

ผู้สูงอายุกับการใช้ยา

โสภิต ธรรมอารี*

Tham-aree S. Aging and drug utilization, Chula Med J 1986 Mar; 30 (3) : 271-282

The proportion of the elderly in the population is increasing. The problems of the geriatric patients are quite different from younger patients. Geriatric therapy remains complicated, potentially dangerous and inadequately understood. Polypharmacy is traditionally roundly condemned, but appears to be widely practiced in geriatric medicine. The most commonly prescribed drugs are psychotropics, diuretics and antipyretics. The adverse drug responses in this age group are attributable to drug interactions during multiple drug regimens. Still many of the possible adverse reactions are unrecognized, thus the risk of drug therapy in the elderly is real.

Advanced age is associated with various physiologic changes that can alter the pharmacodynamic and pharmacokinetic of drugs. There is some evidence of an age-related decline in the number and/or affinity of drug receptors but other observations indicated enhancement or sensitivity to drugs by the elderly. The data concerning age-related changes in drug pharmacodynamics are somewhat controversial. There are clinical evidences for an age-dependent decline in drug disposition which involves absorption, distribution, metabolism, and excretion. Total drug clearance is the most important index of disposition.

It may, therefore, be appropriate for physicians caring for the elderly to defer the use of some new drugs until such times as new data on geriatric patients are published and more clinical experience documented.

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความเจริญก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งเกิดควบคู่ไปกับความเจริญก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแขนงอื่น ๆ มีผลให้ประชากรโลกมีอายุยืนยาวมากขึ้นอย่างเช่นอายุขัยของคนไทย เมื่อปี พ.ศ. 2480 มีเพียง 35 ปี ได้เพิ่มเป็น 53 ปีใน พ.ศ. 2501⁽¹⁾ และเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนปัจจุบัน ค่าเฉลี่ยอายุขัยของคนไทยในปี พ.ศ. 2523-2528 สูงถึง 63 ปี และคาดหมายว่าในปี พ.ศ. 2543-2548 คนไทยจะมีอายุขัยประมาณ 66 ปี^(2,3) แนวโน้มเช่นนี้คล้ายกับประเทศอื่น ๆ เช่นประชากรอเมริกันมีอายุขัยเฉลี่ย 47.7 ปี เมื่อ พ.ศ. 2443 เพิ่มขึ้นเป็น 73.4 ปีใน พ.ศ. 2521⁽⁴⁾

จำนวนผู้สูงอายุ (คนชรา) ถ้าใช้อายุเป็นเกณฑ์ ในประเทศไทยผู้มีอายุเกิน 60 ปีเมื่อ พ.ศ. 2513 มี 4.9% ของประชากร 34.4 ล้านคน ได้เพิ่มเป็น 5.5% ในปี พ.ศ. 2523 ซึ่งมีประชากร 44.8 ล้านคน คิดเป็นอัตราเพิ่มถึง 45.5% ของปี 2513 ในขณะที่ประชากรทั้งหมดเพิ่ม 30.3%^(2,3) ตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่าคนสูงอายุนับวันจะเพิ่มมากขึ้น ๆ ในสหรัฐอเมริกาถืออายุ 65 ปี เป็นเกณฑ์ได้คาดหมายว่าคนอเมริกันที่อายุเกิน 65 ปี จะเพิ่มจาก 11.3% ของประชากรทั้งหมดในปี พ.ศ. 2523 เป็น 12.2% ของประชากรทั้งหมดในปี 2543⁽⁵⁾ ปัญหาเช่นนี้เกิดขึ้นทั่วโลกคล้ายคลึงกัน⁽⁶⁾

Table 1 To compare the Thai populations in the years 1970 and 1980 at ages 0-9 and over 60.

age (year)	1970		1980		increasing rate in 10 years
	population	%	population	%	%
Whole	34,397,374	100	44,824,540	100	30.32
country					
ทั้งประเทศ					
0-4	5,659,170	16.45	5,425,846	12.10	- 4.12
5-9	5,284,891	15.36	5,835,378	13.02	10.42
60-64	625,024	1.82	853,856	1.90	36.61
65-69	451,858	1.31	630,086	1.41	39.44
70					
or more	604,142	1.76	961,338	2.14	59.12

เมื่อจำนวนผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นเป็นอัตราส่วนก้าวหน้าเช่นนี้ การดูแลให้การรักษาผู้สูงอายุนับว่าเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญไม่ใช่น้อยเพราะกลุ่มผู้สูงอายุจะมีปัญหาเรื่องการดูแลสุขภาพอนามัยเป็นลักษณะเฉพาะแตกต่างจากกลุ่มอายุอื่น ๆ และนับว่าเป็นปัญหาสำคัญของการแพทย์ด้วย ในประเทศไทยยังไม่มีผู้ใดได้รวบรวมสถิติไว้ว่าผู้ป่วยสูงอายุคิด

เป็นกี่เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยทั้งประเทศและคิดเป็นมูลค่าการรักษาเท่าไร แต่ในสหรัฐอเมริกาปรากฏว่ากลุ่มผู้สูงอายุเป็นพวกที่ได้รับการรักษามากที่สุดถึง 25% ของยาทั้งหมดที่มีการสั่งจ่ายให้ผู้ป่วย คิดเป็นมูลค่ากว่า 15 ล้านดอลลาร์หรือยี่สิบห้าพันล้านดอลลาร์ต่อปี⁽⁷⁾

