

مروری بر تغییرات فارماکوکینتیکی داروها در سالمندان

دکتر محمدرضا روئینی^۱، دکتر مریم دیبایی^۲

۱. گروه فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. دستیار فارماسیوتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۱ - مقدمه

فیزیولوژیکی و روان‌شناختی بدن انسان، همراه با از دست رفتن عملکرد سلولی، مولکولی و فیزیولوژیکی یک بافت یا اندام تعریف می‌شود. برای یک اثر سیستمیک، صرف نظر از مسیر تجویز، جذب دارو، توزیع، متابولیسم و حذف همه به پاسخ فیزیولوژیکی به دارو کمک می‌کنند و هر کدام از این عوامل با افزایش سن با تغییر مواجه می‌شوند (جدول ۱).

درمان دارویی یک مداخله پزشکی مهم برای مراقبت از بیماران سالمند است. افراد ۶۵ ساله و مسن‌تر بزرگ‌ترین گروه درمانی بیماران هستند و بالاترین نسبت داروها دریافت می‌کنند. بیماران سالمند معمولاً بار بیماری بیشتری را به دوش می‌کشند و در نتیجه در معرض چند درمان دارویی که می‌تواند منجر به تداخل‌های متعدد دارویی و عوارض جانبی مختلفی شود، هستند. درک تأثیر پیری روی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها می‌تواند در به حداکثر رساندن اثرهای درمانی و به حداقل رساندن اثرهای نامطلوب داروها، جهت بهتر شدن مراقبت از بیماران سالمند کمک کند.

پیری، تغییرات پیشرونده در ویژگی‌های سلولی،

۲ - جذب داروها

۱ - ۲ - تجویز گوارشی

شایع‌ترین روش تجویز دارو، تجویز خوراکی است. پیری باعث بسیاری از تغییرات فیزیولوژیکی دستگاه گوارش مانند افزایش pH معده، به تأخیر افتادن تخلیه معده، کاهش جریان خون احشایی،

جدول ۱ - نمونه‌هایی از تغییرات فارماکو کینتیکی که در سنین پیری رخ می‌دهند و باید در طراحی اشکال دارویی مورد توجه قرار گیرند.	
جذب	توزیع
کاهش مقدار بزاق	کاهش برون‌ده قلب
افزایش pH معده	افزایش مقاومت عروقی محیطی
کاهش تولید اسید معده	کاهش جریان خون کلیوی
افزایش زمان تخلیه معده	کاهش جریان خون کبدی
کاهش سطح دستگاه گوارش	افزایش نسبت چربی به آب بدن
کاهش تحرک دستگاه گوارش	حجم توزیع برای داروهای محلول لیپید افزایش می‌یابد و برای داروهای محلول در آب کاهش پیدا می‌کند.
کاهش مکانسیم انتقال فعال	

فراهمی زیستی خوراکی بسیاری از داروها را تعدیل می‌کنند. در طول سال‌ها، این اثر کاهش می‌یابد و اغلب با تغییرات فراوانی ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P450، همراه با کاهش جریان خون احشایی / کبدی همراه است. کاهش متابولیسم داروهای خوراکی از اهمیت خاصی برخوردار است و اغلب نیاز به تنظیم مقدار مصرف، برای مقابله با افزایش غلظت پلاسمایی دارد.

به‌طور کلی برای دستیابی به غلظت‌های سریع و یا هدف دارویی، راه‌های تجویز جایگزین در نظر گرفته می‌شود، با این حال تنها تعداد محدودی از مطالعه‌های بالینی تغییرات قابل توجهی در میزان یا سرعت جذب دارو در تجویز خوراکی را طی پیری نشان داده‌اند. این اثر ممکن است در تجویز هم‌زمان با داروهایی که باعث کاهش تخلیه معده، کاهش عبور دارو از روده کوچک (مثلاً آنتی‌موسکارین‌ها،

کاهش سطح جذب و کاهش تحرک دستگاه گوارش می‌شود. علی‌رغم این تغییرات، تجویز خوراکی داروهایی که جذب وابسته به انتشار غیرفعال دارند تحت تأثیر سن قرار نمی‌گیرد.

