مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۳، شماره ۱، بهار ۱۳۹۴: ۴۶-۶۱

● **مقاله مروری** **کد مقاله: ۰۷**

**بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:**
- **به خصوصیات فارماکودینامیک داروهای** TCA **آگاهی یابند.**
- **روش فارماکوکینتیک دارو** TCA **را دریابند.**
- **عوارض داروهای** TCA **را فرا گیرند.**

# مروری بر مصرف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در جمعیت سالمندان

**دکتر کریم‌زاده ایمان ۱***
**دکتر قائلی پدیده ۲**

۱- استادیار گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
۲- استاد گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی نویسنده مسؤول:** شیراز، کیلومتر ۵ دروازه قرآن، رکن‌آباد، خیابان کارآفرین، دانشکده داروسازی، گروه داروسازی بالینی

**تلفن:** ۰۷۱-۳۲۴۲۴۱۲۷
۰۷۱-۳۲۴۲۴۱۲۸
**فاکس:** ۰۷۱-۳۲۴۲۴۱۲۶

**نشانی الکترونیکی:**
karimzadehiman@yahoo.com

## چکیده

علی‌رغم معرفی داروهای ضد افسردگی جدیدتر به بازار دارویی در طی چند دهه گذشته، تجویز داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) در سالمندان به دلیل وجود داده‌های و مستندات کافی و امکان پایش سطح سرمی در بالین هنوز دارای جایگاه می‌باشد. فراوانی و شدت واکنش‌های ناخواسته TCAهای آمین نوع دوم در مقایسه با نوع سوم به مراتب کمتر می‌باشد. با توجه به طیف وسیع اثر آن بر سندروم‌های افسردگی اواخر زندگی، دارا بودن پنجره درمانی مشخص و پروفایل ایمنی مطلوب، Nortriptyline توسط اغلب پژوهشگران و پزشکان به عنوان داروی TCA طلایی در سالمندان در نظر گرفته می‌شود. سالمندان با توجه به تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با سن در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها نسبت به واکنش‌های ناخواسته TCA حساس‌تر می‌باشند. از این رو جهت دستیابی به اثرات درمانی مطلوب و به حداقل رساندن میزان بروز عوارض جانبی، سالمندان در مقایسه با جوانان بالغ به طور معمول به دوزهای پائین‌تری از TCAها نیاز دارند. به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی در سالمندان، تجویز TCAها می‌بایست با حداقل دوز ممکن شروع شده و افزایش دوز آن‌ها می‌بایست به تدریج بر اساس تحمل بیمار انجام پذیرد. کاهش تدریجی دوز TCA به میزان حدود ۲۵-۱۰٪ هر ۲-۱ هفته یکبار به منظور پیشگیری از بروز سندروم ترک در سالمندان توصیه می‌گردد. پیش از شروع درمان با TCAها در سالمندان، ارزیابی جامع و کامل بیمار از لحاظ پزشکی نظیر بیماری‌های قلبی (به خصوص اختلالات هدایتی)، گلوکوم و هیپرتروفی پروستات ضروری می‌باشد. همچنین در طی درمان با TCA، پایش سالمندان از نظر افت فشار خون وضعیتی، الکتروکاردیوگرام، الکترولیت‌ها و کراتینین سرم و آزمون عملکرد کبد و سطح خونی دارو بعد از هر گونه تغییر دوز یا افزودن داروی مداخله‌کننده الزامی است. به دلیل امکان تشدید بیماری زمینه‌ای، تجویز TCAها در سالمندان مبتلا به آلزایمر، بیماری ایسکمیک قلب، اختلال هدایتی قلب، نارسایی احتقانی قلب و گلوکوم زاویه بسته ممنوع می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، سالمندان، کارآیی بالینی، عوارض جانبی

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۶/۱۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۳/۳۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۳/۹

## مقدمه

افسردگی به عنوان یکی از علل اصلی ناتوانی در جوامع بشری محسوب می‌شود. به گونه‌ای که حدود ۴/۴٪ از کل میزان ناتوانی ناشی از بیماری در جهان در سال ۲۰۰۰ را به خود اختصاص داده است. [۱] مطابق با نتایج یک متاآنالیز بر روی ۲۵ مطالعه که در مجموع بیش از ۱۰۰۰۰۰ بیمار را شامل می‌شد، افسردگی با افزایش ریسک مرگ‌ومیر به میزان ۱/۸ (۲/۱-۱/۶) همراه بوده است. [۲] مرور سیستماتیک و متاآنالیز صورت گرفته پیرامون اپیدمیولوژی اختلالات افسردگی ماژور در ایران توسط صادقی راد و همکاران حاکی از شیوع کلی حدود ۴/۱٪ (با محدوده اطمینان ۹۵٪: ۵/۱-۳/۱٪) این بیماری در جمعیت ایرانی بوده است. [۳] در حال حاضر درمان افسردگی توسط اغلب متخصصین با استفاده از راهکارهای روان درمانی، دارودرمانی، الکتروشوک و تغییر شیوه زندگی انجام می‌پذیرد که اثرات مفید این راهکارها عمدتاً به صورت هم‌افزایی می‌باشد. دارو درمانی از جمله ارکان اصلی درمان افسرگی به خصوص در موارد شدید و در شرایطی محسوب می‌شود که به پاسخ‌دهی سریع نیاز باشد. نتایج کارآزمایی‌های بالینی حاکی از دستیابی حدود ۷۰-۶۰٪ بیماران تحت درمان با داروهای ضد افسردگی به پاسخ درمانی مورد نظر بوده است. در حال حاضر، تعداد ۲۶ داروی مختلف جهت درمان افسردگی توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) مورد تأیید می‌باشد. [۴] داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) از جمله قدیمی‌ترین دسته از داروهای ضد افسردگی محسوب می‌شود که از دهه ۱۹۶۰ میلادی وارد بازار دارویی شده است. [۵] در حال حاضر، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) به عنوان خط اول درمان دارویی انواع افسردگی در سالمندان محسوب می‌شوند؛ [۶] با این حال، استفاده از TCAها هنوز با فواید متعددی همراه می‌باشد از جمله: ۱- امکان اندازه‌گیری سطح خونی آن‌ها فراهم می‌باشد؛ ۲- پایش تأثیر آن‌ها بر روی هدایت قلبی از طریق ECG امکان‌پذیر است؛ و ۳- اطلاعات متعددی در رابطه با درمان افسردگی در گروه‌های سنی مختلف از جمله سالمندان به خصوص با Nortriptyline در دسترس می‌باشد. [۷]

گروه داروهای TCA بیش از سایر گروه‌های ضد افسردگی در درمان افسردگی در سالمندان مورد بررسی قرار گرفته است. داروی Nortriptyline به طور خاص به عنوان داروی ضد افسردگی استاندارد طلایی در مقایسه با سایر TCAها در نظر گرفته می‌شود. [۷] اگرچه مورد مصرف و کارآیی بالینی TCA در سالمندان همانند بیماران بالغ جوان می‌باشد، ولی مدت زمان مورد نیاز جهت مشاهده اثرات درمانی در سالمندان تا حدودی بیش از بالغین جوان است. [۴] همچنین احتمال بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی در سالمندان با توجه به تغییرات مرتبط با سن در فارماکوکینتیک داروها شامل جذب، توزیع، اتصال، متابولیسم و دفع به مراتب بیشتر است. به علاوه سالمندان با توجه به تغییر در انتقال نورونی سیستم عصبی مرکزی (CNS) نسبت به واکنش‌های ناخواسته TCA حساس‌تر می‌باشند. با توجه به بروز تغییرات مرتبط با سن در کلیرانس کبدی، در دوزهای مصرفی یکسان، سطح پلاسمایی داروی اصلی و متابولیت‌های آن در سالمندان بالاتر از جوانان بالغ است. از این رو جهت دستیابی به سطح سرمی درمانی در سالمندان در مقایسه با جوانان بالغ به طور معمول به دوزهای پائین‌تری از TCAها نیاز می‌باشد. [۷]

در این مقاله مروری، جنبه‌های مختلف مصرف TCAها در سالمندان از جمله کارآیی، الگوی عوارض جانبی و شیوه کنترل آن، خصوصیات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک، ارزیابی قبل از شروع و پایش در طی درمان، نحوه شروع تجویز و قطع درمان، شایع‌ترین تداخلات دارویی و موارد منع یا احتیاط مصرف مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

### ارزیابی بیمار قبل از شروع درمان

پیش از شروع درمان افسردگی در سالمندان با داروهای مختلف از جمله TCAها، ارزیابی جامع و کامل بیمار از لحاظ پزشکی ضروری می‌باشد. معاینه بالینی سالمند افسرده دو هدف عمده دارد: (۱) تشخیص بیماری‌های طبی که به طور معمول همراه با افسردگی می‌باشد و (۲) شناسایی ضرورت درمان آن‌ها. [۶] بیماران سالمندی که نیاز به درمان با TCA دارند می‌بایست از لحاظ وجود بیماری‌های قلبی (به خصوص اختلالات هدایتی)، اختلال در سیستم غدد درون ریز، کمبود ویتامین‌ها، بیماری‌های عروق جمجمه‌ای یا دژنراتیو مغزی، گلوکوم و هیپرتروفی پروستات مورد بررسی قرار بگیرند. اخذ یک تاریخچه پزشکی کامل، معاینه کامل فیزیکی (شامل معاینه رکتوم)، اندازه‌گیری فشار خون در حالت خوابیده، نشسته و ایستاده، الکتروکاردیوگرام، الکترولیت‌های سرمی (شامل سدیم، پتاسیم، منیزیوم و کلسیم)،