ความสนใจเกี่ยวกับผู้สูงอายุในด้านการแพทย์ในระยะแรก ๆ ส่วนมากจะค้นคว้าหาสาเหตุและ

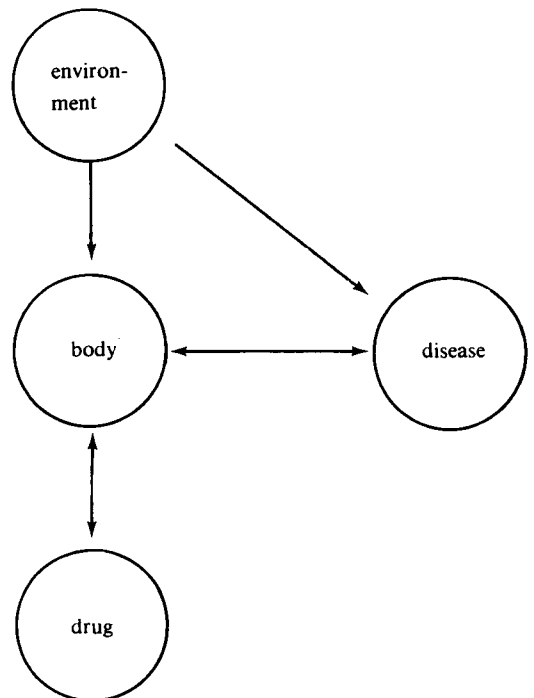
การป้องกันการชรา ส่วนด้านโรคภัยในคนสูงอายุ และการรักษา ยังสนใจกันน้อย จนหลังสงครามโลกครั้งที่ 2 ความสนใจในวิชาอายุรศาสตร์วัยชรา (geriatric medicine) เพิ่มมากขึ้นจนปัจจุบันสาขาวิชานี้ นับว่ามีความสำคัญเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ เพราะจำนวนคนสูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ปัญหาเกี่ยวกับโรคภัยไข้เจ็บและการรักษาผู้ป่วยสูงอายุมีมากมายและมีความยากกว่าปกติ เพราะปัญหาสุขภาพและการเจ็บป่วยมีความแตกต่างจากผู้ป่วยวัยอื่น ๆ ด้วยเหตุผลที่ว่า การเจ็บป่วยจะมีลักษณะที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการของความชราซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงตามธรรมชาติไปในทางเสื่อมลง การเปลี่ยนแปลงเริ่มเกิดขึ้นตั้งแต่เข้าสู่วัยฉกรรจ์ที่ละเล็กละน้อยแบบค่อยเป็นค่อยไป หลายอย่างอาจไม่แสดงออกถึงการเปลี่ยนแปลง จนกว่าจะถึงวัยสูงพอ การเปลี่ยนแปลงนั้นเกิดขึ้นทั้งโครงสร้างและหน้าที่การทำงานของเซลล์ เนื้อเยื่ออวัยวะและระบบต่าง ๆ ผิดปกติไปหรือมีความเปลี่ยนแปลงทั้งทางกายวิภาคและสรีรวิทยา⁽⁸⁾ การเกิดโรคบางอย่างในคนสูงอายุจะแตกต่างกับคนในวัยอื่นและบางโรคก็เป็นลักษณะเฉพาะของคนสูงอายุ⁽⁹⁾ ปัญหาสุขภาพเกิดได้ทุกระบบของร่างกายที่พบเสมอ ๆ ตามตารางที่ 2

ปัญหาพื้นฐานของการใช้ยาในผู้สูงอายุ นอกเหนือจากต้องมีความเข้าใจเกี่ยวกับการเกิดโรคในผู้สูงอายุอย่างถ่องแท้แล้ว ต้องเข้าใจถึงสภาพร่างกายของผู้ป่วยตลอดจนสิ่งแวดล้อมของผู้ป่วย และที่สำคัญที่สุดคือรู้จักยาที่จะนำมาใช้ให้ผู้สูงอายุเป็นอย่างดี เพราะมีความสัมพันธ์กัน

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ มักต้องใช้เวลาเป็นเวลานาน พบเสมอ ๆ ว่ายาที่นำมาใช้ในท้องตลาดเป็นระยะเวลาหนึ่งแล้วปรากฏว่าได้ผลตรงข้ามกับผลที่ได้ในคลินิคัล ไทรอัล

Table 2 Age related health problems.

- Cardiovascular disorders
 - Arteriosclerosis
 - Hypertension
 - Painless myocardial infarction
 - Silent pulmonary embolism
- Metabolic disorders
 - Diabetes
 - Osteoporosis
 - Gout
- Joint diseases
 - Osteoarthritis
 - Rheumatoid arthritis
- Cancer
- Cataracts
- Isolation (depression)
- Insomnia
- Immune deficiency
- Infection



