یکی از بخش های در حال رشد در خیلی از جوامع، جمعیت افراد سالمند است. رشد جمعیت سالمندان در کشورهای مختلف با توجه به شاخص‌های دموگرافیک، از شدت و ضعف برخوردار است، به گونه‌ای که امروزه حدود 12درصد از جمعیت امریکا سالمندان هستند. این افراد بیشتر از 30درصد از کل نسخه‌های دارویی را به خود اختصاص می‌دهند. حدس زده می‌شود که تا سال 2030مصرف دارو در آن جامعه توسط سالمندان تا 40درصد برسد. بخش زیادی از این داروها در بیماری‌های چندگانه مزمن در سالمندان مصرف می‌شود. به طور نمونه، شیوع آسم در سالمندان 5/6 تا17درصد تخمین زده می‌شود و شیوع افسردگی در افراد بالاتر از 65 سال 13درصد که حدود 2تا3برابر افراد جوان است.

پاسخ‌های دارویی با افزایش سن تغییر می‌کنند و افراد مسن اغلب عوارض داروها را بیشتر نشان می‌دهند. بیشتر بیماران مسن از چندبیماری مزمن رنج می‌برند و به دارو درمانی متعددی نیاز پیدا می‌کنند. از آن جا که تغییر فعالیت اندام‌های بدن و پاسخ‌های فارماکوژیک در افراد مختلف جامعه متفاوت است، در نتیجه نمی‌توان یک دوز استاندارد را برای داروها در این دوران زندگی پیش‌بینی کرد.

افراد بالاتر از 65 سال را مسن می‌گویند ولی افراد پیر(Geriatric) را اغلب پژوهشگران سنین بالاتر از 75 سال در نظر می‌گیرند. این افراد، علاوه بر بیماری‌های مزمن، با مشکل‌های متعددی از قبیل بدی تغذیه، کاهش حمایت مادی ومعنوی و عدم پذیرش درمانی روبه‌رو هستند. امروزه با کاهش میزان تولد (برنامه‌های جلوگیری از رشد جمعیت) تعداد افراد مسن هر جامعه نسبت به کل جمعیت درحال افزایش است و علاوه برآن با پیشرفت‌های طبی، میانگین عمر انسان‌ها افزایش یافته است. در نتیجه سرمایه‌گذاری روی این گروه سنی از نظر اقتصادی و اعمال پزشکی اهمیت زیادی دارد و مطالعه‌های زیادتری بر روی این گروه، از نظر دارو درمانی مورد نیاز است.

یکی از مهم‌ترین علت‌های مرگ ویا بستری شدن بیماران، وقوع واکنش‌های عوارض جانبی داروهاست. در یک بررسی دیده شده که 16درصد از بیماران بستری شده در یک مجتمع روا‌‌ن‌پزشکی، افرادپیری بوده‌اند که به دلیل عوارض ناشی از مصرف داروها بستری شده‌اند. در مطالعه وسیع‌تری که روی افراد مسن در چند واحد درمانی انجام گرفته مشخص شده که 5/10درصد آن‌ها به علت عوارض جانبی داروها بستری شده‌اند. اثرهای جانبی متداولی که با مصرف داروها در دوران پیری به وجود می‌آید، عبارتنداز: اختلال حواس، عدم تعادل، زمین خوردن، هیپوتانسیون وضعی، احتباس ادرار ویبوست. گروه‌های دارویی از جمله ضدهیپرتانسیون‌ها، ضدپارکینسون، ضدجنون وآرامبخش‌ها بیشترین عوارض یادشده را به وجود می‌آورند.

عوارض مؤثر در تغییر پاسخ فارماکوژیک داروها در افراد سالمند

تغییراتی که در پاسخ فارماکولوژیک داروها در افراد سالمند به وجود می‌آید ناشی از تفاوت‌هایی است که در فارماکوکینتیک داروها، پاسخ اندام هدف و تنظیم هموستاز بدن در این دوره سنی نسبت به بقیه دوره‌ها، پیش می‌آید.

