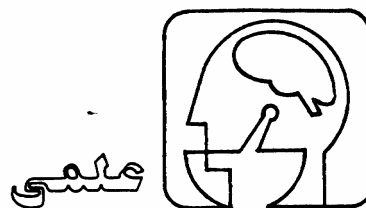


دکتر محمد حسین پورغلامی *



دارودرمانی در سالمندان

در بیماران تغییر پیدامی کند و در سالمندان عوارض جانبی ناخواسته داروها بیشتر از معمول ظاهر میگردند. بیماران سالمند اغلب به طور همزمان به چند بیماری مزمن مبتلا بوده و در نتیجه مجبور به مصرف داروهای متعدد

خلاصه:

پاسخ‌های فارماکولوژیک با افزایش سن

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

می‌باشند. از جائیکه میزان عملکرد ارگانهای مختلف بدن و پاسخ‌های فارماکولوژیک در این گروه سنی بسیار متفاوت و حتی در یک بیمار خاص ممکن است متغیر باشد لذا پیش‌بینی معقول اثرات دارو درمانی بسیار مشکل می‌گردد. در این نوشتار با مروری اجمالی بر تغییرات فیزیولوژیک اثر کلی این تغییرات بر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

فقط ۲٪ از کل جمعیت جامعه را تشکیل می‌دادند، در سال ۱۹۸۰ این رقم به حدود ۱۲٪ یا نزدیک به ۲۳ میلیون نفر رسیده و این روند افزایشی، همچنان ادامه دارد (۱).

● سالمندان به دلیل شرایط خاص جسمی و روحی، درصد عمده‌ای از داروهای مصرفی هر کشور را به خود اختصاص می‌دهند.

مسئله قابل توجه در اینجاست که سالمندان به دلیل شرایط خاص جسمی و روحی، درصد عمده‌ای از داروهای مصرفی هر کشور را به خود اختصاص می‌دهند، مثلاً در آمریکا بیش از ۳۰٪ از کل هزینه دارویی در سال برای درمان این قشر از جامعه مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱،۲).

در سالهای اخیر گزارشات متعددی در مورد تأثیر بالا رفتن سن بر اثربخشی داروها به چاپ رسیده و این مسئله از دو بعد کینتیک و دینامیکی مورد بحث و مطالعه قرار گرفته است. این مطالعات به طور کلی نشانگر این امر هستند که مصرف داروها با دوزهای متداول درمانی در بسیاری از موارد موجب بروز اثرات شدیدتر و بعضاً سمی در این بیماران میگردد. منشاء این تغییرات را تغییرات فیزیولوژیک بدن می‌دانند (شکل ۱)، که در نتیجه آن تغییراتی در کینتیک داروها، اختلال در مکانیزمهای جبرانی بدن و تغییر در پاسخ نسوج نسبت به غلظت استاندارد دارو ظاهر میگردد. در نتیجه، کثرت بروز عوارض ناخواسته دارویی با افزایش سن

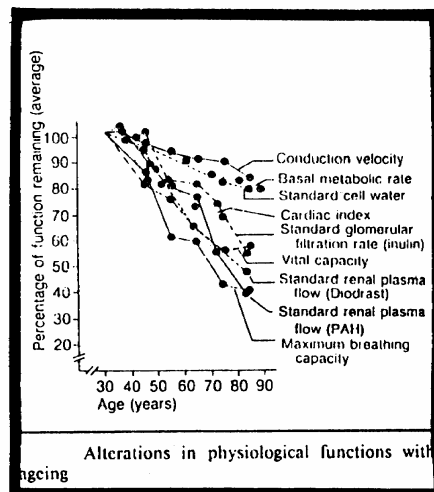
مقدمه:

در جوامع پیشرفته و صنعتی تعداد و نسبت



سالمندان در جمعیت روز به روز افزایش می‌یابد که علت این امر بهبود وضعیت بهداشتی - اقتصادی و کاهش رشد جمعیت قلمداد شده است. در حالیکه یک صد سال پیش سالمندان آمریکا

افزایش می‌یابد (۱،۳). از طرف دیگر بروز تغییرات رفتاری و احساسی مثل تنهایی، بی‌خوابی، اضطراب و افسردگی در اکثر موارد ممکن است نیاز به دارو درمانی داشته باشد. علاوه



شکل ۱- تغییرات فیزیولوژیک ناشی از پیری

بر این بیماری‌هایی چون بیماری قلبی، استئوآرتریت، استئوپروز، دیابت، اختلالات عروق، سرطان، عفونتهای کلیوی، ذات‌الریه و آنفلونزا در این گروه سنی بسیار شایع می‌باشند. در بسیاری از موارد نیز ممکن است همزمان بیمار به چند اختلال مبتلا باشد. در یک مطالعه انجام شده (آمریکا) مشخص گردیده که ۷۸٪ از سالمندان بستری شده در بیمارستان حداقل به ۴۰ بیماری عمده، ۳۸٪ به بیش از ۶ و ۱۳٪ همزمان به بیش از ۸ بیماری مبتلا بوده‌اند (۲). کلیه این عوامل دست به دست هم داده منجر شده‌اند که بیشترین مسمومیت‌های دارویی غیر عمدی عمدتاً به دلیل مصرف

همزمان داروهای متعدد و بروز تداخلات دارویی در این گروه سنی مشاهده و گزارش شوند. در حالیکه مسمومیت‌های دارویی در بین افراد ۲۹-۲۰ ساله حدوداً ۳٪ گزارش شده است این رقم در افراد ۷۹-۷۰ ساله ۲۱٪ می‌باشد (۲). این عوارض ناخواسته ناشی از تغییرات کینتیکی - دینامیکی خود منجر به بروز اختلالات جدید و گاه بستری شدن بیمار می‌شوند. گیجی و خواب‌آلودگی، آتاکی، هیپوتانسیون وضعیتی، احتباس ادرار و یبوست از عارضه‌های کثیرالوقوع دارویی در سالمندان بوده و در این راستا داروهای چون داروهای ضدزادی فشارخون، ضدجنون، ضدپارکینسون و آرام‌بخش‌ها مسبب عمده بروز این عوارض می‌باشند.

