

**دارو درمان
بیماری‌های سالمندان**

دارو درمانی بیماری‌های سالمندان

مؤلفان

دکتر حسین خلیلی

متخصص فارماکوتراپی
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر ناعمه نیک ورز

متخصص فارماکوتراپی
استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دکتر سپیده الیاسی

متخصص فارماکوتراپی
استادیار دانشگاه علوم پزشکی مشهد



<p>سرشناسه: خلیلی، حسین، ۱۳۵۲ - عنوان و نام پدیدآور: دارو درمانی بیماری‌های سالمندان / مولفان حسین خلیلی ناعمه نیک‌ورز، سپیده الیاسی. مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند: نسل فردا، ۱۳۹۲. مشخصات ظاهری: ۴۰۸ ص، قطع: رقعی شابک: ۸-۳۶۳-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸ وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا موضوع: داروشناسی سالمندان؛ سالمندان - بیماری‌ها شناسه افزوده: نیک‌ورز، ناعمه، ۱۳۶۳ :- الیاسی، سپیده رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۲ / ۸۵۲ / خ / ۹۵۳ / ۷ / RC رده‌بندی دیویی: ۶۱۵ / ۵۸۰ / ۸۴۶ شماره کتابشناسی ملی: ۳۳۷۲۱۴۴</p>	<p>دکتر حسین خلیلی، دکتر ناعمه نیک‌ورز، دکتر سپیده الیاسی دارو درمانی بیماری‌های سالمندان فروست: ۸۹۲ ناشر: کتاب ارجمند (با همکاری انتشارات ارجمند و نسل فردا) صفحه‌آرا: آیدا روستا طراح جلد: فاطمه پاشا خانلو چاپ: سامان، صحافی: روشنگر چاپ اول، اسفند ۱۳۹۲، ۲۲۰۰ نسخه شابک: ۸-۳۶۳-۲۰۰-۶۰۰-۹۷۸ www.arjmandpub.com این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف، ناشر، نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.</p>
---	--

مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خ کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن ۸۸۹۸۲۰۴۰
 شعبه اصفهان: خیابان چهارباغ بالا، پاساژ هزارجریب، تلفن ۶۲۸۱۵۷۴-۳۱۱۰
 شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، انتشارات مجد دانش، تلفن ۸۴۴۱۰۱۶-۵۱۱۰
 شعبه بابل: خ گنج افروز، پاساژ گنج افروز، تلفن ۲۲۲۷۷۶۴-۱۱۱۰
 شعبه رشت: خ نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی، تلفن ۳۲۳۲۸۷۶-۱۳۱۰
 شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست، تلفن: ۹۱۱۸۰۲۰۰۹۰
 شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن ۷۲۸۲۰۴۴-۸۳۱۰

بها: ۲۰۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۵۹۹ ۰۵۹۹ ۱۰۰۰۰۰۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرد:

ارسال عدد ۱:	دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک
ارسال عدد ۲:	دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک
ارسال ایمیل:	دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

فهرست مطالب

فصل ۱: تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در سالمندان.....	۱۱
۱-۱ تغییرات فارماکوکینتیک.....	۱۱
۱-۲ تغییرات فارماکودینامیک در سالمندان.....	۱۶
فصل ۲: بیماری انسدادی مزمن ریوی.....	۱۸
۲-۱ تشخیص.....	۲۰
۲-۲ پیشگیری.....	۲۱
۲-۳ دارودرمانی COPD.....	۲۵
فصل ۳: مشکلات پوستی رایج در افراد مسن.....	۳۱
۳-۱ خشکی پوست (Xerosis).....	۳۱
۳-۲ خارش (Pruritus).....	۳۵
فصل ۴: تشخیص فشارخون بالا و هدف درمان.....	۴۴
۴-۱ اهداف درمانی.....	۴۴
۴-۲ پرفشارخونی کاذب (Pseudo hypertension).....	۴۵
۴-۳ درمان فشارخون بالا در افراد مسن.....	۴۵
فصل ۵: سندرم‌های حاد کرونری.....	۶۶
۵-۱ علایم حاد.....	۶۶
۵-۲ پیامد بیماری.....	۶۷
۵-۳ ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI).....	۶۷
۵-۴ درمان.....	۶۷
فصل ۶: نارسایی قلبی.....	۷۳
۶-۱ خصوصیات نارسایی قلبی در افراد مسن.....	۷۳
۶-۲ مراحل نارسایی قلبی.....	۷۴
۶-۳ درمان.....	۷۵
فصل ۷: افسردگی.....	۸۵

تشخیص	۷-۱	۸۶
انواع افسردگی در افراد مسن	۷-۲	۸۷
درمان افسردگی در افراد مسن	۷-۳	۸۹
فصل ۸: بی خوابی		
ساختار خواب در افراد مسن	۸-۱	۹۷
علل بیخوابی	۸-۲	۹۸
درمان	۸-۳	۹۸
فصل ۹: اختلال خلقی دوقطبی		
درمان	۹-۱	۱۰۸
فصل ۱۰: بیماری پارکینسون		
ایدمیولوژی	۱۰-۱	۱۱۹
پاتوفیزیولوژی	۱۰-۲	۱۲۰
علائم بالینی	۱۰-۳	۱۲۰
درمان اختلالات حرکتی	۱۰-۴	۱۲۱
فصل ۱۱: آلزایمر		
تظاهرات بالینی	۱۱-۱	۱۴۲
درمان	۱۱-۲	۱۴۲
فصل ۱۲: استئوپروز (پوکی استخوان)		
اتیولوژی	۱۲-۱	۱۵۰
پاتوفیزیولوژی	۱۲-۲	۱۵۳
اندازه گیری دانسیته استخوانی	۱۲-۳	۱۵۴
استئوپروز در مردان	۱۲-۴	۱۵۵
پیشگیری	۱۲-۵	۱۵۵
فصل ۱۳: تغذیه در سالمندان		
اهمیت تغذیه در سالمندان	۱۳-۱	۱۶۸
تغذیه و نقش های متعدد آن در پیگیری از بیماری ها	۱۳-۲	۱۷۱
حفظ وزن در سالمندان	۱۳-۳	۱۷۲
نیازهای تغذیه ای	۱۳-۴	۱۷۳
بیماری های قلبی عروقی	۱۳-۵	۱۷۶

۱۷۷.....	سرطان.....	۱۳-۶
۱۷۸.....	کاتاراکت.....	۱۳-۷
۱۷۸.....	دژنراسیون وابسته به سن ماکولا.....	۱۳-۸
۱۷۹.....	عملکرد شناختی.....	۱۳-۹
۱۷۹.....	کلسیم.....	۱۳-۱۰
۱۸۲.....	پتاسیم.....	۱۳-۱۲
۱۸۲.....	سدیم.....	۱۳-۱۳
۱۸۳.....	کارنیتین.....	۱۳-۱۴
۱۸۴.....	کارتنوئیدها.....	۱۳-۱۵
۱۸۵.....	کندراتین.....	۱۳-۱۶
۱۸۶.....	کوآنزیم Q.....	۱۳-۱۷
۱۸۷.....	Evening primrose oil.....	۱۳-۱۸
۱۸۸.....	روغن ماهی.....	۱۳-۱۹
۱۹۰.....	فولیک اسید.....	۱۳-۲۰
۱۹۱.....	جینکو بیلوبا.....	۱۳-۲۱
۱۹۲.....	جینسنگ.....	۱۳-۲۲
۱۹۴.....	گلوکوز آمین.....	۱۳-۲۳
۱۹۵.....	چای سبز.....	۱۳-۲۴
۱۹۵.....	هیالورونیک اسید.....	۱۳-۲۵
۱۹۶.....	آهن.....	۱۳-۲۶
۱۹۷.....	ایزوفلاون‌ها.....	۱۳-۲۷
۱۹۹.....	ملاتونین.....	۱۳-۲۸
۲۰۰.....	مولتی‌ویتامین‌ها.....	۱۳-۲۹
۲۰۰.....	پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها.....	۱۳-۳۰
۲۰۲.....	رویال ژلی.....	۱۳-۳۱
۲۰۳.....	شارک کارتیلاژ (غضروف کوسه ماهی).....	۱۳-۳۲
۲۰۳.....	ویتامین ب۱۲.....	۱۳-۳۳
۲۰۴.....	ویتامین سی.....	۱۳-۳۴
۲۰۵.....	ویتامین دی.....	۱۳-۳۵
۲۰۸.....	ویتامین ای.....	۱۳-۳۶
۲۰۹.....	روی.....	۱۳-۳۷

