

دارو درمانی در پیران

مجله نظام پزشکی

سال نهم، شماره ۲، صفحه ۸۴، ۱۳۶۳

دکتر عباس پوستی

مقدمه :

نوع جواب بیماران بداروها بخش مهمی از مطالعات کلینیکال فارماکولوژی را تشکیل میدهد که در ده سال اخیر بعضی از مکانیسم‌های آن روشن شده است.

بخوبی معلوم شده که تغییر جواب بدارو نه تنها از فردی بفرد دیگر فرق میکند، بلکه در زمانهای مختلف زندگی نیز از نظر شدت و مدت اثر تفاوت دارد. عوامل ارثی و محیطی نیز در این ماجرا اهمیت بسزایی دارند.

در جواب افراد سالمند بداروها عوامل متعددی دخالت میکند. شروع بعضی بیماریها در پیران مثل افسردگی، دماسن، کنفوزیون، حملات ناگهانی، بی اختیاری ادرار، پر کاری تیروئید و انفارکتوس حاد میوکارد ممکن است بصورت بهم و با علاوه غیر اختصاصی تظاهر کند که تشخیص را مشکل سازد و در نتیجه منجر به بروز مسائل اضافی جهت دارو درمانی در این افراد گردد، و گاهی ممکن است واکنش‌های گوناگونی را بوجود آورد. بعلاوه پارامترهای فیزیولوژیک نیز در سالمدان متغیر است که باید در نظر گرفته شود.

شاید متعدد و تجویز چند دارو در سالمدان :
از هر پنج بیمار سالخورده (معمولاً از ۶۵ سال ببالا را پیری بحساب می‌آورند) چهار تن حداقل بیک بیماری مزمن دچار هستند(۷) و این تعجب آور نیست که یک بیمار سالمند ممکن است ۱۲-۳ دارو را بطور همزمان مصرف کند. داروهای قلبی عروقی (دیزیتال، دیورتیکها، داروهای ضد فشار خون)، داروهای پسیکوتروب (مسکن‌ها، خواب آورها، ضد پسیکوزها)، ضد دردها و ملین‌ها مهمترین داروهایی هستند که بطور شایع در افراد مسن مصرف می‌شوند(۱۲).

تجویز داروهای گوناگون توسط پزشکان متعدد و همچنین دریافت دارو از داروخانه‌ها بطور خودسرانه مسئله تداخل داروها را در افراد سالخورده بیشتر مطرح می‌سازد. بطوریکه گزارش‌های در این زمینه شیوع بالائی از تداخل دارویی را نشان میدهد.

نیز نسبت به سن تغییر پیدا میکند. آلبومین سرم کم میشود و این پائین امدن میزان آلبومین موجب افزایش حساسیت پیران نسبت بداروهایی که اتصال پروتئینی دارند شده و در نتیجه مقدار داروی آزاد در خون بالا میرود و منجر به سرعت بروز اعمال فارماکولوژی آن دارو میشود^(۶)، در اینصورت میتواند راکسیونهای نامطلوب داروئی و تداخل مضر آن بیشتر خود نمائی کند. در صورتیکه آلفا- یک - اسید گلیکوپروتئین افزایش میابد، بنابراین اتصال داروهای اسیدی در پیران تعامل باکاشه نشان میدهد. در حالیکه اتصال داروهای قلیائی افزایش میابد. بهر حال کاهش کمی دفع داروها از کلیه واولین عبور متابولیسم آنها از تغییرات متابولیسم کهنتیک داروها در سالخوردگان است.

از نظر انتشار داروها عوامل متعددی با افزایش سن دخالت میکند از جمله کاهش بازده قلبی و افزایش مقاومت عروق محیطی است که مستقل و جدا از بیماریهای عمومی شخص است بنابراین جریان خون مغز، کرونر، کلیه، کبد و عضلات مخطط تحت تاثیر بازده قلب تغییر پیدا میکند. آب کل بدن، حجم پلاسمای مایعات خارج سلولی نیز نسبت به سن کاهش میابد ولی نسبت چربی بدن زیاد میشود.