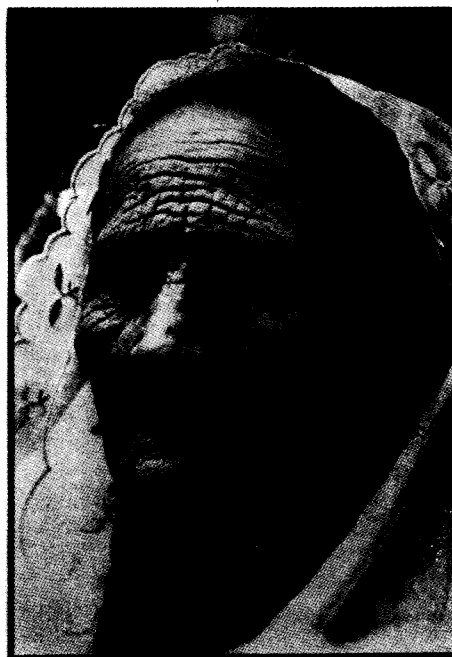
همانطوریکه اشاره گردید، امروزه علت اصلی این مسئله را تغییرات کینتیکی ناشی از تغییرات فیزیولوژیک می‌دانند لذا به طور اجمالی این تغییرات فیزیولوژیک و تأثیر آن بر پروسه‌های مختلف جذب، توزیع، متابولیسم و

● جذب موادی که به صورت فعال حمل میشوند مثل ویتامین‌ها، کلسیم، آهن و غیره با افزایش سن کاهش می‌یابد.

دفع را بررسی خواهیم نمود.

جذب: از جائیکه عمده داروهای مصرفی خصوصاً در بیماری‌های مزمن از طریق خوارکی مورد استفاده قرار می‌گیرند و از طرف دیگر در

مقایسه با سایر طرق مصرف، جذب گوارشی داروها می‌تواند تحت تأثیر عوامل متعدد قرار گیرد، لذا بر تغییرات بوجود آمده در این زمینه تأکید خواهد شد. از مهمترین این تغییرات



می‌توان کاهش اسیدیته معده، کاهش سرعت تخلیه معده، کاهش موتیلیتی روده، کاهش در توانایی سلولها برای حمل فعال مواد و کاهش جریان خون دریافتی را نام برد (۴). از نظر تئوریک هر یک از این تغییرات به تنهایی ممکن است موجب بروز تغییراتی در جذب داروها گردند. مثلاً تغییر در حلالیت دارو، تغییر در یونیزاسیون دارو، زمان رسیدن به روده و در نتیجه زمان شروع اثر، کاهش سرعت جذب و... اما علیرغم این تغییرات فیزیولوژیک، بطور کلی تا کنون تغییر مهمی در جذب خوارکی

داروها در سالمندان به طور عموم گزارش نشده است (۳). البته قابل ذکر است جذب موادی که به صورت فعال حمل می‌شوند مثل ویتامین‌ها، کلسیم، آهن و غیره با افزایش سن کاهش می‌یابد. از طرف دیگر بدلیل افزایش اختلالات گوارشی و مصرف داروهای درمان کننده آن، بروز تداخلات دارویی در این قسمت بشدت محتمل می‌باشد. مثلاً مصرف آنتی‌اسید ممکن است جذب داروهایی چون کلرپرومازین، سایمتیدین و تتراسیکلین را کاهش دهد.

مسئله قابل توجه اینک بر خلاف انتظار ممکن است سطح زیر منحنی (AUC) و CP_{max} (حداکثر غلظت پلاسمایی) برای بعضی از داروها، در سالمندان بالاتر از افراد جوان باشد، مثلاً نتایج بدست آمده از مطالعه‌ای نشان می‌دهد مصرف یک دوز ۳۰۰ میلی گرمی از لوودوپا در سالمندان AUC و CP_{max} بالاتری را در مقایسه با جوانان ایجاد می‌نماید. در این مورد خاص، علت را افزایش جذب دارو ذکر نموده‌اند زیرا لوودوپا بعد از ورود به سلولهای مخاطی معده تحت تأثیر آنزیم دوپادکربوکسیلاز قرار گرفته و متابولیزه می‌گردد و از جاییکه در سالمندان میزان این آنزیم در این سلولها کاهش می‌یابد لذا داروی بیشتری می‌تواند وارد جریان عمومی خون شده و منجر به بروز CP_{max} و AUC بالاتری گردد.

اما در مورد داروهای دیگر مثل سایمتیدین یا دیگوکسین افزایش CP_{max} ممکن است بدلیل تغییرات دفع یا توزیع دارو در بدن باشد

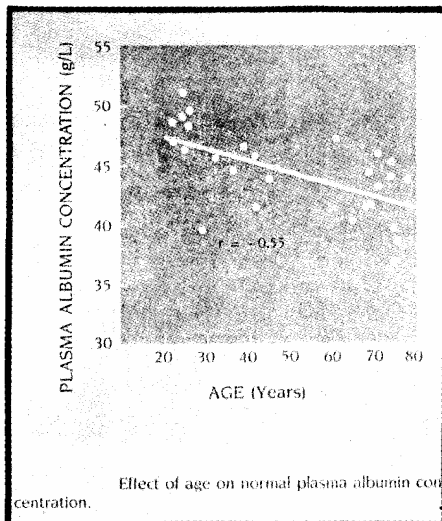
و ارتباطی با میزان جذب دارو نداشته باشد (۱،۲). قابل ذکر است که افزایش زیست دستیابی برای بعضی از داروها مثل پرازوسین نیز گزارش شده است (۳).

