



مشکلات دارودرمانی در سالمندان

دکتر سمیه حنفی^۱، دکتر محمدرضا جوادی^۲

۱. بخش مراقبت‌های دارویی بیمارستان دکتر شریعتی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

فیزیولوژیک، فارماکوکینتیک و فارماکولوژیک ناشی از پیری منجر به بروز تفاوت در پاسخ به داروها در این گروه سنی می‌شود. مصرف داروهای متعدد در سالمندان مشکلات بالقوه‌ای را در آنها ایجاد می‌کند. در ادامه به چند مورد از این مشکلات اشاره شده و سپس به جنبه‌های خاص دارودرمانی‌های شایع در سالمندان پرداخته می‌شود.

■ پلی فارماسی در سالمندان

سالمندانی که جهت درمان چند بیماری مزمن تحت درمان‌های چند دارویی قرار دارند، بیشتر دچار عوارض جانبی دارویی می‌شوند. در این بیماران حتی گاهی به‌طور هم‌زمان دو دارو از یک کلاس

همان‌طور که در شماره قبل گفته شد، حدود ۶ درصد از جمعیت ایران را سالمندان تشکیل می‌دهند. با توجه به ساختار جمعیتی کشور و تغییرات اجتماعی، اقتصادی و فرهنگی پدید آمده پدیده سالمندی بیش از پیش به‌عنوان یک مساله اجتماعی در حال ظهور است. سالمندان یکی از گروه‌های جمعیتی هستند که به‌دلیل ابتلای بیشتر به بیماری‌ها به ویژه بیماری‌های مزمن، اقدام به مصرف دارو می‌نمایند. سالمندان معمولاً به‌طور هم‌زمان به چندین بیماری مزمن (مانند پرفشاری خون، اوستئوآرتریت، اوستئوپوروز، دیابت نوع ۲ اختلال‌های خواب، افسردگی) مبتلا بوده و تحت درمان‌های چند دارویی قرار می‌گیرند. تغییرات

دارویی تجویز می‌شوند (Duplication error). پایش دارو درمانی در این دسته از سالمندان اجباری است. چرا که اولاً معمولاً علت اصلی عوارض جانبی دارویی در این بیماران شناسایی نشده و جهت رفع عارضه، داروهای بیشتری به رژیم درمانی بیمار افزوده می‌شود. همچنین گاهی در نتیجه عدم پایش روند دارودرمانی در بیمار سالمند، مصرف دارو بعد از رفع مشکلات بیمار هم‌چنان به صورت بی‌رویه ادامه پیدا می‌کند. در صورتی که با پایش منظم دارودرمانی بیمار، می‌توان در موقع مقتضی درمان دارویی را قطع نمود (۱، ۲).

■ عوارض جانبی دارویی در سالمندان

علت بستری شدن درصد بالایی از سالمندان در بیمارستان‌ها بروز عوارض جانبی داروهاست. شناسایی عوارض جانبی دارویی در سالمندان دشوار است. علت این امر این است که عوارض جانبی دارویی معمولاً با علائم غیراختصاصی در این قشر سنی ظاهر می‌شوند مانند لتارژی Confusion، سبکسری و زمین خوردن. به همین دلیل است که عوارض جانبی دارویی در سالمندان گاهی به صورت اشتباه به‌عنوان علائم یک بیماری جدید شناسایی می‌گردند (۱، ۲، ۳).

سالمندان به شدت به بروز اختلالات شناختی مثل هذیان‌گویی و Confusion حساس می‌باشند. در این رابطه، داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور خصوصاً بنزودیازپین‌ها رایج‌ترین عوامل ایجاد این نوع عوارض هستند. برخی داروهای ضد فشارخون و ضدسایکوز نیز در بروز اختلالات شناختی و تشدید مشکلاتی همچون فراموشی نقش دارند.

داروهای خواب‌آور عمده‌ترین علت فارماکولوژیک زمین خوردن سالمندان محسوب می‌شوند. در این میان بنزودیازپین‌های با نیمه عمر طولانی (مانند کلردیازپوکساید، دیازپام، فلورازپام) رایج‌ترین داروها در زمین خوردگی سالمندان محسوب می‌شوند. بنابراین، بهتر است در سالمندان از بنزودیازپین‌های با نیمه عمر کوتاه‌تر (مانند اگزازپام و لورازپام) استفاده شود (۱).

نه تنها احتمال بروز عوارض خارج هرمی ناشی از مصرف درازمدت داروهای ضدسایکوز (و حتی متوکلوپرامید) در سالمندان بیشتر است بلکه این عوارض در آن‌ها با شدت بیشتری ظاهر می‌شود. پارکینسونیسم ناشی از دارودرمانی معمولاً در سالمندان با شیوع بالاتری بروز نموده و از نظر علائم ظاهری غیرقابل تفکیک از پارکینسونیسم ایدیوپاتیک است (۱). در این موارد معمولاً عوارض ناشی از مصرف داروهای ضدسایکوز در بیمار سالمند، به صورت اشتباه به‌عنوان علائم پارکینسون تلقی شده و درمان ضدپارکینسون برای بیمار شروع می‌شود. حال ممکن است مصرف داروهای ضدپارکینسون تجویزی در بیمار سالمند به بروز عوارض دارویی جدیدتری مانند افت فشار خون اورتواستاتیک و Delirium منجر گردد و این چرخه «تجویز آبشاری» داروها (Prescribing Cascades) به همین منوال تکرار شود (۳). البته، تجویز آبشاری داروها ممکن است در برخی موارد خیلی واضح به نظر نرسد. این موضوع به‌ویژه در مورد داروهایی که عوارض جانبی کاملاً شناخته شده‌ای ندارند، مصداق دارد. به‌عنوان مثال داروهای مهارکننده کولین استراز (مانند دونیزیل