عملکرد کلیه (کراتینین) و کبد (آسپارتات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز و لاکتات دهیدروژناز) توصیه می‌شود. در صورت شک به وجود بیماری قلبی، هیپرتروفی پروستات یا گلوکوم، انجام مشاوره به ترتیب با یک متخصص قلب، مجاری ادرار یا چشم پزشک ضروری می‌باشد. پاسخ‌دهی بیماران افسرده مبتلا به بیماری‌های تیروئیدی نسبت به درمان ضد افسردگی، ناکامل و جزیی است. از این رو، بررسی عملکرد تیروئیدی در سالمندان قبل از شروع درمان ضد افسردگی ضروری می‌باشد. ارزیابی اولیه شامل اندازه‌گیری سطح پلاسمایی هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) است. بررسی کامل‌تر شامل تیروکسین (T۴) سرمی، تری یدوتیرونین (T۳) سرمی، جذب T۳ به رزین (T۳RU)، T۴ آزاد و شاخص تیروکسین آزاد (FTI) می‌شود. با توجه به اینکه آنمی ناشی از کمبود سطح فولات یا ویتامین B۱۲ سرمی می‌تواند علایم شبیه به افسردگی را تقلید نماید، اندازه‌گیری فولات و سطح سرمی ویتامین B۱۲ در تمامی بیماران سالمند افسرده توصیه می‌شود. البته اندازه‌گیری فولات RBC در مقایسه با فولات سرم از صحت بیشتری برخوردار بوده ولی پرهزینه‌تر می‌باشد. بررسی آزمایشگاهی آنمی شامل شمارش تمامی سلول‌های خونی همراه با افتراق سلولی، شمارش پلاکتی، شمارش رتیکولوسیت و اسمیر خون محیطی است. مصرف بیش از حد و مزمن الکل در جمعیت سالمندان، شایع بوده که می‌تواند با علایم و نشانه‌های افسردگی شدید همراه باشد. سالمندانی که سابقه مصرف بیش از حد الکل دارند می‌بایست به مدت حداقل ۲ هفته، سم‌زدایی شده باشند. در بسیاری موارد، علایم افسردگی با قطع الکل برطرف می‌شود. با توجه به اینکه مصرف همزمان داروی ضد افسردگی و الکل می‌تواند منجر به سمیت کبدی گردد، بیمار در طی درمان افسردگی نبایستی بیش از حد الکل مصرف نماید. [۷و۸]

## خصوصیات فارماکودینامیک

اگرچه برخی از سالمندان ممکن است به یک TCA نسبت به سایر داروهای همان دسته پاسخ‌دهی بیشتری داشته باشد، هیچ‌گونه تفاوت آشکاری در کارآیی درمانی داروهای مختلف TCA تاکنون شناسایی نشده است. [۷] با این حال مطابق با نتایج یک مطالعه، ۹۴٪ از متخصصین روانپزشکی سالمندان، Nortriptyline را به عنوان TCA انتخابی ترجیح داده‌اند. [۹] از این رو، انتخاب داروی ضد افسردگی در سالمندان به طور عمده بر اساس تفاوت در واکنش‌های ناخواسته آن‌ها می‌باشد. [۶] خصوصیات فارماکودینامیکی TCAهای مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است: [۱۰]

**جدول ۱- خصوصیات TCAها در اتصال به ناقلین عصبی و گیرنده‌های مختلف**

| دارو | ناقلین عصبی | | | گیرنده | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | نوراپی نفرین | سروتونین | دوپامین | $H_1$ | $M_1$ | $\alpha_1$ | $5\text{-}HT_1$ | $5\text{-}HT_2$ |
| Amitriptyline | + | ++ | ? | ++ | +++ | +++ | +/− | +/− |
| Clomipramine | ++ | +++ | ? | + | + | ++ | ۰ | + |
| Desipramine | +++ | + | ? | + | + | + | ۰ | −/+ |
| Doxepin | + | + | ۰ | +++ | ++ | +++ | +/− | +/− |
| Imipramine | + | ++ | ? | + | ++ | + | ۰ | +/− |
| Nortriptyline | ++ | + | ? | + | + | + | ۰ | +/− |
| Protriptyline | +++ | + | ? | + | +++ | + | ۰ | + |
| Trimipramine | ۰ | ۰ | ? | +++ | ++ | ++ | ۰ | −/+ |

اثر قابل توجه (+++)، اثر متوسط (++)، اثر ملایم (+)، دارای حداقل اثر (−/+)، بدون هر گونه اثری (۰)، در حال حاضر اطلاعاتی موجود نیست (?)

$H_1$= گیرنده تایپ ۱ هیستامین ۱، $M_1$= گیرنده تایپ ۱ موسکارینی استیل کولین، $\alpha_1$= گیرنده تایپ ۱ آلفا آدرنرژیک، $5\text{-}HT_1$= گیرنده تایپ ۱ سروتونین، $5\text{-}HT_2$= گیرنده تایپ ۲ سروتونین

منبع جدول:

Antidepressants. In: Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*, ۶th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, ۲۰۰۷.

## ساختار شیمیایی

از لحاظ ساختمانی، TCA به دو دسته آمین‌های نوع دوم و سوم تقسیم می‌شوند. آمین‌های نوع سوم شامل داروهای Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin, Imipramine و Trimipramine می‌باشد. در میان تمامی داروهای ضد افسردگی، بیشترین و شدیدترین واکنش‌های ناخواسته مربوط به آمین‌های نوع سوم است. [۷] از این رو، دستورالعمل‌های کنونی استفاده از TCAهای آمین نوع سوم را جهت درمان افسردگی مربوط به سال‌های پایانی زندگی (در سالمندان) توصیه نمی‌نماید. [۹] آمین‌های نوع دوم شامل داروهای Nortriptyline, Desipramine Amoxapine و Protriptyline می‌باشد. واکنش‌های ناخواسته دو داروی Nortriptyline و Desipramine در مقایسه با سایر آمین‌های نوع دوم، کمتر و خفیف‌تر است. [۷]

## آمین‌های نوع دوم

با توجه به اینکه فراوانی و شدت واکنش‌های ناخواسته TCAهای آمین نوع دوم در مقایسه با نوع سوم به مراتب کمتر می‌باشد، استفاده از TCAهای آمین نوع دوم به خصوص Nortriptyline و Desipramine در سالمندان نسبت به آمین نوع سوم ارجحیت دارد. استفاده از Nortriptyline و Desipramine در سالمندان دو مزیت عمده دارد: نخست اینکه، تجربه بالینی و پژوهشی با این دو دارو در مقایسه با سایر TCAها بیشتر است؛ دوم اینکه، اطلاعات پیرامون سطح پلاسمایی درمانی این دو دارو، مشخص و در دسترس می‌باشد که این امر امکان تنظیم دوز دارو برای هر بیمار به طور جداگانه را فراهم می‌نماید. [۷]

Nortriptyline- توسط اغلب پژوهشگران و پزشکان به عنوان داروی TCA طلایی در سالمندان در نظر گرفته می‌شود. این دارو بر روی طیف وسیعی از سندروم‌های افسردگی اواخر زندگی مؤثر است. Nortriptyline تنها TCA با پنجره درمانی مشخص می‌باشد. اندازه‌گیری سطح پلاسمایی پیش شرط استفاده از این دارو در سالمندان است. سطح پلاسمایی بالاتر از ۱۵۰ ng/ml Nortriptyline در مقایسه با ۱۵۰-۵۰ ng/ml با میزان پاسخ‌دهی کمتری همراه می‌باشد. در اغلب سالمندان، محدوده درمانی Nortriptyline، ۲۶۰-۶۰ ng/ml است. [۷] در حالی که این محدوده در یکی از منابع مرتبط، ۱۲۰-۸۰ ng/ml ذکر شده است. [۱۱] جهت دستیابی به این محدوده درمانی، برخی سالمندان نیاز به دوزهایی معادل جوانان دارند. [۱۲] ارتباط میان سطح پلاسمایی و اثرات ضد افسردگی Nortriptyline به صورت U معکوس می‌باشد. به گونه‌ای که در غلظت‌های پائین‌تر و بالاتر از محدوده فوق، کارآیی دارو کاهش می‌یابد. [۱۰] Nortriptyline به خصوص جهت درمان افسردگی در سالمندانی مفید می‌باشد که نسبت به سایر داروهای ضدافسردگی نظیر SSRIها پاسخ‌دهی مناسبی نداشته‌اند. [۱۳]

در ۵۰٪ از سالمندان تحت درمان با Nortriptyline، واکنش‌های ناخواسته در طی فاز حاد درمان کاهش می‌یابد که این امر پیشنهادکننده این موضوع است که بسیاری از شکایات جسمی نسبت داده شده به Nortriptyline در واقع علایم سوماتیک افسردگی در سالمندان می‌باشد. اثرات آرام بخشی و آنتی کولینرژیک Nortriptyline در مقایسه با آمین‌های نوع سوم به مراتب کمتر است. به علاوه، عارضه افت فشار خون این دارو در مقایسه با سایر TCA، ناشایع‌تر و خفیف‌تر می‌باشد. در مجموع، Nortriptyline در سالمندان افسرده به خوبی تحمل می‌گردد. [۷] با این حال مطابق با نتایج یک مطالعه در بیماران بستری، Nortriptyline در ۷٪ سالمندان قابل استفاده نبود و عوارض جانبی منجر به قطع دارو در ۹٪ از سالمندانی گردید که تحت درمان با آن قرار داشتند. [۱۲] دوز آغازین توصیه شده Nortriptyline در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۲۵-۱۰ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۱۵۰-۵۰ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۷و۸]