توزیع: با افزایش سن تغییرات چشمگیری در ساختار بدن ایجاد می شود. قسمت قابل توجهی از بافت های فعال متابولیکی توسط بافت چربی جایگزین می شوند (۱،۳). چربی بدن در مردان بین ۱۸ تا ۳۶٪ و در خانمها بین ۳۳ تا ۴۸٪ افزایش می یابد، بنابراین داروهای محلول در چربی باید بر این اساس دارای حجم ظاهری توزیع بزرگتر و بالطبع غلظت پلاسمایی پائینتری باشند. این مسئله در مورد بسیاری از داروها از جمله بعضی بنزودیازپین ها مثل دیازپام و کلردیازپوکسید بخوبی نشان داده شده است (۴). در حالیکه توزیع داروهای نسبتاً محلول در آب ممکن است تغییر چندانی نداشته باشد. بعنوان مثال حجم ظاهری توزیع بنزودیازپین دیگر یعنی اکسازپام تغییری نمی یابد. اما این قانون عمومیت نداشته و طبیعی است که بستگی به عوامل دیگر نیز دارد.

به عنوان مثال حجم ظاهری توزیع دیگوکسین که یک داروی لیپوفیل است کاهش (حدود ۴۰٪) و غلظت پلاسمایی آن افزایش می یابد، در حالیکه به دلیل افزایش چربی بدن انتظار بر اینست که حجم ظاهری توزیع آن افزایش نشان دهد، اما از جائیکه بزرگترین ذخیره بافتی این دارو در عضلات اسکلتی است و در سالمندان میزان این عضله به نحو چشمگیری

کاهش پیدا کرده، لذا حجم ظاهری توزیع کاهش و غلظت پلاسمایی آن افزایش می یابد. عامل متغیر دیگر غلظت پلاسمایی آلبومین است. مشخص شده است که با افزایش سن غلظت پلاسمایی آلبومین کاهش می یابد (شکل ۲) در حالیکه تغییری در دیگر پروتئین های عمده پلاسمایی اتصال دهنده داروها یعنی آلفا - ۱ - اسید گلیکو پروتئین ایجاد نمی شود یا حتی برخی افزایش غلظت آنرا نیز گزارش نموده اند (۵).

آلبومین محل اتصال داروهای اسیدی است و آندسته از داروها که در غلظت های درمانی درصد قابل توجهی از آلبومین موجود را اشغال



شکل ۲ - کاهش غلظت پلاسمایی آلبومین با افزایش سن

می نمایند ممکن است در سالمندان با کمبود محل های اتصال مواجه شده و در نتیجه غلظت داروی آزاد در خون افزایش یابد که این مسئله در مورد فنیل بوتازون، اسید سالیسیلیک،

سولفادiazین، فنی توئین، وارفارین و تولبوتامید گزارش شده است (۳). افزایش درصد آزاد، متعاقباً خود اثراتی را بدنبال خواهد داشت، از جمله اینکه چون این جزء از دارو نفوذپذیر به بافتها می باشد لذا ممکن است در عین افزایش یا حتی کاهش غلظت تام، غلظت دارو در مجاورت سلولهای هدف بیشتر و در نتیجه اثرات آن به صورت شدیدتری ظاهر شود. از طرف دیگر افزایش درصد آزاد می تواند افزایش کلیرانس و دفع دارو را نیز بدنبال داشته باشد که در این صورت ممکن است نیازی به تغییر دوز نباشد. شاید مهمترین مسئله در رابطه با کاهش غلظت پلاسمایی آلبومین، چند دارو درمانی و بروز رقابت بین داروهای مصرفی باشد که این امر خصوصاً در این قشر از مصرف کنندگان دارو بسیار محتمل می باشد، و مصرف بعضی از داروها مثل اسید سالیسیلیک یا اسید والپروئیک این احتمال را قوت می بخشد. لازم بتذکر است که در بیماران زمینگیر یا بستری یا در سالمندانی که دچار آنفارکتوس میوکارده، عفونت شدید، کولیت اولسراتیو یا بیماریهای التهابی می باشند غلظت پلاسمایی آلبومین از حد معمول در این قشر نیز پائینتر می باشد (۲).

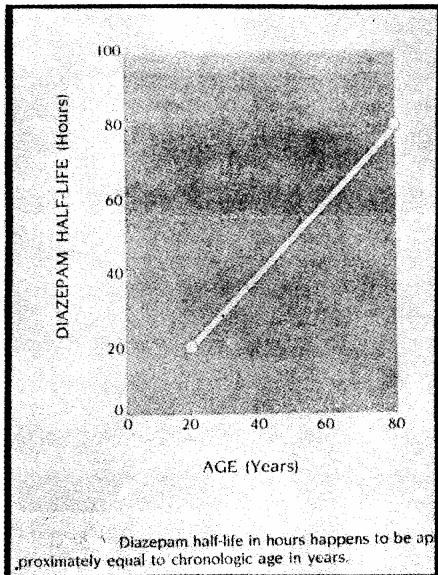
متابولیزم: با افزایش سن تغییراتی در کبد ظاهر می شود که از آنجمله می توان به کاهش وزن کبد، تغییرات سلولی و بیوشیمیائی و کاهش جریان خون کبدی اشاره نمود (۶). وزن کبد که در میانسالان ۲/۵٪ وزن بدن را تشکیل میدهد در سالمندان به ۱/۶٪ کاهش پیدا

می کند (۷). در زمینه متابولیسمی نیز تغییراتی ظاهر می شود که بدون شك مهمترین تغییر يك کاهش عمومی در انجام واکنشهای اکسیداتیو میکروزومال می باشد. برخی معتقدند که این کاهش ممکن است بدلیل تغییرات تغذیه ای از جمله سوء تغذیه و عدم مصرف مواد القاء کننده مثل سیگار، الکل و بعضی مواد غذایی باشد مثلاً نشان داده اند که کلیرانس تئوفیلین در سالمندان سیگاری ۴۰٪ بالاتر از سالمندان غیر سیگاری می باشد. استفاده از آنتی پیرین به عنوان يك سوبسترای استاندارد برای ارزیابی واکنشهای اکسیداتیو میکروزومال نشان می دهد که با افزایش سن کلیرانس آنتی پیرین کاهش می یابد. از جائیکه اکسیداسیون میکروزومال یکی از مهمترین روشهای متابولیسمی در دفع دارو از بدن می باشد لذا طبیعی است که کلیرانس متابولیک بسیاری از این داروها به نحوی چشمگیر کاهش یابد. یکی از گروههای دارویی که به علت کثرت مصرف بطور نسبتاً وسیعی مورد مطالعه قرار گرفته اند بنزودیازپینها

● با افزایش سن تغییراتی در کبد ظاهر میشود که از آنجمله می توان به کاهش وزن کبد، تغییرات سلولی و بیوشیمیائی و کاهش جریان خون کبدی اشاره نمود.