۳۸-۱۳	تجویز اولیه‌ی مکمل‌ها بعد از بروز عفونت در ساکنین خانه‌ی سالمندان	۲۱۱
۳۹-۱۳	اثر مکمل‌های مایع بر ترکیب بدنی و عملکرد فیزیکی سالمندان ناتوان	۲۱۱
۴۰-۱۳	تأثیر مصرف مایعات غنی‌شده بر عملکرد شناختی سالمندان ناتوان	۲۱۲
۴۱-۱۳	پاسخ سطوح آنتی‌اکسیدان‌های بیوشیمیایی به مکمل‌های نوشیدنی غنی-شده در سالمندان ناتوان	۲۱۳
۴۲-۱۳	تأثیر تجویز مکمل‌های مایع غنی‌شده بر شاخص‌های عملکرد ایمنی در سالمندان ناتوان	۲۱۴
۴۳-۱۳	اثر مکمل‌های تغذیه‌ای کامل بر پاسخ آنتی‌بادی به واکسن آنفلونزا در سالمندان	۲۱۵

فصل ۱۴: دارودرمانی اختلالات شایع دهان و دندان در سالمندان

۱۴-۱	اختلالات دهان و دندان در سالمندان	۲۱۷
۱۴-۲	بیماری‌های پرودنتال	۲۲۳
۱۴-۳	خشکی دهان	۲۲۴
۱۴-۴	کاندیدیاز (برفک دهانی)	۲۲۵
۱۴-۵	سرطان دهان	۲۲۷
۱۴-۶	تأثیر عفونت‌های مزمن دهانی و التهاب بر بیماری‌های سیستمیک	۲۲۷
۱۴-۷	پیشگیری از بیماری‌های دهان در سالمندان	۲۳۱

فصل ۱۵: دارودرمانی اختلالات گوارشی در سالمندان

۱۵-۱	اختلالات گوارشی در سالمندان	۲۳۲
۱۵-۲	سندرم روده‌ی تحریک پذیر (IBS)	۲۴۹
۱۵-۳	یبوست اولیه‌ی مزمن	۲۵۲
۱۵-۴	بیماری‌های مربوط به هضم غذا	۲۵۵
۱۵-۵	زخم‌های دئودنال	۲۵۷
۱۵-۶	اسهال	۲۵۷
۱۵-۷	کولیت اولسراتیو و بیماری کرون	۲۵۷
۱۵-۹	سرطان‌های دستگاه گوارش	۲۵۷
۱۵-۱۰	بیماری‌های صفراوی	۲۵۸
۱۵-۱۱	بیماری‌های کبدی	۲۵۸
۱۵-۱۲	بیماری‌های پانکراسی	۲۵۸

۱۵-۱۳	خونریزی‌های گوارشی.....	۲۵۹
فصل ۱۶: دارودرمانی بیماری‌های شایع اندوکراین در سالمندان..... ۲۶۳		
۱۶-۱	دیابت در سالمندان.....	۲۶۳
۱۶-۲	اختلالات تیروئیدی در سالمندان.....	۲۹۲
۱۶-۳	اختلالات یائسگی.....	۳۰۳
۱۶-۴	آتروفی مجاری ادراری تناسلی.....	۳۱۴
فصل ۱۷: پیشگیری و درمان زخم بستر در سالمندان..... ۳۱۷		
۱۷-۱	اپیدمیولوژی.....	۳۱۸
۱۷-۲	پاتوژنز.....	۳۱۹
۱۷-۳	عوامل خطر ساز.....	۳۲۱
۱۷-۴	تظاهرات بالینی زخم بستر.....	۳۲۲
۱۷-۵	پیشگیری.....	۳۲۳
۱۷-۶	درمان.....	۳۲۷
فصل ۱۸: دارودرمانی اختلالات کلیه و مجاری ادراری در سالمندان..... ۳۳۴		
۱۸-۱	هیپرپلازی خوش خیم پروستات.....	۳۳۴
۱۸-۲	اختلالات کنترل ادرار در سالمندان.....	۳۴۹
۱۸-۳	احتباس ادراری در سالمندان.....	۳۶۲
۱۸-۴	عفونت‌های مجاری ادراری (UTIs) در سالمندان.....	۳۶۸
۱۸-۵	نارسایی‌های کلیوی در سالمندان.....	۳۸۱
۴۰۲	منابع.....	

مقدمه و معرفی کتاب

سالمندی پدیده‌ای فیزیولوژیک می‌باشد که تغییرات قابل توجهی در ارگان‌های مختلف بدن ایجاد می‌کند. به دنبال این تغییرات شیوع بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، ایسکمیک مغزی، اختلالات کلیوی و کبدی، بیماری‌های دژنراتیو مفصلی و استخوانی، تغییرات خلق و خو و عملکردی، مشکلات حرکتی و حافظه در این گروه سنی افزایش می‌یابد. از طرف دیگر متعاقب افزایش سن تغییرات عمده‌ای در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها اتفاق می‌افتد که مبحث دارودرمانی در این گروه سنی را بسیار پیچیده می‌کند. مهم‌ترین این نوسانات شامل تغییر در مراحل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع داروها و افزایش استعداد افراد مسن نسبت به بروز عوارض جانبی و تداخلات دارویی (به‌علت دریافت داروهای متعدد) می‌باشد. در این مجموعه به تغییرات سرنوشت دارو در سالمندان و مشکلات دارودرمانی بیماری‌های رایج سالمندی اشاره گردیده است. اختلالات خواب، خلق و خو، حافظه، پارکینسون، تغذیه و مکمل‌ها، بیماری‌های قلبی و عروقی شایع، و اختلالات کلیوی و ادرای از اهم مطالب مورد بحث در این مجموعه می‌باشد. یقیناً این کتاب خالی از اشکال نبوده و راهنمایی و نظرات ارزشمند صاحب نظران باعث ارتقای چاپ‌های بعدی کتاب خواهد شد.

مؤلفان

تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در سالمندان

۱-۱ تغییرات فارماکوکینتیک

فارماکوکینتیک، چگونگی تأثیر بدن بر روی داروی مصرف شده را توضیح می‌دهد که شامل جذب، فراهمی زیستی، توزیع، متابولیسم و دفع دارو از بدن است. عواملی مانند سن، جنس، وزن، شاخص توده بدنی و عملکرد کبدی و کلیوی ویژگی‌های فارماکوکینتیک خاص دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از آنجا که اکثر افراد مسن بیماری‌های مختلفی دارند و داروهای زیادی مصرف می‌کنند مطالعه فاکتورهای فارماکوکینتیک داروها در این جمعیت کاری سخت و در اکثر موارد غیرقابل انجام است. خصوصیات فارماکولوژیک بسیاری از داروها به اندازه کافی در افراد مسن مطالعه نشده است و در نتیجه پیش‌بینی صحیح فارماکوکینتیک داروها در افراد مسن را مشکل می‌کند اما با وجود تمام این محدودیت‌ها اتخاذ تصمیم درست بالینی برای دارودرمانی افراد مسن نیازمند فهم درست اصول و تغییرات فارماکوکینتیک در این جمعیت است.