Desipramine- این دارو در میان TCAها کم‌ترین اثرات آنتی‌کولینرژیکی را دارا می‌باشد. از این رو در بیماران سالمندی که نسبت به این اثرات حساس می‌باشند، بهتر تحمل می‌گردد. اثرات آرام بخشی این دارو محدود می‌باشد. در برخی از سالمندان، Desipramine ممکن است محرک بوده و باعث ایجاد یا تشدید تحریک‌پذیری گردد. ارتباط بین سطح پلاسمایی و اثرات ضد افسردگی Desipramine به صورت سیگموئیدی است. به گونه‌ای که اثرات مفید و درمانی Desipramine تا غلظت ۱۱۵ng/ml افزایش می‌یابد. در حالی که در غلظت‌های بالاتر، اثر درمانی آن ثابت باقی می‌ماند. ۷ دوز آغازین توصیه شده

Desipramine در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۲۵-۱۰ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۱۵۰-۱۰۰ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۷و۸]

Protriptyline- دارای کمترین اثرات آرام بخشی و بیشترین اثرات محرکی در میان TCAها می‌باشد. با این حال، امکان بروز افت فشار خون وضعیتی و سمیت قلبی-عروقی با این دارو وجود دارد. همچنین این دارو دارای اثرات متوسط آنتی‌کولینرژیکی می‌باشد. اگر چه Protriptyline ممکن است در سالمندان مبتلا به آپاتی یا کندی حرکات موتور مفید واقع شود، نیمه عمر حذف بسیار طولانی آن (۱۴۰ ساعت) می‌تواند این رده سنی را در معرض مسمومیت‌های طولانی مدت قرار دهد. با توجه به خطر مسمومیت از یک طرف و محدود بودن تجربه بالینی و پژوهشی با این دارو از سوی دیگر، Protriptyline جهت درمان افسردگی سالمندان چندان توصیه نمی‌گردد. [۷] دوز آغازین Protriptyline در سالمندان، ۱۰-۵ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۵mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۲۰-۱۵ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۱۴]

Amoxapine- اثرات درمانی و عوارض آن مشابه Nortriptyline است. با توجه به اینکه یکی از متابولیت‌های Amoxapine، انتقال نورونی دوپامین را مهار می‌کند، امکان بروز علایم و نشانه‌های خارج هرمی مشابه با آنچه با نورولپتیک‌ها مشاهده می‌شود، وجود دارد. سالمندان به خصوص نسبت به عوارض خارج هرمی این دارو حساس می‌باشند که دلیل آن، کاهش انتقال نورونی دوپامین ناشی از افزایش سن است. دوزهای بالای Amoxapine همچنین با بروز تشنج‌های بزرگ (Grand mal seizures) همراه بوده است. [۷] به طور کلی، ریسک بروز سندروم خارج هرمی (نظیر بی‌قراری حرکتی و دیسکینزی تأخیری) و فراوانی سایر عوارض جانبی (نظیر گالاکتوره) منجر به محدود کردن کاربرد Amoxapine در سالمندان شده است. [۷و۱۰]

## آمین‌های نوع سوم

اگر چه TCAهای آمین نوع سوم بر افسردگی مؤثر می‌باشند، با این حال کاربرد آن‌ها در درمان افسردگی سالمندان با توجه به فراوانی و شدت عوارض جانبی، محدود می‌باشد [۷] و دستورالعمل‌های تخصصی در این زمینه استفاده از TCAهای آمین نوع سوم در درمان افسردگی اواخر زندگی را به طور معمول توصیه نمی‌کند. [۹]

Amitriptyline- اگر چه میزان پاسخ‌دهی درمانی با این دارو در سالمندان بالغ بر ۶۰٪ بوده است، با این حال Amitriptyline دارای اثرات آرام بخشی و آنتی کولینرژیکی قوی در این رده سنی می‌باشد. علی رغم اینکه شروع تجویز با دوزهای پائین و پایش منظم سطح پلاسمایی می‌تواند اثرات آنتی کولینرژیک را کاهش دهد، استفاده از Amitriptyline در درمان افسردگی سالمندان چندان توصیه نمی‌شود. [۷] دوز آغازین توصیه شده Amitriptyline در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۲۵-۱۰ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۱۰۰-۲۵ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۱۵]

Imipramine - داروی موثری در درمان افسردگی سالمندان محسوب می‌شود. اثرات آنتی کولینرژیک و آرام بخشی Imipramine کمتر از Amitriptyline می‌باشد. با این حال، احتمال بروز افت فشار خون وضعیتی با این دارو شایع است. نتایج چهار مطالعه حاکی از کارآیی Imipramine در درمان افسردگی سالمندان بوده است. ارتباط بین سطح پلاسمایی و اثرات ضد افسردگی Imipramine به صورت سیگموئیدی است؛ به گونه‌ای که اثرات مفید و درمانی این دارو تا غلظت ۲۰۰ng/ml افزایش می‌یابد. در حالی که در غلظت‌های بالاتر، اثر درمانی آن ثابت باقی می‌ماند. [۷] دوز آغازین توصیه شده Imipramine در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۲۵-۱۰ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۳۰۰-۱۵۰ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۱۶]

Doxepin - همانند Amitriptyline دارای اثرات آنتی کولینرژیک و آرام بخشی بالایی می‌باشد. البته دوزهای پائین آن عمدتاً توسط سالمندان تحمل می‌گردد. ارتباط میان سطح پلاسمایی و اثرات ضد افسردگی Doxepin به خوبی مشخص نشده است. علاوه بر اثرات آنتی کولینرژیکی، این دارو دارای اثرات بلوکه‌کننده گیرنده H۱ و H۲ هیستامین نیز می‌باشد؛ به گونه‌ای که بیشترین

اثر آنتی‌هیستامینی را در میان داروهای ضد افسردگی حلقوی دارا می‌باشد. با توجه اثرات مهاری بر روی گیرنده H۲، Doxepin در سالمندان افسرده مبتلا به زخم گوارشی یا گاستریت می‌تواند مؤثر واقع شود. [۷] دوز آغازین توصیه شده Doxepin در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۲۵-۱۰ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۷۵-۱۰ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۱۵]

Trimipramine- این طور تصور می‌شد که این دارو در درمان سالمندان مبتلا به افسردگی همراه با احساس هیجان، پرخاشگری، اضطراب، کندی موتور و محرومیت از عاطفه مفید می‌باشد. با این حال، اثرات آرام بخشی و آنتی کولینرژیکی آن مشابه Amitriptyline و Doxepin است. به علاوه همانند Doxepin، دارای اثرات مهاری بر روی گیرنده H۲ هیستامین می‌باشد. با توجه به فقدان مطالعات کافی در زمینه کارآیی و همچنین اثرات آرام‌بخشی و آنتی کولینرژیکی قوی آن، کاربرد Trimipramine در درمان افسردگی سالمندان چندان توصیه نمی‌شود. [۷] دوز آغازین توصیه شده Trimipramine در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴-۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷-۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۲۵-۱۰ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۱۰۰-۲۵ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد. [۱۵]

Clomipramine- دارای اثرات آرام‌بخشی و آنتی‌کولینرژیکی قوی می‌باشد. از این رو در درمان افسردگی اواخر زندگی چندان توصیه نمی‌شود. [۷] جدول ۲، نام تجاری، دوز آغازین، دوز معمول روزانه مخصوص سالمندان و سطح سرمی درمانی تقریبی پیشنهاد شده مربوط به TCAهای موجود در بازار دارویی ایالات متحده را لیست نموده است: [۷و۱۰و۱۱و۱۵]

**جدول ۲- نام تجاری، دوز آغازین، دوز معمول روزانه و سطح سرمی درمانی تقریبی پیشنهاد شده TCAهای موجود در بازار دارویی ایالات متحده در سالمندان**

| دارو | نام تجاری | دوز آغازین (mg) | دوز معمول روزانه (mg) | سطح سرمی (ng/ml) |
|---|---|---|---|---|
| Amitriptyline | Elavil | ۱۰ | ۲۵-۱۰۰ | ۱۰۰-۲۵۰* |
| Nortriptyline | Pamelor, Aventyl | ۱۰ | ۱۰-۵۰ | ۶۰-۲۶۰ (۸۰-۱۲۰) |
| Protriptyline | Vivactil | ۵ | ۵-۲۰ | ۷۵-۲۵۰ |
| Imipramine | Tofranil | ۱۰ | ۲۵-۱۰۰ | ۱۵۰-۳۰۰* |
| Desipramine | Norpramin, Pertofran | ۱۰ | ۲۵-۱۰۰ | ۱۵۰-۳۰۰ |
| Trimipramine | Surmontil | ۱۰ | ۲۵-۱۰۰ | نامشخص |
| Clomipramine | Anafranil | ۱۰ | ۵۰-۱۵۰ | نامشخص |
| Doxepin | Sinequan, Adapin | ۱۰ | ۱۰-۷۵ | ۱۲۰-۲۵۰* |
| Amoxapine | Asendin | ۱۰ | ۲۵-۳۰۰ | نامشخص |

*مجموع غلظت دارو و متابولیت دمتیله آن

منابع جدول:
Dubovsky SL, Buzan R. Geriatric neuropsychopharmacology. In: Coffey CE, Cummings JL (editors). *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 2000: 779-827.
Antidepressants. In: Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. *Manual of clinical psychopharmacology*, 6th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007.
Alexopoulos GS, Lerner DM, Salzman C. Treatment of depression with tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, and psychostimulants. In: Salzman C (editor). *Clinical geriatric psychopharmacology*, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 233-303.
Mood disorders-Treatment. In: Spar JE, La Rue A. Clinical manual of geriatric psychiatry. 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2006.

