverse drug effects. Finally, polypharmacy, which is widespread among the elderly, is a very important problem when treating older people. Pharmacokinetic drug interactions can alter the body concentrations of one or more of them. There may also be drug interactions on a pharmacodynamic level. Prescribing drugs to elderly patients, who may be suffering from multiple diseases and taking other drugs, is often unavoidable. Physicians therefore, must employ specific principles to limit the potential dangers in such cases.

**Key words:** Elderly, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic, Psychopharmacology

### Βιβλιογραφία

- DEVANE CL. Principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of psychopharmacology*. 2nd ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1998:155-169
- KAPLAN H, SADOCK B (eds). *General principles of psychopharmacology. Pocket handbook of psychiatric drug treatment*. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996
- SALXMAN C, SATLIN A, BURROWS AB. Geriatric psychopharmacology. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of psychopharmacology*. 2nd ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1998:961-977
- COLT HG, SHAPIRO AP. Drug-induced illness as a cause for admission to a community hospital. *J Am Geriatr Soc* 1989, 37:323-326
- SCHMIDT G, GROHMANN R, STRAUSS A, SPIESS-KIEFER D, LINDMEIER D, MULLER-OERLINGHAUSEN B. Epidemiology of toxic delirium due to psychotropic drugs in psychiatric hospitals. *Compr Psychiatry* 1987, 28:242-249
- MELTZER CC. Neuropharmacology and receptor studies in the elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999, 12:137-149
- BAN TA. Psychopharmacology and successful cerebral aging. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1995, 19:1-9
- HAMMERLEIN A, DERENDORF H, LOWENTHAL DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998, 35:49-64
- YOUNG RC, MEYERS BS. Psychopharmacology. In: Sadavoy J, Lazarus LW, Jarvik LF (eds) *Comprehensive review of geriatric psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1991:435-467
- DEKOSKY ST, SCHEFF SW, MARKESBERY WR. Laminar organization of cholinergic circuits in human frontal cortex in Alzheimer's disease and aging. *Neurology* 1985, 35:1425-1431
- COHEN BM, RENSCHAW PF, STOLL AL, WURTMAN RJ, YURGELUNTODD D, BABB SM. Decreased brain choline uptake in older adults. An *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy study. *JAMA* 1995, 274:902-907
- WANG Y, CHAN GL, DOBKO T, MAK E, SCHULZER M, HUSER JM ET AL. Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: a PET study. *Synapse* 1998, 30:56-61
- VOLKOV ND, WANG G-J, FOWLER JS, LOGAN J, GATLEY SJ, MACGREGOR RR ET AL. Measuring age-related changes in DA D2 receptors with [<sup>11</sup>C]raclopride and with [<sup>18</sup>F]N-methylspiroperidol. *Psychiatry Res* 1996, 67:11-16
- VAN DYCK CH, SEIBYL JP, MALISON RT, LARUELLE M, WALLACE E, ZOGHBI SS ET AL. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CITSPECT. *J Nucl Med* 1995, 36:1175-1181
- VOLKOV ND, DING Y-S, FOWLER JS, WANG G-J, LOGAN J, GATLEY SJ ET AL. Dopamine transporters decrease with age in healthy subjects. *J Nucl Med* 1996, 37:554-558
- VOLKOV ND, GUR RC, WANG G-J, FOWLER JS, MOBERG PJ, DING Y-S ET AL. Association between decline in the brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 1998, 155:344-349
- LIEBERMAN JA, MAILMAN R. Decline of dopamine: effects of age and acute neuroleptic challenge. *Am J Psychiatry* 1998, 155:319-323