เพราะในการทำคลินิคัล ไทรอัลนั้น จะทดสอบกับคนสุขภาพดี อายุน้อยส่วนมากเป็นผู้ชายมากกว่า ผู้หญิงและทดลองประมาณ 3 เดือนก่อนปล่อยออกมาใช้ แต่การรักษาผู้ป่วยสูงอายุอาจต้องใช้ยา 10-20 ปี เพื่อรักษาโรคเรื้อรัง ข้อมูลเกี่ยวกับยาภายหลังทำคลินิคัล ไทรอัล จะไม่สามารถบอกได้ว่าสภาวะของโรคและของร่างกายที่ผิดปกติก็มีผลรบกวนการออกฤทธิ์ของยาเช่นระบบภูมิคุ้มกันที่ลดลง ภาวะวิตกกังวลและสรีรวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปของอวัยวะต่าง ๆ โรคที่มักเกิดร่วมในคนสูงอายุ การทดสอบยาใหม่ ๆ ในโรคระบบทางเดินปัสสาวะอักเสบก็อาจไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของกระเพาะปัสสาวะหรือไตบกพร่อง ยาที่ใช้อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค ซึ่งไม่พบในการทำคลินิคัล ไทรอัล เช่นเอสโตรเจนกับมะเร็งของมดลูก คลอแรมเฟนิคอลกับโรคโลหิตจาง อพลาสติก (aplastic anemia) และยาหลายชนิดทำให้เกิดอาการข้างเคียงทางจิตประสาทในผู้สูงอายุมากกว่าปกติ เช่น กระวนกระวาย สับสน ซึมเศร้า นอนไม่หลับ⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ปัญหาความแตกต่างทางพันธุกรรมก็ไม่รวมอยู่ในการเลือกอาสาสมัครที่จะทดสอบยา ข้อมูลต่าง ๆ เหล่านี้จะถูกรายงานก็ต่อเมื่อยาถูกนำมาใช้แล้วเป็นระยะเวลาพอสมควร การพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุไม่ควรนำยาที่เพิ่งออกสู่ตลาดมาใช้จนกว่าจะมีข้อมูลประสิทธิผลการใช้ยาในกลุ่มประชากรสูงอายุ ซึ่งอาจจะใช้ในขนาดที่ต่างกับขนาดปกติก็ได้ เช่นยาเพ็นท็อกซิฟิลลีน (pentoxifylline) จัดเป็นสารฮีโม รีโอโลจิก (hemorrhheologic agent) ใช้ลดความข้นของเลือดและช่วยการไหลเวียนของเลือดผ่านหลอดเลือดแดงขนาดเล็กได้ดีขึ้นถึงแม้มีข้อมูลว่าปลอดภัยและมีประสิทธิภาพการรักษาดี แต่ FDA ก็แนะนำว่าควรรอให้มีข้อมูลใหม่ ๆ เกี่ยวกับการใช้ภายหลังออก

สู่ตลาดโดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ

จากการศึกษาอย่างกว้างขวางในสหรัฐอเมริกา^(12,13,14) เกี่ยวกับยาที่มักสั่งจ่ายให้ผู้ป่วยสูงอายุ พบว่า 92% ของผู้สูงอายุทั้งหมดจะได้รับการรักษาด้วยยาโดยหนึ่งได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotropic), ยาขับปัสสาวะ, ยาแก้ปวดลดไข้ จำนวนใบสั่งยาและขนาดของใบสั่งยาก็กเพิ่มขึ้นด้วยทุก ๆ ปี โดยเฉพาะใบสั่งยาสำหรับโรคเรื้อรัง เช่น ข้ออักเสบ (arthritis) และโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ใบสั่งยาสำหรับโรคเรื้อรังมีถึง 90% ของใบสั่งยาทั้งหมด สำหรับประเทศไทยยังไม่มีผู้ใดรวบรวมตัวเลขเหล่านี้ไว้ แต่จากการศึกษาทั่วโลก⁽¹⁵⁾ มีรายงานว่ายาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychoactive drugs) ใช้มากและบ่อยที่สุด ซึ่งยากลุ่มนี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างมาก ปี พ.ศ. 2519 (1976) ยาถ่ายเคยเป็นยาอันดับหนึ่งที่ใช้มากที่สุด ตามด้วยยาแก้ปวด (analgesics), ยากล่อมประสาท (tranquilizers) และยาขับปัสสาวะ แต่ในปี พ.ศ. 2523 (1980) ยา 6 อันดับแรกที่ใช้ในสถานพยาบาลคนสูงอายุคือ ยาออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (psychotropics), ยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด, ยาระบาย (laxatives), ยาแก้ปวด, วิตามินและยาขับปัสสาวะ

อันตรายจากการใช้ยาในคนสูงอายุพบได้มากและบ่อย ๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาหลาย ๆ ชนิดร่วมกัน⁽¹⁶⁾ แพทย์ต้องตั้งข้อสงสัยไว้มาก ๆ เพื่อลดอันตรายของการใช้ยา และต้องระวังเป็นพิเศษถ้าจะใช้ยาที่มีความเสี่ยงต่ออันตรายสูงเช่นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ตามตารางที่ 3

ผู้ป่วยสูงอายุมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดอันตรายจากยามากกว่าปกติเพราะมีพยาธิสภาพของโรคหลายโรคพร้อมกัน มีโรคที่เป็น ๆ หาย ๆ ประจำ

Table 3 Drug with narrow therapeutic index.

Anticoagulants	Cytotoxic drugs
Anticonvulsants	Digitalis glycosides
Antidepressants	Hypoglycemic agents (oral)
Antihypertensives	Levodopa
Antipsychotics	Lithium

และขณะที่ใช้ยารักษาโรคหนึ่งก็อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาเกิดขึ้นอีก โดยเฉพาะผู้ป่วยสูงอายุที่มีการทำงานของไตบกพร่องหรือผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นมะเร็ง นอกจากนี้ผู้ป่วยสูงอายุมีโอกาสตอบสนองต่อยามากกว่าปกติ และมีความไวต่อการแพ้ยามากขึ้นถ้าเคยมีประวัติแพ้ยาอยู่ด้วยแล้วจะยิ่งเกิดการแพ้ยาได้ง่ายขึ้น