تغییرات فارماکوکینتیک داروها در افراد مسن

۱-۱-۱ جذب

افزایش سن باعث ایجاد تغییراتی در دستگاه گوارش می‌شود که بر جذب داروها تأثیر می‌گذارد. در طی روند افزایش سن، حرکات، جریان خون و سطح جذب دستگاه گوارش کاهش پیدا می‌کند. کاهش ترشح اسید معده و در نتیجه افزایش pH دستگاه گوارش به همراه کاهش جریان خون دستگاه گوارش می‌تواند باعث کاهش جذب داروها شوند درحالی‌که کاهش حرکات دستگاه گوارش می‌تواند باعث افزایش جذب دارو شود. در عین حال مصرف برخی داروهای مؤثر بر دستگاه گوارش مانند آنتی‌اسیدها، داروهای مهارکننده پمپ پروتون و داروهای آنتی‌کلینرژیک باعث تشدید این تغییرات می‌شود. در رابطه با تغییر فراهمی زیستی داروها باید به اثر حذف داروها در مخاط روده و عبور اول کبدی (که منجر به دارو قبل از جذب سیستمیک می‌شوند) توجه کرد. با کاهش جریان خون و توده کبدی، فراهمی زیستی داروهایی که تحت تأثیر عبور اول کبدی قرار می‌گیرند (مانند نیترات‌ها و بتابلوکرهای لیپوفیل مثل پروپرانولول) ممکن است در افراد مسن افزایش پیدا کند. در عین حال هیچ تفاوتی در فراهمی زیستی داروهایی مانند وراپامیل یا پروپافنون که قبل از جذب سیستمیک حذف بالایی دارند بین افراد جوان و مسن دیده نشده است. در نهایت تأثیر مجموع این عوامل بر جذب داروها به راحتی قابل پیش‌بینی نیست و به میزان زیادی به داروی مصرف شده نیز بستگی دارد. با وجود تمامی تغییرات ذکر شده از آنجایی که فرآیند جذب داروها در اکثر موارد یک روند غیرفعال است و بر اساس شیب غلظت انجام می‌گیرد تغییرات عملکرد گوارشی ناشی از افزایش سن تأثیر چندانی بر جذب داروها ندارند.

۱-۱-۲ توزیع

فاز توزیع دارو پس از جذب و ورود دارو به خون آغاز می‌شود. توزیع یک دارو به صورت تئوری با حجم ظاهری توزیع بیان می‌شود. داروهایی که حجم

توزیع بالایی دارند به میزان زیادی در بافت‌ها، مایعات بدن و یا سیستم عصبی مرکزی (پس از عبور از سد خونی- مغزی) توزیع می‌شوند. برخی داروها حجم توزیع کمی (گاهی در حد حجم خون بدن) دارند. عوامل متعددی مانند میزان اتصال پروتئینی دارو، pH، اندازه مولکول دارو و حلالیت در آب یا چربی (داروهای چربی دوست معمولاً حجم توزیع بیشتری دارند) بر حجم توزیع اثر می‌گذارند. با افزایش سن، توده عضلانی و میزان کلی آب بدن کاهش پیدا کرده و میزان چربی بدن افزایش پیدا می‌کند و در نتیجه حجم توزیع داروهای محلول در چربی (مانند دیازپام) در افراد مسن بیشتر و غلظت پلاسمایی آنها کمتر از افراد جوان است. برای داروهای محلول در آب (مانند لیتیم، دیگوکسین، تنوفیلین، آمینوگلیکوزیدها و سایمتیدین) عکس این قضیه صادق است. کاهش حجم توزیع یک دارو باعث می‌شود دوز بارگیری لازم برای رسیدن به غلظت‌های درمانی مورد نیاز کاهش پیدا کند و نیمه عمر دارو نیز با تغییر حجم توزیع تغییر خواهد کرد. با افزایش سن میزان سنتز آلبومین در بدن کاهش پیدا می‌کند. کاهش آلبومین باعث کاهش اتصال پروتئینی داروها، افزایش غلظت داروی آزاد (عمدتاً داروهایی که اتصال پروتئینی بالایی <90٪) دارند مانند فنی‌توئین) و در نتیجه افزایش اثرات دارو خواهد شد. باید توجه داشت که در افراد مسن میزان آلفا-1-اسیدگلیکوپروتئین تغییر نمی‌کند یا در مواردی ذکر شده که افزایش پیدا می‌کند، در نتیجه غلظت آزاد داروهایی که به این پروتئین متصل می‌شوند بدون تغییر باقی مانده یا کاهش پیدا می‌کند. در نهایت تغییر در اتصال پروتئینی داروها به دلیل افزایش سن تأثیر بالینی مهمی در اثربخشی داروها ندارد. تغییر حجم توزیع داروها بر انتخاب دوز مناسب تأثیر می‌گذارد. در مورد داروهایی که تأثیر این تغییرات بر اثربخشی و دوز دارو مطالعه کافی انجام شده است انتخاب دوزهای درمانی مناسب کار ساده‌ای خواهد بود اما در رابطه با داروهایی که چنین مطالعاتی در رابطه با آنها انجام نشده باید دوز را به آهستگی و با پایش و ارزیابی اثرات درمانی و عوارض جانبی افزایش داد.

۳-۱-۱ متابولیسم

قسمت عمده متابولیسم داروها در کبد انجام می‌شود. فرآیند متابولیسم، داروها را به مولکول‌هایی با حلالیت بیشتر در آب تبدیل می‌کند که بتوانند از طریق کلیه دفع شوند. فاز ۱ متابولیسم شامل فرآیندهای اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز و غیره است که توسط سیستم آنزیمی CYC P450 کبدی انجام می‌شوند. فاز ۲ شامل فرآیندهای غیرآنزیمی کونژوگاسیون مانند گلوکورونیداسیون، استیل‌اسیون و غیره است. از نظر ظرفیت کبدی برای متابولیسم، داروها به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱. داروهای با برداشت کبدی بالا (high extraction ratio) که کبد ظرفیت بالایی برای متابولیسم این داروها دارد و عامل محدودکننده متابولیسم آنها میزان جریان خون کبدی است که دارو را با خود وارد کبد می‌کند (flow limited metabolism).

۲. داروهای با برداشت کبدی کم (low extraction ratio) که کبد ظرفیت محدودی برای متابولیسم آنها دارد. در واقع میزان جریان خون کبدی محدودیتی در متابولیسم این داروها محسوب نمی‌شود و ظرفیت متابولیسمی کبد عامل محدودکننده متابولیسم آنهاست (capacity limited metabolism).

با افزایش سن میزان توده کبدی و جریان خون کبد کاهش پیدا می‌کند که این امر باعث کاهش متابولیسم داروها خصوصاً داروهای با برداشت کبدی بالا (مانند پروپرانولول، وراپامیل و ایمی پرامین) می‌شود اما تأثیری بر متابولیسم داروهای با برداشت کم کبدی ندارد. با افزایش سن فاز ۱ متابولیسم بیشتر از فاز ۲ تحت تأثیر تغییرات فیزیولوژیک ناشی از سن قرار می‌گیرد. باید به این نکته توجه داشت که میزان فعالیت آنزیم‌های CYC P450 کبدی با افزایش سن کاهش پیدا نمی‌کند اما میزان اکسیژن لازم برای انجام فرآیندهای فاز ۱ متابولیسم طی روند پیری کاهش پیدا می‌کند که علت آن را به ضخیم شدن اندوتلیوم سینوزوئیدهای کبدی و رسوب کلاژن نسبت می‌دهند و چون فاز ۲ متابولیسم به صورت مستقیم به اکسیژن نیاز ندارد تحت تأثیر این فرآیندها قرار نمی‌گیرد. از آنجایی که هیچ فرمول یا دستورالعمل قطعی برای تنظیم دوز داروها

با توجه به میزان عملکرد کبدی و پیش‌بینی میزان کاهش در متابولیسم داروها با افزایش سن وجود ندارد به طور کلی توصیه می‌شود داروهای دارای متابولیسم کبدی (خصوصاً داروهایی که فاز ۱ متابولیسم را طی می‌کنند) با دوز کمتری در افراد مسن شروع شوند و افزایش دوز به تدریج و با توجه به میزان اثربخشی، عوارض و در صورت امکان پایش غلظت پلاسمایی دارو انجام شود.