18. VOLKOV ND, LOGAN J, FOWLER JS, WANG GJ, GUR RC, WONG C ET AL. Association between age-related decline in the brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism. *Am J Psychiatry* 2000, 157:75–80
19. BACKMAN L, GINOVART N, DIXON RA, WAHLIN TB, WAHLIN A, HALLDIN C ET AL. Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *Am J Psychiatry* 2000, 157:635–637
20. MELTZER CC, SMITH G, PRICE JC, REYNOLDS CF, MATHIS CA, GREER P ET AL. Reduced binding of [18F]altanserin to serotonin type 2A receptors in aging: persistence of effect after partial volume correction. *Brain Res* 1998, 813:167–171
21. KOMPOLITIK, GOETZ CG. Neuropharmacology in the elderly. *Neurol Clin* 1998, 16:599–610
22. KANE JM, WOERNER M, LIEBERMAN J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence and risk factors. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 8(Suppl 4):52S–56S
23. JESTE DV, CALIGIURI MP, PAULSEN JS, HEATON RK, LACRO JP, HARRIS MJ ET AL. Risk of tardive dyskinesia in older patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995, 52:756–765
24. OWENS CUNNINGHAM DG. *A guide to the extrapyramidal side-effects of antipsychotic drugs*. Cambridge University Press, Cambridge, 1999
25. HYMAN SE, ARANA GW, ROSENBAUM JF (eds). *Handbook of psychiatric drug therapy*. 3rd ed. Little, Brown and Co, Boston, 1995
26. STAHL SM. *Essential psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge University Press, New York, 2000
27. CROME P, FLANAGAN RJ. Pharmacokinetic studies in elderly people: are they necessary? *Clin Pharmacokinet* 1994, 26:243–247
28. WOOD P. Psychopharmacology in the elderly. In: Jacoby R, Openheimer C (eds) *Psychiatry in the elderly*. 2nd ed. Oxford University Press, New York, 1997:193–216
29. EVANS MA, TRIGGS EJ, BROE GA, SAINES N. Systemic availability of orally administered L-dopa in the elderly parkinsonian patient. *Eur J Clin Pharmacol* 1980, 17:215–221
30. SHULMAN RW, OZDEMIR V. Psychotropic medications and cytochrome P450 2D6: Pharmacokinetic consideration in the elderly. *Can J Psychiatry* 1997, 42(Suppl 1):4S–9S
31. YOUNG RC, PATEL A, MEYERS BS, KAKUMA T, ALEXOPOULOS GS. Alpha1-acid glycoprotein, age, and sex in mood disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999, 7:331–334
32. GRANDISON MK, BOUDINOT FD. Age-related changes in protein binding of drugs. Implications for therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38:271–290
33. GUENGERICH FP. Human cytochrome P-450 enzymes. *Life Sci* 1992, 50:1471–1478
34. ΑΛΕΒΙΖΟΣ Β. Προβλήματα που συνδέονται με τη χορήγηση ψυχοφαρμάκων στους ηλικιωμένους. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ, Κονταξάκης ΒΠ (Επ. έκδ.) *Η τρίτη ηλικία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2000:223–235
35. POLLOCK BG, PEREL JM, ALTIERI LP, KIRSHNER M, FASICZKA AL, HOUCK PR ET AL. Debrisoquine hydroxylation phenotyping in geriatric psychopharmacology. *Psychopharmacol Bull* 1992, 28:163–168
36. LANE H-Y, CHANG Y-C, CHANG W-H, LIN S-K, TSENG Y-T, JANN MW. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: analyzed by critical statistics. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:36–40
37. BOYD RA, TURCK D, ABEL RB, SEDMAN AJ, BOCKBRADER HN. Effects of age and gender on single-dose pharmacokinetics of gabapentin. *Epilepsia* 1999, 40:474–479
38. KITANAKA I, ROSS RJ, CUTLER NR, ZAVADIL AP, POTTER WZ. Altered hydroxydesipramine concentrations in elderly depressed patients. *Clin Pharmacol Ther* 1982, 31:51–55
39. ΣΤΑΜΟΥΛΗ ΣΣ, ΚΟΝΤΑΞΑΚΗΣ ΒΠ, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ ΓΝ. Ψυχοπαθολογικές εκδηλώσεις σε ηλικιωμένους με σωματικές παθήσεις. Στο: Χριστοδούλου ΓΝ, Κονταξάκης ΒΠ (Επ. έκδ.) *Η τρίτη ηλικία*. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα, 2000:155–166
40. TAMBLYN R. Medication use in seniors: challenges and solutions. *Therapie* 1996, 51:269–282
41. HOLLADAY JW, DEWEY MJ, YOO SD. Pharmacokinetics and antidepressant activity of fluoxetine in transgenic mice with elevated serum alpha-1-acid glycoprotein levels. *Drug Metab Dispos* 1998, 26:20–24
42. LU AYH. Drug-metabolism research challenges in the new millennium: individual variability in drug therapy and drug safety. *Drug Metab Dispos* 1998, 26:1217–1222
43. ADEDOYIN A, ARNS PA, RICHARDS WO, WILKINSON GR, BRANCH RA. Selective effect of liver disease on the activities of specific metabolizing enzymes: investigation of cytochromes P450 2C19 and 2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1998, 64:8–17
44. CLAESON S, MORRISON A, WERTHEIMER AI, BERGER ML. Compliance with prescribed drugs: challenges for elderly population. *Pharm World Sci* 1999, 21:256–259
45. HAY L, GROSSBERG GT. Polypharmacy in the elderly: clinical implications. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998, 1(Suppl 1):15S–19S
46. DE MENDONCA LIMA CA, BAUMANN P, SIMEONE I, CARMUS V. Drug-related problems in a geriatric psychiatric psychiatry day hospital. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997, 7(Suppl):S285–S286
47. STOUDEMIRE A, MORAN MG. Psychopharmacology in the medically ill patients. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds) *Textbook of psychopharmacology*. 2nd ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, 1998:931–959
48. MAIXMER SM, MELLOW AM, TANDOM R. The efficacy, safety, and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999, 60(Suppl 8):29–41

Corresponding author:

V. Bozikas, 19 Iatrou Magou Street,  
GR-58100 Giannitsa, Greece