อาการที่ไม่พึงประสงค์ของยาที่เกิดในผู้ป่วยสูงอายุอาจเกิดได้ทันทีเมื่อเริ่มใช้ยาเช่นยาไตรไซคลิก (tricyclics) ในไนโตรกลีเซอริน (nitroglycerin) หรืออาจเกิดเมื่อใช้ยาไปนานแล้วหรือหยุดยาไปแล้วก็ได้เช่น อาการ ทาดีฟ ดิสไคเนีย (tardive dyskinesia) อาจเกิดเมื่อใช้ยาร่วมกันและหลังให้ยาแล้วถึง 10 ชั่วโมง เช่นเบนโซไดอะซีพิน และแอลกอฮอล์ (benzodiazepine + alcohol) อาการไม่พึงประสงค์ของยามักเกิดสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับ (dose-related) เช่นยารับประทานรักษาเบาหวาน (oral hypoglycemics) มีพิษของยาอีกมากมายที่กว่าจะรู้ก็ใช้เวลานาน เช่น ทิโมลอล (timolol) บางครั้งแพทย์ไม่คาดว่าจะเป็นไปได้เช่นการให้ยาต้านโคลีนเอสเตอเรส (anticholinesterase) หยอดตาข้างละ 2 หยด วันละ 2 ครั้ง เพื่อรักษาต้อหิน (glaucoma) ปรากฏว่ายาถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตเกิดเหงื่อออกมาก (hyperhydrosis), กล้ามเนื้ออ่อนแรง (muscle weakness) อ่อนเพลีย (fatigue) และท้องเดิน (diarrhea)⁽¹⁷⁾ อาการที่มักพบในผู้สูง

อายุและเกี่ยวข้องกับยาที่ได้รับแต่ทำให้สับสนกับสาเหตุอื่น ๆ ได้เช่น ยาทิโมลอล (timolol) ทำให้ผู้สูงอายุเกิดสับสนไม่สามารถพูดและเขียนเกิดภาพหลอนได้ แต่อาการสับสน (confusion) ในผู้สูงอายุนี้อาจเกิดจากสาเหตุอื่น เช่น สมองถูกทำลาย (brain damage) เลือดไปเลี้ยงสมองน้อยลง ไปแต่ส-เชื่อมในเลือดต่ำ น้ำตาลในเลือดต่ำและโรคหทัยวายก็ได้ การล้ม (falls) ในคนสูงอายุเกิดได้บ่อยมากซึ่งเป็นสาเหตุของอุบัติเหตุถึงแก่ชีวิตมากที่สุดของคนสูงอายุ อาจเกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะ ยากล่อมประสาท (tranquilizers) ซึ่งทำให้มีอาการหน้ามืด ความดันต่ำ สลึมสลือ ศีรษะหมุนและล้มได้ อาการแสบหัวใจ (heartburn) ก็เช่นเดียวกันเกิดได้จากยาหลายชนิดได้แก่ ทีโอฟิลลีน (theophylline) ไดอะซีแพม (diazepam) เวอราพามิล (verapamil) ยากระตุ้นบีต้ารีเซพเตอร์ (β -adrenoceptor agonists) ยาที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงในผู้สูงอายุแสดงในตารางที่ 4 และยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้ แสดงในตารางที่ 5⁽¹²⁾

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคบางโรคอาจทำให้เกิดผลเสีย⁽¹²⁾ ตามตารางที่ 6 ดังนั้นการใช้ยาต้องระมัดระวังด้วย สิ่งสำคัญที่ต้องระลึกถึงเสมอคือ ต้องไม่ลืมว่าการใช้ยาร่วมกันจะมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา (drug interaction) ได้ง่าย⁽¹⁸⁾ ผู้ป่วยสูงอายุมักได้รับยามากกว่า 1 ชนิดเสมอ ๆ ข้อมูลเกี่ยวกับปฏิกิริยาต่อกันของยาในผู้ป่วยสูงอายุ

Table 4 Drugs with serious side effects in the elderly.

Chlorpromazine	Isoniazid
Disopyramide	Mefenamic acid
Estrogens	Trihexyphenidyl
Ethacrynic acid	

Table 5 Drugs to be avoided in the elderly.

Barbiturates	Reserpine
Chlorthalidone	Streptomycin
Guanethidine	Tetracycline
Pentazocine	

Table 6 Some drug and disease interactions in the elderly.

Disease	Drugs used	Interaction
CHF	androgens corticosteroids estrogens phenylbutozone propranolol sodium-containing drugs	exacerbation of disease condition
uremia	antibiotics barbiturates	neurological symptoms
cerebrovascular insufficiency	antidepressants diuretics sedatives tranquilizers vasodilators	syncope
organic dementia	amantadine barbiturates levodopa opiates trihexyphenidyl	mental confusion nightmares auditory or visual hallucination
ischemic heart disease	nitroglycerin	postural hypotention
ischemic brain disease	chlorpromazine	postural hypotension

มีน้อยมาก แต่มีบ่อยครั้งที่การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาทำให้มีอันตรายรุนแรงต่อผู้สูงอายุเช่น ดิจ็อกซิน-ควินิดีน (digoxin-quinidine interaction) มีผู้คาดคะเนว่า 22% ของอาการไม่พึงประสงค์ของยาในผู้ป่วยสูงอายุเกิดจากปฏิกิริยาต่อกันของยา⁽¹⁹⁾ ในระหว่างที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน

การที่อาการไม่พึงประสงค์ของยา (adverse drug reactions) ในผู้สูงอายุมีอุบัติการณ์สูงกว่าคนอายุน้อยกว่านั้นอาจจะอธิบายได้ด้วยสมมุติฐานหลัก 2 ประการ คือ เรื่องของเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) และเรื่อง เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic)

