

## اصول دارودرمانی در سالمندان

دکتر سمیه حنفی<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا جوادی<sup>۲</sup>

۱. مرکز مراقبت‌های دارویی بیمارستان دکتر شریعتی تهران

۲. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

نسبت به استانداردهای جهانی، خوددرمانی با برخی داروها و فرهنگ غلط مصرف دارو است. سالمندان یکی از گروه‌های جمعیتی هستند که به دلیل ابتلای بیشتر به بیماری‌ها به ویژه بیماری‌های مزمن، اقدام به مصرف دارو می‌نمایند. همچنین مصرف فرآورده‌های گیاهی و مکمل‌ها در سالمندان در سال‌های اخیر نسبت به گذشته، افزایش قابل توجهی داشته است. افراد مسن به دلیل وضعیت ویژه خود از جمله تنهایی، بی‌توجهی و انزوای اجتماعی بیشتر در معرض خطر مصرف نادرست دارو و عوارض ناشی از آن هستند (۴).

مهم‌ترین علل مرگ و میر در میان سالمندان آمریکایی به ترتیب به شرح زیر گزارش شده

امروزه، سالمندان با افزایش امید به زندگی سریع‌ترین رشد در بین گروه‌های جمعیتی در جهان را دارا می‌باشند (۱). حدود ۱۰ درصد از جمعیت جهان را سالمندان (افراد بالای ۶۵ سال) تشکیل می‌دهند. «خاکستری شدن جمعیت» یا «سالمندی اجباری» به پدیده رشد جمعیت سالمندان در جهان اطلاق می‌شود (۲). 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 به عنوان یک مساله اجتماعی در حال ظهور است (۳).

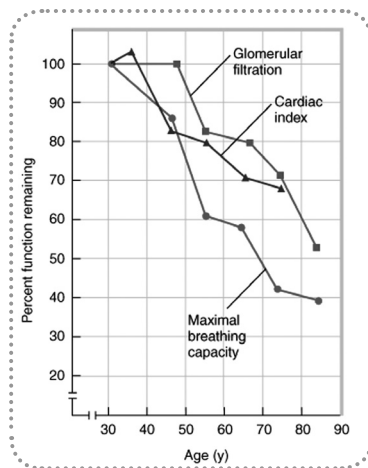
یکی از علل بالا بودن مصرف دارو در ایران

## ■ تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با سالمندی

□ افزایش حساسیت فیزیولوژیک نسبت به عوارض جانبی داروها در اثر اختلال در تعادل هومئوستاتیک (کاهش کارایی مکانیسم‌های هومئوستاتیک در سیستم قلب و عروق و دستگاه عصبی، کاهش متابولیسم دارویی و دفع، تغییر حجم توزیع داروها و تغییر در حساسیت گیرنده‌های دارویی). این تغییرات فیزیولوژیک ناشی از سالمندی، به صورت تدریجی و پیش رونده نمود پیدا می‌کنند.

□ افزایش استعداد ابتلا به بیماری‌ها در نتیجه تغییرات در سیستم فیزیولوژیک بدن (۶، ۵) جمعیت سالمندان یک جمعیت هتروژن محسوب می‌شود. عوامل موثر بر این موضوع را می‌توان به شرح زیر خلاصه کرد (۵):

باید دقت شود که مرزبندی دقیق عوامل فوق‌الذکر کار دشواری است. چراکه این عوامل وابستگی زیادی به هم دارند و برآیند آن‌ها با یکدیگر منجر می‌گردد که پاسخ سالمندان نسبت به داروها متغیر باشد. بنابراین، می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری کرد که «سن تقویمی» افراد نمی‌تواند همواره معرف «سن عملکردی» آن‌ها باشد (۵).



شکل ۱- تأثیر سن بر برخی عملکردهای فیزیولوژیک بدن

است: بیماری‌های قلبی، سرطان، سکته، انسداد ریوی مزمن (۵).