جدول ۲ - عوارض جانبی دارویی موثر بر حرکت سالمندان

دسته دارویی	عارضه جانبی دارویی
داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای	افت فشارخون اورتوآستاتیک، ترمور آریتمی‌های قلبی خواب‌آلودگی
بنزودیازپین‌ها و داروهای آرام‌بخش - خواب‌آور	خواب‌آلودگی، ضعف عدم هماهنگی حرکتی بهبتروانی
داروهای ضد درد مخدر	خواب‌آلودگی، ضعف عدم هماهنگی حرکتی بهبتروانی
داروهای ضد فشارخون	افت فشارخون اورتوآستاتیک
داروهای ضدسایکوز	افت فشارخون اورتوآستاتیک خواب‌آلودگی عوارض خارج هرمی

در سالمندان بیشترین عوارض جانبی در اثر مصرف کورتیکواستروئیدها، ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی، داروهای قلبی عروقی و داروهای موثر بر سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌شوند (۲).

جدول (۲) انواع عوارض جانبی دارویی که منجر به نقص حرکتی و تعادلی در سالمندان می‌شود را نشان می‌دهد (۱):

ریواستیگمین و گالانتامین) که به طور کلی در کنترل فراموشی سالمندان تجویز می‌شوند، عوارض جانبی برعکس داروهای آنتی‌کولینرژیک را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، همان‌طور که داروهای آنتی‌کولینرژیک ممکن است بی‌بوست و احتباس ادراری در بیمار ایجاد کنند، داروهای مهارکننده کولین استراز باعث اسپهال و بی‌اختیاری ادرار می‌شوند. چرخه تجویز آبخاری داروها در این مورد هنگامی آغاز می‌شود که پزشک جهت کنترل عوارض داروی مهارکننده کولین استراز اقدام به تجویز یک داروی آنتی‌کولینرژیک (مانند اکسی‌بوتینین) می‌نماید (۳).

در جدول (۱) فهرستی از عواملی که منجر به افزایش خطر بروز عوارض جانبی دارویی در سالمندان می‌شوند، ذکر شده است (۱):

جدول ۱ - عوامل تشدیدکننده بروز عوارض جانبی دارویی در سالمندان

■ بیش از ۴ قلم داروی مصرفی
■ طول بستری بیش از ۱۴ روز در بیمارستان
■ ابتلای هم‌زمان به بیش از ۴ بیماری
■ بستری در بخش عمومی بیمارستان یا بخش ویژه سالمندان
■ سابقه مصرف الکل
■ کوچک بودن عدد میانگین Mini-Mental Status Examination (مربوط به گیجی و فراموشی)

در ادامه، به عنوان مثال به عوارض جانبی داروهای ضدسایکوز آتیپیکال در سالمندان و عوارض جانبی ناشی از مصرف مخدرها در سالمندان با شرح و بسط بیشتری پرداخته می‌شود:

□ عوارض جانبی داروهای ضدسایکوز آتیپیکال در سالمندان

■ کلوزاپین: کلوزاپین اولین داروی ضدسایکوز آتیپیکال است که توسط FDA مورد تایید قرار گرفت. این دارو در درمان بیماران دچار شیذوفرنی مقاوم بسیار تأثیرگذار است، هرچند در سالمندان به عنوان خط اول یا دوم درمان مطرح نمی‌باشد. عوارض جانبی شایع آن عبارتند از: آگرانولوسیتوز، تشنج، افت فشارخون وضعیتی، تکرر ادرار. جهت کنترل عوارض خونی این دارو، انجام CBC به صورت هفتگی در ۶ ماه اول درمان با این دارو و بعد از آن به صورت هر ۲ هفته توصیه می‌شود. در سالمندان تحت درمان با این دارو به جز عوارض فوق، باید موارد مهم دیگری همچون افت فشارخون (منجر به زمین خوردگی و شکستگی لگن)، یبوست Sedation، اختلالات Cognition (ناشی از عوارض شدید آنتی کولینرژیک) و میوکاردیت را نیز در نظر داشت. عوارض آنتی کولینرژیک شدید ناشی از این دارو در سالمندان با عوارض آنتی کولینرژیک دیگر داروهای مصرفی بیمار سالمند (مانند دیگوکسین، فورزماید و دیگر داروهای با مصرف شایع در سالمندان) به صورت تجمعی تشدید پیدا کرده و منجر به اختلالات Cognition بیشتری از جمله Delirium می‌شود. به طور کلی، تجویز کلوزاپین در درمان شیذوفرنی مقاوم، اختلال دو قطبی مقاوم و به میزان کمتری در درمان سایکوز در

بیماران مبتلا به پارکینسون توصیه نمی‌شود (۴).
 ■ ریسپریدون: از آنجا که این دارو در سالمندان خیلی بهتر از کلوزاپین تحمل می‌شود و نیاز به انجام آزمایشات دوره‌ای CBC مانند کلوزاپین ندارد، در سالمندان بیشتر تجویز می‌شود. بیشترین مطالعات در ارتباط با داروهای ضدسایکوز آتیپیکال مورد استفاده در سالمندان دچار سایکوز مرتبط با Dementia و اختلالات رفتاری، در مورد ریسپریدون انجام شده است (۴).

■ الاتزاپین: این دارو در سالمندان دچار سایکوز مرتبط با Dementia مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این مورد باید به عوارض قلبی - عروقی آن در سالمندان توجه خاص داشت (۴).

■ Quetiapine: این دارو عوارض خارج هرمی ناچیزی دارد و باعث افزایش غلظت خونی پرولاکتین هم نمی‌شود. مصرف این دارو در سالمندان می‌تواند باعث افت فشارخون و ایجاد Sedation شدید شود (۴).