เกี่ยวกับเภสัชพลศาสตร์มีผู้ศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อมีความไวต่อยามากขึ้นในคนสูงอายุ อาจมีการรบกวนทั้งปริมาณและคุณภาพของรีเซพเตอร์ของยา⁽²⁰⁾ โดยพบว่าคนที่อายุเพิ่มขึ้นจะมีจำนวนและความสามารถ (affinity) ของรีเซพเตอร์ลดลง จะเห็นชัดแย้งกับหลักการที่ว่าคนสูงอายุจะมีความไวต่อยามากขึ้น ข้อมูลการศึกษาเภสัชพลศาสตร์ค่อนข้างขัดแย้งกัน (controversial) เช่น บางคนกล่าวว่าจำนวนรีเซพเตอร์ลดลงแต่ความสามารถในการจับกับยา (affinity) ไม่เปลี่ยนแปลง⁽²¹⁾ บางคนไม่พบความแตกต่างของจำนวนและความสามารถของรีเซพเตอร์ในคนสูงอายุเลย⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามมีผู้เสนอความคิดเห็นว่ากลไกการควบคุมฮอร์โมนนอกตับ (extrahepatic hormonal regulatory mechanisms) อาจถูกรบกวนในคนสูงอายุทำให้เกิดการปรับการควบคุมระดับฮอร์โมนอินซูลิน, กลูคากอน, คอร์ติโคสเตียรอยด์และไทรอยด์⁽²³⁾ ทำให้ความไวต่อการตอบสนองต่อยาเพิ่มขึ้น

ส่วนเรื่องของเภสัชจลนศาสตร์ คือเรื่องเกี่ยวกับการจัดการกับยาโดยร่างกายของผู้รับยา (drug disposition) ในการบริหารยาจุดประสงค์ที่เราต้อง

การเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic) คือให้ได้รับระดับยาในเลือดเท่ากับหรือสูงกว่าความเข้มข้นต่ำสุดที่จะได้ฤทธิ์ของยา (minimum effective concentration, MEC) แต่ต่ำกว่าระดับที่จะทำให้เกิดพิษ แพทย์ต้องทราบหลักการของเภสัชจลนศาสตร์ ต้องทราบว่ามีการจ่ายใดที่จะรบกวนขบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในคนสูงอายุ เพื่อที่จะควบคุมขนาดของยาให้ได้ฤทธิ์เหมาะสมที่สุด และพิษน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ การรบกวนเภสัชจลนศาสตร์ของยามีผู้ศึกษาและตีพิมพ์ไว้มากมายเช่น Ramsay, 1981⁽²⁴⁾ การจัดการกับยาในร่างกายแสดงได้โดยแผนผังหน้าถัดไป

ความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่อยู่ในรูปอิสระ (free drug) จะเป็นสิ่งที่บอกความแรงของฤทธิ์ยาที่ได้ (intensity of drug action) โดยตรง ขบวนการที่ร่างกายจัดการกับยาประกอบด้วย การดูดซึม (absorption) การกระจาย (distribution) เมตาบอลิซึม (metabolism) และการขับถ่าย (excretion) ดังนั้นการรบกวนการจัดการกับยา (drug disposition) ในคนสูงอายุต้องพิจารณาทุก ๆ ขบวนการ

1. การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งในลำไส้เล็กมีความสำคัญน้อยที่สุดในปัจจัยต่าง ๆ ที่มีอิทธิพลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา ซึ่งส่วนมากเป็นยาที่ละลายดีในไขมันดูดซึมโดยขบวนการที่ไม่ใช้พลังงาน (passive diffusion) หรือถ้ามีเลือดมาบริเวณอวัยวะภายในน้อยลงก็มีการดูดซึมนลดลงเพียงเล็กน้อย^(25,26)

2. การกระจายและปริมาตรของการกระจาย (volume of distribution) มีสมการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมา (plasma half-life, $t_{1/2}$) กับปริมาตรการกระจายของยาและการกำจัดยาออกจากร่างกาย ดังนี้

$$\text{Plasma half-life } (t_{1/2}) = \frac{0.693 \times \text{distribution volume } (V_d)}{\text{clearance } (Cl)}$$

