

تجویز دارو در بیماران سالمند

ترجمه: دکتر رابعه حبایی؛ واحد تحقیق و توسعه سرم‌سازی شهید قاضی تبریز

مقدمه

سرعت تخلیه معده، کاهش حرکات روده و کاهش جریان خون طحال. با این حال جذب دارو کمتر تحت تاثیر این تغییرات قرار می‌گیرد. به علت مصرف هم‌زمان چند دارو (به‌طور معمول) توسط افراد سالمند، بایستی تاثیرات هر گونه داروی تجویز شده روی جذب در نظر گرفته شود. بعنوان مثال، داروهای آنتی‌اسید یا ممانعت کننده‌های ترشح اسیدهای صفراء، ممکن است باعث کاهش جذب برخی از داروها شوند.

توزيع

افزایش سن باعث افزایش چربی بدن و کاهش کلی آب بدن می‌شود. از آنجا که توزیع دارو، به مقدار زیاد وابسته به ترکیب بدن (از نظر میزان آب) است این تغییرات باعث کاهش حجم توزیع، در مورد داروهای محلول در آب می‌شود. بعنوان مثال در مورد دیگوکسین (داروی محلول در آب) ممکن است افزایش غلظت دارو دیده شود. در مورد داروهای محلول در چربی، حجم توزیع افزایش می‌یابد. مثلاً در مورد بنزوپیازپین‌ها، حجم توزیع افزایش یافته و با افزایش نیمه عمر حذف، مدت زمان تاثیر دارو،

افزایش سن، تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، نارسایی مکانیسم‌های هموستاتیک و تاثیر بیماری‌هایی که به‌طور هم‌زمان با این تغییرات وجود دارند، باعث بروز حساسیت به داروها و بروز ناسازگاری‌های دارویی می‌شود به این ترتیب تجویز نسخ چند دارویی، یکی از مشکلات عمدۀ در بین سالمندان می‌باشد و با افزایش سن، این مشکل بیشتر می‌شود. این گونه نسخ‌ها خطر تداخل‌های دارویی و واکنش‌های ناخواسته را از طریق اثرات افزاینده (سینرژیک) یا کاهنده (آناتاگونیست) داروهایی که به‌طور هم‌زمان تجویز می‌شوند، افزایش داده و به‌طور غیرمستقیم باعث افزایش احتمال عدم موفقیت درمانی می‌شود.

■ **فارماکوکینتیک: شامل تغییر در جذب، توزیع، متابولیسم و حذف دارو است.**

جذب

با افزایش سن، برخی تغییرات در لوله گوارش رخ می‌دهد، از جمله افزایش pH معده، کاهش

شامل اکسیداسیون، احیا و هیدروکسیلاسیون که اغلب به وسیله مواد اکسید کننده چند عامله نظیر سپیتوکروم P450 صورت می‌گیرد و واکنش‌های فاز دوم، یعنی الحق، گلوكورونات، سولفات‌ها استات آنجام می‌پذیرد. واکنش‌های فاز ۲ می‌تواند شامل الحق متabolیت‌های فاز اول نیز باشد. این واکنش‌ها با این که ممکن است در برخی از اشخاص سالم‌مند ضعیف آسیب بینند ولی معمولاً با افزایش سن تحت تاثیر قرار نمی‌گیرند. واکنش‌های فاز اول، به علل زیر با افزایش سن کاهش می‌یابند:

- کاهش جریان خون کبدی به میزان ۳۵ درصد
- کاهش حجم کبد تا ۹۱ سالگی (در مردان ۲۸ درصد و در زنان ۴۴ درصد)

در نتیجه، متabolیسم داروهایی که دارای اثر عبور اولیه کبدی هستند، نظیر پروپرانولول، لابتالول، و راپامیل، متولوپرامید، اوپوئیدها (داروهای مخدر) با افزایش سن، کاهش می‌یابد. علاوه بر این، عوامل دیگری مانند کشیدن سیگار، مصرف الکل، وجود بیماری‌ها و مصرف برخی از داروهای مانند اریتروماسین، آمیودارون می‌توانند با مهار آنزیم‌های کبدی، متabolیسم داروهارا کاهش دهند.