## خصوصیات فارماکوکینتیک

### جذب

داروهای TCA به کندی ولی به طور کامل جذب می‌شود. اثرات آنتی‌کولینرژیک TCAها باعث کند کردن حرکات معده و روده می‌گردد که این امر منجر به تأخیر در جذب آن‌ها می‌گردد. با این حال، تأخیر در جذب گوارشی از لحاظ بالینی فاقد اهمیت می‌باشد. [۷]

### اتصال به پروتئین‌های پلاسما

داروهای TCA به طور ضعیف به آلبومین پلاسما و به طور قوی به آلفا-۱ اسید گلیکوپروتئین متصل می‌گردد. [۱۷] اگرچه در حدود ۹۵٪ TCA به پروتئین متصل می‌باشد، تنها بخش آزاد و اتصال نیافته آن از لحاظ بیولوژیک، فعال بوده و مسئول اثرات درمانی و واکنش‌های ناخواسته است. با افزایش سن، سطح سرمی آلبومین کاهش می‌یابد؛ در حالی که سطح آلفا-۱ اسید گلیکوپروتئین بدون تغییر باقی مانده و یا اینکه حتی افزایش می‌یابد. اهمیت بالینی این تغییرات در سالمندان نامشخص است. [۷]

### متابولیسم کبدی

متابولیسم کبدی TCAها شامل دو مرحله عمده دمتیلاسیون و هیدروکسیلاسیون می‌باشد. [۱۷] بخش متغیری از آمین‌های نوع سوم ابتدا دمتیله شده و به آمین نوع دوم تبدیل می‌شود. با توجه به اینکه میزان و کارآیی دمتیلاسیون با افزایش سن، کاهش می‌یابد، سطح پلاسمایی آمین نوع سوم دمتیله شده کاهش می‌یابد. از این رو، سطح پلاسمایی آمین نوع سوم دمتیله نشده که در مقایسه با آمین نوع دوم از سمیت بیشتری برخوردار است، در سالمندان افزایش می‌یابد. [۷]

آمین‌های نوع دوم و سوم هر دو تحت هیدروکسیلاسیون آروماتیک قرار می‌گیرد. این مسیر با واسطه سیستم آنزیم کبدی سیتوکروم P۴۵۰ ۲D۶ (۲D۶ CYP) انجام می‌پذیرد. [۷و۸] با افزایش سن، کارآیی سیستم متابولیسمی CYP کاهش می‌یابد. [۱۸] این پدیده سه پیامد را به دنبال خواهد داشت: نخست اینکه، در یک دوز معادل، سطح پلاسمایی TCAهای آمین نوع سوم در سالمندان بالاتر از افراد جوان می‌باشد؛ دوم اینکه، تغییرات وابسته به سن در فعالیت آنزیم CYP کبدی در میان بیماران سالمند، متفاوت بوده که این امر باعث بروز تغییرات و نوسانات گسترده در سطح پلاسمایی TCA از یک بیمار تا بیمار دیگر می‌گردد؛ سوم اینکه، با توجه به کاهش کلیرانس کلیوی مرتبط با سن، نیمه عمر حذف متابولیت‌های TCA افزایش می‌یابد. [۷]

متابولیت‌های هیدروکسیله TCA که از لحاظ بیولوژیک فعال می‌باشد، محلول در آب بوده و کلیرانس آن‌ها وابسته به عملکرد کلیه می‌باشد. علاوه بر اثرات درمانی، متابولیت‌های هیدروکسیله TCA می‌تواند منجر به بروز سمیت قلبی گردد. کاهش کلیرانس کلیوی مرتبط با سن می‌تواند منجر به تجمع این گونه متابولیت‌ها در بدن سالمندان شود. [۷] مسیر هیدروکسیلاسیون Nortriptyline در مقایسه با سایر TCAها بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است. متابولیت هیدروکسیله شده Nortriptyline (۱۰-هیدروکسی Nortriptyline یا ۱۰-OH-NT) در مقایسه با ترکیب مادر با سهولت بیشتری از سد خونی- مغزی عبور می‌نماید. خصوصیات فارماکولوژیک این متابولیت هیدروکسیله شده که ممکن است با درمان سالمندان افسرده مرتبط باشد به شرح زیر است: [۷]

۱- پوتنسی آن در مهار بازجذب نوراپی نفرین در مطالعات حیوانی در مقایسه با ترکیب مادر کمتر از نصف (۵۰٪) است.

۲- حجم توزیع آن کمتر است (۸ lit/kg).

۳- نیمه عمر حذف آن کوتاه‌تر است (۸ ساعت).

۴- کسر آزاد آن بیش از ترکیب مادر می‌باشد.

۵- خصوصیات آنتی‌کولینرژیکی آن کمتر می‌باشد. به گونه‌ای که میزان اتصال آن به گیرنده‌های موسکارینی در حدود یک‌هشتم ترکیب مادر است.

۶- ایزومر Z مربوط به ۱۰-OH-NT (۱۰-OH-NT-Z) باعث برادیکاردی، افت فشار خون و کاهش برون ده قلبی در حیوانات می‌گردد.

با توجه به اینکه بسیاری از آزمایشگاه‌های تشخیص طبی در حال حاضر، متابولیت‌های هیدروکسیله شده Nortriptyline را اندازه‌گیری نمی‌کنند، گرفتن ECG از هر بیمار در حالت پایه و به طور منظم در طی درمان الزامی است. طولانی شدن کمپلکس QRS یا فاصله QTc از جمله علایم مرتبط با سمیت قلبی ناشی از TCAها می‌باشد. [۷]

### حجم توزیع

تأثیرات پیچیده سن بر حجم توزیع و متابولیسم باعث افزایش نیمه عمر حذف TCAها در سالمندان می‌گردد. [۱۸] این تغییرات فارماکوکینتیکی یک‌سؤال مهم از لحاظ بالینی را مطرح می‌نماید: آیا سالمندان در مقایسه با جوانان جهت دستیابی به پاسخ درمانی

ضد افسردگی معادل به سطح پلاسمایی یکسانی از TCAها نیاز دارند؟ اگر چنین امری صحت داشته باشد، سالمندان جهت دستیابی به سطح درمانی، به میزان TCA معادل یا کمتر از دوز بیماران جوان نیاز دارند. به علاوه، در سالمندانی که دوز یکسانی از TCA را دریافت نموده‌اند، سطح پلاسمایی آن به میزان ۲۰ برابر متغیر بوده است. با توجه به اینکه سطح پلاسمایی بالای TCAها در سالمندان عموماً تحمل نمی‌شود، پایش منظم سطح پلاسمایی TCA در این رده سنی اکیداً توصیه می‌گردد. [۷]

## شروع اثر و طول مدت درمان

اثرات ضدافسردگی TCAها در اغلب سالمندان افسرده در طی ۴ هفته پس از شروع درمان آغاز می‌گردد. [۷] روند بهبود علایم افسردگی در سالمندان در مقایسه با جوانان با سرعت کمتری اتفاق می‌افتد [۴] و دستیابی به بهبودی کامل ممکن است ۱۲-۹ هفته به طول انجامد. در حالی که در جوانان بالغ، این زمان حدود ۶ هفته می‌باشد. [۷و۸]

## پایش بیمار در طی درمان

در طی فاز حاد درمان، فشار خون و ضربان قلب سالمندان دریافت‌کننده TCA می‌بایست به طور منظم بررسی گردد. در حالت پایدار، سطح خونی TCA و ECG می‌بایست پایش گردد. در طی درمان با TCA به ویژه چند هفته اول، پایش تمامی بیماران به خصوص سالمندان از لحاظ وجود افکار خودکشی الزامی می‌باشد. به طور کلی، پایش پارامترهای در طی درمان نگهدارنده TCAها توصیه می‌شود: افت فشار خون وضعیتی، ECG، الکترولیت‌ها و کراتینین سرم و آزمون عملکرد کبد هر ۶ ماه یکبار. سطح خونی TCA می‌بایست بعد از هر گونه تغییر دوز یا افزودن دارویی که قابلیت تداخل با آنزیم‌های CYP۴۵۰ متابولیزه‌کننده TCAها را دارد، اندازه‌گیری شود. [۸]

به طور معمول، سطح سرمی TCAها بین ۱۲-۸ ساعت پس از دریافت آخرین دوز دارو توسط بیمار تعیین می‌گردد. این عمل به منظور اجتناب از غلظت‌های پیک کاذبی است که ممکن است به دنبال اندازه‌گیری سطح دارو در نمونه‌ای از بیمار باشد که بلافاصله پس از مصرف TCA از او گرفته شده باشد. به علاوه مطلوب است که سطح سرمی TCA در زمانی تعیین گردد که غلظت دارو در خون به حالت ثابت دست یافته باشد. برای اغلب TCA ها، این زمان بین ۷-۵ روز پس از شروع به تجویز و یا تغییر دوز دارو در نظر گرفته شده است. همان‌طور که پیش از این نیز به آن اشاره شد، مشخص‌ترین محدوده و پنجره درمانی در میان TCA ها مربوط به داروی Nortriptyline است. [۷] متأسفانه در حال حاضر سطح سرمی TCAها در شرایط مورد نیاز و ضروری در بیماران ایرانی به طور معمول تعیین نمی‌گردد که این مسأله مستلزم توجه ویژه و پیگیری است.