می باشند. در حالیکه نتایج بدست آمده از آزمایشگاههای مختلف در مورد تغییرات کینتیکی بنزودیازپینها همگون نمی باشند ولی جمع بندی این نتایج نشان می دهد بطور کلی

فقط يك کاهش جزئی در این قسمت ممکن است ظاهر شود، درحالیکه در واکنشهای استیلایسون تغییری ایجاد نمی‌شود. پس بطور کلی به نظر می‌رسد که تنها اکسیداسیون



شکل ۳- افزایش نیمه عمر دیازپام با افزایش سن

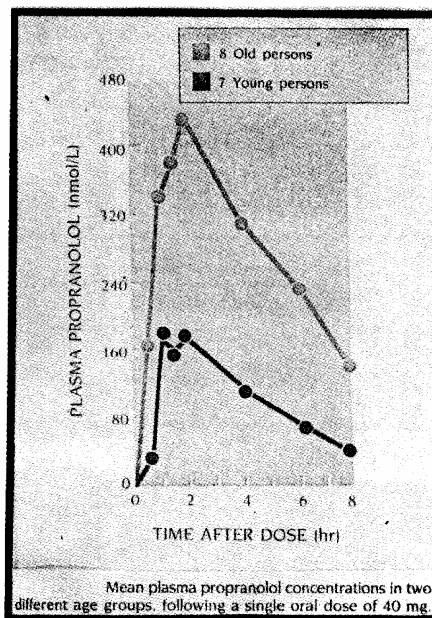
میکروزومال کبدی است که ممکن است در سالمندان کاهش یابد و بدین صورت کاهش کلیرانس کبدی داروهای چون کلردیازپوکسید، پروپرانالول (شکل ۴) و نورتریتیلین را گزارش نموده‌اند. از طرف دیگر با مطرح شدن متابولیزم استرئوسلکتیو داروها به نظر می‌رسد که در سالمندان، نسبت ایزوزیمهای مختلف متابولیزه کننده ایزومرهای مختلف يك داروی راسمیک ممکن است تغییر یابد یا عبارتی دیگر با بالارفتن سن ایزوزیمهای کبدی مختلف بطور نامساوی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در این راستا مشخص

بنزودیازپینهای که عمدتاً از طریق اکسیداسیون میکروزومال متابولیزه می‌گردند، در سالمندان به طور قابل توجهی دارای کلیرانس متابولیک پائینتری می‌باشند. بعضی مطالعات نشان داده‌اند که این کاهش در مردان چشمگیرتر از خانمها می‌باشد (۴). از طرف دیگر در مورد بنزودیازپینهای که از طریق احیا گروه نیتروویا گلوکوکورونیداسیون متابولیزه می‌شوند تغییرات وابسته به سن کوچک و بی‌اهمیت می‌باشد. مسئله مهم دیگر در این افراد افزایش حجم ظاهری توزیع بنزودیازپینها، ناشی از افزایش نسبت چربی به وزن کل بدن می‌باشد. افزایش حجم ظاهری توزیع سبب افزایش نیمه عمر دفعی دارو میگردد. بنابراین بدلیل کاهش کلیرانس یا افزایش حجم ظاهری توزیع و یا هر دو، بنزودیازپینها در سالمندان نیمه عمری طولانی‌تر خواهند داشت (۴)، به عنوان مثال نیمه عمر دیازپام ممکن است تا ۴ برابر افزایش یابد (شکل ۳).

گزارشات حاکی از آنند که در صورت عدم اصلاح مقدار مصرفی دارو (بنزودیازپینها)، سالمندان به عوارضی چون خواب‌آلودگی، گیجی، آتاکسی و سایر عوارض مرکزی دچار خواهند گشت.

بعضی مطالعات نیز نشان داده‌اند که میزان ویتامین C و اسید فولیک در سالمندان پائینتر از حد طبیعی است و این مواد برای متابولیزم کبدی بعضی از داروها ضروری می‌باشند. با استفاده از استامینوفن و اکسازپام جهت بررسی گلوکوکورونیداسیون به این نتیجه رسیده‌اند که

گردیده که سن اثر قابل توجهی روی کلیرانس خوراکی d - هگزوباریتال ندارد، در صورتی که کلیرانس خوراکی 1 - هگزوباریتال را ۵۰ درصد کاهش می‌دهد (۸).



شکل ۲ - مقایسه غلظتهای پلاسمایی پروپرانولول در دو گروه جوان و سالمند

براین اساس شاید بسیاری از تغییرات در پاسخ به داروهای راسمیک در سالمندان به تفاوت در متابولیسم استرئوسلکتیو مربوط گردد.