دفع

افزایش سن، با تغییرات متعدد در کلیه‌ها همراه است. این تغییرات شامل کاهش عملکرد گلومرول‌ها (سرعت فیلتراسیون گلومرولی با افزایش هر ۱۰ سال بعد از ۴۰ سالگی، به میزان ۶ تا ۱۰ درصد کاهش می‌یابد) و کاهش عملکرد توبولار می‌باشد. به این ترتیب تا ۹۰ سالگی، عملکرد کلی کلیه‌ها، تا میزان ۲۰ تا ۴۰ درصد کاهش می‌یابد. این تغییرات منجر به کاهش

افزایش پیدا می‌کند. بنابراین در مورد هر دو نوع دارو، بایستی کاهش دوز و یا افزایش فاصله بین دوز تجویزی صورت گیرد. توزیع دارو هم‌چنین، با پیوند پروتئین‌های پلاسمایی و دارو، تحت تاثیر قرار می‌گیرد. در مورد داروهایی که تمایل به پیوند با پروتئین‌های پلاسمایی دارند حجم توزیع پایین می‌باشد، (بر عکس در مورد داروهایی که تمایل کمتری به پیوند با پروتئین‌های پلاسمایی دارند حجم توزیع بالاست). میزان آلبومین سرم، با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند. این کاهش بیشتر به علت سوء تغذیه، بیماری‌های مزمن و ضعف است تا تاثیر افزایش سن و در مورد اغلب داروهای نیز، تغییر در مقدار پروتئین‌های پلاسمای، از نظر کلینیکی تاثیر قابل ملاحظه‌ای ندارد. اما در مورد داروهایی که به میزان زیاد به پروتئین‌های پلاسمای پیوند می‌یابند، کاهش کم در میزان پروتئین‌های پیوندی می‌تواند منجر به افزایش مقدار غلظت دارو، به میزان قابل ملاحظه‌ای شود. داروهایی که کاهش پیوند پروتئینی آن‌ها در اشخاص مسن، می‌تواند عواقب جدی بروز دهد عبارتند از: وارفارین، تولبوتمید، فنتوتیوین، اسید سالیسیک. وجود بیماری‌ها نیز ممکن است بر روی میزان آلبومین سرم تاثیر گذاشته و اثرات فارماکوکلینیک داروهای دیگر را از نظر پیوند با پروتئین، تغییر دهد.

حذف

حذف اغلب داروهای از طریق متabolیسم در کبد یا دفع از طریق کلیه‌ها صورت می‌گیرد.

متabolیسم

متabolیسم کبدی از طریق واکنش‌های فاز اول

بیش از اشخاص پایین‌تر از ۵۰ سال می‌باشد. علت این امر، نه تنها تغیرات فارماکو‌دینامیک و فارماکوکنیتیک است بلکه به علت نارسایی مکانیسم‌های هموستاتیک نیز می‌باشد. از جمله مکانیسم‌هایی که با افزایش سن تحت تاثیر قرار می‌گیرند، پاسخ گیرندهای فشار، کنترل تعادل بدن، تشنجی، تنظیم حجم، گلوکز و کنترل الکتروولیت‌ها می‌باشد. بنابراین تعجب آور نیست که بیماران مسن به داروهایی که ایجاد کاهش فشار خون وضعیتی کرده (نظیر داروهای ضد فشار خون و ضد پارکینسون) یا باعث بروز آتاکسی (نظیر بنزوپیازین‌ها)، کاهش حجم و اختلال الکتروولیت‌ها (نظیر دیورتیک‌ها) یا کاهش دمای بدن (نظیر فتوتیازین‌ها) می‌گردند. حساسیت، نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که در بیش از ۱۰ درصد موارد، علت پذیرش بیماران سالمند به بیمارستان، اثرات جانبی داروهاست. حتی در بیماران سالمند بسترهای نیز شیوع واکنش‌های ناخواسته ۱۵ درصد می‌باشد. این عوارض بیش از آن که وابسته به حساسیت‌های فردی و عل ناشناخته باشد، مریبوط به دوز دارو (عوارض نوع A) می‌باشد و نشان می‌دهد که بروز این عوارض قابل پیشگیری است. Lindley و همکارانش نشان دادند که ۵۰ درصد این موارد مریبوط به تجویز نامناسب دارو می‌باشد.