۴-۱-۱ دفع

دفع اکثر داروها از بدن از طریق کلیه‌ها صورت می‌گیرد. مهم‌ترین دلیل تنظیم دوز داروها در افراد مسن کاهش عملکرد کلیوی است. با افزایش سن جریان خون کلیه، تعداد گلومرول‌ها و میزان عملکرد هر گلومرول حتی بدون وجود هیچ بیماری کلیوی کاهش پیدا می‌کند. باید توجه داشت که مسیرهای مختلفی مانند فیلتراسیون گلومرولی، ترشح توبولی و بازجذب غیرفعال توبولی می‌توانند در دفع ادراری داروها تأثیر بگذارند. برای داروهایی که عمدتاً از طریق فیلتراسیون گلومرولی دفع می‌شوند ارتباط زیادی بین میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و کلیرانس دارو وجود دارد. در نتیجه در افراد مسن باید میزان فیلتراسیون گلومرولی کلیه را تخمین زد و بر اساس آن دوز داروهایی که دفع کلیوی دارند را تنظیم کرد. فرمول‌های متعددی برای تخمین GFR با توجه به کلیرانس کراتینین وجود دارند که پرکاربردترین آنها برای تنظیم دوز داروها فرمول Cockcroft-Gault است:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{age}) \times IBW(\text{Kg}) / 72 \times S_{cr}$$

Age: سن (برحسب سال) IBW: وزن ایده‌آل بدن

S_{cr}: غلظت سرمی کراتینین برحسب mg/dl

(در خانم‌ها عدد بدست آمده باید در ضریب ۰/۸۵ ضرب شود)

پس از تعیین میزان کلیرانس کراتینین با این فرمول (که تخمینی تقریبی از میزان GFR کلیه است) باید به منابعی که نحوه تنظیم دوز داروها بر اساس مقدار کلیرانس کراتینین را بیان می‌کنند مراجعه کرد و دوز مناسب هر دارو را مشخص کرد.

جدول ۱-۱ تغییرات فارماکوکینتیک در سالمندان

توضیحات	تغییرات فیزیولوژیک به دلیل افزایش سن	پارامتر فارماکوکینتیک
ممکن است جذب بسیاری از داروها کاهش پیدا کند، زمان شروع اثر بعضی داروها به تأخیر بیفتد، از بین پارامترهای فارماکوکینتیک، فرآیند جذب کمتر از سایر فاکتورها تحت تأثیر قرار می‌گیرد.	کاهش ترشح اسید معده، افزایش pH معده، کاهش جریان خون و حرکات دستگاه گوارش	جذب
افزایش حجم توزیع داروهای محلول در چربی، افزایش کسر آزاد داروها	کاهش مقدار آب کلی بدن، کاهش وزن بدون چربی بدن، کاهش آلبومین، افزایش چربی بدن	توزیع
کاهش کلیرانس کبدی داروها، افزایش احتمال بروز تداخلات دارویی، در افراد مسن باید دوز داروهایی که کلیرانس کبدی دارند را کاهش داد.	کاهش جریان خون و توده کبدی، کاهش عملکرد سیستم اکسیداز	متابولیسم
افزایش غلظت دارهائی که دفع کلیوی دارند.	کاهش فیلتراسیون گلومرولی، کاهش جریان خون کلیوی	دفع

۱-۲ تغییرات فارماکودینامیک در سالمندان

فارماکودینامیک به بررسی اثرات دارو بر بدن می‌پردازد. اثرات فارماکودینامیک یک دارو توسط عواملی مانند غلظت دارو در محل گیرنده، برهم کنش دارو و گیرنده (تغییر در تعداد گیرنده‌ها، تمایل گیرنده به دارو، پاسخ پیامبرهای ثانویه و پاسخ سلولی ممکن است بر این برهم کنش تأثیر بگذارند) و تنظیم هموستاتیک تعیین می‌شوند. هر دارویی مکانیسم اثر مخصوص به خود و عوارض متفاوتی دارد که به واسطه برهم کنش‌های فارماکولوژیک در بدن ایجاد می‌شوند. روند افزایش سن ممکن است باعث کاهش یا افزایش حساسیت نسبت به اثرات برخی داروها شود که می‌تواند ناشی از تغییر در تمایل دارو به گیرنده و تغییر در تعداد گیرنده‌ها باشد. به دلیل تغییرات فیزیولوژیک ناشی از افزایش سن احتمال بروز عوارض جانبی نیز افزایش پیدا می‌کند. به عنوان مثال یک عارضه رایج داروهای آنتی‌کلینژیک احتباس ادرار

است که در افراد جوان معمولاً مشکل‌ساز نیست اما در مردان مسن دچار هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات می‌تواند در دسر ساز شود. افرادی که فشارخون آنها مدت زیادی با درمان دارویی کنترل بوده ممکن است به دلیل تغییرات ارتواستاتیک ناشی از پیری، با همان داروها دچار افت فشارخون وضعیتی شوند. یکی دیگر از اثرات فارماکوکینتیک داروها که ممکن است به واسطه افزایش سن بروز پیدا کند سمیت کلیوی ناشی از دارو است که در افرادی که قبلاً هم دچار مشکلات کلیوی بوده‌اند اهمیت بیشتری پیدا می‌کند.

همان‌گونه که ذکر شد افراد مسن بیشتر از افراد جوان مستعد بروز عوارض جانبی داروها هستند. بیشترین عوارضی که در این افراد ایجاد می‌شوند شامل عوارض آنتی‌کلینرژیک، تغییر وضعیت ذهنی، افت فشارخون وضعیتی، تغییرات خلقی- رفتاری و عوارض گوارشی هستند. یکی از علل بروز بیشتر عوارض جانبی در افراد مسن تداخلات دارویی است. افراد مسن معمولاً به صورت همزمان مبتلا به چند بیماری هستند و تعداد داروهای مصرفی نیز در این افراد زیاد است و مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بین تعداد داروهای مصرفی و خطر بروز عوارض جانبی ارتباط مستقیم وجود دارد.

به دلیل افزایش سن اثربخشی برخی از داروها که بر گیرنده‌های خاصی اثر می‌کنند کاهش پیدا می‌کند. به عنوان مثال افراد مسن به داروهای بلوک‌کننده گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک پاسخ درمانی کمتری می‌دهند که احتمالاً به دلیل کاهش حساسیت این گیرنده‌ها است.

در مجموع از آنجا که پیش‌بینی تغییرات فارماکوکینتیک داروها در افراد مسن کار ساده‌ای نیست و این افراد ممکن است به اثرات فارماکولوژیک داروها حساس باشند توصیه می‌شود داروها با دوز کم در افراد مسن آغاز شوند و افزایش دوز به آهستگی و با توجه به تحمل بیمار و ارزیابی دقیق پاسخ درمانی صورت گیرد. باید توجه داشت که بروز عوارض جانبی در افراد مسن پدیده‌ای رایج است و احتمال پیدا کردن داروی عامل بروز هر عارضه خاص یا حتی توانایی قطع آن دارو به دلیل تعدد داروهای مصرفی و ابتلا به چندین بیماری در افراد مسن کار ساده‌ای نیست. افراد درمانگر باید مکرراً در مورد عوارض جانبی از بیمار سؤال کنند و در صورت بروز، راهکارهای مناسب برای کاهش عوارض را اتخاذ کنند.

بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

در بیماری انسدادی مزمن ریوی، التهاب راه‌های هوایی و تخریب بافت پارانشیم ریه باعث انسداد پیشرونده و تقریباً غیرقابل برگشت جریان هوا می‌شود. این بیماری هزینه‌های زیادی را به سیستم درمانی کشورها وارد می‌کند و شیوع آن در تمام دنیا رو به افزایش است بطوری که تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۲۰ این بیماری سومین علت مرگ‌ومیر و ناتوانی در دنیا باشد. COPD عمدتاً بیماری افراد مسن است و شیوع آن با افزایش سن رابطه مستقیم دارد به طوری که از ۱٪ در جمعیت کلی جامعه به ۱۰٪ در افراد بالاتر از ۴۰ سال و ۱۴ تا ۱۹٪ در افراد بالای ۶۵ سال افزایش پیدا می‌کند. فاکتورهای ناشی از افزایش سن که بر COPD و درمان آن تأثیر می‌گذارند شامل:

۱. ساختار و عملکرد سیستم تنفسی: روند افزایش سن بر ساختار، عملکرد و کنترل سیستم تنفسی تأثیر می‌گذارد. تغییراتی که در ریه‌ها و قفسه سینه رخ می‌دهند باعث کاهش جریان هوای بازدمی و میزان اکسیژناسیون می‌شوند.

۲. پارانشیم ریه، قطر مجاری هوایی و اکسیژناسیون: خصوصیت کش‌سانی (الاستیسیته) ریه‌ها که اصلی‌ترین عامل تعیین‌کننده حداکثر میزان جریان هوای بازدمی است با افزایش سن کاهش پیدا می‌کند. قطر برونشیول‌ها کاهش پیدا می‌کند و مجاری آلوئولی به دلیل کاهش الاستیسیته بزرگ می‌شوند که این تغییرات به ترتیب باعث کاهش جریان هوای بازدمی و کاهش مساحت سطحی می‌شوند که تبادل گازهای تنفسی در آن صورت می‌گیرد. با افزایش سن عدم تناسب تهویه-خون‌رسانی (ventilation-perfusion mismatch) در ریه‌ها افزایش پیدا می‌کند که باعث کاهش در فشار اکسیژن می‌شود.

۳. قفسه سینه (شامل عضلات تنفسی): با افزایش سن دیواره قفسه سینه سفت و سخت می‌شود و کمپلانس آن کاهش می‌یابد. غضروف‌های بین دنده‌ای کلسیفیه می‌شوند و میزان اتساع قفسه سینه به واسطه انقباض عضلات بین دنده‌ای در افراد مسن کمتر از افراد جوان است. کاهش کلی کمپلانس سیستم تنفسی باعث افزایش کار تنفسی می‌شود که افزایش قطر قدامی-خلفی قفسه سینه و خمیدگی پشت (kyphosis) ناشی از افزایش سن نیز آن را بدتر می‌کند. با افزایش سن خصوصاً در سنین بیشتر از ۵۵ سال قدرت عضلات تنفسی نیز کاهش پیدا می‌کند. در سن ۶۵ سالگی فرآیند دم به واسطه عضلات شکمی صورت می‌گیرد. در حالت خوابیده یا نشسته این عضلات قدرت چندانی برای باز کردن راه‌های هوایی ندارند و فقط در حالت ایستاده، اتساع کامل راه‌های هوایی وجود خواهد داشت. خون‌رسانی به آلوئول‌ها و تبادل گازهای تنفسی حتی در زمانی که آلوئول به اندازه کافی متسع نشده نیز ادامه پیدا می‌کند که این امر منجر به آتلکتازی و کلاپس آلوئولی می‌شود.

در COPD ترشحات مخاطی افزایش پیدا می‌کنند و تغییرات ناشی از پیری در عضلات و دیواره قفسه سینه باعث کاهش تخلیه و پاک‌سازی مجاری هوایی از این ترشحات می‌شوند. علاوه بر این با افزایش سن کلیرانس موکوسیلیاری نیز آهسته‌تر و کمتر می‌شود. حجم‌ها و ظرفیت‌های ذخیره ریوی

نیز در افراد مسن کاهش پیدا می‌کنند. در مردان مسن به ازای هر ۱۰ سال افزایش سن میزان FVC (Forced Vital Capacity) (حجم هوایی که می‌توان بعد از یک دم عمیق، با حداکثر توان از ریه خارج کرد) ۰/۱۵ تا ۰/۳ لیتر و FEV1 (Forced expiratory Volume in the first second) (حداکثر حجم هوایی که در ثانیه اول بازدم پرفشار از ریه خارج می‌شود) ۰/۲ تا ۰/۳ لیتر کاهش می‌یابد. این تغییرات در زنان کمتر و آهسته‌تر رخ می‌دهند. ظرفیت کلی ریوی با افزایش سن کاهش چندانی نمی‌یابد اما حجم باقی مانده (Residual Volume) به دلیل افزایش closing volume (مقدار حجمی که پس از یک بازدم پرقدرت و در هنگام بسته شدن مجاری هوایی کوچک در ریه‌ها باقی می‌ماند) افزایش پیدا می‌کند.

۲-۱ تشخیص

تشخیص COPD با کمک تست تنفسی انجام می‌شود چون علایم بالینی آن کاملاً غیراختصاصی هستند. اکثراً این بیماری در افرادی که زیاد سیگار می‌کشند (≥ 20 pack year) دیده می‌شود. علایم رایج آن شامل تنگی نفس (خصوصاً هنگام فعالیت) و سرفه‌های خلط دار است. در حال حاضر دو معیار تشخیصی بر اساس اسپیرومتری برای COPD وجود دارد:

۱. $FEV1/FVC < 70\%$ پس از تجویز برونکودیلاتور یا:
۲. 80%

جدول ۲-۱ مراحل و شدت COPD در بیمارانی که $FEV1/FVC < 70\%$ دارند و درمان هر مرحله

مرحله	FEV1	درمان
مرحله ۱ (خفیف)	$FEV1 \geq 80\%$ predicted	برونکودیلاتورهای کوتاه اثر (در هنگام نیاز)
مرحله ۲ (متوسط)	$50\% \leq FEV1 < 80\%$ predicted	مصرف منظم حداقل یک برونکودیلاتور طولانی اثر

جدول ۲-۱ (ادامه)

مرحله	FEV1	درمان
مرحله ۳ (شدید)	$30\% \leq FEV1 < 50\%$ predicted	اضافه کردن کورتیکواستروئید استنشاقی در صورت عودهای مکرر
مرحله ۴ (خیلی شدید)	$FEV1 < 30\%$ predicted or $PaO_2 \leq 55$ mmHg or evidence of right heart failure	در نارسایی مزمن تنفسی: اضافه کردن اکسیژن، جراحی

۲-۲ پیشگیری

۲-۲-۱ ترک سیگار

از آنجا که سیگار کشیدن اصلی‌ترین عامل خطر برای ابتلا به COPD است اصلی‌ترین اقدام در جهت پیشگیری از این بیماری ترک سیگار است. حتی در افرادی که به این بیماری مبتلا شده‌اند ترک سیگار باعث توقف کاهش عملکرد ریوی و کند شدن پیشرفت COPD می‌شود. بهترین روش ترک سیگار تلفیقی از حمایت‌های رفتاری (مانند جلسات مشاوره یا شرکت در برنامه‌های ترک سیگار و ویزیت مکرر توسط پزشک) و درمان دارویی است. در حال حاضر درمان‌های دارویی خط اول برای ترک سیگار که مورد تأیید اداره دارو و غذا آمریکا (FDA) نیز قرار دارند شامل جایگزین‌کننده‌های نیکوتین (NRT)، بوپروپیون و وارنیکلین (varenicline) هستند.