انحلال مواد، با توجه به کاهش میزان بزاق، مایعات معده و روده می‌تواند کاهش یابد، با این حال مقدار کل مواد جذب شده ممکن است تحت تأثیر قرار نگیرد. کاهش تولید مایعات معده، کاهش اسیدیته و حرکات پریستالتیک معده می‌تواند باعث جذب با تأخیر در معده شوند. کاهش سطح ناحیه ژوژنوم و جذب دارو از طریق انتشار فعال آهسته‌تر می‌شود. آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو و انتقال‌دهنده‌های برون‌بر واقع در داخل انتروسیت‌های روده، به تشکیل یک مانع محافظت‌کننده در برابر مواد خارجی رژیم غذایی کمک می‌کنند و به‌طور قابل توجهی

است تحت تأثیر پیری قرار گیرد و پیامد بالینی داشته باشد. مسیر زیر جلدی از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا شایع‌ترین روش تجویز پیتیدها و پروتئین‌های درمانی است که در عرصه درمانی اهمیت مهمی دارند.

۴ - ۲ - تجویز ریوی

آناتومی و فیزیولوژی ریه با سن تغییر می‌کنند. افراد مسن‌تر کاهش سطح آلوئولی، تغییر قابلیت ارتجاعی ریه، کاهش حجم مویرگی آلوئولی همراه با کاهش میزان تهویه / پرفیوژن، کاهش ظرفیت انتشار ریه برای منواکسید کربن و افزایش حجم باقی‌مانده ریوی را نشان می‌دهند. بنابراین، سن یک پارامتر مهم است که فارماکوکینتیک داروهای استنشاقی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

در مطالعه‌ای بین جوانان (۱۸-۴۵ ساله) و افراد بالای ۶۵ سال که مبتلا به دیابت نوع ۲ بودند، جذب در میان دو گروه پس از استنشاق انسولین مشابه بود، اما در افراد سالمند، میزان کاهش گلوکز کمتر بود که تجویز مقادیر مصرفی بالاتر در بیماران مسن‌تر پیشنهاد شد. تفاوت معنی‌داری بین مقادیر متوسط میزان مواجهه خونی (AUC) و حداکثر غلظت پلاسمایی انسولین (Cmax) بین بیماران جوان و سالم وجود نداشت. برعکس، دیده شد غلظت ایزوفلوران و سولفوران (داروهای بیهوشی تنفسی) که برای حفظ عمق بیهوشی مناسب ضروری هستند در سن بالاتر، کمتر است.

تحقیقات بسیار کمی برای مشخصه‌های فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی داروهای استنشاقی جدید در بیماران مسن انجام شده است و اثرهای پیری ریه و علایم آسیب‌شناسی همراه، به

اوپیوئیدها و داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای) و یا در شرایط پاتوفیزیولوژی روده کوچک، اهمیت بیستری پیدا کند.

۲ - ۲ - تجویز ترانس درمال

مسیر تجویز ترانس درمال، پتانسیل خوبی برای کاربرد در بیماران سالمند است، زیرا استفاده از آن توسط بیماران و یا مراقبان آن‌ها ساده است و ممکن است عوارض جانبی را به‌ویژه در مدیریت درد و بیماری‌های عصبی، که نیاز به غلظت‌های پلاسمایی دارویی مؤثر برای طولانی‌مدت دارند، کاهش دهد. تغییرات مربوط به سن در هیدراتاسیون و لیپیدهای پوست، باعث افزایش عملکرد سد لایه شاخی پوست برای ترکیب‌های نسبتاً لیپوفیل (چربی‌دوست) می‌شود. مواد شیمیایی بسیار لیپوفیل ممکن است بتوانند به‌آسانی در لایه شاخی، حتی زمانی که لیپید موجود در این لایه کاهش می‌یابد، حل شوند. جذب ترانس‌درمال فنتانیل در بیماران مسن‌تر کاهش می‌یابد و نیاز به تنظیم مقدار مصرف دارد، در حالی که جذب بوپرنورفین به میزان اندکی تحت تأثیر پیری می‌باشد.

۳ - ۲ - تجویز زیرجلدی

جذب زیرجلدی داروها

از طریق مویرگ‌های عروقی و لنفاوی صورت می‌گیرد. اندازه مولکولی عمدتاً عبور از اندوتلیال مویرگی را تعیین می‌کند. پلی‌پیتیدهای کمتر از ۵۰۰۰ گرم درمول عمدتاً از مسیر مویرگی عبور می‌کنند، در حالی که آن‌هایی که بزرگ‌تر از ۲۰۰۰۰ گرم درمول هستند از طریق مسیر لنفاوی وارد خون می‌شوند. خون‌رسانی و تخلیه لنفاوی پوست با سن تغییر می‌کند، بنابراین، جذب زیرجلدی دارو ممکن

ماکولا، کاتاراکت، گلوکوم و رتینوپاتی دیابتی، ضروری است.