تغییرات فارماکوکینتیک

**الف) جذب داروها:** فراهمی زیستی داروها رابطه مستقیم با میزان جذب آن‌ها در دستگاه گوارش و متابولیزم کبدی دارد. تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک که در دوران پیری در دستگاه گوارش روی می دهد منجربه تفاوت‌هایی در جذب داروها در این دوره سنی می‌شود که عبارتنداز:

1.      افزایش PH معده،

2.      تأخیر در تخلیه معده،

3.      کاهش حرکت دستگاه گوارش،

4.      کاهش جریان خون روده (کاهش تا حدود 40تا50 درصدجوانان)،

5.      کاهش جذب گوارشی داروها توسط موادی که به طور فعال از روده جذب می‌شوند، مانند: قندها، موادمعدنی و ویتامین‌ها،

6.      عوامل پاتولوژیک (گاسترکتومی، استنوزپیلور، التهاب پانکراس، آنتریت ناحیه‌ای و سندرم بدنی جذب،

7.      مصرف همزمان بعضی از داروها مانند: کلسترامین که جذب تیازیدها، فنوباربیتال، ضدانعقادها، تیروکسین، دیژیتال، آسپیرین، استامینوفن و پنی‌سیلین را کاهش می‌دهد و یا مصرف آنتی‌اسیدها که جذب کلرپرومازین، تتراسیکلین‌ها، سایمتیدین، ایزونیازید و D- پنی‌سیلامین را کاهش می‌دهد،

8.      با افزایش سن، متابولیزم کبدی بعضی از داروها مانند پروپرانول و نیترات‌ها کاهش یافته، درنتیجه غلظت پلاسمایی آن‌ها افزایش می‌یابد.

**ب) توزیع داروها:** عواملی مانند ترکیب مواد بدن، اتال با پروتئین‌های پلاسما و جریان خون اندام‌ها موجب تغییر در توزیع داروها در افراد پیر می‌شود. کل مایعات بدن و همچنین وزن، با افزایش غلظت خونی می‌شود. کاربرد داروهایی که به تدریج در آب توزیع می‌شوند، براساس وزن و یا سطح بدن یک افزایش غلظت خونی را به وجود می آورند. با افزایش سن، مقدار چربی بدن افزایش می‌یابد و درنتیجه مصرف داروهایی که حلالیت‌شان در چربی زیاداست حجم توزیعشان بالا می‌رود، مانند بنزودیازپین‌ها که غلظت خونی پایینی پیدا می‌کنند ولی دوام اثرشان طولانی می شود. تغییر در جریان خون اندام‌ها ممکن است در توزیع داروها نقش داشته باشند. این تغییرها عبارتنداز: کاهش برون ده قلبی، افزایش مقاومت عروق محیطی، افزایش زیادخون برون ده قلبی به مغز، قلب و ماهیچه اسکلتی. در دوران سالمندی اتصال داروها به پروتئین خونی تغییر می‌کند که در نتیجه ممکن است در توزیع داروها اثربگذارد. هر چند که در افراد مسن میزان کلی پروتئین خونی تغییر نمی‌کند ولی نسبت آلبومین به گلوبولین کاهش پیدا می‌کند و بنابراین بخش آزاد داروهایی که به این پروتئین متصل می‌شوند، مانند: ضدافسردگی ها، ضدجنون و مهارکننده‌ها بتاآدرنرژیک افزایش پیدا می‌کند. در یک پژوهش دیده شده که افراد سالمند نسبت به جوانان حساسیت بیشتری در رقابت داروها برای اتصال به آلبومین و جانشین شدن یکدیگر دارند.

**ج) متابولیزم دارو :**با افزایش سن، جریان کبدی و حجم کبد نسبت به وزن بدن کاهش پیدا می‌کند و این تغییر روی متابولیزم داروها مؤثراست. کبد که در میانسالان 5/2درصد وزن بدن را تشکیل می دهد در سالمندان به 6/1درصد کاهش پیدا می‌کند. بعضی از داروها به مقدار زیاد توسط کبد متابولیزم شده و از بدن دفع می شوند. کلیرانس کبدی این نوع داروها در افراد پیر کاهش پیدا می‌کند و در نتیجه نیمه عمر آن‌ها افزایش می‌یابد. نیمه عمر دیازپام ممکن است تا چهاربرابر افزایش یابد و به عوارضی مانند خواب آلودگی، گیجی، آتاکسی و سایر عوارض مرکزی دچار شوند. نمونه دیگر این نوع داروها عبارتنداز: استامینوفن، سالیسیلات‌ها، کلردیازپوکسید، لیدوکائین، پرویرانول، کینیدین، پروکائید آمین و وارفارین. مسیرهای متابولیزمی که وابسته به آنزیم‌های میکروزومال کبدی نیستند، با افزایش سن تغییری در آن‌ها به وجود نمی آید. استیلاسیون ایزونیازید در افراد مسن تغییر نمی‌کند ولی مطالعات نشان داده که درصد افراد کُنداستیله کننده در بین افراد سالمند بیشتر است.