## عوارض جانبی

### افت فشار خون وضعیتی

در بیماران سالمند، افت فشار خون وضعیتی (کاهش فشار خون سیستولی یا دیاستولی به میزان به ترتیب بیش از ۲۰ یا ۱۰ میلی‌متر جیوه به دنبال تغییر وضعیت از حالت خوابیده به نشسته یا ایستاده) ناشی از TCAها یک عارضه بالقوه جدی محسوب می‌گردد؛ اگرچه فراوانی و شدت آن در میان TCAهای مختلف، متفاوت است. عارضه افت فشار خون وضعیتی TCAها مشابه داروهای نورولپتیک ناشی از مهار گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک عروق محیطی می‌باشد. با توجه به احتمال زمین خوردن، بروز شکستگی استخوان (نظیر جمجمه، لگن یا سر استخوان ران)، سکته مغزی یا حملات قلبی، افت فشار خون وضعیتی یکی از دلایل قطع داروهای TCA در سالمندان تلقی می‌شود. [۷] نتایج مطالعات اولیه حاکی از این مسأله بود که میزان بروز زمین خوردن و شکستگی مرتبط با مصرف TCAها در مقایسه با SSRIها و سایر داروی ضد افسردگی جدید، بیشتر است. [۱۹و۲۰] در حالی که حداقل یک مطالعه جدیدتر توسط Gagne و همکاران نشان داده است که در میان داروهای ضد افسردگی شامل TCAهای آمین توع دوم و سوم و ضدافسردگی‌های غیرمتعارف، SSRIها با بیشترین میزان شکستگی در سالمندان همراه می‌باشد. [۲۱]

در مقایسه با Imipramine، احتمال بروز افت فشار خون وضعیتی با Nortriptyline به مراتب کمتر می‌باشد. از این رو می‌توان در سالمندانی که عارضه افت فشار خون وضعیتی Imipramine را تحمل نمی‌کنند، از Nortriptyline استفاده نمود. [۱۰] سابقه افت فشار خون وضعیتی و نارسایی قلبی از جمله ریسک فاکتورهای بروز افت فشار خون وضعیتی ناشی از TCAها در سالمندان محسوب می‌شود. [۷] در حدود ۵۰٪ از افراد افسرده مبتلا به نارسایی قلبی به دنبال دریافت Imipramine دچار عارضه افت فشار خون وضعیتی می‌شوند؛ در حالی که این میزان در افراد افسرده که مبتلا به نارسایی قلب نیستند، فقط ۸٪

است. [۲۲] جالب است که میزان بروز افت فشار خون وضعیتی در سالمندان غیر افسرده مبتلا به نارسایی قلبی که Imipramine را جهت درمان آریتمی استفاده می‌نمایند، حدود ۴٪ بوده است. اگر چه افت فشار خون وضعیتی یکی از علل عمده زمین خوردن سالمندان تحت درمان با TCA می‌باشد، سایر عللی که احتمال زمین خوردن سالمندان را افزایش می‌دهد نظیر ناپایداری در راه رفتن، ناتوانی در درک ارتباطات موقعیتی و اختلال در تمرکز می‌بایست مد نظر قرار بگیرد. علاوه بر افت فشار خون وضعیتی، TCAها از طریق اثرات آنتی‌کولینرژیکی خود باعث اختلال در عملکردهای شناختی می‌شوند که این امر نیز خطر زمین خوردن در سالمندان را افزایش می‌دهد. [۷]

با توجه به اینکه عارضه افت فشار خون وضعیتی TCAها وابسته به دوز است، کاهش دوز می‌تواند در تخفیف این عارضه کمک‌کننده باشد. همچنین با توجه به اینکه دهیدراسیون و تجمع خون در اندام‌های تحتانی می‌تواند باعث تشدید عارضه افت فشار خون وضعیتی گردد، توصیه به سالمندان جهت مصرف میزان کافی مایعات و نمک (البته در صورت عدم وجود موارد منع مصرف در این زمینه)، استفاده از جوراب‌های مخصوص و تأکید به آرام برخواستن از بستر و یا تغییر وضعیت آهسته از حالت نشسته به ایستاده می‌تواند در پیشگیری از بروز این عارضه مؤثر واقع شود. در شرایطی که اقدامات فوق بی‌تأثیر بوده و امکان قطع TCA نیز وجود نداشته باشد، استفاده از قرص سدیم کلراید، داروی Midodrine، Triiodothyronine، Ephedrine (به میزان mg ۲۵ در روز) یا Fludrocortisone (به میزان mg ۰/۰۵-۰/۰۲۵ یک یا دو بار در روز) با نظر پزشک معالج سالمند در مواردی می‌تواند در کنترل افت فشار خون وضعیتی مؤثر باشد. [۴و۸و۱۱]

## اثرات آرام بخشی

میزان اثرات آرام بخشی TCAها بسیار متفاوت می‌باشد. در مراحل اولیه درمان ضد افسردگی، اثرات آرام بخشی ناشی از TCAها می‌تواند در تخفیف بی‌خوابی همراه با افسردگی مؤثر واقع شود. با برطرف شدن بی‌خوابی، اثرات آرام بخشی TCAها دیگر چندان مطلوب نخواهد بود. با توجه به افزایش نیمه عمر دفع TCAها در سالمندان، اثرات آرام بخشی می‌تواند منجر به بروز

**جدول ۳- مقایسه شدت برخی از شایع‌ترین واکنش‌های ناخواسته TCA**

| دارو | اثرات آرام بخشی | بی‌خوابی یا تحریک‌پذیری | اثرات آنتی کولینرژیک | افت فشار خون وضعیتی | ناراحتی گوارشی | اختلال جنسی | افزایش وزن |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Desipramine | ++ | + | ++ | +++ | −/+ | + | ++ |
| Nortriptyline | ++ | + | ++ | ++ | −/+ | + | ++ |
| Amitriptyline | ++++ | +/− | ++++ | ++++ | −/+ | ++ | +++ |
| Imipramine | +++ | −/+ | +++ | +++ | −/+ | ++ | ++ |
| Doxepin | ++++ | −/+ | ++++ | ++++ | −/+ | ++ | ++ |
| Clomipramine | +++ | + | +++ | +++ | + | ++ | +++ |

شدت برخی از شایع ترین واکنش های ناخواسته TCA در جدول ۳ با یکدیگر مقایسه شده است:[۴و۸]
اثر قابل توجه (++++)، اثر نسبتا زیاد (+++)، اثر متوسط (++)، اثر ملایم (+)، دارای حداقل اثر (−/+)

منابع جدول:

Finley PR, Lee KC. Mood disorders I: Major depressive disorders. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR (eds) Koda-Kimble and Young's applied therapeutics: The clinical use of drugs. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

Antidepressants. In: Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology, 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007: 141-257.

احساس آویختگی (Hang over) یا خواب آلودگی در روز بعد گردد. [۷] از این رو استفاده از داروهای ضد افسردگی با اثرات آرام بخشی کمتر در سالمندان ترجیح داده می‌شود. [۱۰] در صورت نیاز، یک داروی خواب آور کمکی نظیر Trazadone یا Zolpidem می‌تواند در اوایل درمان و به طور موقت جهت کنترل بی‌خوابی همراه با افسردگی در این رده سنی استفاده گردد. [۷]

## سمیت قلبی

سمیت قلبی به عنوان جدی‌ترین عارضه TCAها در سالمندان مطرح می‌باشد. اثرات شبه کینیدینی TCAها در غلظت‌های پلاسمایی پائین می‌تواند باعث پایدار کردن ریتم‌های غیر طبیعی قلب گردد. با این حال در غلظت‌های بالاتر، این تأثیرات با هدایت طبیعی قلب تداخل می‌نماید. [۷] اختلالات هدایت قلبی جدی شامل بلوک شاخه چپ و راست باندل و یا بلوک جزیی یا کامل گره دهلیزی- بطنی (AV) در غلظت‌های بالا یا سمی TCAها اتفاق می‌افتد. این اختلالات در ECG خود را به صورت طولانی شدن کمپلکس QRS فواصل PR و QT و همچنین مسطح یا معکوس شدن موج T نشان می‌دهد. [۸و۲۲] ریسک بروز عوارض فوق در بیماران مبتلا به اختلالات هدایتی زمینه‌ای، بیشتر می‌باشد. [۷] خطر بروز بلوک AV درجه دو ناشی از TCA در بیماران مبتلا به بلوک شاخه باندل زمینه‌ای بیشتر از بیمارانی است که ECG آن‌ها در ابتدای درمان طبیعی بوده است (به ترتیب ۹٪ در برابر ۰/۷٪).۲۳ از این رو، تجویز TCA در سالمندان مبتلا به بلوک شاخه باندل یا آریتمی‌های بطنی توصیه نمی‌شود. [۷] در سال ۲۰۰۹، FDA هشداری پیرامون Desipramine منتشر کرد مبنی بر اینکه احتمال بروز مرگ در بیماران دریافت‌کننده این دارو با سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی قلبی، بی‌نظمی ریتم یا اختلالات هدایتی قلب بیشتر می‌باشد. [۱۷] همان طور که قبلاً نیز به آن اشاره شد، حتی در سالمندان بدون بیماری قلبی، گرفتن ECG قبل و به طور منظم در طی درمان با TCA اکیداً توصیه می‌گردد. در صورت طولانی شدن فاصله PR یا کمپلکس QRS، درمان با TCA می‌تواند تحت نظارت یک متخصص قلب و عروق ادامه یابد. [۷] TCAها دارای خصوصیات ضد آریتمی تایپ IA می‌باشد. داروهای ضد آریتمی تایپ IA نظیر Quinidine و Disopyramide، مرگ‌ومیر بیماران پس از انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد. [۲۴] با این حال، این مسأله که آیا TCAها مرگ و میر را در بیماران افسرده مبتلا به بیماری ایسکمی قلب افزایش می‌دهد، نامشخص است. [۷]