۳ - توزیع داروها

پس از جذب مواد، توزیع دارو باید در نظر گرفته شود. عواملی مانند غلظت پروتئین‌های پلاسما، ترکیب‌های بدن، جریان خون، غلظت پروتئین بافتی و PH مایع بافتی برای توزیع دارو مهم هستند. از این عوامل، تغییرات در غلظت پروتئین‌های پلاسما و ترکیب بدن، دو عامل عمده اثر پیری بر روی توزیع دارو هستند.

با افزایش سن، کاهش وزن توده بدن شامل کاهش در آب کل بدن می‌شود. تغییرات ترکیب چربی / آب بدن در طی سالمندی می‌تواند منجر به تغییرات قابل توجهی در غلظت‌های پلاسما و الگوی توزیع داروها در بدن شود. توده بدنی و توده عضلانی با افزایش سن همراه با کاهش میزان آب کل بدن (۱۵-۱۰ درصد)، کاهش می‌یابد و اغلب همراه با افزایش چربی بدن (۱۸ تا ۳۶ درصد در مردان و ۳۳ تا ۴۵ درصد در زنان) است. افزایش چربی بدن و کاهش ترکیب‌های آب بدن، باعث می‌شوند داروهای قطبی (محلول در آب)، حجم توزیع (تجمع در فضاهای عروقی با بافت محدود/توزیع بافتی) کمتر، اما غلظت پلاسمایی بیشتری داشته باشند. بنابراین، اغلب نیاز به تنظیم مقدار مصرف برای رسیدن به غلظت‌های پلاسمایی مشابه در جوانان هستند. بنابراین، حجم توزیع داروهای قطبی مانند دیگوکسین، تتوفیلین و آمینوگلیکوزیدها با پیری کاهش می‌یابد. داروهای لیپوفیل (غیر قطبی) اغلب حجم توزیع بیشتر

ویژه در سنین بسیار بالا شناخته نشده است. علاوه بر این، کاهش در شناخت، عادات و عملکرد اجرایی که در افراد مسن‌تر بسیار شایع است، به شدت باعث آسیب رساندن به تکنیک‌های استنشاقی می‌شود. به این ترتیب، احتمال دارد که بخش بزرگی از بیماران سالمند قادر به استفاده از داروهای هدفمند برای جذب آلوئولی نباشند، زیرا عملکرد صحیح و قابل اعتماد استنشاق ممکن است در آن‌ها قابل دستیابی نباشد. با این حال، افراد مسن با عملکردهای خوب نورولوژیک، ریوی و اسکلتی عضلانی ممکن است قادر به استفاده از روش‌های استنشاقی همانند افراد جوان‌تر باشند.

۵-۲ - تجویز عضلانی

جذب عضلانی داروها، بسیار شبیه جذب زیرجلدی داروها است. جذب عضلانی دو بنزودیازپین، دیازپام و میدازولام، به نظر نمی‌رسد که در سنین بالاتر تغییر کند. با این حال، تأثیر سن بر جذب عضلانی دارو، در بیماران مسن‌تر به اندازه کافی مورد بررسی قرار نگرفته است.

۶-۲ - تجویز چشمی

قرینه، کاهش نفوذپذیری به ترکیب‌های مختلف با خواص فیزیوشیمیایی متفاوت را، بین خرگوش‌های جوان و قدیمی، نشان می‌دهد. چشمان انسان و خرگوش بسیار شبیه هستند؛ تفاوت‌های آناتومی و فیزیولوژیکی آن‌ها به خوبی ثبت شده است. ضخامت کورویید در سالمندان نازک‌تر می‌شود، در حالی که غشاء برون‌شکل در افراد مسن ضخیم‌تر است. تحقیق‌های بیشتر برای تحویل داروهای چشم‌پزشکی در بیماران مسن‌تر دچار دژنراسیون وابسته به سن، در

پاتوفیزیولوژیکی یا بیماری‌ها (به‌عنوان مثال سوء تغذیه) است که ممکن است در بیماران مسن بیشتر رخ دهد.

در مقایسه با اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما، پروسه‌های اتصال داروها به بافت‌ها و پاسخ‌های آن‌ها به پیری کم شناخته شده است. این امر ممکن است ناشی از مشکلات آزمایش برای اندازه‌گیری برون‌تن اتصال بافتی، بدون ایجاد اختلال در یکنواختی بافت و محتوای پروتئینی آن باشد.