در جدول (۳) به عوارض جانبی داروهای ضدسایکوز آتیپیکال اشاره شده است (۴):

□ عوارض جانبی ناشی از مصرف مخدرها در سالمندان

■ تهوع: شایع‌ترین عارضه ناشی از مصرف مخدرها در سالمندان، تهوع است (۱۴ درصد)

■ یبوست: بر خلاف سایر عوارض جانبی مخدرها، نسبت به یبوست «اثر تحمل» ایجاد نمی‌شود. بنابراین، درمان یبوست ناشی از مخدرها، باید به صورت پیش‌گیری کننده و هم‌زمان با شروع درمان با مخدرها آغاز شود. توصیه می‌گردد در این مورد از ترکیبات نرم‌کننده مدفوع و ملین‌های محرک

جدول ۳ - عوارض جانبی داروهای ضدسایکوز آتیپیکال

دارو	عوارض خارج هرمی	آنتی کولینرژیک	خواب‌آلودگی	افت فشارخون اورتواستاتیک	افزایش وزن و دیابت	افزایش پرولاکتین
کلوزاپین	0	+++	+++	+++	+++	0
الانزاپین	+	+	++	+	+++	+
کواتیپین	0	+	++	++	++	0
ریسپریدون	++	+	+	++	++	++
زیپراسیدون	+	+	+	+	+	+
آریپپرازول	+	+	+	++	+	0

0 = absent; + = low; ++ = moderate; +++ = high

کلوزاپین و الانزاپین می‌توانند مستقل از افزایش وزن، دیابت شیرین ایجاد کنند.

کنترل عوارض جانبی ناشی از مخدرها بر اساس رهنمودهای EAPC

- کاهش دوز مصرفی
- کنترل علامتی عوارض جانبی
- تغییر مخدر مصرفی بیمار
- تغییر روش تجویز مخدر برای بیمار

در صورتی که درد در بیمار کنترل شده است، ولی عوارض جانبی در او بروز کرده است، معمولاً کاهش دوز مخدر مصرفی، منجر به از بین رفتن عوارض جانبی می‌شود. برخی عوارض جانبی مانند خواب‌آلودگی، Delirium و Myoclonus ارتباط مستقیم با دوز داروی مصرفی دارند. بنابراین کاهش دوز، منجر به از بین رفتن این عوارض جانبی می‌شود. معمولاً کاهش دوز پیشنهادی بین

استفاده شود.

- عوارض مربوط به سیستم عصبی مرکزی: Sedation و اختلال Cognition خفیف از جمله عوارض جانبی شایع ناشی از مصرف مخدرها در سالمندان می‌باشند. بدیهی است تجویز هم‌زمان سایر ترکیبات سرکوب‌کننده CNS (مانند باری‌تورات‌ها، بنزودیازپین‌ها، داروهای ضدافسردگی و داروهای ضدسایکوز) با هر یک از مخدرها منجر به تشدید Sedation ناشی از این داروها می‌شود.
- عوارض قلبی - عروقی: از جمله QT prolongation, Torsades de pointes
- احتباس ادرار
- دپرسیون تنفسی (۵)

می‌یابد، سطح کراتینین سرم نمی‌تواند به درستی عملکرد کلیه را منعکس کند. در این مورد، کلیترانس کراتینین بهترین شاخص برای سنجش عملکرد کلیه بیمار سالمند محسوب می‌شود (۳).
در پایان این بخش به فهرستی از عواملی که منجر می‌شود سالمندان با رژیم‌های درمانی

۲۵ تا ۵۰ درصد است. در صورتی که کاهش دوز منجر به اختلال در کنترل درد شود، توصیه می‌شود درمان‌های کمکی مانند استروئیدها، گاباپنتین و دوزهای کوچک داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای برای بیمار شروع شود (۵).

■ تداخل‌های دارویی در سالمندان

از آن‌جا که سالمندان اغلب جهت درمان چند بیماری مزمن، تحت درمان‌های چند دارویی قرار می‌گیرند، بنابراین، استعداد بیشتری جهت ابتلا به عوارض ناشی از تداخل‌های دارو - دارو نشان می‌دهند. به عنوان مثال، خطر خونریزی ناشی از وارفارین در سالمندان تحت درمان هم‌زمان با NSAIDs، SSRIs، امپرازول، داروهای کاهنده چربی خون یا آمیودارون افزایش می‌یابد. بنابراین هنگام تجویز هرگونه ترکیب دارویی در سالمندان باید حتماً از کلیه داروهای مصرفی بیمار اطلاع حاصل کرد تا از بروز تداخلات دارویی در بیمار پیشگیری شود. مصرف فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌ها در سالمندان در سال‌های اخیر نسبت به گذشته، افزایش قابل توجهی داشته است. در همین راستا توجه به بروز تداخلات احتمالی بین مکمل‌ها و سایر داروهای مصرفی بیمار سالمند از اهمیت بسیاری برخوردار است (۳).

■ اختلال در عملکرد کلیوی سالمندان

یکی از شایع‌ترین علل بروز عوارض جانبی وابسته به دوز داروها در سالمندان، عدم تنظیم دوز در افراد دچار نقص عملکرد کلیوی است. از آن‌جا که حجم توده عضلانی در سالمندان کاهش

جدول ۴ - عوامل موثر بر عدم همکاری سالمندان با رژیم‌های درمانی

■ ابتلای هم‌زمان به ۳ بیماری مزمن
■ مصرف بیش از ۵ قلم داروی نسخه‌ای
■ مصرف ۱۲ دوز دارو (یا بیشتر) در روز
■ تغییر بیش از ۴ مرتبه رژیم دارویی در طول ۱۲ ماه گذشته
■ به‌طور هم‌زمان تحت نظر ۳ پزشک (یا بیشتر) بودن
■ اختلالات حاد شعوری یا فیزیکی (به‌عنوان مثال: اختلال در حافظه، شنوایی، بینایی، تشخیص رنگ‌ها و عدم توانایی باز کردن در ظرف‌های دارویی مخصوص اطفال)
■ به‌تنهایی زندگی کردن
■ ترخیص اخیر از بیمارستان
■ زندگی تحت نظر پرستار در منزل
■ کم‌سوادی
■ گران بودن دارو
■ سابقه همکاری ضعیف با رژیم‌های دارویی