علاوه بر سمیت قلبی مستقیم، TCAها می‌تواند به طور غیر مستقیم منجر به بروز عوارض قلبی گردد. [۷] به عنوان مثال، مصرف Nortriptyline منجر به افزایش وزن در ۲۰-۱۵٪ سالمندان، افزایش ضربان قلب به طور متوسط به میزان ۱۵ بار در دقیقه و افزایش سطح تری‌گلیسیرید و LDL می‌گردد. البته سطح کلسترول تام چندان تغییر نمی‌یابد. این تغییرات متابولیک می‌تواند خطر بروز بیماری‌های عروقی را افزایش دهد. [۲۵]

## اثرات آنتی‌کولینرژیک

فراوانی و شدت داروهای TCA در ایجاد عوارض آنتی‌کولینرژیک متغیر می‌باشد. داروهای TCA آمین نوع سوم (به خصوص Amitriptyline, Doxepin و Clomipramine) دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک قدرتمندی است. اگرچه اثرات آنتی کولینرژیک Desipramine در مقایسه با سایر TCAها کمتر می‌باشد، با این حال مصرف این دارو در سالمندان ناتوان و ضعیف می‌تواند مشکل‌آفرین باشد. مستقل از داروی TCA، اثرات آنتی‌کولینرژیکی به حساسیت فردی، دوز و همچنین سطح پلاسمایی TCA بستگی دارد. عوارض آنتی‌کولینرژیک به دو گروه اثرات محیطی و اثر بر CNS قابل تقسیم می‌باشد. [۱۱]

اثرات آنتی کولینرژیک محیطی- می‌تواند باعث بروز مشکل برای بیماران و یا کاهش همکاری ایشان با رژیم دارویی تجویز شده گردد. خشکی دهان به عنوان شایع‌ترین عارضه آنتی کولینرژیکی محیطی TCAها مطرح می‌باشد. خشکی دهان می‌تواند منجر به خرابی دندان، التهاب غدد پاروتید، افزایش وزن، سمیت با آب یا عفونت‌های دهانی- دندانی (به دلیل افزایش در مصرف نوشیدنی‌های با قند بالا) گردد. جهت کاهش این عارضه می‌توان از آب نبات یا آدامس‌های بدون قند، محلول‌های جایگزین بزاق دهان یا ژل‌های دهانی استفاده نمود. استفاده از محلول ۱٪ Pilocarpine به صورت دهان شویه هر ۴-۳ ساعت یکبار نیز می‌تواند مؤثر واقع شود. [۱۱و۱۷] دهان شویه از طریق ترکیب کردن ۱ جز قطره چشمی ۴٪ Pilocarpine با سه جز آب قابل تهیه می‌باشد. در موارد شدید همچنین می‌توان از قرص‌های ۵ mg یا ۱۰ Bethanechol به صورت زیر زبانی نیز استفاده نمود. [۱۰]

یبوست که احتمال بروز آن با افزایش سن، افزایش می‌یابد نیز یکی از عوارض شایع TCAها می‌باشد. موارد خفیف یبوست می‌تواند

باعث کاهش همکاری بیمار با رژیم تجویز شده گردد. موارد خفیف یبوست با مصرف ملین‌ها نظیر سبوس گندم، میزان کافی مایعات یا رژیم غذایی پر فیبر قابل کنترل می‌باشد. موارد شدید یبوست می‌تواند منجر به بروز ایلئوس پارالیتیک گردد. در این شرایط می‌بایست دوز داروی TCA کاهش یافته و یا اینکه از TCA با اثرات آنتی کولینرژیکی کمتر استفاده گردد. استفاده مکرر از ملین‌ها به خصوص از نوع محرک (نظیر Bisacodyl) در سالمندان به هیچ عنوان توصیه نمی‌شود. [۱۰و۱۱]

احتباس ادرار یکی دیگر از عوارض آنتی کولینرژیکی محیطی TCAها در سالمندان می‌باشد. در موارد خفیف احتباس ادرار، شروع به ادرار کردن برای بیمار مشکل است. در موارد شدید، احتباس ادرار می‌تواند فرد را مستعد بروز عفونت مثانه کند که این عفونت می‌تواند به سمت کلیه پیش رود. سالمندان مبتلا به هیپرتروفی خوش خیم پروستات به خصوص در معرض چنین عارضه‌ای می‌باشند. پزشک معالج می‌بایست به طور منظم بیمار را از نظر اشکال در شروع دفع ادرار مورد پایش قرار دهد. در صورت وجود چنین مشکلی، آنالیز و کشت ادرار بیمار می‌بایست جهت تشخیص عفونت ادراری احتمالی انجام پذیرد. در صورت شک به احتباس نسبی ادرار، بیمار بایستی تحت کاتاتریزاسیون مثانه قرار بگیرد. استفاده از داروی Bethanechol (۳۰-۱۰ mg سه بار در روز) نیز می‌تواند در برطرف کردن احتباس نسبی ادرار موثر واقع شود. بیماران مبتلا به احتباس کامل ادرار بایستی به سرعت و در اولین فرصت تحت کاتاتریزاسیون قرار بگیرند. [۸]

اثرات گشادکننده مردمک TCAها می‌تواند گلوکوم زاویه بسته زمینه‌ای در سالمندان را تشدید نماید. سالمندان مبتلا به گلوکوم زاویه باز در مقایسه با زاویه بسته، عوارض آنتی کولینرژیکی TCAها بر چشم را بهتر تحمل می‌کنند. احساس خشکی چشم و تاری دید ناشی از مصرف TCAها با استفاده از قطره چشمی ۱٪ Pilocarpine به میزان ۱ قطره هر ۶-۴ ساعت یکبار و یا در موارد ملایم‌تر، تجویز اشک مصنوعی قابل برطرف شدن می‌باشد. [۸و۱۰]

اثرات آنتی کولینرژیک بر CNS- سالمندان با توجه به کاهش در انتقال استیل کولین در مغز مستعد بروز عوارض آنتی کولینرژیکی بر CNS می‌باشند. به علاوه تغییرات مرتبط با سن در متابولیسم داروها می‌تواند باعث افزایش سطح پلاسمایی و به دنبال آن، بروز اثرات آنتی کولینرژیکی طولانی اثر بر CNS گردد. علایم و نشانه‌های مرتبط با اثرات آنتی کولینرژیک بر CNS شامل تحریک‌پذیری، اضطراب، بی‌قراری، گیجی و ناتوانی در موقعیت‌یابی می‌باشد. با تشدید این اثرات، علایم پرخواشگری، پارانوئید و توهم بینایی ممکن است اتفاق بیافتد. در نهایت نیز ممکن است کاهش سطح هوشیاری و کما بروز کند. علایم حاد اثرات آنتی کولینرژیکی بر CNS ممکن است با تحریک‌پذیری مرتبط با سایکوز اشتباه گرفته شود. داروهای نورولپتیک که به طور معمول جهت درمان این اختلالات به کار می‌رود ممکن است شرایط و علایم بیمار را تشدید نماید. در این شرایط پزشک به جای تجویز داروی نورولپتیک می‌بایست مصرف داروی ضد افسردگی را قطع کند. [۷] داروی Physostigmine با دوز ۰/۱ mg به صورت تزریق زیر پوستی یا انفوزیون داخل وریدی جهت برطرف کردن اثرات آنتی کولینرژیکی بر CNS در بیماران جوان مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال با توجه به مکانیسم اثر این دارو، احتمال بروز علایم مرتبط با استیل کولین بیش از حد شامل بلوک قلبی، تشنج، افزایش ترشح بزاق و اسپاسم برونش وجود دارد. با توجه به محدود و قدیمی بودن شواهد مبنی بر استفاده از Physostigmine جهت درمان اثرات آنتی کولینرژیکی TCAها بر CNS در سالمندان، تجویز آن در این رده سنی مطابق با منابع کنونی توصیه نمی‌گردد. [۷و۱۰]

## اختلال در حافظه

برخی از سالمندانی که TCA مصرف می‌نمایند از فراموشی شاکی هستند. با توجه به طبیعی بودن روند کاهش حافظه با افزایش سن، امکان افتراق میان اختلال طبیعی در حافظه اخیر با کاهش حافظه ناشی از اثرات داروها توسط خود بیمار، خانواده و یا پزشک ممکن است دشوار باشد. مطالعات صورت گرفته حاکی از فقدان شواهد کافی مبنی بر بروز اختلال قابل توجه در حافظه یا سایر عملکردهای عصبی- روانی ناشی از مصرف Nortriptyline می‌باشد. با این حال، قطع داروی فوق منجر به احساس بهبودی در حافظه از سوی بیمار شده است. البته آزمون‌های انجام شده هیچ گونه بهبودی در حافظه را تأیید نکردند. [۷] تقریباً ۳۵٪ از بیماران بالای ۴۰ سال مصرف‌کننده Amitriptyline، مشکلات مرتبط با کاهش حافظه را تجربه کرده‌اند؛ در حالی که این میزان در بیماران جوان‌تر (کمتر از ۴۰ سال)، فقط ۲٪ است. به نظر می‌رسد که اختلال حافظه ناشی از Amitriptyline تنها محدود به بیاد آوردن اطلاعات گفتاری اخیر باشد. [۲۶] در صورت ارائه این