با فرض این که هدف درمان، دستیابی به همان غلظت پلاسمایی دارو در بیمار سالمند است، تغییرات حجم توزیع دارو، نه تنها در مورد داروهایی که به‌صورت تک دوز تجویز می‌شوند بلکه برای تعیین مقادیر مصرفی انباشت داروهایی که نیاز به مقدار مصرف انباشت دارند، باید تعیین شود. برای نگرانی‌های ایمنی، معمولاً مقدار مصرف انباشت داروها یا مقدار مصرف داروهایی با یک‌بار استفاده، در بیماران مسن‌تر نسبت به بیماران جوان باید کمتر باشد. بنابراین، باید رژیم دارویی وابسته به وزن به‌طور معمول مورد استفاده قرار گیرد.

همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد حجم توزیع داروهای غیرقطبی و محلول در چربی (داروهایی که عموماً از سد خونی مغزی عبور می‌کنند) با افزایش سن، به دلیل افزایش چربی بدن، افزایش می‌یابد. حجم توزیع داروهای قطبی و محلول در آب، به‌دلیل کاهش وزن توده بدن و آب بدن کاهش پیدا می‌کند. این موضوع برای داروهایی با مصرف مزمن نسبتاً بی‌اهمیت است، زیرا کلیرانس مواد به‌عنوان یک مکانیسم هموستاتیک برای کنترل غلظت‌های آزاد دارو عمل می‌کند، اما تا حدودی

(حرکت به فضاهای خارج عروقی) دارند که به‌دلیل تغییرات در ترکیب بافت و بدن است که نتیجه آن، افزایش توزیع دارو درون بدن و کاهش غلظت پلاسمایی می‌شود. این افزایش در چربی بدن ممکن است توضیح نسبی برای افزایش حجم توزیع داروهای غیرقطبی مانند بنزودیازپین‌ها باشد. بنابراین، غلظت‌های پلاسمایی دارو با مقدار مصرف معادل، در غیاب تغییر در حذف دارو، کاهش می‌یابد.

رابطه مستقیمی بین حجم توزیع و نیمه عمر دارو وجود دارد و در نتیجه افزایش حجم توزیع، نیمه عمر دارو افزایش می‌یابد و باعث افزایش غلظت پایای دارو خواهد شد.

غلظت غیرپیوندی دارو در محل‌های هدف درون بافت‌ها و اندام‌ها، ممکن است تحت تأثیر تغییرات در پروتئین‌های پلاسما باشد، که داروهای اسیدی به آلبومین و داروهای بازی به آلفا-اسید گلیکوپروتئین متصل می‌شوند. آلبومین و آلفا-اسید گلیکوپروتئین، از پروتئین‌های اصلی اتصال دارو در پلاسما هستند. به‌طور کلی، غلظت آلبومین خون در افراد مسن ۱۰ درصد پایین‌تر است، اما آلفا-اسید گلیکوپروتئین بالاتر است. این کاهش می‌تواند به‌طور مستقیم بر میزان کسر داروی آزاد در گردش خون سیستمیک تأثیر داشته، غلظت‌های داخل سلولی داروها را تغییر دهد و سمیت یا کاهش اثر بالینی، به‌ویژه برای داروهایی که اتصال به پروتئین بالایی دارند (مانند وارفارین، فنی‌توین، فوروزماید)، را در پی داشته باشد. با این حال، به‌طور کلی این تغییرات در پروتئین‌های پلاسما، نه به دلیل خود پیری، بلکه به دلیل تغییرات

کاهش خون‌رسانی به کبد تا ۴۰ درصد، به‌طور مستقیم بر ظرفیت عملکرد کبدی بر استخراج دارو تأثیر می‌گذارند. به نظر می‌رسد که کاهش مرتبط با سن در خون‌رسانی کبدی، همراه با کاهش قابلیت استخراج، به‌طور قابل توجهی روی داروهایی که نسبت استخراج بالا دارند، به‌عنوان مثال، گلیسرین نیترات، لیگنوکائین، پتیدین و پروپرانولول اثر می‌گذارد، اما روی داروهایی که حداقل استخراج کبدی را نشان می‌دهند (مانند کاربامازپین، دیازپام و فنی‌توبین) اثرهای محدودی را نشان می‌دهد یا اثر نمی‌گذارد.

داده‌های آزمایشگاهی نشان دادند که محتوا و فعالیت‌های ایزوآنزیم‌های مختلف CYP از میکروزوم‌های کبدی، با افزایش سن در محدوده ۱۵ - ۸۵ سال کاهش نیافته است. شکل (۱)، اثرهای سن بر فعالیت‌های CYP نزدیک به ۱۵۰ نمونه از میکروزوم‌های کبدی انسان در محیط برون تن را نشان می‌دهد. نمونه‌ها نشان‌دهنده ۳ گروه سنی، یعنی کمتر از ۲۰ سال، ۲۰-۶۰ سال و بالای ۶۰ سال است. فعالیت CYP میکروزوم‌های کبدی بسیار متغیر است اما در فعالیت‌های CYP بین گروه سنی ۲۰-۶۰ سال و گروه سنی بالای ۶۰ سال تفاوت معناداری وجود ندارد.