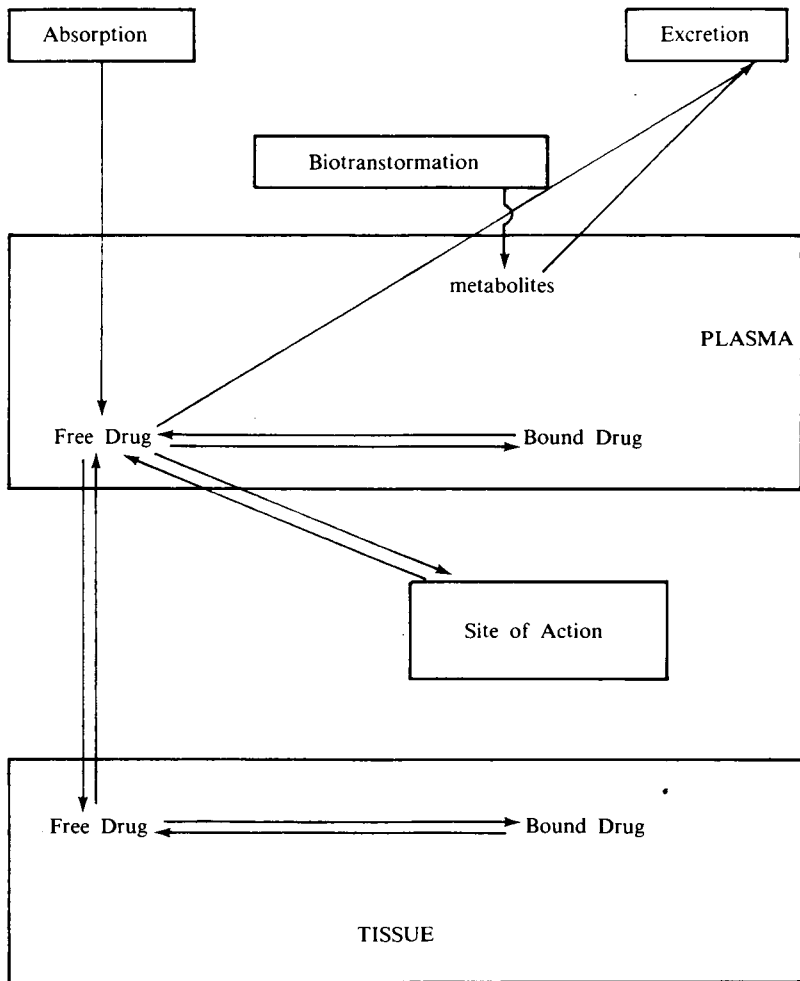


Diagram Drug disposition in the body

คนสูงอายุค่า $t_{1/2}$ เพิ่มขึ้นอาจเกิดจาก V_d เพิ่มขึ้น หรือ Cl ลดลง การกำจัดยาหรือเคลียร์ยา ออกจากร่างกายหมายถึงเมตาโบลิซึมและการขับถ่าย รวมกัน⁽²⁷⁾

การเพิ่ม V_d ของยาจะลดความเข้มข้นของยา ในเลือดทำให้ $t_{1/2}$ ยาวขึ้น และลดพิษของยา แต่ถ้า อัตราการกำจัดยาออกจากพลาสมาลดลง ผลคือระดับ ยาในเลือดจะอยู่นานและเพิ่มโอกาสการเกิดพิษ ค่า V_d เปลี่ยนแปลงได้เนื่องจาก

2.1 ส่วนประกอบของร่างกาย เช่นน้ำใน

ร่างกายลดลง, เนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้น ในคนสูงอายุ

2.2 อัตราส่วนระหว่างยาที่จับกับโปรตีน และยาอิสระในพลาสมา

ยาที่กระจายดีในน้ำเช่นเอทานอลจะมีความเข้มข้นในเลือดสูงกว่าปกติในคนสูงอายุซึ่งมีน้ำของร่างกายลดลง 10-15% ค่า V_d จะลดลง จะเพิ่มการเกิดพิษได้ ส่วนยาไอคะซีแพมละลายดีในไขมันจะถูกกำจัดออกจากร่างกายช้าลงในคนสูงอายุซึ่งมีเนื้อเยื่อไขมันเพิ่มขึ้น 20-40% ค่า V_d เพิ่มขึ้น ยาที่มีฤทธิ์นานกว่าคนอายุน้อย ค่า V_d และการกำจัดยา

ต่าง ๆ หาได้จากเอกสารอ้างอิง⁽²⁸⁾ ข้อมูลเกี่ยวกับ V_d จากการศึกษาของนักวิจัยหลาย ๆ คนได้ผลขัดแย้งกัน ทั้งนี้เพราะวิธีการหา V_d ยังไม่ถูกต้องจริง ๆ การหา V_d ต้องทราบปริมาณยาที่เข้าสู่กระแสโลหิตการให้ยาโดยวิธีรับประทานจะคำนวณค่า V_d ได้ไม่ถูกต้องเท่าวิธีให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ อีกประการหนึ่งเราไม่สามารถทราบส่วนประกอบของร่างกาย เช่น น้ำ, ไขมันได้ ส่วนพลาสมา $\frac{1}{2}$ หรือ $\frac{1}{3}$ ของการกำจัดยาเป็นพารามิเตอร์ที่ขึ้นอยู่กับ V_d และ CI ด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงมีผู้เสนอแนะให้ใช้อัตราการเคลียร์ยา (Clearance rate) เป็นพารามิเตอร์ที่เหมาะสมในการศึกษาการจัดการยา (drug disposition) ในร่างกายผู้สูงอายุ

3. การจับกับโปรตีนในพลาสมา มีหลักฐานว่าอัลบูมินในพลาสมาลดลง 15-20% ในคนสูงอายุ ดังนั้นอัตราส่วนของยาที่จับกับโปรตีนและยาอิสระในพลาสมาจึงลดลงในผู้สูงอายุ (bound/unbound ratio)⁽²⁹⁾ เช่นยาเฟนิโทอิน (phenytoin), วอร์ฟาริน (warfarin) และเพ็ทิดีน (pethidine) แต่ข้อมูลเกี่ยวกับเรื่องการจับกับโปรตีนมีขัดแย้งกันบ้างก็ว่าการเปลี่ยนแปลงการจับกับโปรตีนในพลาสมาไม่มีความสำคัญต่อการตอบสนองของร่างกายต่อยา⁽³⁰⁾ เพราะพบว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาเพิ่มขึ้นโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนระหว่างยาที่จับกับโปรตีนและยาอิสระ (bound to unbound ratio) และมีหลักฐานว่า อัตราส่วนของยาจับกับโปรตีนและยาอิสระก็ไม่ใช่แฟคเตอร์สำคัญในการทำให้อัตราการจัดการกับยา (disposition) ในคนสูงอายุ⁽³¹⁾ อย่างไรก็ตามการจับกับโปรตีนมีผลต่อการจัดการกับยาอย่างไรเท่าที่มีการศึกษาในปัจจุบันยังสรุปแน่นอนไม่ได้

4. เมตาโบลิซึมของยาถูกรบกวนในผู้สูงอายุ อวัยวะที่สามารถเมตาโบไลซ์ยาได้มีทั้งตับไตลำไส้