دفع کلیوی: کلیه‌ها ارگان اصلی دفع بسیاری از داروها از جمله داروهای محلول در آب می‌باشند و همچون سایر ارگانها با افزایش سن، کلیه‌ها نیز دچار تغییراتی می‌شوند. این تغییرات به دو دلیل کاهش جریان خون کلیوی و

تغییرات داخل کلیوی بروز می‌نمایند. به طور کلی تغییرات حاصله را به شرح زیر گزارش نموده‌اند:

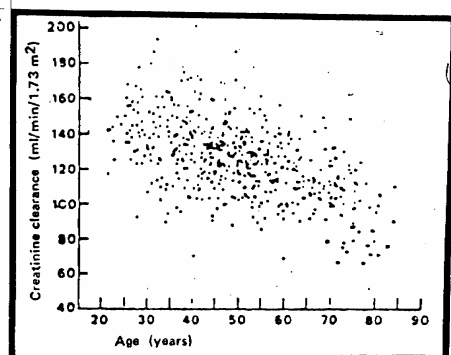
۱- کاهش جریان خون کلیوی (۴۰-۵۰٪)

۲- کاهش وزن (در حدود ۲۰٪)

۳- کاهش تعداد نفرونها و گلومرولهای فونکسونال (۳۰٪)

۴- کاهش سطح گلومرولی و فیلتراسیون گلومرولی که از طریق مصرف اینولین یا کراتینین می‌تواند مورد ارزیابی قرار گیرد و مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که با افزایش سن کلیرانس کراتینین (خارجی) کاهش می‌یابد [(۲،۳،۷) شکل ۵].

از طرف دیگر می‌دانیم که اولترافیلترای موجود در توبولها با عبور از این مجرا به مرور



شکل (۵) - کاهش کلیرانس کراتینین با افزایش سن تغلیظ شده و به دلیل تبادلات یونی pH آن نیز تغییر می‌یابد و در نتیجه در مقایسه با پلازما غلیظتر و اسیدی‌تر می‌گردد. در سالمندان به دلیل تغییر در تبادلات

یونی توانایی اسیدی شدن ادرار کاهش می‌یابد و در نتیجه این امر، یونیزاسیون، سرعت و میزان بازجذب داروهای اسیدی ضعیف یا بازی ضعیف ممکن است تغییر یابد.

از طرف دیگر با افزایش سن قدرت بازجذب سدیم و آب ممکن است کاهش یابد و در نتیجه گرادیان غلظتی ایجاد شده در توبول که برای جذب مجدد داروها ضروری است کوچکتر خواهد شد. علاوه بر کاهش عملکرد فیزیولوژیک، بیماران سالمند به علت دز هیدراتاسیون، نارسائی احتقانی قلب، احتباس ادرار، نفروپاتی دیابتیک و یا پیلونفریت در معرض شدیدتری نسبت به بروز نارسائی کلیوی و اختلال در دفع کلیوی داروها قرار دارند. اکثر مطالعات انجام شده با داروهایی که عمدتاً دفع کلیوی دارند نشان می‌دهند که با افزایش سن و کاهش عملکرد کلیه‌ها کاهشی در فیلتراسیون و ترشح داروها پدید می‌آید (۲،۳،۷). معمولاً کاهش در ترشح داروها به موازات کاهش فیلتراسیون گلومرولی ظاهر می‌شود. بسیاری از داروها از جمله بعضی داروهایی که به طور نسبی در سالمندان بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند مثل دیگوکسین، سایمتیدین، لیتیم، پروکائین آمید، آمینو گلیکوزیدها و بعضی داروهای پائین آورنده قند خون عمدتاً بدون متابولیزم از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند (۳،۷) و مسئله قابل توجه و با اهمیت اینکه اکثر این داروها دارای ایندکس درمانی بسیار باریکی نیز می‌باشند. کلیه‌ها علاوه بر دفع داروی تغییر

شکل نیافته در اکثر موارد مسئول دفع متابولیت‌های ایجاد شده نیز می‌باشند و در این راستا کاهش دفع متابولیت‌های فعال ممکن است منجر به افزایش غلظت پلاسمایی و بروز اثرات

● **کلیه‌ها ارگان اصلی دفع بسیاری از داروها از جمله داروهای محلول در آب می‌باشند و همچون سایر ارگانها با افزایش سن، کلیه‌ها نیز دچار تغییراتی میشوند.**

سمی متابولیت ایجاد شده گردد.

متیل‌دوپا، اسپرونولاکتون، تریامترن، لوودوپا، سیکلوفسفامید و بعضی از سولفونامیدها، نمونه‌هایی از این قبیل داروها می‌باشند.

تغییرات ایجاد شده در کینتیک بعضی از داروها به طور مقایسه‌ای در جدول شماره ۱ آورده شده است. با توجه به مطالب ذکر شده و نگاهی به این جدول می‌توان دید که در مورد داروهای محلول در آب مثل آمپی‌سیلین افزایش ایجاد شده در نیمه عمر دارو ناشی از کاهش کلیرانس آن است که از 0.18 لیتر در ساعت به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به 0.08 تنزل پیدا نموده است و این امر ناشی از کاهش دفع کلیوی و به خصوص کاهش ترشح توبولی این داروست.

در حالیکه در مورد داروی محلول در چربی مثل نیترازپام علت افزایش نیمه عمر دارو در بدن نه کاهش کلیرانس کبدی دارو بلکه افزایش حجم ظاهری توزیع (Vd) آن می‌باشد

در چربی ممکن است به نحو قابل توجهی در سالمندان تغییر نماید که در این موارد نیاز به کاهش دوز مصرفی یا افزایش زمان بین دو دوز می‌باشد. البته به علت اینکه تغییرات ایجاد شده در

که از ۲/۴ لیتر به ازاء هر کیلو گرم وزن بدن به ۴/۸ رسیده است (۲،۴). مورد دیگر آنکه بعضی داروهای محلول در چربی (مثل کلردیازپوکساید) تغییرات چشمگیری را هم



همگان یکسان نبوده و از طرف دیگر وجود مسائلی چون بیماری دیگر و یا مصرف همزمان داروهای دیگر نیز ممکن می‌باشد، لذا تجویز داروهایی که ایندکس درمانی باریکی دارند بهتر است با اطلاع از عملکرد کبدی و خصوصاً کلیوی و با استفاده از فرمولهای موجود صورت پذیرد و پس از آن نیز بیمار مذکور را چه از نظر علائم بالینی و چه از نظر غلظت پلاسمایی دارو باید به طور مرتب زیر نظر داشت تا از