با بالا رفتن سن، توانایی کبد برای بهبود از آسیب‌های وارد شده مانند الکلو یا هپاتیت ویروسی کاهش می‌یابد. بنابراین مصرف داروهایی که در کبد متابولیزم می‌شوند در بیماران مسنی که به تازگی به بیماری کبدی دچار شده‌اند، باید با دقت انجام گیرد. همچنین بعضی از بیماری‌ها که در سنین بالا روی می‌دهند، مانند نارسایی احتقانی قلب، ممکن است عمل کبد را تغییر دهند. در نهایت باید گفت که کمبود تغذیه‌ای شدید که در افراد سالمند شایع است، ممکن است روی عمل کبد در متابولیزم داروها تغییراتی را سبب شود.

**دفع داروها**

جریان خون کبدی، پالایش گلومرولی و عمل لوله‌های کلیوی همراه با بالا رفتن سن کاهش پیدا می‌کند. میزان پالایش گلومرولی در سنین 20تا90سالگی حدود 35درصد کاهش پیدا می‌کند. در دوران پیری، تعیین کلیرانس کراتینین مشخص کننده وضعیت فعالیت کلیه نیست چون مقدار توده ماهیچه‌ای با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند ومقدار تولید کراتینین داخلی کاهش می‌یابد و در نتیجه با مقدار دفع کلیوی، غلظت سرمی کراتینین به اندازه طبیعی باقی می‌ماند. اگر جمع کردن ادرار و محاسبه کراتینین دفعی میسر نباشد، یک راه تخمینی برای به دست آوردن کلیرانس کراتینین سرم فرمول زیر است که در آن سن افراد هم در نظر گرفته می‌شود.

کلیرانس کراتینین (میلی‌گرم در دقیقه) = (سن افراد -140) وزن بدن (کیلوگرم)

                                                  72درکراتینین پلاسما (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)

اگر فرمول بالا برای خانم‌ها محاسبه می‌شود باید نتیجه به دست آمده در 85درصد ضرب شود. با محاسبه مقدار کلیرانس کراتینین و با استفاده از جدول‌های خاص می‌توان دوز داروی لازم را در بیماران سالمند مبتلا به نارسایی کلیوی به دست آورد.

غیراز کاهش فیزیولوژیک در عمل کلیه، بیماران سالمند مستعد بیماری هایی مانند دهیدراتاسیون، نارسایی احتقانی قلب، هیپوتانسیون، احتباس ادرار و غیره هستند که همگی موجب نارسایی عمل کلیه می‌شوند. در بررسی‌های به عمل آمده، ثابت شده که با افزایش سن و نارساشدن کلیه، پالایش و ترشح داروها کاهش می یابد. تغییر در ترشح داروها به موازات کاهش در پالایش گلومرولی به وجود می‌آید. داروهایی که مسمومیت شدیدی دارند و دفع آن‌ها با افزایش سن کاهش می‌یابد، عبارتنداز: آمینوگلیکوزیدها، آمانتادین، لیتیوم، دیگوکسین، پروکائین آمید، هیپوگلیسمیک خوراکی و سایمتدین. با افزایش سن، حجم تنفسی کاهش یافته، امکان بیماری‌های ریوی افزایش می‌یابد، در نتیجه مصرف داروهای بیهوش کننده استنشاقی که به طور عمده از راه ریه دفع می‌شوند، در دوران پیری متداول نیست.

این تغییرات را در دارو درمانی بیماران سالمند باید درنظر داشت و نمی‌توان با تکیه برمقدار تجویز داروهای (Dosage) توصیه شده برای سنین دیگر در این افراد به طبابت پرداخت بلکه باید تعدیل مقدار تجویز اثردارویی صورت گیرد.

تغییرات فارماکودینامیک: افزایش سن ممکن است پاسخ اندام‌ها و تنظیم‌های هموستازی بدن را تغییر دهد.