تغییرات ناشی از پیری که منجر به بروز تفاوت در پاسخ به داروها در این گروه سنی می‌شود عبارتند از:

- تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با سالمندی
- تغییرات فارماکوکینتیک مرتبط با سالمندی
- تغییرات فارماکودینامیک مرتبط با سالمندی

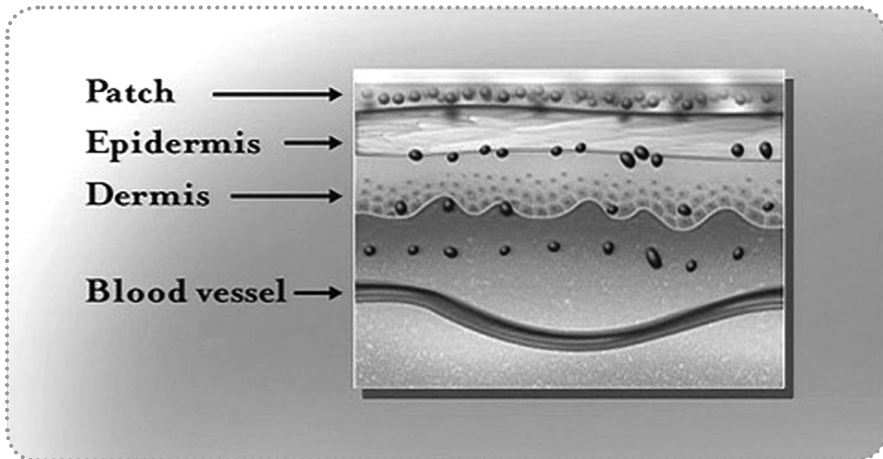
جدول ۱- عوامل موثر بر سن عملکردی و هتروژن بودن جمعیت سالمندان

وضعیت تغذیه‌ای مناسب یا ضعیف
استعمال دخانیات یا ترک استعمال دخانیات یا عدم استعمال دخانیات
سالم یا دچار بیماری‌های حاد یا مزمن
عدم مصرف فرآورده‌های دارویی یا تحت دارودرمانی حاد یا مزمن
عدم تحرک بدنی یا عادت به ورزش کردن
زندگی در آسایشگاه سالمندان یا زندگی مستقل در منزل شخصی

در نمودار زیر تاثیر سن بر برخی عملکردهای فیزیولوژیک بدن مانند فیلتراسیون گلومرولی شاخص قلبی و حداکثر ظرفیت تنفسی نشان داده شده است: (۷)

جدول ۲ - تاثیر داروها بر عملکردهای سیستم فیزیولوژیک بدن

ارزیابی	اثرات دارو	مثال‌های دارویی
عملکردی	اختلال‌های حرکتی (خارج هرمی، دیس کینزی تاخیری)	داروهای نورولپتیک، متیل دوپا، آموکسپین، متوکلوپرامید
	اختلال‌های تعادلی (نوریت، نوروپاتی، وزوز گوش، سرگیجه، افت فشار خون)	مترونیدازول، فنی توین، آسپیرین، آمینوگلیکوزیدها، فورزماید اتاکرینیک اسید، بتابلاکرها، مهارکننده‌های کانال کلسیم داروهای نورولپتیک، داروهای ضدافسردگی، ترکیبات مدر وازودیلاتورها، بنزودیازپین‌ها، لوودوپا، متوکلوپرامید
فیزیکی	اختلال در ساختارهای حمایتی (آرتراژی، میوپاتی، استئوپوروز، اوستئومالاسی)	کورتیکواستروئیدها، لیتوم، فنی توین، هپارین
	بی اختیاری ادرار و احتباس ادرار	ترکیبات آنتی‌کولینرژیک، داروهای ضدافسردگی سه حلقه ای، داروهای نورولپتیک، آنتی‌هیستامین‌ها، ترکیبات شل‌کننده عضلات صاف، نیفدپین، فینیل پروپانولامین، پرازوسین بنزودیازپین‌ها، داروهای آرام بخش و خواب آور
	اختلال‌های عملکرد جنسی	داروهای پایین آورنده فشار خون، ترکیبات سرکوب کننده سیستم عصبی مرکزی، داروهای مهارکننده بازجذب اختصاصی سروتونین
اجتماعی	سوء تغذیه	داروهای موثر بر اشتها
	بهداشت ضعیف دهان و دندان	ترکیبات آنتی‌کولینرژیک، اشکال دارویی حاوی گلوکز (محلول‌های خوراکی و قرص‌های جویدنی)
فیزیولوژیک	اختلال‌های شعوری (تغییرات متابولیک، تضعیف حافظه، فراموشی)	بتابلاکرها، کورتیکواستروئیدها، ترکیبات مدر، سولفونیل‌اوره‌ها متیل دوپا، پروپرانولول، هیدروکلروتیازید، رزپین، داروهای نورولپتیک، اویپوئیدها، سایمتیدین، آمانتادین، بنزودیازپین‌ها داروهای ضد صرع
	اختلال‌های رفتاری (بی‌خوابی، کابوس شبانه، خواب آلودگی، بی‌قراری، دلیریوم، سایکوز، توهمات)	ترکیبات آنتی‌کولینرژیک، سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین دیگوکسین، بروموکریپتین، آمانتادین، باکلوفن، لوودوپا اپیوئیدها، داروهای سمپاتومیمتیک، کورتیکواستروئیدها
	افسردگی	رزپین، متیل دوپا، بتابلاکرها، متوکلوپرامید کورتیکواستروئیدها، ترکیبات سرکوب کننده سیستم عصبی مرکزی