متabolیسم کبدی:

با بالا رفتن سن، حجم و اندازه کبد کوچک شده و جریان خون آن کم میشود^(۷)، در نتیجه متابولیسم بعضی داروهای تغییر میکند. مثلاً بعلت کاهش کلیرنس متابولیک آموباربیتال در کبد نیمه عمر آن به ۶۳ ساعت میرسد (طبیعی ۴۳-۸ ساعت)^(۶) در حالیکه استیلاسیون ایزوپیازید در افراد پیر و جوان فرقی نمیکند. بنابراین اثرات سن روی متابولیسم داروها در کبد پیچیده و پیشگویی آن مشکل است و بستگی برآه متابولیسم و حتی راه تجویز دارو دارد.

از نظر ترشح مواد برخلاف متابولیسم کبدی، اثر سن روی عملکرد (فونکسیون) کلیه بخوبی در انسان مطالعه شده و باسانی توسط آزمون‌های بالینی قابل اندازه‌گیری است.

کلیرنس کلیوی داروها نسبت به سن تغییر یافته بطوریکه بعد از ۳۰ سالگی جریان خون کلیوی و میزان تصفیه گلمرولی حدود ۱٪ در سال پائین میافتد، باین ترتیب بعد از ۸۰ سالگی میزان تصفیه گلمرولی بحدود ۶۰-۶۰ سانتیمترمکعب در دقیقه میرسد یعنی در حقیقت این میزان در بین سنین ۹۰-۳۰ سالگی حدود ۳۵٪ کاهش میابد^(۱۱). چون توده و حجم کلی اعضاء بدن نسبت به سن کاهش میابد، بنابراین تولید کراتینین آندوزن روزانه پائین میافتد و بدین ترتیب در پیران کلیرنس کراتینین قبل از اینکه میزان سرمی آن بالا رود در سطح وسیعی سقوط پیدا میکند^(۱۲). این اطلاعات بالینی در پیران این نتیجه را میدهد که در موقع تجویز داروهایی که توسط کلیه دفع میشوند (مثل پنی‌سیلین، دیگوکسین) و یا داروهایی که بصورت متابولیت فعال از کلیه ترشح میشوند (دیازیپام، بروکائین آمید) با در نظر گرفتن عملکرد (فونکسیون) کلیه، دزیدر اتساسیون، نارسائی قلب و اندازه‌گیری کلیرنس کراتینین و تعیین میزان پلاسمائی دارو، درمان آنها سالمتر و تأثیر دارو بیشتر باشد^(۱۲).

حساسیت گیرنده‌ها:

اغلب گفته میشود که سالمندان نسبت بائز داروها حساسترند و در یک مطالعه نشان داده شد که در پیران برای دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی با دیازیپام بمقدار کمتری از دارو نیاز است و در مورد اثرات مسکن نیترازیپام نیز این موضوع صادق است ولی در عین حال افراد سالخورده نسبت بائرات قلبی ایزوپرترنول و

برای مثال جذب دارو از عواملی است که گفته میشود زیاد تغییر نمیکند ولی در عین حال گزارش شده است که PH اسید معده نسبت بسن بالا رفته و میتواند حلالیت و جذب بعضی داروهای تغییر دهد.

جریان خون اسپلانکنیک در پیران کاهش میابد که نتیجتاً جذب دارو را بتاخیر میاندازد. همچنین نشان داده شده است که پدیده جذب فعال موادی مثل گالاکتوز با سن تغییر پیدا میکند و یا جذب بعضی داروها مثل دیگوکسین و کلریدیازپوکساید^(۳و۵) در پیران بطور خفیف بتاخیر میافتد. جدول شماره (۱) تغییرات مربوط به جذب، انتشار، انتشار، متابولیسم، ترشح و حساسیت گیرنده‌ها را در پیران نشان میدهد.