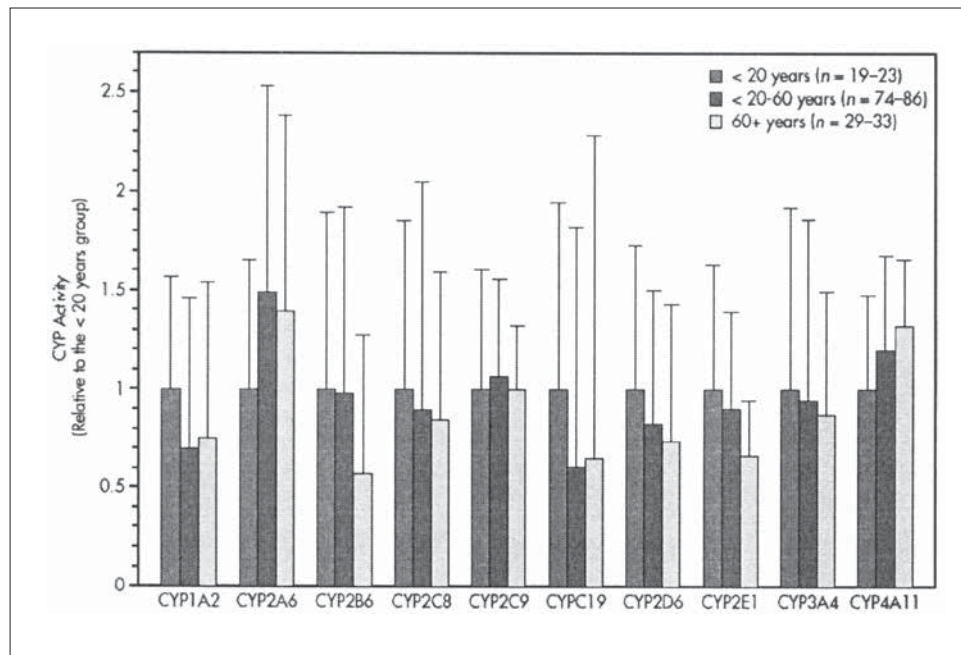
کلیرانس داروهای غیرقطبی متابولیزه شده توسط آنزیم‌های کبدی، با افزایش سن کاهش می‌یابد، که به‌طور عمده در نتیجه کاهش اندازه کبد و جریان خون آن است و نه فعالیت آنزیمی. فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو حتی با وجود ضعف نیز حفظ می‌شود، اگر چه کاهش بیشتر در کلیرانس آسپیرین، پاراستامول و متوکلوپرامید در افراد مسن

توضیح می‌دهد که چرا افراد مسن نیاز به مقادیر مصرف نگهداری کمتر از داروهای محلول در آب (مانند جنتامایسین، دیگوکسین) دارند و داروهای محلول در چربی (مانند بنزودیازپین‌ها) اثری باقی‌مانده طولانی‌تر را در این افراد ایجاد می‌کنند. مهم است که توجه شود پس از مصرف حاد موادی مانند الکل در افراد سالمند، کاهش متابولیسم و حجم توزیع در آن‌ها، منجر به افزایش سطح الکل خون در هر واحد مصرفی می‌شود.

۴ - متابولیسم کبدی و خارج کبدی داروها

کبد، دستگاه گوارش، کلیه‌ها، ریه‌ها و پوست انسان حاوی مقدار مهمی از آنزیم‌ها برای متابولیسم دارو هستند. با این حال، تقریباً تمام اندام‌ها دارای فعالیت متابولیسمی هستند. متابولیسم درون‌تن داروها، معمولاً شامل دو فرآیند است: فرآیندهای تجزیه‌کننده و سنتزی (هم‌چنین به ترتیب، به‌عنوان متابولیسم فاز ۱ و فاز II شناخته می‌شوند). متابولیسم فاز ۱ توسط آنزیم‌های غشایی محدود شده در شبکه اندوپلاسمی کاتالیز می‌شود و متابولیسم فاز دوم به‌طور عمده در سیتوزول رخ می‌دهد، به استثنای UDP-گلوکوروئوزیل ترانسفرازها که هم‌چنین به غشاهای شبکه اندوپلاسمی محدود می‌شود. متابولیسم فاز اول عمدتاً توسط آنزیم‌های سیستم منواکسیژناز سیتوکروم P450 (CYP450) انجام می‌شود و اعضای کلیدی این خانواده ایزوآنزیم‌های متابولیزه‌کننده داروها شامل CYP3A، CYP2D6 و CYP2C9، CYP1A2، CYP2C19، CYP2B6 و CYP2E1 می‌باشند.