شکل ۲ - جذب داروها از طریق پیچ پوستی

مانند ویتامین‌ها، کلسیم و آهن. البته، برخلاف انتظار ما ممکن است غلظت پلاسمایی برخی داروها در سالمندان بالاتر از جوانان باشد، مانند لوودوپا. علت افزایش جذب لوودوپا در سالمندان این است که این دارو تحت تاثیر آنزیم دوپادکربوکسیلاز متابولیزه می‌شود. در سالمندان میزان این آنزیم در سلول‌ها کاهش می‌یابد، پس داروی بیشتری وارد جریان عمومی خون شده و غلظت پلاسمایی بالاتری ایجاد می‌کند (۳).

هم‌چنین جذب پوستی داروها (Transdermal) نیز در سالمندان به علل زیر ممکن است دچار اختلال شود: تغییر در لایه شاخی پوست، تغییر در ترکیب چربی پوست، تغییر در فعالیت غدد سباسه تغییر در درم و اپیدرم. جذب داروهای لیپوفیل (مانند استرادیول) در

جدول زیر تأثیرات برخی دسته‌های دارویی را بر عملکردهای گوناگون سیستم فیزیولوژیک بدن نشان می‌دهد (۵):

## ■ تغییرات فارماکوکینتیک مرتبط با سالمندی

### □ تغییر در جذب داروها در سالمندی

تغییرات ناشی از پیری در دستگاه گوارش، منجر به اختلال در جذب خوراکی داروها می‌شود. از جمله این تغییرات می‌توان به افزایش pH معده، تأخیر در تخلیه معده، کاهش جریان خون روده، نقص در سیستم انتقال فعال و غیر فعال داروها اشاره کرد (۵).

به عنوان مثال، جذب موادی که به صورت فعال انتقال پیدا می‌کنند، با افزایش سن کاهش می‌یابد.

سالمندان کمتر از داروهای هیدروفیل (مانند استیل سالیسیلیک) تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۵، ۳).

#### □ نتیجه‌گیری

■ میزان جذب خوراکی داروها در سالمندان و جوانان تقریباً مشابه است.  
 ■ سرعت جذب خوراکی داروها در سالمندان معمولاً کمتر از جوانان است.  
 جذب داروهایی که تحت تأثیر گذر اولیه کبدی قرار می‌گیرند، در سالمندان کامل‌تر از جوانان است (۵).