راحتی تشخیص داده نمی‌شود (۹-۶). انتخاب داروی ضدافسردگی در سالمندان باید با در نظر گرفتن تغییرات فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و پارامترهای فیزیولوژیک صورت گیرد. در این بیماران دوزهای کوچک SSRIS بهتر از سایر دسته‌های دارویی تحمل می‌شوند. در جدول ۵ دوز تجویزی داروهای SSRIS در سالمندان و بزرگسالان با هم مقایسه شده است (۳، ۱):

■ داروهای خواب‌آور - آرام‌بخش در سالمندان

نیمه عمر بسیاری از بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها از سن ۳۰ تا ۷۰ سالگی، حدود ۵۰-۱۵۰ درصد افزایش می‌یابد. بیشترین میزان این تغییر طی ۶۰-۷۰ سالگی رخ می‌دهد. هم‌چنین کاهش عملکرد کلیوی و کبدی در اثر افزایش سن نیز به کاهش دفع این داروها منجر شده و عوارض خطرناکی همچون آتاکسی و دیگر اختلالات حرکتی را باعث می‌شود که ممکن است به بروز حوادثی برای سالمندان منجر گردد. لورازپام و اگزاپام کمتر از سایر بنزودیازپین‌ها تحت تأثیر این تغییرات فارماکوکینتیک واقع می‌شوند (۱۰).

■ داروهای ضد درد در سالمندان مبتلا به استئوآرتریت

سالمندان نسبت به عوارض تنفسی ضد دردها حساسیت بیشتری دارند. بنابراین، تجویز این داروها در سالمندان باید با احتیاط بیشتری صورت گیرد و دوز دارو به تدریج افزایش داده شود. درمان انتخابی دردهای آرتریتی خفیف تا متوسط، استامینوفن است.

همکاری ضعیف داشته باشند، در جدول (۴) اشاره می‌شود (۱):

با توجه به مطالب گفته شده در این بخش می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری کرد:

■ مصرف داروها با دوزهای متداول درمانی در سالمندان در بسیاری از موارد موجب بروز اثرات شدیدتر می‌گردد.

■ در دارودرمانی سالمندان لازم است توجهات خاصی را در نظر داشت:

■ تجویز حداقل تعداد اقلام دارویی جهت کاهش عوارض و تداخلات دارویی

■ شروع درمان با حداقل دوز ممکن و سپس افزایش تدریجی مقدار مصرف بر حسب نیاز

■ توجه به عملکرد کبدی و کلیوی بیمار سالمند
نتیجه‌گیری نهایی: لزوم وجود دارو درمانی ویژه در سالمندان

در بخش بعد به‌طور خلاصه به جنبه‌های خاص چند دارودرمانی شایع در سالمندان اشاره می‌شود:

■ داروهای ضدافسردگی در سالمندان

در بین بیماری‌های مختلف دوران سالمندی، اختلالات روانی به‌خصوص افسردگی اهمیت ویژه‌ای دارند. سالمندانی که به‌طور هم‌زمان دچار چند بیماری خطرناک و بالقوه‌کشنده مانند سکتة مغزی، سرطان، سکتة قلبی، آرتریت روماتوئید فراموشی، پارکینسون و دیابت شیرین هستند، بیشتر دچار افسردگی می‌شوند. افسردگی در سالمندان دارای تظاهرات خاصی می‌باشد که متفاوت از علائم معمول و شایع آن در جوانان است. به همین علت معمولاً افسردگی در سالمندان به

جدول ۵

دوز در سالمندان			دوز بزرگسالان	
	دوز اولیه	حداکثر دوز	دوز اولیه	حداکثر دوز
سیتالوپرام	10mg QD	40mg QD	20mg QD	60mg QD
اس سیتالوپرام	5mg QD	20mg QD	10mg QD	N/A
فلوکستین	5mg QD	40mg QD	20mg QD	80mg QD
فلوکسامین	25mg QD	200mg QD	50mg QD	300mg QD
پاروکستین	10mg QD	40mg QD	20mg QD	50mg QD
سرتالین	25mg QD	150mg QD	50mg QD	200mg QD
میرتازاپین	7/5mg QD	45mg QD	15mg QD	N/A
بوپروپیون	37/5mg BID	75mg BID	100mg BID	225mg BID
دالوکستین	20mg QD	40mg QD	40-60mg QD	120mg QD
ونلافاکسین	25mg QD	N/A	75mg QD	225-375mg

علائم Delirium، فراموشی، بیقراری و سندرم پارانوئید در سالمندان نیز موثر هستند. در صورتی که نیاز باشد یک داروی آنتی‌سایکوز سداتیو برای بیمار سالمند تجویز شود، بهتر است یک فنوتیازین (مانند تیوریدازین) انتخاب شود و در صورتی که آنتی‌سایکوز غیرسداتیو مد نظر باشد، هالوپریدول ترجیح داده می‌شود. البته، هالوپریدول به دلیل ایجاد عوارض خارج هرمی در بیماران با سابقه قبلی اختلالات خارج هرمی نباید تجویز شود. از طرفی نیمه عمر تیوریدازین در سالمندان بیش از دو برابر افزایش می‌یابد. بنابراین در هنگام تجویز این دارو در سالمندان باید تنظیم دوز مناسب انجام شود.