เล็กและปอด ดับเป็นอวัยวะหลักที่สำคัญที่สุดที่จะเปลี่ยนแปลงยาโดยผ่านทางระบบเอ็นไซม์ของไมโครโซมที่เรียกว่า mixed-function oxidase system (MFOS) แล้วยาจึงจะถูกกำจัดออกไปจากร่างกาย มีผู้กล่าวว่าในคนสูงอายุการทำลายหรือเปลี่ยนแปลงยามีเพียง $\frac{1}{2}$ หรือ $\frac{2}{3}$ ของคนวัยฉกรรจ์⁽³²⁾ แต่ไม่มีหลักฐานสนับสนุน นอกจากนี้ยังพบที่มีความแตกต่างระหว่างบุคคลค่อนข้างมากเช่น อัตราการเคลียร์ยา (clearance rate) antipyrine แตกต่างกันได้ถึง 6 เท่าทีเดียว นอกจากนี้การที่เลือดไปเลี้ยงตับลดลงและขนาดตับเล็กลงก็มีส่วนทำให้ผู้สูงอายุกำจัดยาออกได้น้อยลงแต่ก็ยังมีผู้พบว่าในสภาวะเช่นนี้ยาโปรปราโนลอล (propranolol) ถูกกำจัดลดลงแต่ลิโดเคน (lidocaine) กลับไม่เปลี่ยนแปลง^(30,33) หลักฐานส่วนมากที่แสดงว่าคนสูงอายุ มีขบวนการเมตาโบลิซึมของยาที่ตับลดลงคือ มีการเพิ่ม $\frac{1}{2}$ หรือลดอัตรา CI (clearance) และพบว่า MFOS ของตับลดลงในคนสูงอายุ มีผู้ตั้งข้อสงสัยว่าอายุมากขึ้นจะมีความบกพร่องของ hypothalamic-pituitary-testicular axis จึงมี MFOS ลดลง ซึ่งมีการทดลองยืนยันว่าเป็นเช่นนั้นจริง⁽³⁴⁾ ส่วนที่มีผู้แสดงว่าจำนวนเอ็นโดพลาสมิกเรติคูลัมชนิดเรียบ (SER) ลดลงนั้นยังมีข้อขัดแย้งอยู่ และส่วนประกอบของไมโครโซมในตับมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุซึ่งอาจมีผลรบกวนเมตาโบลิซึมได้

ยาที่ใช้มาก ๆ ในคนสูงอายุเช่น เบนโซไดอะซีพีน พวกยาด้านฮีสตามีนที่เอ็ซ-ทอรีเซพเตอร์ เช่นไซเมทิดีน มีผู้สนใจศึกษามาก ซึ่งพบว่ายาไซเมทิดีน ทำให้ MFOS บกพร่องไป ความสามารถในการเมตาโบไลซ์ยาอื่น ๆ น้อยลงดังนั้นการใช้ยาร่วมกับไซเมทิดีนอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายในคนสูงอายุ⁽³⁵⁾ ส่วนที่ไม่ใช่ MFOS (non-MFOS) ยังไม่หลักฐานการศึกษาว่ามีการเปลี่ยนแปลง

แปลงเมื่ออายุมากขึ้น

5. การขับถ่ายยา เป็นที่ยอมรับหลักความจริงที่ว่าหน้าที่ของไตบกพร่องในคนสูงอายุทำให้การจัดการยาทำได้น้อยลง พบว่าเลือดมาเลี้ยงไตน้อยลง 1-2% ต่อปี และจะลดไปเรื่อยๆ จนถึง 50% และนี่คือสาเหตุสำคัญของการทำงานลดลงของไต

$$\text{Creatinine clearance} = \frac{(140 - \text{อายุผู้ป่วย}) \times \text{น้ำหนักผู้ป่วย}}{72 \times \text{serum creatinine}}$$

GFR ลดลงมีความสำคัญต่อยาที่ต้องขับถ่ายทางไต เช่น ยากระตุ้นหัวใจ (cardiac glycosides) ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) และยาขับปัสสาวะ การทำงานของเซลล์ท่อไตทั้งการขับและดูดซึมกลับ (secretion/reabsorption) พบว่าลดลงประมาณ 7% ทุก 10 ปี และยังพบว่า ขนาดไตเล็กถึง 30% ในคนอายุ 80 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อตอนอายุ 20 ปี จำนวนหน่วยไต (nephron) น้อยลง และอาจมีโกลเมอรูลาร์ สเคอโรสิส (spontaneous glomerular sclerosis) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ จะทำให้การกำจัดยาทำได้น้อยลงทั้งสิ้น

อ้างอิง

1. จิตต์ ตู๋จินดา. อายุรศาสตร์วัยชรา. วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2503 กรกฎาคม ; 5 (2) : 81-93
2. National Statistical Office. Office of the Prime Minister Thailand Population and Housing Census 1970 Whole Kingdom : 12 (159 pp)
3. National Statistecal Office. Office of the Prime Minister thailand. Population and Housing Census 1980 Whole Kingdom : 23 (193 pp)
4. Reichel W. Essentials in the Care of the Elderly. In : William Reichel W, ed. Clinical Aspects of Aging.