وجود هم‌زمان بیماری‌ها

معمولًاً با افزایش سن، احتمال بروز بیماری‌های مزمن نیز افزایش پیدا می‌کند. برخی از این بیماری‌ها نیز تاثیر زیادی بر روی فارماکو‌دینامیک، فارماکوکنیتیک و افزایش حساسیت به داروهای ویژه دارند. از میان این بیماری‌ها، نارسایی کلیوی و نارسایی احتقانی

کلیرانس داروهایی که راه اصلی دفع آن‌ها، از طریق فیلتراسیون کلیوی است (نظیر دیگوکسین) یا داروهایی که به صورت فعال از طریق توبول‌های کلیوی ترشح می‌شوند (نظیر پنی‌سیلین) می‌گردد. بنابراین در مورد بیماران مسنی که این داروها را مصرف می‌کنند بایستی کاهش دوز صورت گیرد. عملکرد کلیه‌ها، به وسیله وجود هم‌زمان برخی بیماری‌ها نظیر فشار خون، دیابت، نارسایی احتقانی قلب یا بیماری‌های حاد نظیر عفونت لوله‌های ادراری و از دست دادن آب، که همگی در اشخاص سالمند معمول هستند، آسیب می‌بینند.

فارماکو‌دینامیک

فارماکو‌دینامیک در ارتباط با اثر دارو و اثرات جانبی آن است. تغییرات فارماکو‌دینامیک که با افزایش سن اتفاق می‌افتد، پیچیده بوده و به خوبی مشخص نشده‌اند. این تغییرات به تراکم گیرنده و انتقال علائم و پیام‌های داخل سلولی (به عنوان مثال، در مورد گیرندهای بتا‌آدرنرژیک، پیام‌رسان داخل سلولی AMP حلقی است) و پاسخ داخل سلولی (به عنوان مثال، تغییرات بیوشیمیابی یا نسخه برداری از پروتئین‌ها) بستگی دارد. تغییرات فوق، به وسیله رژیم غذایی نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرند. چنین تغییراتی به وسیله افزایش پاسخ یا حساسیت به وارفارین، بنزوپیازین‌ها، اوپیات‌ها و اثرات کاهش یافته (اینوتropیک و کرونوتropیک) به تحریک با داروهای بتا‌آدرنرژیک گزارش شده‌اند.

واکنش‌های ناخواسته (واکنش‌های جانبی)

واکنش‌های ناخواسته، با افزایش سن، زیادتر شده و در اشخاص بالای ۹۰ سال، ۳ برابر

قلب، با توجه به عمومیت در بیماران سالمند نیلاً بررسی می‌شود. نارسایی کلیه، منجر به کاهش ترشح داروهایی که راه اصلی حذف آن‌ها از طریق کلیه است می‌گردد که نتیجه آن، تجمع دارو و افزایش مدت زمان رسیدن به غلظت پلاسمایی یکنواخت می‌باشد (رسیدن به غلظت یکنواخت پلاسمایی معمولاً حدود ۵ نیمه عمر طول می‌کشد). هم‌چنین تغییرات جزئی در ساختمان آلبومین ممکن است منجر به کاهش پیوند داروهای اسیدی و افزایش داروی پیوند نیافته (فعال از نظر بیولوژیکی) گردد. افزایش نفوذپذیری منته می‌تواند منجر به افزایش حساسیت به برخی داروها نظیر اوپیات‌ها، باربیتورات‌ها، فنتیازین‌ها و بنزوپدیازین‌ها شود. نارسایی احتقانی قلب، در نتیجه ادم مخاطی، کاهش جریان خون اپیتیال و انقباض عروقی طحال، منجر به کاهش جذب و کاهش حجم توزیع به علت کاهش پروفوزیون بافتی و نیز کاهش حذف در نتیجه کم شدن جریان خون کبدی، کاهش ظرفیت اکسیداسیون به علت کم شدن مقدار اکسیژن بدن، کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی و افزایش جذب مجدد توپولاری، می‌گردد.