در سالمندان دچار نقص عملکرد کبدی، حداکثر دوز روزانه استامینوفن ۲/۵ گرم می‌باشد. مصرف استامینوفن در سالمندان به علت عوارض کلیوی و گوارشی کمتر، نسبت به NSAIDs ارجحیت دارد. در مورد دردهای آرتیتری مزمن متوسط تا شدید ضددردهای موضعی (مانند پماد فلفل) اثرات موقت خوبی را نشان می‌دهند (۱، ۱۰).

■ داروهای ضدسایکوز در سالمندان

فنوتیازین‌ها و هالوپریدول به‌طور گسترده‌ای در درمان اختلالاتی همچون شیذوفرنی در سالمندان تجویز می‌شوند. این داروها هم‌چنین در بهبود

در جدول (۶) شایع‌ترین دسته‌های دارویی ایجادکننده دلیریوم فهرست شده‌اند (۱۳-۱۱):

جدول ۶ - عوامل موثر بر عدم همکاری سالمندان با رژیم‌های درمانی

- داروهای موثر بر سیستم عصبی مرکزی
- داروهای آرام‌بخش خواب‌آور (مانند بنزودیازپین‌ها)
- داروهای ضدصرع (مانند باریتورات‌ها)
- داروهای ضد پارکینسون (مانند بنزتروپین، تری‌هگزتری‌فنیدیل)
- داروهای ضددرد
- داروهای ضددرد مخدر (مانند پتیدین)
- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی
- آنتی‌هیستامین‌ها (نسل اول مانند هیدروکسی‌زین، دیفن‌هیدرامین و کلرفنیرامین)
- داروهای گوارشی
- داروهای ضداسپاسم
- داروهای مهارکننده H2
- داروهای ضدتهوع
- اسکوپولامین، دیمن‌هیدرینات
- آنتی‌بیوتیک‌ها
- فلوروکینولون‌ها
- داروهای سایکوتروپیک
- داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای
- لیتیوم
- داروهای قلبی
- داروهای ضدآریتمی
- دیگوکسین
- داروهای ضدفشارخون (بتابلاکرها و متیل‌دوپا)
- داروهای متفرقه
- داروهای شل‌کننده عضلات مختلط
- استروئیدها
- فرآورده‌های دارویی مایع حاوی الکل

فنون‌تیزاین‌ها مخصوصاً داروهای قدیمی‌تر مانند کلرپرومازین، اغلب به افت فشارخون اورتواستاتیک ناشی از انسداد گیرنده‌های آلفا منجر می‌شوند. احتمال بروز این عارضه در سالمندان بیشتر است. بنابراین این داروها باید با دوز کمتر از مقدار طبیعی در بزرگسالان، در بیماران سالمند تجویز شوند. در میان سایر داروهای ضدسایکوز مورد استفاده در سالمندان همچنین می‌توان به فلوئنازین اشاره کرد. اتصال پروتئینی فلوئنازین برابر ۹۱ تا ۹۹ درصد است. اتصال فلوئنازین به پروتئین‌های پلاسما در سالمندان کاهش می‌یابد، بنابراین میزان داروی آزاد در خون افزایش پیدا می‌کند. در نتیجه، در صورت نیاز به تجویز این دارو در سالمندان باید حتماً تنظیم دوز دارو لحاظ شود. لیتیوم از جمله داروهایی است که در درمان مانیای در سالمندان تجویز می‌شود. از آن‌جا که دفع این دارو کلیوی است، تنظیم دوز آن در سالمندانی که به‌طور هم‌زمان تحت درمان با تیزاید‌ها می‌باشند باید با دقت انجام شود. تیزاید‌ها دفع کلیوی لیتیوم را کاهش می‌دهند. بنابراین، در این مورد، لزوم سنجش سطح خونی لیتیوم در سالمندان بیش از پیش آشکار می‌گردد (۱۰، ۱).

■ دلیریوم در سالمندان

داروها از شایع‌ترین عوامل خطر بروز دلیریوم در سالمندان هستند. خطر بروز سمیت ناشی از داروهای آنتی‌کولینرژیک و در نتیجه بروز دلیریوم ناشی از این داروها در سالمندان به ویژه مبتلا به فراموشی بیشتر است. داروها به تنهایی مسؤول بروز ۳۹ - ۱۲ درصد از انواع دلیریوم هستند (۱۱).

دارویی با اثرات آنتی‌کولینرژیک ضعیف برای برخی دسته‌های دارویی اشاره شده است (۱۱):
 برخی داروهایی که خود می‌توانند ایجاد دلیریوم کنند، می‌توانند جهت بهبود دلیریوم و عوارض ناشی از آن (مانند بیقراری و حالات تهاجمی) نیز مورد استفاده قرار گیرند، مانند داروهای ضدسایکوز. در این میان، هالوپریدول انتخاب دارویی اول است که در درمان کوتاه‌مدت بیماران دچار دلیریوم حداقل عوارض جانبی را بروز می‌دهد. این دارو عوارض آنتی‌کولینرژیک بسیار ضعیفی دارد. داروهای ضدسایکوز آنتیپیکال، عوارض آنتی‌کولینرژیک بیشتری دارند. در درمان دلیریوم ناشی از قطع مصرف بنزودیازپین‌ها و الکل تجویز یک بنزودیازپین منطقی است (۱۱).
 چهارچوب پیشنهادی کنترل دلیریوم ناشی از دارو:
 ■ استفاده از مداخلات غیردارویی به عنوان رویکرد