جدول شماره ۱ تغییرات فیزیولوژیک مربوط به فارماکولوژی داروها در پیران

اختصاصات فارماکولوژیک تغییرات وابسته به سن با پتانسیل اثر

جدب	کاهش سطح جذب کاهش جریان خون اسپلانکنیک افزایش PH معده تغییر حرکات معدی روده‌ای	انتشار	کاهش آب کل بدن کاهش سرم آلبومین افزایش چربی خون تغییر اتصال پروتئین کاهش حجم کبد	متabolیسم	کاهش جریان خون کبد کاهش فعالیت آنزیمی کبد کاهش جریان خون کلیوی کاهش میزان تصفیه گلمرولی کاهش فونکسیون ترشح لوله‌ای تغییر تعداد گیرنده تغییر تامیل گیرنده تغییر فونکسیون پیامبر ثانوی تغییر جوابهای سلولی	ترشح	حساسیت گیرنده

همترین تغییرات در متابولیسم داروها اتفاق میافتد. مثلاً اولین عبور متابولیسم داروهایی مثل پروپرانولول، لا-بتولول و گزیلوکائین کاهش میابد^(۱۰). بنظر میرسد عامل سن اثر محدودی روی فعالیت آنزیمهای میکروزمال کبد داشته باشد و نشان داده شده است که تغییر متابولیسم داروها در پیران بیشتر مربوط بعوامل محیطی است تا خود سن. اتصال پروتئینی داروها

و همچنین خاطر نشان ساختند که حساسیت نسوج افراد پیر به دیگوکسین نیز تغییر میکند اما لزومی ندارد این تغییرات مربوط به تعداد محلهای باندینگ باشد و در این زمینه مطالعات بیشتری در انسان لازم است.
دیورتیکها:

دلائل عملی تایید میکند که در موقع تجویز دیورتیکها بافراد پیر باید احتیاط کرد. چون بعضی دیورتیکها پتانسیم کلی بدنه را کاهش میدهند در حالیکه در پیران پتانسیم و رودی نیز ممکن است ناکافی باشد. این یافته پیشنهاد میکند که خطر هیپو کالمی در سالمندان بیشتر است که با استعمال تیازیدها این عارضه ممکن است بیشتر شود. بنابراین تجویز دیورتیکهای تیازیدی در پیران آنها را بیشتر در معرض خطر هیپو کالمی و هیپر گلیسمی قرار میدهد و بدین ترتیب افزایش حساسیت آنها نسبت به واکنش نامطلوب داروها بیشتر صدق میکند.

:Warfarin

گزارش های اولیه افزایش جواب به وارفارین را با بالا رفتن سن تائید میکند. نشان داده اند که در پیران نه تنها اثر پائین آورنده پروترمبین خون توسط وارفارین بیشتر میشود، بلکه مقدار احتیاج روزانه بایندارو نیز در افراد مسن کمتر از جوانان است. این یافته براساس آمار تستهای آزمایشگاهی در بیمارستان بذست آمده است. Routledge و همکارانش (۱۴) نیز چنین نتایجی را در مطالعاتشان روی بیماران سرپائی گزارش کردند. البته وزن بیماران نیز با مقدار داروی مورد احتیاج در رابطه است که حتیاً باندازه عامل سن موثر نیست. ناگفته نماند که در این مورد بعثهای زیادی بعمل آمده است و عوامل ارشی و عمل داروهای دیگری را که بیماران در طول درمان دریافت میکنند، دخیل میدانند. بهر حال باید در نظر داشت که داروهای ضد انعقادی باسانی قادر به تداخل عمل داروهای دیگر بوده و عامل سن را نیز میتوان جزء یکی از این عوامل بحساب آورد که در جواب بایندارود خالت میکند.

سیستم اعصاب مرکزی:

پتانسیل تغییرات فارماکو بینامیک داروهای موثر روی دستگاه اعصاب مرکزی در رابطه با سن قابل ملاحظه است بخصوص نسبت به اثر مضاعف مغزی این داروهای حساسیت بیشتر است.