در کلیرانس (کبدی) و هم در حجم ظاهری توزیع نشان می‌دهند یا داروی دیگوکسین علاوه بر کاهش حجم ظاهری توزیع دچار کاهش کلیرانس (کلیوی) نیز میگردد و این مسئله سبب می‌گردد که نیمه عمر دیگوکسین که داروئیست بسیار سمی، در سالمندان حدوداً به دو برابر برسد (۷). با توجه به این موارد می‌توان اینچنین نتیجه‌گیری نمود که بطور کلی کینتیک هر دو دسته داروهای محلول در آب و محلول

اینطریق در عین دستیابی به اثرات درمانی مطلوب بتوان مانع از بروز مسمومیت گردید. یکی از رابطه‌هایی که برای اصلاح دوز داروهای محلول در آب مورد استفاده قرار می‌گیرد رابطه زیر می‌باشد.

$$\text{وزن بیمار} \times \frac{\text{سطح سرمی کراتینین}}{\text{کلیرانس کراتینین}} = \text{سن بیمار} - ۱۴۰$$

در این رابطه وزن بیمار بر حسب کیلوگرم، سطح سرمی کراتینین بر حسب میلی‌گرم در دسی‌لیتر (mg/dl)، سن بیمار بر حسب سال و کلیرانس کراتینین بر حسب میلی‌لیتر در دقیقه (ml/min) می‌باشد (۷).

علاوه بر تغییرات کینتیک، در سالمندان ممکن است با تغییرات دینامیکی نیز مواجه گردیم. چنانچه مطالعات بالینی متعدد نشان داده‌اند که اغلب سالمندان حساسیت یا عکس‌العمل شدیدتری را نسبت به بعضی از داروها از خود نشان می‌دهند. البته امروزه مشخص گردیده که در اکثر موارد علت تغییر پاسخ یا حساسیت بیشتر تغییر در کینتیک دارو می‌باشد و به نظر می‌رسد که عکس‌العمل شدیدتر نسبت به غلظت پلاسمایی یکسان نه به دلیل

● بطور کلی کینتیک هر دو دسته داروهای محلول در آب و محلول در چربی ممکن است به نحو قابل توجهی در سالمندان تغییر نماید.

حساسیت بیشتر بلکه عمدتاً بدلیل افزایش غلظت دارو در بافت هدف می‌باشد. البته در مواردی نیز ممکن است که هر دو فاکتور دخالت داشته باشند، مثلاً در مورد دیازپام با افزایش سن، دوز و

غلظت‌های پلاسمایی پائینتری برای بروز اثر لازم می‌باشد زیرا دیازپام با افزایش سن با غلظت‌های پلاسمایی پائینتری موجب دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی میگردد (۴). البته لازم به یادآوری است که در بسیاری از این مطالعات انحراف معیار از میانگین بزرگتر بوده و نشانگر این مطلب است که در بعضی از سالمندان ممکن است تغییر قابل توجهی ایجاد نشود.

بطور کلی اطلاعات بسیار کمی در مورد تغییرات دینامیکی داروها در سالمندان وجود دارد که شاید در کنار سایر مشکلات انجام اینگونه مطالعات، مشکل تفکیک تغییرات بر حسب کینتیک یا دینامیک نیز از دلایل اصلی این امر باشد. با این همه در سالهای اخیر اطلاعات مفیدی در زمینه تغییرات قلبی-عروقی و سیستم اعصاب مرکزی بدست آمده است که شرح مختصری از این تغییرات بدین قرار می‌باشد.

تغییرات قلبی-عروقی: کهولت همراه با تغییرات متعدد در سیستم قلبی-عروقی می‌باشد و این تغییرات در سطح گیرنده‌های اوتاکوئیدی قلبی-عروقی، در سطح پس‌سیناپسی، عملکرد عصبی-عضلانی، سطح میزان در گردش اوتاکوئیدها و رفلکس‌های اتونومیک وجود دارد (۹).

علاوه بر این کهولت می‌تواند با یک سری اختلالات قلبی-عروقی مثل بیماری عروق کرونر، ازدیاد فشار خون، نارسائی قلبی و فشار خون وضعیتی نیز همراه باشد. کاهش اثر مهارگی گیرنده‌های α_2

پیش‌سیناپسی، کاهش اثر گیرنده‌های β در میوکارده، کاهش باز جذب نور آدرنالین، افزایش غلظت پلاسمایی نور آدرنالین، کاهش توان جبرانی بارور فلکس‌ها، کاهش خاصیت ارتجاعی عروق و کاهش GFR از جمله عواملی هستند که در افزایش فشار خون خصوصاً فشار سیستولیک در سالمندان نقش دارند (۹).

سیستم قلبی-عروقی در سالمندان در زمان استراحت احتمالاً به صورت طبیعی عمل می‌نماید ولی تحت فشار یا استرس کاهش عکس‌العملهای جبرانی سیستم عصبی خود کار ممکن است



مسئله‌زا باشد.

براین اساس گفته می‌شود که دارو درمانی در سالمندان ممکن است اثرات قلبی-عروقی شدیدتری را سبب گردد. به عنوان مثال به نظر

میرسد سالمندان نسبت به مصرف گلیکوزیدهای قلبی پاسخ‌های شدیدتری را از خود نشان می‌دهند که شاید علت این امر کاهش دفع دارو، مصرف همزمان دیورتیک‌ها،

● مشخص شده است که در سالمندان تعداد نرونها، فعالیت بعضی از آنزیمها و غلظت کاتکل آمینها در مغز کاهش می‌یابد.

تغییرات حساسیتی در میوکارده و یا وجود بیماری عروق کرونر باشد (۱۰).