دلیریوم ناشی از داروها به صورت برگشت‌پذیر بروز می‌کند. در سالمندان بهتر است به‌طور منظم، کلیرانس کراتینین اندازه‌گیری شود و در صورت نیاز، دوز داروهایی که احتمال بروز دلیریوم در اثر مصرف آن‌ها زیاد است، تنظیم شود. همچنین باید داروهای مصرفی بیمار سالمند مورد بازنگری قرار گیرند و روابط احتمالی بین مصرف داروها و شروع علام و نشانه‌های دلیریوم مورد ارزیابی قرار گیرند. همچنین احتمال مصرف الکل توسط بیمار سالمند را نیز باید مورد بررسی قرار داد. در صورت امکان باید داروهای با اثرات ضعیف آنتی‌کولینرژیک برای بیماران سالمند تجویز شود. به عنوان مثال، بهتر است در انتخاب یک ضدافسردگی سه حلقه‌ای برای بیمار سالمند، این دارو یک آمین نوع دوم (دزپرامین یا نورتریپتیلین) باشد تا یک آمین نوع سوم (آمی‌تریپتیلین). در جدول ۷، به جایگزین‌های

جدول ۷

داروهای جایگزین مناسب با اثرات آنتی‌کولینرژیک ضعیف	داروهای با اثرات آنتی‌کولینرژیک متوسط تا قوی
ترازودون، SSRI ضدافسردگی سه حلقه‌ای با آمین نوع دوم	ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای با آمین نوع سوم
آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم (مانند لوراتادین)	آنتی‌هیستامین‌های قدیم (مانند دیفن‌هیدرامین)
لوودوپا	داروهای ضدپارکینسون (مانند تری‌هگزی فنیدیل)
مهارکننده‌های پمپ پروتونی	سایمتیدین و رانیتیدین
تولترودین	آنتی‌اسپاسم (مانند اکسی‌بوتینین)
هالوپریدول، داروهای ضدسایکوز آنتیپیکال	داروهای ضدسایکوز ضعیف (مانند کلرپرومازین و تیوریدازین)

طولانی مدت با لوودوپا در بیماران دچار بیماری پارکینسون بروز می‌کنند. شایع‌ترین شکل این نوع دیس‌کینزی عبارت است از کره و دیس‌تونی که معمولاً هم زمان با هم رخ می‌دهند. انواع دیگر دیس‌کینزی مانند میوکلونوس، بالیسم و انواع تیک از شیوع بسیار کمتری برخوردارند. بروز دیس‌کینزی ارتباط بسیار نزدیکی با سطح خونی لوودوپا دارد. در اکثر موارد، دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا هنگامی رخ می‌دهد که اثرات ضدپارکینسونی لوودوپا در حداکثر خود دیده می‌شود. نشان داده شده است که درمان تک دارویی با آگونیست‌های D2 نسبت به درمان با لوودوپا دیس‌کینزی کمتری در بیمار سالمند مبتلا به پارکینسون ایجاد می‌کند. هم‌چنین مصرف مداوم لوودوپا نسبت به مصرف متناوب آن، دیس‌کینزی کمتری ایجاد می‌نماید (۶).

□ کنترل دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا

از آن‌جا که درمان دیس‌کینزی بسیار مشکل است، ترجیح داده می‌شود در وهله اول از بروز این عارضه در سالمندان پیشگیری شود. جهت پیشگیری از بروز این عارضه، باید از داروهای مقلد اثر دوپامین با نیمه عمر نسبتاً بلند استفاده شود، مانند قرص لوودوپا با رهش کنترل شده (۶)، نشان داده شده در بیمارانی که ابتدا با دوزهای بیش از ۶۰۰ میلی‌گرم لوودوپا در روز تحت درمان قرار گرفته‌اند خطر بروز دیس‌کینزی بیشتر است. در صورت بروز علائم دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا، جهت کاهش شدت عارضه باید دوز مصرفی روزانه دارو را کاهش داد. از آن‌جا که اکثر بیماران، به همراه علائم دیس‌کینزی، نوسان‌های حرکتی را نیز بروز می‌دهند تقسیم کردن دوز لوودوپای دریافتی بیمار در روز

حمایتی

- مرور تمام داروهای مصرفی بیمار و تغییر دوزهای احتمالی اخیر
- قطع مصرف یا کاهش دوز داروی ایجادکننده دلیریوم
- در صورتی که داروهای مصرفی زیادی در رژیم درمانی بیمار، مشکوک به ایجاد دلیریوم هستند:
- داروهای آنتی‌کولینرژیک مصرفی بیمار قطع شود.
- در صورتی که بیمار داروی مخدر با دوز بالا دریافت می‌کند، دوز مصرفی آن کاهش داده شود یا مخدر مصرفی بیمار قطع شود.
- در صورتی که بیمار به مدت کمتر از یک هفته بنزودیازپین مصرف می‌کرده است، داروی او قطع شود و در صورتی که این زمان بیش از یک هفته است، دوز دارو به تدریج کاهش داده شود.
- تا حد ممکن، دوز مصرفی سایر داروهای ایجادکننده دلیریوم کاهش داده شود.
- کلیرانس کراتینین بیمار محاسبه شود و دوز داروهای با دفع کلیوی کاهش داده شود.
- در صورت نیاز از داروهای ضدسایکوز (انتخاب اول: هالوپریدول) جهت کنترل اختلالات رفتاری ناشی از دلیریوم استفاده شود.
- حتی‌الامکان از درمان‌های چنددارویی (پلی‌فارمسی) در بیمار سالمند خودداری شود (۱۱).