موفقیت درمانی

برخلاف نظر عامه، در صورتی که یک فرد سالمند از نظر کارایی فکری سالم باشد، بیش از یک فرد جوان امکان اشتباہ در مصرف دارو را ندارد. اما پلی‌فارماسی، احتمال وقوع این اشتباہ را زیاد می‌کند در یک بررسی، هنگامی که تعداد اقلام داروهای نسخه از ۱ مورد به ۴ مورد افزایش یافته، بروز اشتباہ، به ۱۵ برابر افزایش می‌یابد. اشتباهات سهولی در مصرف داروها، در مورد افراد سالمند بیشتر است و برخی از این اشتباهات به علت اشتباہ از طرف پزشک یا داروساز است. به عنوان مثال، بیماری که دچار آرتروز دست است ممکن است در باز کردن درب داروهایی که جهت عدم دسترسی اطفال، درب مخصوص دارند (child-proof caps)، دچار مشکل شوند یا بیماری که دید ضعیف دارد ممکن است قادر به خواندن روش مصرف دارو نباشد. عدم پذیرش تعمدی و پیروی از دستورات در

نسخ چند دارویی یا پلی‌فارماسی

پلی‌فارماسی، منجر به افزایش احتمال تداخل دارویی، ناسازگاری دارویی و نیز اشتباہ در مصرف داروها می‌گردد. ۷۰ درصد از موارد تجویز دارو توسط نسخه به افراد مسن اختصاص داده شده است که از این نظر بزرگترین مصرف کنندگان داروهای نسخه پیچی شده هستند. بررسی‌های به عمل آمده نیز نشان داده‌اند که پلی‌فارماسی معمولاً در مورد

صرف دارو نیز از جمله موارد مشکل آفرین است که خاص سالمدان نمی باشد. فراموش کردن مصرف یک دوز، مصرف دوز بیشتر با این عقیده اشتباه که دوز بیشتر منجر به معالجه سریع تر خواهد شد، نخیره کردن دارو برای مصارف بعدی (دوره بعدی) بدون مجوز پزشک، یا خود درمانی با استفاده از داروهای OTC که قابل تهیه از طریق داروخانه، بدون ارایه نسخه می باشد. نتایج این عمل نیز متعدد بوده و در ارتباط به واکنش های ناخواسته، استفاده از داروی نامناسب و ... می باشد.

نتیجه گیری

- تغییرات فارماکوکینتیک، فارماکو دینامیک و هومئوستاتیک با افزایش سن همراه با تاثیر بیماری های مزمن، سالمدان را در مورد تاثیر داروها و اثرات جانبی آن حساس می کند. میزان وقوع این اثرات، مخصوصاً با پلی فارماسی (تجویز چند قلم دارو در یک نسخه) افزایش می یابد. در این رابطه، اتخاذ یک روش منطقی در برخورد با مسئله تجویز دارو در سالمدان ضروری است، مخصوصاً با توجه به افزایش تعداد داروهایی که در حال حاضر به صورت OTC در دسترس است. مسؤولیت گروه های ذیر بسط پزشکی، کاستن از تعداد داروهای تجویز شده در یک نسخه برای سهولت بهره گیری از رژیم دارویی (به عنوان مثال مصرف یک بار در روز)، دقت در دوز یا فواصل مصرف داروها، در نظر گرفتن تداخل های دارویی احتمالی، برقراری ارتباط صحیح با بیماران برای افزایش آگاهی آن ها (در ارتباط با درمان) می باشد. بیماران، بایستی در مورد نحوه صحیح مصرف دارو به صورت ساده و روش آموزش داده شده و در
- ۱- لازمه درمان مناسب، ارزیابی کافی از نظر پزشکی و تشخیص صحیح بیماری است.
- ۲- تجویز دارو باید بر اساس مشکل ایجاد شده انجام شود. به عنوان مثال، فقط ناراحتی هایی که نیز به درمان دارند معالجه شوند.
- ۳- رژیم دارویی تا حد امکان ساده تنظیم شود.
- ۴- از دوز پایین برای شروع درمان استفاده کرده و افزایش دوز به صورت آهسته و تدریجی انجام گیرد.
- ۵- از تجویز چندین دارو در یک نسخه اجتناب شود (حتی الامکان).
- ۶- امکان تداخل دارویی در نظر گرفته شود.
- ۷- در مورد نحوه مصرف دارو، به بیمار به صورت شفاهی و کتبی، با کلماتی ساده توضیح داده شود.
- ۸- به طور منظم، بیمار و داروهای مصرفی وی بازبینی شوند.
- ۹- در صورت تردید در تشخیص بیماری، تجویز دارو انجام نگیرد.

منبع

Hughes S.C. Prescribing for the elderly patient: why do we need to exercise caution. British Journal of Clinical Pharmacology, 1998; 46: 531-533.