اطلاعات، بیمـــاران قادر به بخاطر آوردن آن‌ها بودند. بخشـــی از اختلال در حافظه ناشـــی از TCA به تأثیر این دارو بر مسیرهای کولینرژیک مرتبط با عملکرد حافظه مربوط می‌شود. الگوی اختلال در حافظه القا شده توسط TCA مشابه الگوی مشاهده شده پس از تجویز داروی آنتی موســـکارینی Scopolamine بوده است. گیرنـــده موســـکارینی M۱ موجود در مغز به خصوص نســـبت به روند پیری حســـاس اســـت. با توجه به این فـــرض که اثرات آنتی کولینرژیکی TCAها در بروز اختـــلال در عملکرد حافظه دخیل می‌باشـــد، اســـتفاده از داروهای TCA با اثرات آنتی کولینرژیکی اندک در ســـالمندان افســـرده توصیه می‌شـــود. بیماران مبتلا به اختلالات شـــناختی و همچنین افراد آلزایمری افسرده به خصوص در معرض بروز مشـــکلات حافظه‌ای ناشی از TCAها می‌باشند. بـــا این حال، Barton و همکاران گزارش کردند که از میان ۱۰۰ ســـالمند مراجعه‌کننده به یک کلینیک اختلال حافظه واقع در سان فرانسیســـکو ایالات متحده، ۳ بیمـــار داروی Amitriptyline مصرف می‌کردند کـــه در اصل با توجه به وجود درجاتی از اختلال شـــناختی تأیید شده در ۸۶ نفر از ۱۰۰ سالمند مراجعه‌کننده، تجویز این دارو نامناســـب و ممنوع بوده است. [۲۷] افزایش آهسته دوز و ارزیابی منظم عملکرد حافظه در این بیماران حایز اهمیت اســـت. قطع مصرف TCA منجر به بازگشـــت عملکرد حافظه می‌گردد؛ اگر چه این کار ممکن اســـت به قیمت دوباره ظاهر شـــدن علائم افسردگی تمام شود. [۷]

## افزایش وزن و اختلالات متابولیک

به نظر نمی‌رســـد که داروهـــای TCA منجر بـــه افزایش وزن سالمندان افسرده گردد. درمان موفقیت آمیز افسردگی با دستیابی به وزن قبل از شروع افسردگی در سالمندان همراه بوده است. درمان افســـردگی اواخر زندگی ممکن اســـت با تغییر در روند تغییر گلوکز خون همراه باشد. همچنین Nortriptyline ممکن است باعث وخامت کنترل قند گردد؛ اگرچه بهبود علایم افسردگی دارای اثرات مفید بر روی تنظیم قند خون می‌باشـــد. [۷] همان طور که پیش از این نیز به آن اشاره شد، مصرف Nortriptyline می‌تواند منجر به افزایش وزن، تری گلیسرید و LDL در سالمندان گردد. [۲۵] قائلی و همکاران در یک مطالعه دو سویه کور و تصادفی در بالغین (بین ۶۵-۱۸ ســـال) غیر دیابتی مبتلا به افسردگی نشان دادند که تجویـــز Imipramine به میزان ۲۰۰-۷۵ mg در روز به مدت ۸ هفته با افزایش معنی‌دار در قند خون ناشـــتا در مقایسه با حالت پایه همراه می‌باشد. هر چند این میزان افزایش در محدوده طبیعی قرار داشت. مطابق با این نتایج، نویسندگان پیشنهاد نمودند که در افراد حایز ریسک فاکتورهای دیابت (نظیر چاقی یا سابقه خانوادگی دیابت) در طی دریافت Imipramine، قند خون ناشتا می‌بایست بـــه طور منظم پایش گردد. [۲۸] گروه مطالعاتی فوق در مطالعه دو سویه باز جدیدتری در بیماران افســـرده در محدوده سنی ۷۰-۱۸ سال نشـــان دادند که سطح تری گلیسرید، کلسترول تام و وزن در هفتـــه ۸ دریافت Imipramine با دوز ۲۰۰-۷۵ mg در روز به میزان معنی‌داری بیش از حالت پایه می‌باشد. [۲۹]

## سندروم ترک

قطع یکباره تجویـــز TCAها به خصوص در موارد مصرف مزمن (عمدتـــاً به مدت بیش از ۲ ماه به صورت مـــداوم) یا دوزهای بالا (بیش از ۳۰۰ mg در روز) می‌تواند منجر به بروز بحران برگشـــت کولینرژیک (Cholinergic rebound) گردد. [۴و۱۷] علایم و نشانه‌های مرتبط با این پدیده عموماً شامل تهوع، اسهال، تعریق، ســـردرد، بی‌خوابی، احساس سبکی سر، بی‌قراری و ناپایداری حین ایستادن می‌باشـــد. [۱۰و۱۷] شروع دوباره TCA همراه با تجویز موقت Propantheline bromide (به میزان ۱۵ mg ســـه بار در روز) تا حدود زیادی در مرتفع کردن این علایم می‌تواند مؤثر باشـــد. [۱۰] کاهش تدریجی دوز TCA (به میزان ۲۵-۱۰٪ هر یک تا دو هفته یکبار) به منظور پیشـــگیری از بروز ســـندروم ترک توصیه می‌گردد. [۴]

## تداخلات دارویی

تداخـــلات دارویی TCAها با ســـایر داروها، متعدد بوده و شـــامل مکانیسم‌های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک می‌باشد. تداخلات فارماکوکینتیک به طور عمده مســـیرهای متابولیک نظیر آنزیم‌های CYP۴۵۰ را شـــامل می‌شـــود. داروهای TCA خود سوبسترای آنزیم‌های CYP۴۵۰ بوده و به عنوان مهار کننده‌های قوی آن عمل نمی‌کند. تداخـــلات فارماکودینامیک اغلب، پیچیده‌تر بوده و معمولاً پس از گذشـــت مدت زمانی پـــس از ورود دارو به بازار دارویی قابل شناسایی می‌باشد. با توجه به اینکه داروهای TCA به گیرنده‌های متعددی متصل می‌گردد، تداخلات دارویی دینامیکی متعددی برای آن‌ها مطرح اســـت. [۸] جدول ۴ تداخلات مختلف دارویی TCA ها با سایر داروهایی که عموماً ممکن است توسط سالمندان به طور همزمان مصرف شود را خلاصه کرده است: [۸و۱۵]

| جدول ۴- تداخلات دارویی داروهای TCA | |
|---|---|
| دارو/ دسته دارویی | اثرات تداخل |
| داروهای آنتی‌کولینرژیک | تشدید اثرات آنتی کولینرژیک نظیر احتباس ادرار، یبوست، خشکی دهان، خشکی چشم‌ها، تاری دید |
| Cimetidine, Neuroleptics, SSRIs, Isoniazid, Acetaminophen, Chloramphenicol, Verapamil, Quinidine, Epinephrine, Disulfiram, Methlyphenidate, Methadone | افزایش سطح خونی TCA |
| مصرف همزمان داروهای محرک سمپاتیک | پرفشاری خون |
| داروهای نورولپتیک با پوتنسی پائین، داروهای ضد پرفشاری خون | افزایش احتمال افت فشار خون وضعیتی |
| ضد انعقادهای کومارینی (Warfarin) | افزایش طول مدت خونریزی |
| Guanethidine, Clonidine | کاهش اثرات ضد پرفشاری خون |
| Levodopa | کاهش سطح خونی TCA |
| مهارکننده‌های آنزیم منوآمینواکسیداز (MAOIs) | سمیت CNS، هیپرپیرکسی، سندروم سروتونین (به خصوص با داروهای Clomipramine ,Imipramine و Desipramine) |
| Carbamazepine, Phenytoin, Barbiturates, Rifampin, Doxycycline Phenylbutazone, | کاهش سطح خونی TCA |
| Quinidine, Procainamide | افزایش هدایت قلبی، طولانی شدن QT، پهن شدن کمپلکس QRS |
| ترکیبات آرام‌بخشی و خواب‌آورها (شامل بنزودیازپین‌ها) | دپراسیون CNS |

منابع جدول:

Antidepressants. In: Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology, 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007: 141-257.

Dubovsky SL, Buzan R. Geriatric neuropsychopharmacology. In: Coffey CE, Cummings JL (editors). Textbook of Geriatric Neuropsychiatry, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 2000: 779-827.

### مسمومیت

مسمومیت با داروهای TCA جدی و می‌تواند کشنده باشد. در بیماران سالمند، حتی مصرف یکباره دوز مربوط به چند روز نیز می‌تواند باعث مرگ گردد. میزان عریض شدن کمپلکس QRS (بیش از ۱۰۰ میلی ثانیه) در مقایسه با سطح خونی معیار مناسب‌تری از مسمومیت با TCA بوده و با پیامدهای CNS و قلب و عروقی همبستگی دارد. در صورتی که طول مدت کمپلکس QRS به ۱۵۰ میلی ثانیه برسد، بطن نسبت به ایمپالس‌های الکتریکی بعدی، مقاوم و بی‌پاسخ شده و برخی از ضربان‌های قلب حذف می‌گردد. در ECG، ریتم ۲:۱ یا ۳:۱ مشاهده می‌شود که می‌تواند به سمت بلوک کامل قلبی پیش رود. به علاوه، تأخیر در هدایت می‌تواند با آریتمی‌های reentry همراه باشد که هر یک از این دو در نهایت می‌تواند باعث مرگ بیمار گردد. [۸] اگرچه مسمومیت با TCA بسیاری از ارگان‌های بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، علت مرگ معمولاً، قلب و عروقی است. سایر پیامدهای مرتبط با مسمومیت با TCA شامل کما، تشنج، پرفشاری خون یا افت فشار خون می‌باشد. [۱۰]