■ دیس‌کینزی ناشی از مصرف لوودوپا در سالمندان

دیس‌کینزی ناشی از لوودوپا به حرکات نابه‌جا و غیرارادی اطلاق می‌شود که معمولاً پس از درمان

■ **پارکینسونیسم دارویی در سالمندان**
 احتمال ابتلای بیماران دچار پارکینسون تحت درمان با داروهای مقلد اثر دوپامین مانند لوودوپا به علائم روانی همچون توهم، افسردگی، افوری اضطراب، بهت روانی و بیقراری، اختلال‌های خواب، توهم و دلیریوم بسیار بالاست. توهم دیداری، شایع‌ترین علامت سایکوتیک است که بیماران مبتلا به پارکینسون بروز می‌دهند

(دوزهای کوچک‌تر با فواصل زمانی بیشتر) شدت دیس‌کینزی را کاهش خواهد داد. هم‌چنین می‌توان یک آگونیست D2 به رژیم دارویی بیمار اضافه کرده و دوز لوودوپای مصرفی را کاهش داد. همین‌طور می‌توان با افزودن یک داروی مهارکننده COMT، باز هم دوز لوودوپای مصرفی بیمار را کاهش داد. نشان داده شده که آمانتادین می‌تواند دیس‌کینزی و نوسانات رفتاری را بهبود دهد (۶).

جدول ۸

ویژگی مورد مقایسه	بیماری پارکینسون	پارکینسونیسم ناشی از دارو
سن	افزایش شیوع با سن	افزایش شیوع با سن در هر دو جنس
جنسیت	(۱۰:۱/۵) خانم‌ها > آقایان	(۲:۱) آقایان > خانم‌ها
شروع علائم	مزمین (ماه‌ها تا سال‌ها) و اکثراً به‌صورت شروع یک طرفه	حاد تا تحت حاد، شروع دوطرفه
تقارن	در اکثر بیماران در ابتدا به‌صورت غیرمتقارن	معمولاً متقارن
لرزش	ویژگی غالب در ۸۰ درصد بیماران	در ۴۰ درصد بیماران
ترمور شاخص	Pill rolling	Rabbit syndrome
تواتر لرزش	۳-۵ هرترز	۴-۷ هرترز
برادی‌کینزی	شاخص	شاخص‌تر
سفتی عضلانی	شاخص	شاخص‌تر
Gait	شاخص‌تر	کمتر شاخص
Posture	شاخص‌تر	کمتر شاخص

(۷). داروهای مسدود کننده گیرنده‌های دوپامینی یا دوپامینی ایجاد می‌کنند. بنابراین، موجب بروز کاهش ذخایر دوپامین، حالت نقص عملکرد

علائم بالینی می‌شوند که بسیار شبیه به علائم

جدول ۹

دسته دارویی	داروها
داروهای ضد فراموشی	تاکرین
داروهای ضد استفراغ	دروپریدول، متوکلوپرامید، پروکلورپرازین، پرومتازین
ترکیبات بیهوش کننده	مپریدین، فنتانیل، هالوتان، ایزوفلوران
ترکیبات مربوط به ترک الکل	دی سولفیرام
داروهای ضد افسردگی	SSRIs: سیتالوپرام، فلوکستین، پاروکستین، سرتالین MADIs: فنلزین، بوپروپیون، نفازودون
داروهای ضد سرع	والپروئیک اسید
داروهای ضد قارچ	آمفوتریسین بی
داروهای ضد مالاریا	کلروکین
داروهای مربوط به سیستم قلب و عروق و پایین آورنده فشارخون	متیل دوبا، رزپین، آمیودارون، وراپامیل، دیلتiazم، نیفدیپین، آملودیپین کاپتوپریل
داروهای شیمی درمانی و تضعیف کننده‌های سیستم ایمنی	سیکلو فسفامید، سیکلوسپورین، سائتوزین، آرابینوزید
داروهای هورمونی	استروژن، داروهای ضد بارداری خوراکی
داروهای تثبیت کننده خلق و خو	لیتیوم
داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی	فلوروبیروفن، ناپروکسن، سولینداک
فلزات	طلا
داروهای سایکوتروپیک	اموکسپاین

ادامه جدول ۹

دسته دارویی	داروها
داروهای ضدسایکوز	<p>فنوتیازین‌ها: کلرپرومازین، پرومتازین، لوپرومازین، تریفلوپرومازین تریفلوپرازین، پروکلروپرازین، پرفنازین، فلوفنازین، مزروبدازین، پیمپرازین استوفنازین، تریمپرازین، تی‌اتیل‌پرازین بوتیروفنون‌ها: هالوپریدول، دروپریدول، تریپریدول دی‌فنیل‌بوتیل‌پیریدین: پیموزاید ترکیبات بنزامید: متوکلوپرامید، سیزاپراید، سولپراید، سلبوپراید، دومپریدون ورالیپراید، آلیزاپراید، رموکسی‌پراید، تیاپراید، ورالیپراید بنزوکینولیزین: تتراپرازین مشتق Rauwolfia: رزپین دی‌بنزازپین: لوکسازپین تیوگزانتین‌ها: فلونپنتیکسول، کلرپروتیکسن، تیوتیکسن داروهای ضدسایکوز آتیپیکال: ریسپریدون، الانزاپین، زیپراسیدون آریپیپرازول، کلوزاپین، کوتاپین</p>
داروهای سداتیو وستیبولار	فلوناریزین، سیناریزین
داروهای ضداحتباس ادراری	بتانکول
داروهای مربوط به بی اختیاری ادرار	پروپیورین

پارکینسونیسم دارویی ایجاد می‌کنند، ذکر شده است (۱۴):

■ درمان پارکینسونیسم دارویی

- در وهله اول باید در صورت امکان، داروی ایجادکننده علائم پارکینسونیسم را قطع کرد یا دوز آن را به تدریج کاهش داد، در صورتی که علت بروز پارکینسونیسم دارویی مصرف یک داروی آنتی‌سایکوز تیپیکال است، بهتر است دارو را با یک آنتی‌سایکوز آتیپیکال جایگزین کرد.
- تجویز آنتی‌کولینرژیک‌ها: ترکیبات

پارکینسون ایدیوپاتیک است و از علائم بیماری پارکینسون قابل تمیز نمی‌باشد. اصلی‌ترین علائم پارکینسونیسم دارویی عبارت است از آکینزی برادی‌کینزی و سفتی عضلانی که به صورت دو طرفه بروز می‌کنند. هم‌چنین علائمی همچون صورت ماسکه و کاهش پلک زدن نیز گزارش شده‌اند (۸، ۹).