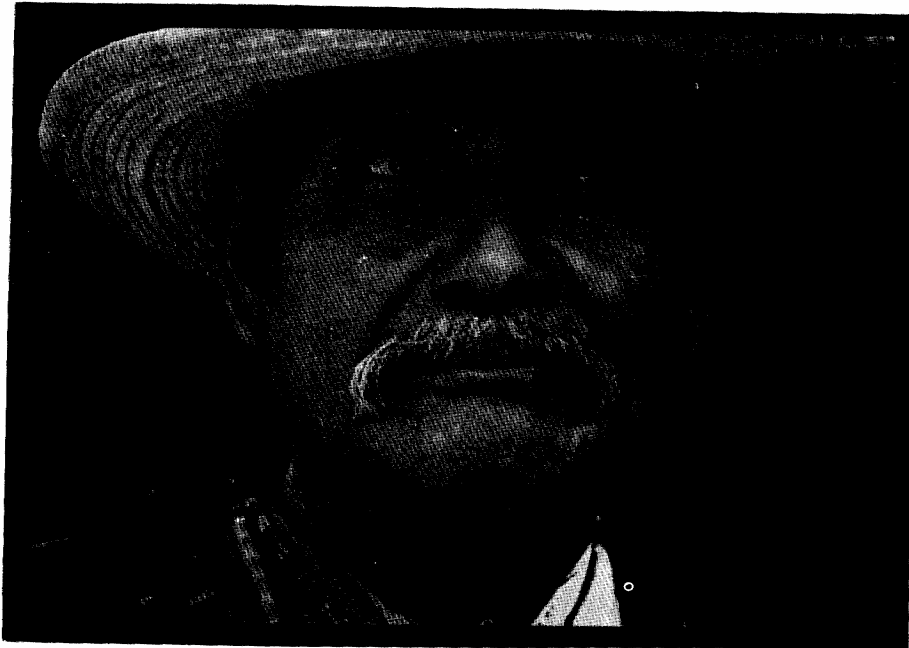
یا بالعکس بسیاری از مطالعات انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی و انسان نشان داده‌اند که با افزایش سن اثرات اینوتروپ و کرونوتروپ کاتکل آمینها کاهش می‌یابند، به عنوان مثال دوزی از ایزوپروتنول که می‌تواند یک افزایش ۲۵ ضربانی در دقیقه را ایجاد نماید مستقیماً با افزایش سن بیمار تغییر خواهد یافت (۱۱).

تغییرات در سیستم اعصاب - مرکزی:

اطلاعات موجود از منابع مختلف حاکی از آنند که مرحله تحلیل مغز در دهه هفتم زندگی شروع و تدریجاً ادامه می‌یابد. در این مرحله کاهشی تدریجی در سطح واسطه‌های شیمیائی عصبی، گیرنده‌ها و فعالیت آنزیمی در مغز صورت می‌گیرد (۱۲). در بعضی از هسته‌های مغزی تعداد نرونها ممکن است تا ۵۰٪ تقلیل یابد که البته حتی در این حالت، تحت شرایط طبیعی مغز به عمل خود ادامه می‌دهد و تا زمانی

که با شرایط خاصی مثل استرس مواجه نگردیده
ممکن است این کاهش در نرونها بطور محسوسی
در فرد نمایان نگردد.
علت این امر فعال شدن مکانیزمهای

فوت) نشان داده است که با افزایش سن غلظت
واسطه‌های شیمیائی عصبی چون دوپامین،
نورآدرنالین و سروتونین در نواحی مختلف مغز
کاهش می‌یابد (۱۲) و بدنبال این امر طبیعتاً



جبرانی مثل افزایش واکنشهای متابولیکی،
افزایش تولید واسطه‌های شیمیائی عصبی در
نرونها موجود و یا افزایش حساسیت
گیرنده‌های موجود می‌باشد. اما زمانی که این
مکانیزمهای جبرانی دچار ضعف شوند در
آنموقع علائم نارسایی مثل افسردگی، گیجی و
فراموشی ظاهر گردیده و مغز دیگر نمی‌تواند
وظایف خود را به نحو شایسته انجام دهد.

کاهش واسطه‌های شیمیائی عصبی در مغز
از مهمترین تغییراتی است که با افزایش سن ظاهر
میگردد. نمونه برداری از مغز انسان (بعد از

تغییراتی در يك سری از عملکردهای مغز پدیدار
میگردد. مثلاً اختلال در سیستم دوپامینرژیک
منجر به بروز بیماری پارکینسون و اختلالات
حرکتی میگردد. با افزایش سن یکی از تغییرات
چشمگیر، کاهش سروتونین در نواحی مختلف
مغز از جمله هیپوتالاموس، هیپوکامپ،
کورتکس و بعضی هسته‌های مغزی می‌باشد. در
يك مطالعه نشان داده‌اند که غلظت این
مونوآمین در مغز افراد ۹۰-۸۰ ساله حدوداً
۵۰ درصد کمتر از افراد ۶۰ ساله می‌باشد
(۱۲). از جائیکه سروتونین نقش بسیار مهمی

در عملکرد طبیعی مغز و اعمالی چون حافظه و عواطف دارد لذا کاهش آن سبب بروز اختلالاتی چون فراموشی، افسردگی، اضطراب و بی‌قراری میگردد. از طرف دیگر این واسطه و بی‌قراری می‌گردد. از طرف دیگر این واسطه

شدیدتری مواجه گردند و بطور کلی جهت اجتناب از این امر کاهش مقدار مصرفی دارو امری ضروری به نظر میرسد.