کاهش جرم کبدی تا حدود ۳۵ درصد و



شکل ۱ - اثر سن بر فعالیت‌های برون‌تن سیتوکروم با نزدیک به ۱۵۰ نمونه از میکروزوم‌های کبدی انسان. در CYP2C19 در محور افقی به معنی CYP2C19 است.

و یا نسبتاً سریع‌تر است. کلیرانس کبدی دارو از طریق متابولیسم، که برای بسیاری از داروها در افراد مسن مورد مطالعه قرار گرفته است، یا بدون تغییر باقی می‌ماند یا عمدتاً کاهش می‌یابد یا با کاهش به میزان ۴۰-۱۰ درصد گزارش شده است. این داده‌ها معمولاً از افراد سالخورده جوان و سالخورده که عموماً در سلامت عمومی هستند، منشأ می‌گیرند. کلیرانس دو زیرواحد CYP3A برای آملودیپین و اریترومایسین در بیماران سالمند و بیماران سالمند نیازمند پرستاری، مورد بررسی قرار گرفته که در مقایسه با افراد جوان‌تر در این گروه بیمار، تغییری

دید شده که با کاهش فعالیت آسپیرین استراز و آنزیم‌های کونژوگاسیون قابل توضیح است. مردان به نظر می‌رسد فعالیت‌های بالاتری از CYP1A2، پروتئین 2D6، 2E1 و به‌طور بالقوه CYP 2E2، انتقال‌دهنده برون‌بر دارو با نام P-glycoprotein و نیز برای متابولیسم فاز II برخی از ایزوفرم‌های گلوکورونیل ترانسفراز و سولفو ترانسفرازها دارند. برای CYP2C9 و CYP2C19، جنسیت به نظر نمی‌رسد که بر کلیرانس تأثیر بگذارد، در حالی که کلیرانس برخی از سوبستراهای CYP 3A و CYP2DA به نظر می‌رسد در زنان (میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) نسبت به مردان، به آرامی

کلیه است، اما جمع‌آوری ادرار برای مدت زمان طولانی (۲۴ ساعت) مشکل است و بیشتر مستعد اشتباه در اندازه‌گیری است. همچنین تغییر روزانه در GFR و تغییرات روز به روز در دفع کراتینین ممکن است به خطاهای تخمین GFR با جمع‌آوری ادرار زمان‌بندی شده، منجر شود. غلظت کراتینین سرم یک نشانگر فیلتراسیون عمومی گلوبولین در بالین است. کراتینین آزادانه در گلوبولین فیلتر می‌شود و بازجذب نمی‌شود، اما تا ۱۵ درصد به‌طور فعال توسط توبول‌ها ترشح می‌شود. عملکرد کلیوی شامل جریان خون کلیه، میزان فیلتراسیون گلوبولینی، فرآیندهای ترشحی توبولی کلیوی، با افزایش سن، کاهش می‌یابد. بازجذب توبولی کلیه نیز کاهش می‌یابد که به نظر می‌رسد به موازات کاهش در GFR است. این کاهش عملکرد کلیه با پیری، می‌تواند کلیرانس دارو از بدن را محدود کند که می‌تواند با کاهش میزان فیلتراسیون گلوبولینی (۵۰-۲۰ درصد) و کلیرانس کراتینین مشخص شود و نیازمند تغییرات در مقادیر مصرف بالینی، به‌ویژه برای داروهای با پنجره درمانی باریک (مانند دیگوکسین، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی و لیتیم) است.