□ تغییر در توزیع داروها در سالمندی عوامل موثر بر اختلال در توزیع داروها در سالمندی به شرح زیر است:

■ کاهش یک درصدی برون‌ده قلبی به ازای هر سال مسن‌تر شدن (۸۶ - ۱۹ سالگی)  
 ■ افزایش مقاومت عروق محیطی و کاهش نسبی جریان خون کبدی و کلیوی  
 ■ کاهش حجم آب (در ۸۰ سالگی مقدار آب بدن حدود ۱۵-۱۰ درصد کاهش می‌یابد) و افزایش توده چربی بدن (توده چربی بدن بین ۸۵ - ۱۸ سالگی

جدول ۳- فهرست تعدادی از داروهای با دفع کلیوی

متوکلوپرامید	کلونیدین	استازولامید
متوترکسات	دیگوکسین	آسیکلوویر
نیتروزاوره	انالپریل	آلوپورینول
پنی‌سیلامین	اتامبوتول	آمانتادین
تری‌متوپریم	فلوکونازول	آمیپوراید
فنازوپیریدین	فلوسایتوزین	آمینو‌گلیکوزیدها
ونکومايسين	فلوروکینولون‌ها	آمفوتریسین بی
پروبنسید	کلیستیمات	آنتولول
پروکابین‌آمید	فوروزوماید	آز‌ترئونام
پیریدوستیگمین	لیتیوم	بلثومايسين
اسپرونولاکتون	گلد سدیم تیومات	برتلیوم
سولفامتو‌کسازول	متنامین	کاپتوپریل
سولفین‌پیرازون	بلاکرها $H_2$	سفالوسپورین‌ها
تیازیدها	ایمی‌پنم	سیس‌پلاتین
تیکارسیلین	لیزینوپریل	کلروپروپامید

جدول ۴ - تغییرات موثر بر پارامترهای فارماکو کینتیک در سالمندی

پارامتر	تغییرات فیزیولوژیک	وضعیت بیماری	عوامل فارماکولوژیک
جذب (فراهمی زیستی گذر اولیه کبدی)	معدی pH سطح جذب جریان خون احشایی حرکت دستگاه گوارش سرعت تخلیه معدی	آکلرویدریا، اسهال گاسترکتومی، سندرم‌های نقص جذب، پانکراتیت	تداخل‌های دارویی آنتاسیدها، داروهای آنتی کولینرژیک کلستیرامین، غذا
توزیع	برون ده قلبی مجموع آب بدن توده بدون چربی بدن آلبومین سرم $\alpha_1$ -Acid glycoprotein چربی بدن تغییر پرفیوژن نسبی بافت	نارسایی احتقانی قلب دهیدراسیون، ادم، آسیت نقص عملکرد کبدی سوء تغذیه، نقص عملکرد کلیوی	تداخل‌های دارویی جابه‌جایی اتصال پروتئینی
متابولیسم	حجم توده کبد فعالیت آنزیمی جریان خون کبدی	نارسایی احتقانی قلب تب، نقص عملکرد کبدی بدخیمی، سوء تغذیه بیماری تیروئید، عفونت‌های ویروسی، تزریق واکسن	مکمل‌های تغذیه‌ای تداخل‌های دارویی حشره‌کش‌ها، الکل استعمال دخانیات القا یا مهار متابولیسم
دفع	جریان خون کلیوی، سرعت فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی، حجم کلیه	هیپوولمی عدم کفایت کلیوی	تداخل‌های دارویی

محلول در چربی مانند بنزودیازپین‌های طولانی اثر (مثل دیازپام) در سالمندان افزایش می‌یابد. بنابراین مصرف طولانی مدت این داروها ممکن است به تجمع دارو در بدن منجر شود.

■ تغییر در اتصال پروتئینی داروها در نتیجه بیماری تجویز همزمان داروها و وضعیت تغذیه‌ای بیمار

از ۱۸ درصد تا ۳۶ درصد در مردان و ۳۳ درصد تا ۴۸ درصد در زنان افزایش می‌یابد. منجر می‌شوند حجم توزیع داروهای مانند لیتیموم و دیگوکسین در سالمندان کاهش می‌یابد. بنابراین، عدم تنظیم دوز این داروها در سالمندان می‌تواند منجر به افزایش شدید غلظت خونی آن‌ها شود. حجم توزیع داروهای

به شرح زیر خلاصه کرد:

بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف همزمان سایر داروها، وضعیت تغذیه بیمار، اختلاف ژنتیکی جنسیت، اندازه کبد و جریان خون کبدی (۵، ۳). بین ۶۵ - ۲۵ سالگی، اندازه کبد کوچک‌تر شده و میزان جریان خون کبدی تا ۴۵ درصد کاهش می‌یابد. در نتیجه، کلیرانس داروهایی که متابولیسم کبدی بالایی دارند، کاهش پیدا می‌کند. از این دسته داروها می‌توان به بنزودیازپین‌ها اشاره کرد (۵، ۳).