### استفاده در جمعیت‌های خاص

با توجه به تأثیر داروهای TCA بر روی سیستم‌های مختلف بدن، استفاده از این دسته دارویی در جمعیت‌های خاصی از بیماران سالمند توصیه نشده و یا اینکه مصرف آن‌ها بایستی با احتیاط صورت پذیرد (جدول ۵). [۸]

## بحث و نتیجه‌گیری

علی رغم معرفی داروهای ضد افسردگی جدیدتر به بازار دارویی در طی چند دهه گذشته، جایگاه تجویز TCAها به دلیل وجود

**جدول ۵- بیمارانی که استفاده از داروهای TCA برای آن‌ها توصیه نشده و یا اینکه احتیاط مصرف وجود دارد**

| وضعیت بالینی | توصیه | دلیل توصیه |
|---|---|---|
| بیماری آلزایمر | اجتناب از مصرف TCA | تشدید اختلالات شناختی ناشی از اثرات آنتی کولینرژیک |
| اختلال در هدایت قلب (بلوک رشته باندل یا تاخیر در هدایت داخل گره‌ای) | اجتناب از مصرف TCA<br>جایگزین کردن TCA با SSRI، Bupropion، Venlafaxine یا Nefazodone | تشدید در اختلال هدایت قلبی |
| نارسایی احتقانی قلب | اجتناب از مصرف TCA | تشدید تغییرات فشار خون وضعیتی و احتمال تشدید اختلال در هدایت قلبی |
| بیماری ایسکمیک قلب | اجتناب از مصرف TCA | افزایش ریسک آریتمی در طی اپی زود ایسکمیک |
| دیابت کنترل نشده | اجتناب از مصرف TCA<br>جایگزین کردن TCA با SSRI، Bupropion یا Venlafaxine | تشدید میزان هیپرگلیسمی |
| گلوکوم زاویه بسته | اجتناب از مصرف TCA<br>جایگزین کردن TCA با SSRI، Bupropion، Trazodone یا Nefazodone | تشدید افزایش فشار داخل کره چشم |
| بیماری کبدی | اجتناب از مصرف TCA به خصوص آمین های نوع سوم جایگزین کردن TCA با SSRI با نیمه عمر کوتاه، Venlafaxine یا Bupropion (در صورت عدم وجود سابقه تشنج) | افزایش سطح خونی (به خصوص آمین های نوع سوم) |
| چاقی | اجتناب از مصرف TCA<br>جایگزین کردن TCA با Bupropion | افزایش وزن به دنبال مصرف طولانی مدت |
| پس از انفارکتوس میوکارد | اجتناب از مصرف TCA | افزایش میزان مرگ |

منبع جدول:
Antidepressants. In: Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology, 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007: 141-257.

داده‌های و مستندات کافی و امکان پایش سطح سرمی آن‌ها در سالمندان هنوز تا حدود زیادی حفظ شده است. با توجه به اینکه فراوانی و شدت واکنش‌های ناخواسته TCAهای آمین نوع دوم در مقایسه با نوع سوم به مراتب کمتر می‌باشد (نظیر اثرات آرام بخشی، افت فشار خون وضعیتی، یبوست، احتباس ادرار)، استفاده از TCAهای آمین نوع دوم به خصوص Nortriptyline در سالمندان نسبت به آمین نوع سوم ارجحیت دارد. سالمندان با توجه به تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با سن در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها نسبت به واکنش‌های ناخواسته TCA حساس‌تر می باشند. از این رو جهت دستیابی به اثرات درمانی مطلوب و به حداقل رساندن میزان بروز عوارض جانبی، سالمندان در مقایسه با جوانان بالغ به طور معمول به دوزهای پائین‌تری از TCAها نیاز دارند. افزایش دوز TCAها در سالمندان می‌بایست به آرامی صورت گرفته (۴-۳ روز یکبار در بیماران بستری و ۷-۵ روز یکبار در بیماران سرپایی) و از قطع یکباره این داروها اجتناب شود. جهت کنترل و تسکین عوارض یبوست، احتباس ادرار و خشکی دهان ناشی از TCAها در سالمندان تحت شرایطی می‌توان از داروهایی نظیر Pilocarpine و Bethanechol استفاده نمود. سمیت قلبی به عنوان جدی‌ترین عارضه TCAها در سالمندان مطرح می‌باشد. پیش از شروع درمان با TCAها در سالمندان، ارزیابی جامع و کامل بیمار از لحاظ پزشکی نظیر بیماری‌های قلبی (به خصوص اختلالات هدایتی)، اختلال در سیستم غدد درون ریز، کمبود ویتامین‌ها، بیماری‌های عروق جمجمه‌ای یا دژنراتیو مغزی، گلوکوم و هیپرتروفی پروستات

ضروری می‌باشد. همچنین در طی درمان با TCA، پایش سالمندان از نظر افت فشار خون وضعیتی، ECG، الکترولیت‌ها و کراتینین سرم و آزمون عملکرد کبد (هر ۶ ماه یکبار) و سطح خونی دارو بعد از هر گونه تغییر دوز یا افزودن داروی مداخله‌کننده الزامی است. در سالمندان مبتلا به آلزایمر، بیماری ایسکمیک قلب، اختلال هدایتی قلب، نارسایی احتقانی قلب و گلوکوم زاویه بسته، تجویز TCAها به دلیل امکان تشدید بیماری زمینه‌ای توصیه نمی‌شود.

## مراجع


1- Meyer C. Depressive disorders were the fourth leading cause of global disease burden in the year 2000. Evid Based Ment Health 2004; 7(4): 123.

2- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. J Affect Disord 2002; 72(3): 227-36.

3- Sadeghirad B, Haghdoost AA, Amin-Esmaeili M, Ananloo ES, Ghaeli P, Rahimi-Movaghar A, et al. Epidemiology of major depressive disorder in iran: a systematic review and meta-analysis. Int J Prev Med 2010; 1(2): 81-91.

4- Finley PR, Lee KC. Mood disorders I: Major depressive disorders. In: Alldredge BK, Corelli RL, Ernst ME, Guglielmo BJ, Jacobson PA, Kradjan WA, Williams BR (eds) Koda-Kimble and Young's applied therapeutics: The clinical use of drugs. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

5- López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. Curr Pharm Des 2009; 15(14): 1563-86.

6- Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. J Clin Psychiatry 2011; 72(1): e04.

7- Alexopoulos GS, Lerner DM, Salzman C. Treatment of depression with tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, and psychostimulants. In: Salzman C (editor). Clinical geriatric psychopharmacology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 233-303.

8- Antidepressants. In: Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology, 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007: 141-257.

9- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Postgrad Med 2001; Spec No Pharmacotherapy:1-86.

10- Antidepressants. In: Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology, 6th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2007.

11- Mood disorders-Treatment. In: Spar JE, La Rue A. Clinical manual of geriatric psychiatry. 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, 2006.

12- Rosen J, Sweet R, Pollock BG, Mulsant BH. Nortriptyline in the hospitalized elderly: tolerance and side effect reduction. Psychopharmacol Bull 1993; 29(2): 327-31.

13- Weintraub D. Nortriptyline in geriatric depression resistant to serotonin reuptake inhibitors: case series. J Geriatr Psychiatry

Neurol 2001; 14(1): 28-32.
14- Protriptyline: Drug information. Available from Topic 9832 Version 83.0 UpToDate. Accessed at July 06, 2014.
15- Dubovsky SL, Buzan R. Geriatric neuropsychopharmacology. In: Coffey CE, Cummings JL (editors). Textbook of Geriatric Neuropsychiatry, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 2000: 779-827.
16- Imipramine: Drug information. Available from Topic 9832 Version 83.0 UpToDate. Accessed at July 06, 2014.
17- Nikvarz N, Khalili H, Sahraei Z, Ghaeli P. Pharmacotherapy of neurologic and psychiatric diseases, 1st ed. Theran: Arjmand Press, 2013 [in Persian].
18- Zubenko GS, Sunderland T. Geriatric neuropsychopharmacology: Why does age matter. In: Coffey CE, Cummings JL (editors). Textbook of Geriatric Neuropsychiatry, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc, 2000: 749-78.
19- Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. Lancet 1998; 351(9112): 1303-7.
20- Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N Engl J Med 1998; 339(13): 875-82.
21- Gagne JJ, Patrick AR, Mogun H, Solomon DH. Antidepressants and fracture risk in older adults: a comparative safety analysis. Clin Pharmacol Ther 2011; 89(6): 880-7.
22- Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. J Clin Psychiatry 1993; 54 Suppl: 16-22.
23- Roose SP, Dalack GW. Treating the depressed patient with cardiovascular problems. J Clin Psychiatry 1992; 53 (Suppl): 25-31.
24- Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longás-Tejero MA, Mahé I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166(7): 719-28.
25- Pollock BG, Perel JM, Paradis CF, Fasiczka AL, Reynolds CF 3rd. Metabolic and physiologic consequences of nortriptyline treatment in the elderly. Psychopharmacol Bull 1994; 30(2): 145-50.
26- Richardson JS, Keegan DL, Bowen RC, Blackshaw SL, Cebrian-Perez S, Dayal N, et al. Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9(1): 35-40.
27- Barton C, Sklenicka J, Sayegh P, Yaffe K. Contraindicated medication use among patients in a memory disorders clinic. Am J Geriatr Pharmacother 2008; 6(3): 147-52.
28- Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, Kamkar MZ, Sadeghi M, Dashti-Khavidaki S. Comparing the effects of 8-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2004; 24(4): 386-8.
29- Shahsavand Ananloo E, Ghaeli P, Kamkar MZ, Sadeghi M. Comparing the effects of fluoxetine and imipramine on total cholesterol, triglyceride, and weight in patients with major depression. Daru 2013; 21(1):4.