در افراد سالمند نیمه عمر فنوباریتال و داروی ضد افسردگی دی متیل ایمی پرامین افزایش پیدا میکند در حالیکه کلیرنس فنی توئین کاهش میباشد. در مورد بنزو دیازپین ها، میزان دفع و حجم انتشار دارو تغییر میکند. برای مثال کلیرنس پلاسمای دیازپام در رابطه با سن تغییری نمیکند ولی حجم انتشار و نیمه عمر آن در افراد مسن زیاد میشود. بر عکس فارماکو کینتیک لورازپام نسبت به سن تغییر محدودی دارد. این مثلاً میین درجه امکان تغییرات فارماکو کینتیک داروهای در پیران است که باید اثرات آنها در روی دستگاه اعصاب مرکزی ارزیابی شود و هر کدام جداگانه مورد مطالعه قرار گیرد و باید تاکید کرد که در باره اثرات عامل سن روی میزان نفوذ این داروهای بداخل مغز اطلاق زیادی در دست نست.

اختلال های روانی در پیران:

بطور واضح عامل سن روی روان و تعقل شخص اثر میگذارد. عقب ماندگی فکری و زوال عقلی قبل از ۶۰ سالگی نسبتاً شایع نیست. در حالیکه بیماریهای ارگانیک مغزی بعد از ۶۰ سالگی بطور ثابت افزایش میباشد. وفور مراحل کنفوژیون، افسردگی و هیجان همراه با سن زیاد میشود. صرع معمولاً بیماری است که در

پروپرانولول مقاومت بیشتری نشان میدهد که علت ش معلوم نیست. بعضی تغییرات در گیرندهای هورمونی نیز نسبت به سن دیده میشود مثلاً لنفو سیتی های افراد سالخورده در جواب به ایزو پربرنول، آدنوزین مونوفسفات حلقوی کمتری تولید میکند. فارماکو بینامیک:

تغییرات جواب بیک دارو در محل عمل ممکن است نتیجه تغییرات در گیرنده یا وقایع بعد از گیرنده در سلول باشد و در سطح وسیعتر این تغییرات ممکن است در نسوج و اعضاء و بالاخره اختلال در هموساز همراه با پیری باشد.

مکانیسم های آدرنرژیک:

درباره اثر عامل سن روی مکانیسم های آدرنرژیک طالعات زیادای انجام گرفته که بیشتر روی دستگاه قلبی - عروقی تمرکز یافته است. تاثیر سن روی دستگاه سیستم قلبی عروقی بخوبی شناخته شده است. با افزایش سن حداکثر تعداد ضربانات قلب و بازده بطن چپ نسبت به تمرينات بدنی کاهش میباشد ولی بازده قلبی در موقع استراحت تغییری نمیکند (۱۳). در سالمندان جواب قلب و عروق نسبت بداروهای محرك آدرنرژیک نقصان میباشد مثلاً مقدار ایزو پربرنولین مورد نیاز که بتواند ضربان های قلب را ۲۵ ضربه در دقیقه زیاد کند چه در افراد سالخورده معمولی و چه بمتلا به فشار خون زیاد میشود. راجع به جواب مکانیکی عضلات صاف دیگر بدنه در رابطه با سن اطلاعات محدودی در دست است. پیشنهاد شده است که با افزایش سن مکانیسم های بتا آدرنرژیک در این نسوج خراب میشود و تغییرات ساختمانی عضلات صاف را در رابطه با سن بکاهش جواب آدرنورسپورها در این نسوج نسبت میدهد (۱۵). وفور آترواسکلروز و بیماری ایسکمیک قلب در پیران مسئله سیستم قلبی - عروقی در این زمینه را پیچیده تر میکند. قسمتی از این اختلال ها مربوط به تغییرات ساختمانی نسوج و قسمتی معلول عوامل موثر روی گیرندهای بنا است. یک فرضیه جالب در این زمینه کاهش تراکم آدرنورسپورها همراه با سن است. با افزایش طول عمر غلظت پلاسمائی نور آدرنالین بالا میروود که احتمالاً معلول کاهش کلیرنس این ماده از جریان خون و دخالت سن در گیرندهای بتا میباشد (۴). بنظر میرسد که نقصان جواب کاتکولامین ها در افراد مسن، معلول اتفاقات بعد از گیرندها باشد که آزمایش های نیز در این زمینه موجود است.