علاوه بر داروهای قلبی-عروقی و

دارو	حجم ظاهری توزیع (L/Kg)	کلیرانس	نیمه‌عمر (h)
آمی سیلین	$\frac{0.20}{0.29}$	$\frac{0.08}{0.18}$ L/h/Kg	$\frac{6.7}{1.7}$
آنتی پیرین	$\frac{29.5}{40}$ L	$\frac{29.6}{61.9}$ ml/min	$\frac{12.2}{7.6}$
کلردیازپوکسید	$\frac{0.28}{0.26}$	$\frac{10}{30}$ ml/min	$\frac{40}{7}$
نیترازپام	$\frac{4.8}{2.4}$	$\frac{4.7}{4.1}$ L/h	$\frac{40.4}{28.9}$
دیازپام (فقط در خانمها)	$\frac{2.6}{1.7}$	$\frac{0.48}{0.51}$ ml/min/Kg	$\frac{71.8}{42}$
دیگوکسین	$\frac{4.1}{5.3}$	$\frac{0.8}{1.8}$ ml/min/Kg	$\frac{69.6}{39.8}$

جدول شماره (۱). مقایسه حجم ظاهری توزیع، کلیرانس و نیمه عمر تعدادی از داروها در سالمندان (صورت) و جوانان (مخرج). اطلاعات موجود از مآخذ شماره ۲ تلخیص شده است.

داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی، گروه‌های دارویی دیگر نیز ممکن است پاسخ‌های شدیدتری را در سالمندان ایجاد نمایند، به عنوان مثال عوارض جانبی داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در سالمندان بسیار شایع‌تر از افراد جوان می‌باشد و یا اینکه اثر ضدانعقادی وارفارین با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد بطوریکه مصرف یک دوز واحد از این دارو اثر ضدانعقادی شدیدتری را در سالمندان سبب می‌گردد [(۱۰)، شکل شماره ۶].

با توجه به مطالب ذکر شده در مورد

شیمیائی از طریق هیپوتالاموس بر رفتارهایی چون خواب، خورانش و تنظیم ترشح ریتمیک

● اثر ضدانعقادی وارفارین و همچنین غلظت پلاسمائی دیگوکسین با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد.

هورمون‌ها نیز تأثیر گذار می‌باشد. با توجه به تغییرات ذکر شده، طبیعی است که سالمندان بر اثر مصرف داروهای مؤثر بر سیستم اعصاب مرکزی با عوارض جانبی

ماخذ:

1- Nielson, C.P., Cusack, B. J., and Vestal, R. E.: Geriatric clinical pharmacology and Therapeutics, in: Speight, T.M., Avery's Drug Treatment, 3rd ed. Williams & wilkins, 160-193, 1987.

2- Masoud, N.: Pharmacokinetic considerations in geriatric patients. in: Benet, L.Z., Masoud, N., and Gambertoglio, J.G. (edits), Pharmacokinetic Basis for Drug Treatment. Ravon press, 283-310, 1985.

3- Tregaskis, B. F., Steremson, I.H.: Pharmacokinetics in old age. British med. Bull. 46(1): 9-21, 1990.

4- Greenblatt, D. J., Shader, R. I., and Harmaty, J. S.: Implications of altered drug disposition in the elderly (study of benzodiazepines). J. Clin. Pharmacol. 29(10): 866-872, 1989.

5- Veering, B. T., et al: The effect of age on serum concentration of albumin and α_1 - acid glycoprotein. Br. J. clin. Pharmacol. 29(2): 201-206, 1990.

6- Wood house, K. W., James, O. F. W.: Hepatic drug metabolism and ageing. British med. bull. 46(1): 22-35, 1990.

7- Bressler, R.: Multiple drug use in elderlyman. Hospital Practice, 22(July 15): 111-127, 1987.

۸- شمینی مرتضی: تفاوت‌های استروئوسپسیفیک در متابولیسم دارو. ماهنامه دارویی رازی، شماره ۱۱، صفحه ۱۲-۶، ۱۳۶۹.

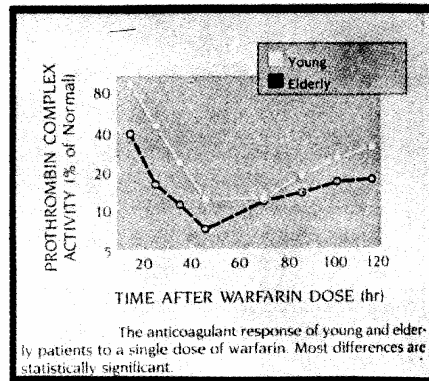
9- Docherty, J. R.: Cardiovascular responses in ageing. Pharmacol. Revs. 42(2): 103-125, 1990.

10- Sellers, E. M. : Geriatric clinical pharmacology. in : Kalant, H. and Roschau, W.H.E. (edits), Principles of Medical Pharmacology, 5th ed., 695-706, 1989.

11- Fleg, J.L. : Potential Implications of high - dose epinephrine. JAMA, 266(5): 656, 1991.

12- Gottfries, C. G. : Neuro pharmacological changes in the human brain and their importance for behaviour in the senium. Triangle, 29(2/3): 127-131, 1990.

تغییرات فیزیولوژیک - فارماکولوژیک در سالمندان می‌تواند اینطور نتیجه‌گیری نمود که:
۱- کاهش فنوکسیون کلیوی و کبدی در سالمندان موجب افزایش احتمال بروز عوارض ناخواسته دارویی میگردد.



شکل ۶- مقایسه اثر یک دوز واحد از وارفارین در دو گروه سالمند و جوان

۲- غلظت پلاسمایی دارو، پاسخ بدن به این غلظت و مدت اثر دارو ممکن است در سالمندان متفاوت باشد.

۳- عکس‌العمل‌های جبرانی بدن نسبت به اختلالات ایجاد شده توسط دارو، با افزایش سن دچار ضعف میگردد.

۴- به علت ابتلاء بیشتر به بیماری‌های گوناگون، سالمندان ممکن است همزمان از چندین دارو استفاده نمایند.

شرایط فوق‌زمینه بروز عوارض ناخواسته دارویی و تداخلات دارویی را در این گروه سنی از بیماران فراهم می‌نماید. لذا جهت اجتناب از این امر دارو درمانی در سالمندان باید با مطالعه، دقت و توجه بیشتری صورت پذیرد.