کاهش مرتبط با سن در ظرفیت دفع کلیه، بیشتر از کاهش میزان متابولیسم کبدی داروها است. تفاوت‌های جنسیتی در فیلتراسیون گلوبولینی، ترشح و بازجذب توبولی وجود دارند. سه مسیر اصلی دفع دارو توسط نفرون، همگی در مردان، چه بر اساس میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن یا وزن کل بدن در نظر گرفته شود، سریع‌تر هستند. فرمول Cockcroft-Gault برای سطح بدن

نکرد. با این حال، مطالعه در بیماران سالمند و بیماران سالمند ساکن خانه‌های پرستاری نشان داد که کلیرانس خوراکی آتورواستاتین، یک سوبسترای CYP3A، در مردان کاهش یافته است. مطالعه اخیر نشان داد که سن به‌عنوان عامل مهمی در پیش‌بینی غلظت آتورواستاتین در بیماران تا سن ۸۶ سالگی است و کاهش مقدار مصرف توصیه می‌شود. این مشاهده‌ها با مطالعه‌های پیشین فارماکوکینتیک مطابقت دارد که نشان می‌دادند پیری با افزایش میزان مواجهه سیستمیک آتورواستاتین همراه است. به نظر می‌رسد متابولیسم داروهای فاز دوم با سن بر اساس واکنش‌های زیر و نمونه‌های اولیه آن تغییر نمی‌کند:

❖ گلوکوکورونیداسیون لورازپام، اکسازپام و استامینوفن

❖ سولفاتنه شدن استامینوفن

❖ استیل‌اسیون ایزونیاژید و پروکایین آمید

هیچ رویکرد کلی برای برآورد تغییرات مرتبط با سن تغییرات متابولیسم کبدی و غیرکبدی وجود ندارد، شاید بخشی از این، به دلیل این است که این پروسه‌ها تحت تأثیر عوامل پیچیده و ناهمگنی مانند عوامل محیطی و ژنتیکی قرار می‌گیرند.

۵ - دفع داروها

حذف، از طریق ظرفیت عملکردی کبد (و تا حدودی روده کوچک) در متابولیسم داروها و پس از آن استخراج از طریق بدن از طریق کلیه‌ها کنترل می‌شود. کلیرانس کلیوی داروها، مهم‌ترین تغییرات ثابت و قابل پیش‌بینی مرتبط با سن است. GFR اندازه‌گیری شده، بهترین شاخص کلی عملکرد

کرده‌اند نه روش MDRD مدرن‌تر. برای بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، کاهش مرتبط به سن در ایجاد کراتینین، با وجود کاهش قابل توجه در GFR و کلیرانس کراتینین، ممکن است به‌طور قابل توجهی باعث افزایش غلظت کراتینین سرم شود. یک بررسی پزشکی نشان می‌دهد که غلظت کراتینین سرم، آزمون غربالگری ناکافی برای نارسایی کلیوی در بیماران مسن‌تر است و هم‌چنین منجر به عدم ارزیابی و شناخت نارسایی کلیه در افراد مسن می‌شود.

در داروهایی که عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی حذف می‌شوند، مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، لیتیموم و دیگوکسین، کلیرانس حذف با سن کاهش می‌یابد که به موازات کاهش کلیرانس کراتینین اندازه‌گیری شده یا محاسبه شده است.

کلیرانس کلیوی داروهایی که تحت ترشح فعال توبولی کلیوی قرار دارند نیز با پیری کاهش می‌یابد. به‌عنوان مثال، کاهش ترشح توبولی کلیوی سایتمیدین با کاهش ترشح کراتینین در بیماران مسن همبسته است. در مقابل، نسبت کلیرانس کلیوی دارو/ کلیرانس کراتینین هر دو پروکابین آمید و N-استیل پروکابین آمید در بیماران مسن کاهش می‌یابد، که نشان می‌دهد که ترشح توبولی کلیوی این داروها سریع‌تر از کلیرانس کراتینین، کاهش می‌یابد.

مطالعه‌ای بررسی اثر سن را در ۲۵۴ داوطلب سالم، برای ۲۵ سال ارزیابی کرد و به‌طور متوالی متوجه شدند که کراتینین از طریق جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته ۰/۷۵ میلی‌لیتر در دقیقه در سال کاهش

تنظیم نشده است، در حالی که معادله اصلاح رژیم در بیماری کلیوی^۳ (MDRD) در افراد مسن و چاق، صحیح‌تر است. اگرچه برآوردهای GFR با استفاده از این معادله‌ها می‌توانند یک قرارداد کلی خوب برای هدایت تنظیم مقدار مصرف داروهایی که از طریق کلیه دفع می‌شوند، در سطوح فردی در بیماران مسن باشند اما همبستگی ضعیفی با کلیرانس کلیوی دارو را دارند، زیرا در این فرمول‌ها، تنها فیلتراسیون گلومرولی با سهم کم از ترشح فعال اندازه‌گیری می‌شود. ترشح و بازجذب توبولی، در این ابزارهای بالینی به‌طور هم‌زمان اندازه‌گیری نمی‌شوند. دقت برآورد GFR را نمی‌توان در بیماران مبتلا به تغییرات سریع عملکردی کلیه، کسانی که دارای عادات یا رژیم غذایی غیرمعمول هستند، فاقد بیماری مزمن کلیه و در بیماران با برآورد GFR برابر ۶۰ میلی‌لیتر در ۱/۷۳ مترمربع یا بیشتر، مورد استفاده قرار داد.