جواب گیرندهای آلفا:

مطالعه اثرات سن روی نسوج حاوی گیرندهای آلفا محدود است. بتازگی نشان داده اند که جواب به مسد گیرندهای آلفا یک مثل پرازوسین در افراد پیر و جوان فرقی نمیکند. بنابر این چنین نتیجه میشود که حساسیت گیرندهای آلفای عروقی ظاهرآ با سن رابطه ای ندارد (۱۱).

دیگوکسین:

فارماکو کینتیک دیگوکسین در سالمندان بخوبی مطالعه شده است. چون با افزایش سن عملکرد (فونکسین) کلیه نیز روبکاهش میروند در نتیجه میزان دفع کلیوی مساد نیز کم میشود و بهمین دلیل مقدار استعمال دیگوکسین فقط بدلاً تل فارماکو کینتیک کاهش میباشد. Zannade و همکارانش (۱۸) نشان دادند که غلظتی از دیگوکسین که برای مهار کردن ATPase وابسته به سدیم و پتانسیم در گلبولهای قرمز لازم است بطور مشخص در افراد پیر بیشتر از جوانان است. در نسوج دیگر مثل نخاع شوکی نیز گزارش دادند که افزایش قدرت دیگوکسین در مهار ATPase وابسته به سدیم و پتانسیم به سن واپستگی دارد

راجع به مصرف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای:
اطلاعات زیادی در دست نیست. ولی برای نوشتن نسخه این داروها
در سالمندان توصیه‌های شده است از جمله تجویز مقدار کم دارو
در شروع درمان، تقسیم مقدار دارو بدفعات متعدد، افزایش مقدار
دارو با هستگی، دقت زیاد در اختلاف علائم بالینی افسردگی بین
افراد پیر و جوان می‌باشد زیرا امکان بیماریهای عضوی همراه با
دپرسیون و مصرف داروها بطور همزمان در پیران وجود دارد.
بیشترین دقت باید صرف اثرات جانبی این داروها شود. اثرات
زیان اور آنها بصورت کنفووزیون، نقصان فشار خون وضعیتی،
احتباس ادرار در سالمندان بشدت شایعتر و وفور آن با این داروها
بیش است.

دیگر داروهای موثر روی دستگاه اعصاب مرکزی:

الف: داروهای ضد پسیکوز: مجدداً یاد آور میشود که اثرات زیان آور این داروها بخصوص اثرات جانبی خارج هرمی در سالمندان بیشتر است (۱). بسیاری از اثرات جانبی داروهای ضد پسیکوز و ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای مربوط به فعلیت آنتی کولینزیکی این داروها است. بر عکس سیستم سمپاتیک، راجع به دستگاه اعصاب پاراسینپاتیک سالمندان و حساسیت آنها نسبت بعمل ایندرازوها اطلاعات کمی در دسترس است.

ب- با ربیتوراتها: در افراد سالخوردۀ شوند و این موضوع ممکن است خیلی آهسته‌تر متابولیزه شوند و حساسیت آنها را نسبت به این داروها توجیه کند. معدّلک ممکن است این داروها در پیران ایجاد تحریکات متناقض و هذیان کند که مکانیسم آن روش نیست و در استعمال آنها باید دقت شود.

پ- ضد دردهای نارکوتیک: ظاهرًا افراد پیر نسبت باثرات این داروها حساسترند ولی از نظر دلائل فارماکودینامیک روش نیست و شاید مربوط به تغییر غلظت آنکفالین‌ها و مواد وابسته به آنها در سالمندان باشد.