در جدول (۸) به تفاوت‌های بالینی بیماری پارکینسون و پارکینسونیسم دارویی اشاره شده است (۱۴):

در جدول (۹) فهرستی از ترکیباتی که

این دارو علایم ترمور در پارکینسونیسم را بهبود می‌دهد (۱۴، ۹، ۸).

■ نتیجه‌گیری کلی

حین تجویز دارو برای سالمندان باید مراحل زیر به ترتیب در نظر گرفته شوند:

- بررسی تمام داروهای مصرفی بیمار سالمند (داروهای نسخه‌ای، OTC و داروهای گیاهی)
- قطع مصرف داروهای غیرضروری بیمار سالمند
- در نظر گرفتن احتمال تشخیص اشتباه عوارض جانبی دارویی در بیمار سالمند به عنوان علایم یک بیماری جدید
- در صورت امکان، تجویز اقدامات غیردارویی به جای داروهای مصرفی بیمار سالمند
- جابجا کردن داروهای مصرفی بیمار سالمند با جایگزین‌های دارویی ایمن‌تر
- در صورت لزوم، کاهش دوز داروهای مصرفی بیمار سالمند (۳)

■ جمع‌بندی

همان‌طور که گفته شد روند پیری با ایجاد تغییراتی در عملکردهای بیولوژیک، فیزیولوژیک، شناختی و رفتاری همراه است. تاثیر بالا رفتن سن بر اثربخشی داروها امری بدیهی است که از بعدها فیزیولوژیک فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک قابل بررسی است. از آن‌جا که مصرف داروها با دوزهای متداول درمانی در افراد سالمند در بسیاری موارد منجر به بروز اثرات شدیدتر و گاهی اوقات سمی می‌شود، بنابراین لازم است در دارودرمانی سالمندان علاوه بر نکات متداول توجه‌های خاصی را در نظر داشت.

آنتی‌کولینرژیک مانند بنزتروپین و تری‌هگزین‌فینیدیل که جهت کنترل ترمور در بیماران مبتلا به پارکینسون مورد استفاده قرار می‌گیرند، جهت درمان پارکینسونیسم دارویی (با علامت غالب سفتی عضلانی) نیز مفید واقع خواهند شد. این داروها معمولاً به مدت کمتر از ۳ ماه مورد استفاده قرار می‌گیرند.

البته، ترکیبات آنتی‌کولینرژیک ممکن است منجر به بدتر شدن دیس‌کینزی تاخیری کلاسیک شوند. بنابراین، نباید به عنوان پیشگیری‌کننده تجویز شوند. شیوع دیس‌کینزی تاخیری در افرادی که جهت پیشگیری از بروز پارکینسونیسم تحت درمان با داروهای نورولپتیک و آنتی‌کولینرژیک هستند بالاتر است.

■ تجویز آمانتادین: آمانتادین با دوز ۲۰۰ - ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در درمان پارکینسونیسم ناشی از داروهای نورولپتیک موثر است. تحمل آمانتادین بسیار راحت‌تر از داروهای آنتی‌کولینرژیک است و عوارضی همچون بهت‌روانی، خشکی دهان تاری دید و مشکلات ادراری را به میزان بسیار کمتری بروز می‌دهد. در تجویز آمانتادین در بیماران دچار نارسایی کلیوی باید احتیاطات لازم را مد نظر قرار داد، چون ۹۰ درصد آمانتادین در ادرار ترشح می‌شود.

■ تجویز لوودوپا: تجویز این دارو باید با احتیاط صورت گیرد، چرا که ممکن است کنترل مشکلات اعصاب و روان بیمار تحت درمان با داروهای نورولپتیک را مختل کند.

■ تجویز کلوزاپین: کلوزاپین با دوز ۱۲/۵ میلی‌گرم در روز شروع شده و تدریجاً افزایش داده می‌شود.

منابع

1. Williams B.R. Applied Therapeutics 2009; 99-1 to 99-18.
2. صبور م. مشکلات دارودرمانی در سالمندان. مجله سالمند ۱۳۸۶؛ ۲ (۳): ۲۲۲-۲۱۶.
3. Drug prescribing for older adults; UpToDate 18.3 (September 2010)
4. Gupta S. Masand P. Madhusoodanan S. Side effects of atypical antipsychotics in the geriatric population. Current Psych Therap Rep 2005; 3: 26 – 31.
5. Chau DL. Walker V. Pai L. Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. Clin Interven Aging 2008; 3(2): 273-278.
6. Lee CS. Levodopa-induced dyskinesia: Mechanisms and management. Br Med J 2001; 43(4): 206-209.
7. Roane DM. Rogers JD. Robinson JH. Feinberg TE. Delusional misidentification in association with parkinsonism. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998; 10: 194-198.
8. Hirose G. Drug induced Parkinsonism, a review. J Neurol 2006; 253 (3): 22-24.
9. Kartika B. Muralidharan P. Rahman H. Herbal treatment of Parkinsonism: a review. Int J Pharmaceut Sci Rev Res 2010; 5 (3): 185-191.
10. Katzung G. Basic & clinical pharmacology 2007; 10th Ed.
11. Alagiakrishnan K. Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J 2004 ; 80: 388 – 393.
12. Karlsson I. Drugs that induce delirium. Dementia Ger Cogn Disord 1999; 10:412-415.
13. Han L. McCusker J. Cole M. Abrahamaowicz M. Primeau F. Elie M. Use of medications with Anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. Arch Intern Med 2001; 161(8): 1099-1105.
14. Susatia F. Fernandez H H. Drug-Induced Parkinsonism. Curr Treat Options Neurol 2009; 11: 162-169.