۲-۲-۱-۱ نیکوتین

جایگزین‌کننده‌های نیکوتین شامل پچ ترانس درمال (که به صورت پیوسته و در یک مدت زمان طولانی فرد را در معرض نیکوتین قرار می‌دهد و طولانی‌اثرترین فرم جایگزین‌کننده نیکوتین است)، آدامس نیکوتین، لوزنج نیکوتین، فرم‌های استنشاقی دهانی و اسپری بینی نیکوتین هستند. اگرچه دستورالعمل‌های منتشر شده توسط US Department of Health and Human Services هیچ کدام از

درمان‌های دارویی ترک سیگار را بهتر از دیگری نمی‌دانند اما به‌نظر می‌رسد کارایی درمان ترکیبی جایگزین‌کننده‌های نیکوتین (استفاده از پچ‌های ترانس درمال طولانی اثر به اضافه یک فرم کوتاه اثر جایگزینی نیکوتین) یا وارنیکلین کارایی بیشتری در خودداری از مصرف سیگار داشته باشند. فرم‌های جایگزین‌کننده نیکوتین باعث کاهش علائم ناشی از قطع نیکوتین می‌شوند. پچ ترانس درمال نیکوتین نیمه عمر طولانی و شروع اثر آهسته دارد و یک غلظت پیوسته و ثابت از نیکوتین را در طول روز در خون فرد ایجاد می‌کند. عیب این فرآورده این است که به دلیل غلظت ثابت پلاسمایی که از نیکوتین ایجاد می‌کند نمی‌تواند ولع فرد را در زمان‌هایی از روز که تمایل شدیدی برای سیگار کشیدن وجود دارد کنترل کند. برای رفع این عیب از سایر فرآورده‌های نیکوتین که نیمه عمر کوتاه‌تر و شروع اثر سریع دارند در زمان تمایل شدید به نیکوتین استفاده می‌شود. دوز توصیه شده پچ ترانس درمال نیکوتین در افرادی که بیشتر از ده عدد سیگار در روز می‌کشند به صورت زیر است: استفاده روزانه از پچ‌های ۲۱ میلی‌گرم به مدت ۶ هفته سپس پچ ۱۴ میلی‌گرم به مدت دو هفته و در نهایت پچ ۷ میلی‌گرم به مدت ۲ هفته. در افرادی که کمتر از ۱۰ سیگار در روز می‌کشند یا وزن کمتر از ۴۵ کیلوگرم دارند توصیه می‌شود درمان با مصرف روزانه پچ ۱۴ میلی‌گرم به مدت ۶ هفته آغاز شده و پس از آن تا دو هفته از پچ ۷ میلی‌گرم استفاده شود. فرم‌های کوتاه اثر نیز در طول روز در زمان‌های ولع شدید به سیگار استفاده می‌شوند.

آدامس نیکوتین: دوز توصیه شده آدامس نیکوتین برای افرادی که ۲۵ سیگار در روز یا بیشتر استعمال می‌کرده‌اند ۴ میلی‌گرم در هنگام نیاز است و برای افرادی که تعداد سیگار کمتری در روز می‌کشیده‌اند ۲ میلی‌گرم در هنگام نیاز است. توصیه می‌شود در ۶ هفته اول افراد مجاز هستند در صورت نیاز هر ۱ تا ۲ ساعت یکبار یک آدامس نیکوتین را استفاده کنند و در طی ۶ هفته دوم به تدریج دوز آن را کم و قطع کنند به طوری که حداکثر مدت زمان استفاده از آدامس نیکوتین بیشتر از ۳ ماه نشود. نیکوتین آزاد شده از آدامس از مخاط دهان جذب می‌شود و ۲۰ دقیقه پس از آغاز جویدن به حداکثر غلظت

پلاسمایی خود می‌رسد. نحوه جویدن آدامس بر ایجاد اثر مناسب تأثیر زیادی دارد. اگر آدامس خیلی سریع جویده شود سرعت آزادسازی نیکوتین بیشتر از سرعت جذب آن از مخاط دهان خواهد بود و در نتیجه نیکوتین آزاد شده بلعیده می‌شود. نیکوتین بلعیده شده می‌تواند باعث تحریک مری و معده شود و به دلیل متابولیسم وسیع کبدی غلظت پلاسمایی مناسبی نیز ایجاد نمی‌کند. در نتیجه توصیه می‌شود برای اثربخشی مناسب، آدامس نیکوتین به روش "chew and park" جویده شود. در این روش بیمار شروع به جویدن نیکوتین می‌کند، پس از اینکه مزه نیکوتین در دهان احساس شد باید آدامس را در گوشه دهان نزدیک مخاط گونه نگه دارد تا زمانی که مزه نیکوتین از بین برود و سپس دوباره شروع به جویدن کند. فرد می‌تواند این سیکل‌های chew and park را در مدت ۳۰ دقیقه چند بار تکرار کند. معمولاً پس از ۳۰ دقیقه تمام محتوای نیکوتین آدامس آزاد شده و می‌توان آن را دور انداخت. قبل و در هنگام جویدن آدامس باید از مصرف نوشیدنی‌های اسیدی (مانند قهوه و نوشیدنی‌های کربناته) خودداری کرد زیرا محیط اسیدی دهان باعث یونیزه شدن نیکوتین و کاهش جذب آن می‌شود.

لوزنج (قرص مکیدنی) نیکوتین: فارماکوکیتیک لوزنج نیکوتین مشابه آدامس است. تنها مزیت این فرم به آدامس این است که چون نیاز به جویدن ندارد در افراد دچار مشکل در مفصل تمپورومندیولار، مشکلات دندان‌دانی یا افرادی که دندان مصنوعی دارند راحت‌تر قابل استفاده است. دوز لوزنج در افرادی که طی ۳۰ دقیقه اول پس از بیدار شدن از خواب حتماً باید سیگار بکشند (که نشانه وابستگی بیشتر به سیگار است) ۴ میلی‌گرم در هنگام نیاز و در سایر افراد ۲ میلی‌گرم در هنگام نیاز است. جدول دوزبندی لوزنج مانند آدامس است: یک لوزنج هر ۱ تا ۲ ساعت در صورت نیاز (حداکثر ۵ لوزنج طی هر بازه ۶ ساعته یا مجموعاً ۲۰ لوزنج در روز) در ۶ هفته اول که پس از آن باید به تدریج دوز را در طی ۶ هفته بعد کاهش داد.

فرم‌های استنشاقی دهانی: این فرم‌ها شامل یک قطعه دهانی و یک کارتریج پلاستیکی محتوی نیکوتین هستند. به دنبال استنشاق، نیکوتین بخار شده و در

مخاط دهان و حلق نشست می‌کند و از طریق مخاط دهان جذب می‌شود. مقدار نیکوتینی که با این روش به ریه‌ها می‌رسد کم است. غلظت پلاسمایی نیکوتین در استفاده از این فرم تقریباً یک سوم غلظت پلاسمایی نیکوتین پس از سیگار کشیدن است. دوز توصیه شده آن ۶ تا ۱۶ کارتریج در روز در طی ۶ تا ۱۲ هفته اول است که به تدریج باید طی ۶ تا ۱۲ هفته بعد کاهش پیدا کند.

اسپری بینی نیکوتین: این اسپری‌ها محلول آبی نیکوتین را به مخاط بینی می‌رسانند و شروع اثر آنها سریع‌تر از فرم‌های دهانی نیکوتین (آدامس، لوزنج، فرم استنشاق دهانی) است بطوریکه ۱۰ دقیقه پس از استفاده به حداکثر غلظت پلاسمایی خود می‌رسد. اگرچه تغییرات غلظت پلاسمایی نیکوتین در این روش بیشترین شباهت را به سیگار دارد اما باز هم سرعت رسیدن به حداکثر غلظت پلاسمایی آن کمتر از سیگار است. دوز توصیه شده آن ۱ تا ۲ اسپری در ساعت (تا حداکثر ۱۰ اسپری در ساعت یا ۸۰ اسپری در روز) به مدت سه ماه است.