**حساسیت گیرنده‌ها**

بیشترین مطالعه‌هایی که در مورد تغییر حساسیت گیرنده‌های بدن در افراد مسن انجام گرفته مربوط به گیرنده بتاآدرنرژیک است. تزریق وریدی ایزوپروترنول در افراد سالمند، تاکیکاردی کم‌تری نسبت به افراد جوان به وجود می آورد، علت آن ممکن است کاهش تعداد گیرنده‌های بتا در افراد سالمند باشد. افزایش سن همچنین موجب کاهش تولید ABP حلقوی در سلول می‌شود. که این عمل ممکن است در نتیجه تغییر در واحدهای فرعی گیرنده انجام گرفته باشد. پیشنهادهای ارائه شده که تمایل اگونیست های گیرنده بتا با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند، و علت آن ممکن است بالا رفتن غلظت پلاسمایی کاتکول آمین‌ها باشد. تغییر در حساسیت گیرنده‌ها با افزایش سن فقط در مورد گیرنده‌های بتاآدرنرژیک به تایید رسیده است. اثرهای متناقضی به صورت افزایش حساسیت به وارفارین در افراد مسن دیده شده است. افزایش حساسیت سلول‌های کبدی به وارفارین، با بالا رفتن سن زیاد می‌شود که علت آن به درستی مشخص نیست ولی فاکتورهایی مانند گیرنده‌ها، فعالیت آنزیمی، مکانیزم‌های انتقال غشایی یا در دسترس بودن سوبسترا ممکن است در آن نقش داشته باشند. افراد سالمند در مقابل داروهای مؤثر برروان، حساسیت بالایی نشان می دهند. برای نمونه افراد سالمند نسبت به جوانان، با غلظت‌های پایینی از دیازپام یا نیترازپام به اختلال فعالیت پسیکوموتور دچار می‌شوند. عوارض جانبی داروهای مؤثر بر CNS (مانند ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، فنوتیازین‌ها، آنتی کلینرژیک‌ها، باربیتورک‌ها، لودوپا و سایمتیدین) در افراد سالمند بیشتر از جوانان است، این آثار عبارتنداز: اختلال حواس، اختلال جهت‌یابی، برافروختگی وایجاد آرامش. علت وقوع عوارض یادشده ممکن است افزایش حساسیت بافتی، کاهش توانایی برای جبران تغییرات CNS و یا تغییرهای فارماکوکینتیک باشد.

تغییرهای نورولوژیک ناشی از افزایش سن ممکن است در پاسخ داروها مؤثر باشد. جریان خون مغز، مصرف اکسیژن و وزن مغز (10تا15درصد) با افزایش سن کاهش می یابد. نرون‌های هیپوکامپ 19 تا 43درصد کاهش می‌یابد. نرون‌های موجود در کورتکس قدامی 28تا40درصد کاهش ‌یافته و سالمندان را مستعد اثر بیشتر دیازپام می‌کند. تغییر سیستم سروتونرژیک مغز در دوران پیری مانند کاهش 70درصد در گیرنده‌های 5-HT1 منجربه تغییر در اثر داروهای ضداضطراب و افسردگی می‌شود.

**نارسایی هموستاز**

نارسایی هموستاز یکی از عوامل اصلی عوارض جانبی داروها و افزایش حساسیت به اثر داروها در افراد سالمند است. تغییر در برون‌ده قلبی، فعالیت کلیه و احتمالاً پاسخ‌های تنظیمی هورمونی که در برابر سربار ازدیاد مایعات بدن به وجود می‌آید، در افراد سالمند کاهش پیدا می‌کند. هیپوتانسیون وضعی که یک اختلال متداول در دوران پیری است، اغلب با مصرف داروها تشدید می‌شود. چندین فاکتور ممکن است در ایجاد آن عارضه نقش داشته باشد که عبارتنداز: کاهش پاسخ گیرنده‌ها، تغییر در فعالیت سمپاتیک و پاسخگویی آن، نارسایی سیستم وازوموتور در عروق و تغییر در تنظیم حجم مایعات بدن. در افراد سالمند پاسخ بارور سپتورها به تغییرهای فشارخون کاهش یافته و به صورت کُند انجام می‌پذیرد. افراد سالمند که در معرض خطر افتادن و شکستگی دست وپا هستند، باید به دقت زیر نظر باشند. بعداز 50 سالگی میانگین قندخون بعداز مصرف غذا برای هر سال یک میلی‌گرم در دسی‌لیتر افزایش پیدا می‌کند. در افراد سالمند تنظیم حرارت بدن به سرعت انجام نمی‌گیرد و در نتیجه این افراد هیپوترمی را کم‌تر تحمل می‌کنند.