می‌تواند رخ دهد. به عنوان مثال، پس از ۴۰ سالگی، با هر دهه افزایش سن، درصد آلبومین دچار مقداری کاهش می‌شود، به نحوی که در سالمندان بالای ۸۰ سال، میزان آلبومین به حدود ۴ گرم در دسی‌لیتر خون می‌رسد. کاهش آلبومین منجر به افزایش غلظت داروی آزاد در خون مانند وارفارین فنی‌توین و سولفادiazین می‌شود (۶، ۵، ۳).

#### □ تغییر در متابولیسم داروها در سالمندی

عوامل موثر بر متابولیسم کبدی داروها را می‌توان

جدول ۵ - داروهای آنتی‌کولینرژیک ایجادکننده بهت روانی در سالمندان

مثال	دسته درمانی
بالادونا دیسیکلومین پروپانتلین	ضد اسپاسم
بنزتروپین تری‌هگزیفنیدیل	ضد پارکینسون
دیفن هیدرامین کلرفنیرامین	آنتی‌هیستامین
آمی‌تریپتیلین ایمیپرامین	ضد افسردگی
کینیدین دیزوپیرامید	ضد آریتمی
تیوریدازین کلرپرومازین	نورولپتیک
هیدروکسی‌زین	خواب‌آور
ضد اسهال	OTC داروهای

مطالعات، مشکل تفکیک بر حسب کینتیک یا دینامیک نیز از دلایل اصلی این موضوع باشد. بیشترین اطلاعات در زمینه تغییرات قلبی - عروقی و سیستم اعصاب مرکزی در سالمندان به دست آمده است (۳). به عنوان مثال، پاسخ بسیار شدید و نسبت به برخی داروها مانند نیترازپام، هپارین و وارفارین در سالمندان می‌تواند ناشی از تغییر در حساسیت رسپتورها باشد (۵).

کاهش ۲۰ درصدی جریان خون مغز در سالمندان و تغییر در مسیرهای تحریکی و مهاری در سیستم عصبی مرکزی می‌تواند به پاسخ‌های شدید دارویی منجر شود. از این بین می‌توان به داروهای آنتی‌کولینرژیک اشاره کرد (۵):

سالمندان نسبت به عوارض داروهای آنتی‌کولینرژیک حساسیت بیشتری نشان می‌دهند. از جمله این عوارض به موارد زیر می‌توان اشاره کرد: اختلال در حافظه، بهت روانی، توهمات خشکی دهان، تاری دید، بیبوست، تهوع، احتباس ادرار، مختل شدن فرایند تعریق و تاکی‌کاردی (۸). هم‌چنین تجویز داروهای آنتی‌کولینرژیک در سالمندان مبتلا به گلوکوم با زاویه بسته، ممکن است به بروز اپیزود حاد گلوکوم منجر شود و یا در سالمندان دچار هیپرتروفی خوش خیم پروستات باعث احتباس ادراری شدید شود (۸).

به طور کلی، مرحله تحلیل مغز در دهه هفتم زندگی شروع شده و به تدریج ادامه می‌یابد. در این مرحله کاهش تدریجی در سطح واسطه‌های شیمیایی عصبی، گیرنده‌ها و فعالیت آنزیمی در مغز صورت می‌گیرد. با افزایش سن، پاسخ‌دهی گیرنده‌های آدرنرژیک مرکزی و محیطی کاهش

کلیرانس داروهایی که تحت فاز اول متابولیسم کبدی قرار می‌گیرند (واکنش‌های اکسیداسیون احیا، هیدروکسیلاسیون و دمتیلاسیون) با افزایش سن کاهش یافته یا تغییر چندانی پیدا نمی‌کند. در حالی که کلیرانس داروهایی که تحت فاز دوم متابولیسم کبدی قرار می‌گیرند (کانژوگاسیون استیلاسیون، گلوکورونیداسیون) هیچ تغییری با افزایش سن پیدا نمی‌کند. هم‌چنین متابولیسم کبدی داروهایی که نسبت استخراج کبدی بالایی دارند (نیترات‌ها، باربیتورات‌ها، لیدوکائین و پروپرانولول) در سالمندان کاهش می‌یابد (۶، ۵).