۲-۲-۱-۲ بوپروپیون

این دارو با افزایش عملکرد سیستم‌های نورآدرنرژیک و دوپامینرژیک که به صورت غیرمستقیم در سیستم پاداش ذهنی به دنبال مصرف نیکوتین و در نتیجه وابستگی به آن نقش دارند به ترک سیگار کمک می‌کند. فرمولاسیون پیوسته رهش این دارو (Zyban®) برای ترک سیگار تأیید شده است. از آنجا که ۵ تا ۷ روز طول می‌کشد تا بوپروپیون به غلظت پایدار سرمی برسد توصیه می‌شود مصرف آن از یک هفته قبل از آغاز برنامه ترک سیگار شروع شود. دوز آن ۱۵۰ میلی‌گرم در روز در سه روز اول و سپس ۳۰۰ میلی‌گرم در روز است. مدت زمان توصیه شده درمان ۷ تا ۱۲ هفته است که البته بر اساس میزان تمایل قبلی فرد به سیگار یا دوره‌های قبلی ترک سیگار ممکن است بیشتر هم طول بکشد. باید توجه داشت که اگر تمایل فرد برای ادامه مصرف بوپروپیون به دلیل بهبود علائم افسردگی است باید ارزیابی دقیق روانپزشکی از این نظر انجام شده و درمان مناسب ضدافسردگی برای بیمار اتخاذ شود.

۲-۲-۱-۳ واریکلین

این دارو آگونیست خفیف گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در سیستم عصبی مرکزی است که با اتصال به این گیرنده‌ها و تحریک خفیف آنها باعث کاهش علائم محرومیت از نیکوتین می‌شود اما چون تمایل آن به گیرنده بیشتر از خود نیکوتین است اجازه تحریک گیرنده توسط نیکوتین ناشی از مصرف سیگار را نمی‌دهد و در نتیجه مانع ایجاد اثرات مطلوب ذهنی (تحریک قسمت‌هایی از مغز که در ایجاد حس پاداش نقش دارند) ناشی از سیگار کشیدن می‌شود.

دوز توصیه شده آن ۰/۵ میلی‌گرم در روز به مدت ۳ روز، سپس ۰/۵ میلی‌گرم دوبار در روز به مدت ۴ روز و بعد ۱ میلی‌گرم دوبار در روز برای باقیمانده مدت درمان است که مجموعاً ۱۲ هفته می‌شود. این دارو نیز باید حداقل یک هفته قبل از قطع مصرف سیگار آغاز شود. به دلیل اینکه واریکلین متابولیسم کبدی ندارد تداخلات دارویی بسیار اندکی دارد و چون دفع کلیوی دارد در نارسایی کلیه نیاز به تنظیم دوز دارد.

۲-۲-۲ واکسیناسیون

از آنجا که استرپتوکوک پنومونیه و ویروس آنفلوانزا در اکثر موارد عامل تشدید علائم COPD هستند توصیه می‌شود که افراد مبتلا به COPD حتماً بر علیه این دو پاتوژن واکسینه شوند. واکسن آنفلوانزا سالانه تزریق می‌شود. توصیه می‌شود دوز اول واکسن پنوموکوک (Pneumovax 23) در ابتدای تشخیص COPD و دوز بعدی ۵ سال بعد یا در سن ۶۵ سالگی (هرکدام که دیرتر باشد) تزریق شود. در صورتی که اولین دوز این واکسن در سن ۶۵ سالگی یا پس از آن دریافت شود نیازی به دوز دوم واکسن نیست.

۲-۳ دارودرمانی COPD

۲-۳-۱ درمان‌های نگهدارنده استاندارد

درمان نگهدارنده باعث بهبود کیفیت زندگی بیماران و کاهش دفعات تشدید علائم COPD می‌شود.

در موارد خفیف بیماری می‌توان از برونکودیلاتورهای (گشاد کننده‌های برونش) کوتاه اثر، "در هنگام نیاز" استفاده کرد. با افزایش شدت بیماری برونکودیلاتورهای طولانی اثر اساس درمان را تشکیل می‌دهند. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در موارد شدید بیماری که فرد به دفعات دچار حملات تشدید بیماری می‌شود مفید هستند. در موارد شدید که فرد دچار هیپوکسی می‌شود استفاده طولانی مدت از اکسیژن باعث بهبود کیفیت زندگی و افزایش طول عمر افراد می‌شود.

برونکودیلاتورهای استنشاقی کوتاه اثر

داروهای کوتاه اثر آنتی کلینرژیک (مانند ایپراتروپیوم) و آگونیست‌های کوتاه اثر گیرنده β_2 (مانند سالبوتامول) به خوبی باعث گشاد شدن برونش‌ها و بهبود سرعت جریان خروجی حین بازدم می‌شوند. این داروها اساس درمان علامتی کوتاه مدت COPD را تشکیل می‌دهند. آگونیست‌های β_2 در رفع حملات تنگی تنفس نیز مؤثر هستند. اثرات و عوارض برونکودیلاتورهای کوتاه اثر وابسته به دوز هستند و با افزایش دوز خصوصاً در مورد آگونیست‌های β_2 میزان بروز عوارض نیز افزایش می‌یابد. عوارض معمولاً خفیف بوده و به خوبی تحمل می‌شوند. به نظر می‌رسد دوام اثر برونکودیلاتوری داروهای آنتی کلینرژیک بیشتر از آگونیست‌های β_2 است. درمان ترکیبی با هر دو دسته دارویی باعث گشاد شدن بیشتر راه‌های هوایی می‌شود.

۱-۳-۲ سالبوتامول

این دارو در فرم استنشاقی دهانی (MDI) شروع اثر سریعی (۵ دقیقه) داشته و طی ۱۵ تا ۳۰ دقیقه به حداکثر اثر خود می‌رسد. طول اثر آن حدود ۴ ساعت است. اسپری‌های دهانی این دارو بسته به نوع کارخانه سازنده ۲۰۰-۹۰ میکروگرم سالبوتامول در هر پاف دارند. دوز آن در برونکواسپاسم حاد ۲۰۰-۱۰۰ میکروگرم (۲-۱ پاف) هر ۴-۶ ساعت در صورت نیاز است. هر چند

عوارض این دارو به خوبی تحمل می‌شوند اما برخی بیماران ممکن است حتی با دوزهای کم استنشاقی هم دچار لرزش یا تاکی کاردی شوند. هرچند بروز این عوارض باعث ایجاد نگرانی در زمینه مصرف این دارو در افراد دچار بیماری‌های قلبی-عروقی شده است اما مطالعات نشان داده‌اند که این دارو باعث افزایش خطر سکته قلبی نمی‌شود. (نام ژنریک این دارو در آمریکا، آلبوترول است).

۲-۳-۱-۲ ایپراتروپیوم (Atrovent®)

اثر این دارو در مصرف فرم‌های استنشاقی دهانی (MDI) پس از ۱۵ دقیقه آغاز شده و طی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه به حداکثر اثر خود می‌رسد. باید توجه داشت که ممکن است اثر آن در برخی بیماران زودتر شروع شود اما به هر حال شروع اثری کندتر از آگونیست‌های کوتاه اثر β_2 دارد. طول اثر آن حدود ۶ ساعت است. اسپری‌های دهانی این دارو بسته به نوع کارخانه سازنده ۲۰-۱۷ میکروگرم ایپراتروپیوم در هر پاف دارند. دوز معمول آن ۴-۲ پاف، ۴-۳ بار در روز است. اثرات ایپراتروپیوم در فرم استنشاقی در ریه‌ها متمرکز می‌شود و اختصاصاً بر راه‌های هوایی بزرگ اثر می‌کند. از آنجا که این دارو اثر خیلی کمی بر ویسکوزیته خلط دارد مشکلات کمی از نظر خشک کردن ترشحات مجاری هوایی ایجاد می‌کند. این دارو یک آمین چهارگانه است که به دلیل حلالیت بالا در آب جذب آن از سیستم تنفسی کم است و در نتیجه عوارض سیستمیک اندکی دارد. در ضمن این دارو عبور کمی از سد خونی-مغزی دارد و عوارض مرکزی داروهای آنتی‌کلینرژیک مانند گیجی را ندارد.