نارسایی کلیوی ممکن است واضح باشد، همان‌طور که با افزایش سطح کراتینین و کاهش GFR تخمین شده نشان داده می‌شود، اما می‌تواند پنهان نیز شود، زیرا در افراد مسن یک کراتینین طبیعی ممکن است سبب کاهش GFR تخمین زده شود. هر دو گروه در معرض خطر افزایش عوارض جانبی داروهای محلول در آب هستند. داروهای دفع شده از کلیه با پنجره درمانی باریک و عوارض جانبی جدی، باید با مراقبت تجویز و پیگیری شوند. شواهد کافی کاهش میزان مقدار مصرف فقط برای درصد نسبتاً کمی از داروهای مورد استفاده معمول وجود دارد و همه آن‌ها از روش Cockcroft & Gault برای ارزیابی GFR استفاده

عملکرد کلیه ممکن است ناشی از خود پیری نباشد، اما به علت بیماری‌هایی مانند فشار خون بالا و بیماری‌های مزمن قلبی اتفاق افتد. بر اساس دانش محدود برای تأثیر پیری بر خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارویی، توصیه‌های مقدار مصرف قطعی برای بیماران مسن دشوار است. تعامل‌های پیچیده در موارد چند بیماری، چند دارویی، تغییر در حساسیت فارماکودینامیکی و تغییرات فارماکوکینتیکی نسبتاً متوسط در بیماران سالمند، باعث می‌شود پیشنهاد به پیروی از قرارداد «شروع کم و پیش رفتن به آهستگی»^۴ توصیه شود.

زیرنویس

1. Area Under the Curve
2. Bruch's Membrane
3. Modifying Diet in Renal Disease
4. "Start Low and Go Slow"

منابع

1. Shargel L. Yu AB. Chapter 23. Application of Pharmacokinetics to Specific Populations: Geriatric, Obese, and Pediatric Patients. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2016.
2. Perrie Y. Badhan RK. Kirby DJ. Lowry D. Mohammed AR. Ouyang D. The impact of ageing on the barriers to drug delivery. J Controlled Release 2012; 161(2): 389 - 398.
3. Wynne HA. Blagburn J. Drug treatment in an ageing population: practical implications. Maturitas 2010; 66(3): 246-250.

می‌یابد. با این حال، یک سوم از این شرکت‌کنندگان در حدود ۲۰ سال کاهش کراتینین را نشان ندادند. مطالعه‌های بعدی نشان دادند که خود پیری ممکن است اثر جزئی روی عملکرد کلیه داشته باشد، اما عوامل مؤثر مانند فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی مزمن می‌توانند باعث کاهش عملکرد کلیه شوند.

۶. نتیجه‌گیری

مراقبت دقیق دارو درمانی برای بیماران سالمند که معمولاً مبتلا به چند بیماری هستند و هم‌زمان داروهای متعددی را مصرف می‌کنند، ضروری است. شناخت اثر سن روی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک کمک به حداکثر رساندن اثرهای درمانی و به حداقل رساندن اثرهای نامطلوب داروها می‌شود. با وجود تغییرات فیزیولوژیکی در دستگاه گوارش، جذب خوراکی داروها با افزایش سن به نظر می‌رسد که تغییر نمی‌کند. غلظت آلبومین در پلاسما با افزایش سن حدود ۱۰ درصد کاهش می‌یابد، در حالی که غلظت آلفا ۱-اسید گلیکوپروتئین، افزایش می‌یابد که به علت ابتلا به بیماری‌های متعدد است. معمولاً به جز موارد نادر در این تغییرات، تنظیم مقدار مصرف نمی‌کنند. فاز I یا فرآیند تجزیه‌کننده متابولیسم دارو، تا حدودی کاهش می‌یابد و ممکن است نیاز به تنظیم مقدار مصرف داشته باشد در حالی که فاز II یا فرآیند سنتزی متابولیسم دارو با پیشرفت سن تغییر نمی‌کند. به طور کلی، کاهش کلی متابولیسم دارو به علت افزایش سن، به نظر می‌رسد کم است. کلیرانس دارو از کلیه‌ها، مهم‌ترین تغییرات مرتبط با سن در مواد دارویی است. کاهش