**اصول کلی تجویز داروها در افراد مسن، عبارتنداز:**

1.      نخستین پرسش این است که آیا دارو درمانی لازم است یا نه؟ بعضی از بیماری ها در افراد سالمند نیاز به دارودرمانی ندارند و با داروهای موجود درمان نمی‌شوند. بعضی از افراد سالمند در صورتی که دارو مصرف نکنند، وضعیت جسمی بهتری دارند و گاهی اوقات با بستری شدن در بیمارستان و قطع رژیم دارویی، حالشان بهتر می‌شود.

2.      اگر دارودرمانی در افراد مسن سالمند لازم است باید توجه کرد که چه دارویی مناسب‌تر است؟ در بعضی از موارد فاصله بین اثر درمانی و سمی بعضی از داروها آن قدر کم است که اگر دوز مناسب برای جوانان را در افراد سالمند به کار بریم ایجاد مسمومیت شدید می‌کند. برای نمونه به دلیل مسمومیت باربیوریک‌ها در افراد سالمند، داروهای خوبی برای مصرف خواب‌آوری در این گروه سنی نیستند.

3.      آیا فرد سالمند تحمل گرفتن چنددارو با هم را دارد یا نه؟ کم‌ترین تعداد لازم دارو را باید در افراد سالمند به کار برد. هرچه تعداد داروی مصرفی زیادتر باشد، احتمال عوارض و تداخل دارویی بیشتر می شود.

4.      باید چه نوع آماده‌سازی برای دارو درمانی افراد سالمند به کار رود؟ تعداد داروهای تجویز شده، فرم دوزاژ دارو، اندازه وشکل، رنگ قرص و کپسول و شباهت‌شان به یکدیگر، همه از مشکل‌های دارودرمانی افراد سالمنداند. اغلب قرص‌ها دارای شکل، رنگ و اندازه مشابه هستند و افراد سالمند به دلیل ضعف بینایی، در مصرف آن‌ها دچار مشکل می‌شوند. این افراد، اغلب دچار مشکل‌های بلع هستند و در نتیجه باید از تجویز قرص و یا کپسول‌های بزرگ برای آن‌ها خودداری کرد، بهتر است از فرآورده هایی به شکل شربت و یا شیاف استفاده کرد.

5.      آیا ضرورت تغییر در برنامه و دوز استاندارد وجوددارد یا نه؟ اغلب افراد سالمند نسبت به جوانان نیاز کم‌تری به داروهایی مانند تیروکسین و دیگوکسین دارند. برای کاهش عوارض ناشی از دارو درمانی در افراد سالمند، باید داروهای پسیکوتروپ را در شب و دیورتیک‌ها  را در روز تجویز کرد.

6.      چه نوع عارضه دارویی ممکن است روی دهد و از مصرف چه داروهایی باید اجتناب کرد؟ عوارض داروها در افراد سالمند نسبت به جوانان زیادتر است. برای نمونه داروهای مؤثر بر دستگاه گوارش عوارض شدیدی در افراد سالمند به وجود می‌آورند و یا داروهای پسیکوتروپ که اثرهای رفتاری زیادی را در این افراد ایجاد می‌کنند.

7.      آیا دارو به صورت اختصاصی بسته‌بندی و برچسب‌دار شده است یا نه؟ بسته‌بندی داروها برای افراد سالمند باید به راحتی باز شود و برچسب با حروف بزرگ نوشته شده باشد.

8.      آیا بیمار سالمند که در خانه زندگی می کند به دارودرمانی خود اهمیت می دهد یا نه؟ بیمار سالمند باید از اهمیت دارودرمانی خود آگاه باشد و این نوع اطلاعات را باید به او منتقل کرد.

9.      آیا نیاز به ادامه دارودرمانی وجوددارد یا نه؟ بعضی از داروها فقط در حالت‌های حاد بیماری‌ها به کار می‌روند (مانند مصرف دیگوکسین در درمان فیبریلاسیون دهلیزی) و در صورت برطرف شدن حالت حاد، نیاز به ادامه دارودرمانی نیست.

دكتر حميد قهرماني