به نظر می‌رسد استفاده همزمان از هر دو دسته دارویی باعث کاهش دوز مورد استفاده از هر دارو و در نتیجه کاهش عوارض جانبی می‌شود. در ضمن استفاده از دو مکانیسم متفاوت برای گشاد کردن برونش‌ها اثر بهتری نسبت به استفاده هر کدام به تنهایی دارد و بیشتر باعث افزایش FEV1 می‌شود.

۲-۳-۱-۳ برونکودیلاتورهای استنشاقی طولانی اثر

این داروها در کنترل موارد متوسط تا شدید COPD کاربرد دارند و باعث بهبود کیفیت زندگی و کاهش تنگی نفس و بهبود پارامترهای تنفسی در این بیماران می‌شوند.

۲-۳-۱-۴ آگونیست‌های β_2 طولانی اثر

از این دسته دو داروی فورموترو (Foradil®) و سالمترول (Serevent®) در بازار دارویی ایران وجود دارند. اثر فورموترو پس از ۳ دقیقه آغاز شده و طی ۱۵ دقیقه به حداکثر اثر خود می‌رسد. شروع اثر سالمترول پس از ۲ ساعت خواهد بود و پس از ۲ تا ۵ ساعت به حداکثر اثر خود می‌رسد. طول اثر هر دو دارو ۱۲ ساعت است. دوز سالمترول ۴۲ میکروگرم دو بار در روز و دوز فورموترو ۱۲ میکروگرم دو بار در روز است. باید توجه داشت که مصرف دوزهای بیشتر باعث افزایش اثربخشی نمی‌شود و فقط منجر به افزایش عوارض دارویی خواهد شد.

۲-۳-۱-۵ داروهای آنتی‌کلینژیک طولانی اثر

آزاد شدن استیل‌کولین به واسطه تحریک عصب واگ باعث تحریک گیرنده‌های موسکارینی M1, M2, M3 و در نتیجه تنگی برونش‌ها می‌شود. تیوتروپیوم (Spiriva®) به هر ۳ گیرنده موسکارینی ذکر شده متصل می‌شود. تحریک M2 باعث افزایش آزادسازی استیل‌کولین می‌شود که اثر مطلوبی نیست اما تیوتروپیوم به سرعت از گیرنده M2 جدا می‌شود. گیرنده M1 بر روی عقده‌های پس‌سیناپسی پاراسمپاتیک قرار دارد و تحریک آن باعث افزایش انتقال در سیستم پاراسمپاتیک می‌شود. گیرنده M3 بر روی عضلات صاف دیواره مجاری هوایی و غدد مخاطی قرار دارد و تحریک آن باعث تنگی مجاری هوایی و افزایش ترشح مخاط می‌شود. تیوتروپیوم با سرعتی آهسته‌تر از گیرنده‌های M1 و M3 جدا می‌شود و این اثر آن باعث گشادی برونش‌ها می‌شود. این دارو ۱۰۰ بار آهسته‌تر از اپیراتروپیوم از

گیرنده‌های M1 و M3 جدا می‌شود و تا ۲۴ ساعت دوام اثر دارد. دوز تیوتروپیوم ۱۸ میکروگرم یک بار در روز است.

✓ نکته: اگرچه در برخی موارد مصرف طولانی‌مدت برونکودیلاتورهای طولانی اثر در بیماران مبتلا به آسم باعث افزایش خطر مرگ شده است اما چنین اثری در بیماران مبتلا به COPD مشاهده نشده و مصرف طولانی‌مدت این داروها در این بیماران با خطری همراه نیست.

۲-۳-۲ کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و درمان ترکیبی کورتیکواستروئید+آگونیست طولانی اثر β_2

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در موارد شدید ($FEV1 < 50\%$) COPD و برای جلوگیری از تشدید حاد علایم (خصوصاً در بیمارانی که بیشتر از سه دوره تشدید علایم را در طی سه سال گذشته تجربه کرده‌اند) مورد استفاده قرار می‌گیرند. به نظر می‌رسد درمان ترکیبی با کورتیکواستروئید و آگونیست طولانی اثر β_2 بهتر از کورتیکواستروئید به تنهایی باعث کاهش دفعات تشدید بیماری، بهبودی بیشتر عملکرد ریوی و وضعیت سلامتی کلی بیمار می‌شود.

۲-۳-۳ درمان دوره‌های حاد تشدید علایم COPD

در دوره‌های تشدید حاد علایم بیماران معمولاً دچار سرفه به همراه خلط چرکی و تنگی نفس می‌شوند. عمده‌ترین علت تشدید COPD عفونت‌های تنفسی هستند. درمان بیماران در این مرحله شامل کورتیکواستروئید سیستمیک (به عنوان مثال ۴۰-۳۰ میلی‌گرم پردنیزولون در روز به مدت ۷ تا ۱۰ روز) و آنتی‌بیوتیک است. در درمان سرپایی بیماران با تعداد کم فاکتورهای خطر ساز می‌توان از آموکسی‌سیلین، کوتریموکسازول یا داکسی‌سیکلین استفاده کرد. در بیمارانی که عوامل خطر ساز متعددی مانند COPD شدید، ابتلا همزمان به سایر بیماری‌ها و سابقه عودهای مکرر COPD را دارند و همچنین در بیمارانی که اخیراً (طی ۶ هفته گذشته) تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفته‌اند توصیه

می‌شود از آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیف مانند ترکیب بتالاکتام/مهارکننده بتالاکتاماز، آنتی‌بیوتیک‌های دسته کینولون یا سفالوسپورین‌های نسل ۲ یا ۳ استفاده کرد. نکته قابل توجه در مصرف کینولون‌ها مهار متابولیسم تتوفیلین (خصوصاً سیپروفلوکساسین) است که باید به علایم ناشی از افزایش غلظت تتوفیلین مانند تهوع، تپش قلب، بی‌خوابی توجه کرد و در صورت بروز، دوز تتوفیلین را کم یا آن را قطع کرد. توصیه می‌شود قطع تتوفیلین را به مدت ۲ تا ۴ هفته ادامه داد. اگر عدم مصرف تتوفیلین باعث بدتر شدن علایم COPD نشد می‌توان کلاً آن را قطع کرد اما در صورت بدتر شدن علایم می‌توان مجدداً تتوفیلین را آغاز کرد یا بجای آن از یک برونکودیلاتور طولانی اثر از دسته‌ای متفاوت با آنچه که بیمار مصرف می‌کرده استفاده کرد. در مورد مصرف برونکودیلاتورها در دوره‌های تشدید COPD توصیه می‌شود که برونکودیلاتور طولانی اثری که بیمار در فاز درمان نگهدارنده دریافت می‌کرده ادامه پیدا کند و برای علایم تنگی نفس از برونکودیلاتورهای کوتاه اثر، در صورت نیاز استفاده شود. معمولاً در فاز تشدید علایم دوز و تعداد دفعات مصرف بیشتری از برونکودیلاتورهای کوتاه اثر نیاز خواهد بود. آگونیست‌های کوتاه اثر β_2 در این زمینه خط اول درمان هستند و پس از آن داروهای آنتی‌کلینرژیک در خط دوم (در صورت عدم پاسخدهی به آگونیست‌های کوتاه اثر β_2) قرار می‌گیرند.