#### □ تغییر در دفع داروها در سالمندی

تغییر در عملکرد کلیوی ناشی از افزایش سن منجر به بروز عوارض جانبی دارویی بیشتری در سالمندان می‌شود. تغییرات آرتروواسکلروتیک و کاهش برون ده قلبی در سالمندان، منجر به کاهش ۴۰ - ۵۰ درصدی در پرفیوژن کلیوی بین ۶۵ - ۲۵ سالگی می‌شود. این تغییر همراه است با کاهش فیلتراسیون گلومرولی و کلیرانس اوره. بنابراین نیمه عمر پلاسمایی بسیاری از داروهایی که از طریق کلیه دفع می‌شوند، در سالمندان «سالم» افزایش می‌یابد. از این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (۵): تغییرات موثر بر پارامترهای فارماکوکینتیک در سالمندی در جدول زیر خلاصه شده است (۵):

#### ■ تغییرات فارماکودینامیک مرتبط با سالمندی

به طور کلی، اطلاعات بسیار کمی در مورد تغییرات فارماکودینامیک داروها در سالمندان وجود دارد که شاید در کنار سایر مشکلات انجام این گونه



زیرنویس‌ها

1. Chronologic age
2. Functional age

منابع

1. Jeschke E. Ostermann T. Tabali M. Pharmacotherapy of elderly patients in everyday anthroposophic medical practice: a prospective, multicenter observational study. *Bio Med Central Geriat* 2010; 10: 48.
2. احمدزاده غ. تشخیص و درمان افسردگی سالمندان (با تاکید بر همراهی افسردگی و بیماری‌های طبی در سالمندان). *مجله تحقیقات علوم رفتاری* ۱۳۸۹؛ ۸ (۲): ۱۵۴-۱۴۷.
3. صبور م. مشکلات دارودرمانی در سالمندان. *مجله سالمند* ۱۳۸۶؛ ۲ (۳): ۲۲۲-۲۱۶.
4. دواتی ع. جعفری ف. صمدپور م. تبارک. بررسی مصرف دارو در سالمندان شهر تهران. *مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران* ۱۳۸۶؛ ۲۵ (۴): ۴۵۶-۴۵۰.
5. Williams BR. *Applied Therapeutics* 2009; 99-1 to 99-18.
6. Bergkvist CA. A systematic approach to improving pharmacotherapy in the elderly. Doctorate thesis. Lund University; 2010.
7. Katzung G. *Basic & clinical pharmacology* 2007; 10th Ed.
8. Drug prescribing for older adults; UpToDate 18.3 (September 2010)

می‌یابد. هم‌چنین فعالیت آنزیم منوآمین اکسیداز با افزایش سن بیشتر می‌شود. بنابراین، سطوح نوراپی‌نفرین و دوپامین کاهش می‌یابد. همین‌طور کاهش سنتز دوپامین در سیستم عصبی مرکزی منجر به افزایش حساسیت نسبت به داروهای دوپامین بلاکر (متوکلوپرامید و ترکیبات نورولپتیک) می‌شود. هم‌چنین با افزایش سن سطح سروتونین در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوتالاموس و بعضی هسته‌های مغزی کاهش می‌یابد. از آنجا که سروتونین نقش بسیار مهمی در عملکرد طبیعی مغز و حافظه و عواطف دارد بنابراین کاهش آن سبب بروز اختلال‌هایی چون فراموشی، افسردگی، اضطراب و بی‌قراری می‌شود (۵، ۳). به طور کلی، با توجه به تغییرات ذکر شده طبیعی است که سالمندان در اثر مصرف داروهای موثر بر سیستم عصبی مرکزی با عوارض جانبی شدیدتری مواجه گردند. بنابراین جهت اجتناب از این امر لازم است دوز داروی مصرفی در این بیماران به دقت تنظیم شود.