นอกจากนี้อัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส (GFR) จะน้อยลงเรื่อย ๆ จนถึง 50% เราใช้วิธีวัดการเคลียร์ครีเอตินีน (creatinine clearance) เพื่อหา GFR มีผู้ดัดแปลงสูตรเพื่อหา creatinine clearance จากค่าครีเอตินีนในซีรัม ดังนี้⁽³⁶⁾

ระบบการขับถ่ายยาทางอุจจาระโดยตับ และน้ำดี (hepatobiliary system) เมื่อมีอายุมากขึ้น พบว่าทำงานได้น้อยลง น้ำดีและกรดน้ำดีถูกขับออกน้อยลง ถ้ายาถูกทำลายและขับถ่ายน้อยลงอาจจะเห็น t½ เพิ่มขึ้นและอาจมีพิษของยามากขึ้นด้วย

ดังนั้นการใช้ยาในผู้สูงอายุควรให้ความระมัดระวังเพราะผู้สูงอายุมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยามากกว่าปกติ การใช้ยาหลายชนิดร่วมกันควรใช้เท่าที่จำเป็นแพทย์ต้องระลึกอยู่เสมอว่าท่านคือผู้ให้การบำบัดโรค

2 ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1983. 1-9

5. Crooks J. Geriatric psychopharmacology in the past decade and directions for the next. Psychopharm Bull 1983 ; 19 : 166-167
6. Reichel W. Demographic Aspects of Aging. In : Reichel W, ed. Clinical Aspects of Aging. 2 ed. Balltimore : Williams & Wilkins, 1983. 518-521
7. Christopher B, Ballinger R, Shepherd A. A survey of hospital prescribing for the elderly. In : Crooks J, Stevenson I, eds. Drugs and the

- elderly. Baltimore : University Park Press, 1979. 321-338
8. Kane RL, Ouslander JG, Abrass IB. Clinical implications of the aging process. In : Kane RL, ed. Essentials of Clinical Geriatrics. New York : McGraw-Hill, 1984 3-12
 9. Besdine RW. The content of geriatric medicine. In : Somers AR, Fabian DR, eds. The Geriatric Imperative : An Introduction to Gerontology and Clinical Geriatrics. New York : Appleton-Century-Crofts, 1981. 39-62
 10. Kinney EL, Trautman J, Vesell ES, Zelis R. Underrepresentation of women in new drug trials, ramifications and remedies. *Ann Intern Med* 1981 ; 96:495-499
 11. Erman MK, Guggenheim FG. Psychiatric side effects of commonly used drugs. *Drug Ther/Hosp* 1981 Nov; 6 (11) : 55
 12. Bliss MR. Prescribing for the elderly. *Br Med J* 1981 Jul 18 : 283 (6285): 203-206
 13. Lamy PP. Drug prescribing for the elderly. *Bull NY Acad Med* 1981 Oct ; 57 (8) : 718-730
 14. Kiernan PJ, Isaacs JB. Use of drugs by the elderly. *J R Soc Med* 1981 Mar ; 74(3) : 196-200
 15. WHO. Health care in the elderly. *Drugs* 1981 ; 22 : 179
 16. Levy M, Kewitz H, Attwein W, Hillebrand J, Eliakim M. Hospital admissions due to adverse drug reactions : a comparative study from Jerusalem and Berlin. *Eur J Clin Pharmacol* 1980 Jan ; 17 (1) : 25-31
 17. Alexander WD. Systemic side effects with eye drops. *Br Med J* 1981 Apr; 282 (6273) : 1359
 18. Lamy PP. How your patient's diet can affect drug response. *Drug Ther* 1980 Aug ; 10 (8) : 82
 19. Blaschke T, Cohen S, Tatro D. Drug-drug interactions and aging. In : Jarvik L. ed. *Clinical Pharmacology and the Aged Patient*. New York: Raven Press, 1981. 11-26
 20. Vestal RE, Wood AJ, Shand D. Reduced beta-adrenoreceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979 Aug ; 26 (2) : 818-886
 21. Shocken DD, Roth GS. Reduced beta-adrenergic receptor concentrations in aging man. *Nature (Lond.)* 1977 Jun 30 ; 267 (5614) : 856-858
 22. Abrass IB, Scarpace PJ. Human lymphocyte beta-adrenergic receptors are unaltered with age. *J Gerontol* 1981 May; 36 (2) : 298-301
 23. Adelman RC. Loss of adaptive mechanisms during aging. *Fed Proc* 1979 May ; 38 (6) : 1968-1971
 24. Ramsay LE, Tucker GT. Clinical pharmacology : drugs and the elderly. *Br Med J* 1981 Jan 10;282 (6258) : 125-127
 25. Greenblatt DJ, Divoll M, Puri SK, Zinny MA, Shaden RI. Clobazam kinetics in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1981 Nov; 12 (5) : 631-636
 26. Ludwig W, Csiba A, Magyar T. Age-associated pharmacokinetics changes of metronidazol. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1983 ; 21 : 87-91
 27. Mitchard M. Drug distribution in the elderly. In : Crooks J, Stevenson I, eds. *Drugs and Elderly*. Baltimore : University Park Press, 1979. 65-76
 28. Ritschel WA. Disposition of drugs in geriatric patients. *Pharm Inter* 1980; 1 : 226
 29. Wallace S, Whiting B. Factors affecting drug binding in plasma of elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 1976 Apr ; 3 (2) : 327-330
 30. Feely J, Crooks J, Stevenson IH. The

- influence of age, smoking and hyperthyroidism on plasma propranolol steady state concentration. *Br J Clin Pharmacol* 1981 Jul; 12 (1) : 73-78
31. Bendayan R, Pieper JA, Stewart RB, Caranasos GJ. Influence of age on serum protein binding of propranolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1984 ; 26 (2) : 251-254
32. Reidenberg M. Drugs in the elderly. *Bull NY Acad Med* 1980 Oct; 56 (8) : 703-714
33. Castleden CM, George CF. The effect of aging on the hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1979 Jan ; 7 (1) : 49-53
34. Bedrak E, Chap Z, Brown R. Age-related changes in the hypothalamic-pituitary-testicular function in the rat. *Exp Gerontol* 1983 ; 18 (2) 95-104
35. Feely J, Pereira I, Guy F, Hockings N. Factors affecting the response to inhibition of drug metabolism by cimetidine-dose response and sensitivity of elderly and induced subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984 Jan ; 17 : 77-81
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 (1) : 31-41