مراحل اولیه زندگی شخص شروع میشود ولی اگر صرع معلول بیماریها و حوادث عروقی مغز باشد در پیران غیرشایع نیست. جنون جوانی کلاسیک نادرآ برای اولین بار در سن پیری ممکن است بروز کند ولی پارافرنسی اتفاق میافتد. با افزایش سن تغییرات زیادی در بیوشیمیائی مغز نیز رخ میدهد که ممکن است جواب درمان بداروها یا اثرات جانبی آنها را عوض کند. میزان نور ادرنالین و مونوآمین اکسیداز مغز افراد سالخورده کمتر از طبیعی است. بعلاوه حساسیت آدنیل سیکلаз این افراد نسبت به تحریک ممکن است کاهش یابد. همچنین کولین استیل ترانسفراز، استیل کولین استراز و تعداد نورونهای کولینزیک سالخورده گان همگی ممکن است تقلیل پیدا کند و این علائم در بیماری Alzheimer's disease واضح است. آزمون های پسیکوموتور، زمان بررسی و اکنش نسبت بعامل محرك بین افراد پير و جوان كاملاً تفاوت دارد. تست های جانشيني خراب ميشود. حرکت وضعیتی افزایش میباشد (۱۶) اين اختلال ها تفسیر يافته ها را در پیران مشکل تر ميسازد.

در یک دسته مطالعات نشان داده شد که با افزایش سن دپرسیون سیستم اعصاب مرکزی با داروهای دیازپام و کلردازپو کساید شایعتر است که در این مورد امکان تغییرات فارماکوکینتیک ایندرازوها را نمیتوان رد کرد. *castleden* و همکارانش (۲) اثرات یک مقدار واحد ۱۰ میلیگرم از نیترازیام را با همان مقدار پلاسبو در جوانان سالم و افراد سالمند مقایسه کردند و نشان دادند که در گروه سالمدان اشتباهات فونکسیون پسیکوموتور بطور مشخص بیشتر است.

ولی غلظت پلاسمائی و نیمه عمر دارو در هر دو گروه یکسان است. در یک تحقیق دیگر نشان داده شد که بعد از تزریق و ریدی دیازپام بعنوان داروی ماقبل بیوهوشی، افراد مسن نسبت باثارات دپرسیو دارو حساس‌تر از جوانان میباشند. همچنین Tenzazepam و نیتر از پام روی حرکات وضعیتی، زمان انتخاب واکنش و میزان تسکینی در پیران اثر بیشتری نشان مدهند.

جدول شماره ۲: تغییرات وابسته به سن در فارماکولوژی داروها

دارو آمنوگلیکوزیدها (زنتامایسین، استرپتومیسین)	افزایش نیمه عمر سفالوتین پنی سلین ها تراسیکلین ها ایزونیازید هپارین	یافته های فارماکوکینتیک دیگر یافته ها
-	-	افزایش نیمه عمر
-	-	افزایش نیمه عمر
-	-	افزایش نیمه عمر
-	-	افزایش نیمه عمر
افزایش وفور سمیت کبدی	-	نیمه عمر تغییر نمیکند
افزایش وفور خونریزی در خانه های مسن (نارسائی قلب)	-	-
پروپرانولول	پس از تجویز ۴ میلیگرم میزان پلاسمائی دارو برای ساعت بالا میروند	کاهش جواب ضربان های قلب بامیزان مشابه آزاددارو قلبا بعد از تمرین بدنش، شیوع بیشتر واکنش های نامطلوب
سایمتیدین	کاهش اولین عور کبدی، کاهش کلیرنس متاپولیک در افراد معتاد به دخانیات کاهش کلیرنس پلاسمائی شیوع بیشتر کنفوژیون مانتال	بامیزان خونی بالا کاهش اتصال پلاسمائی افزایش حجم انتشار افزایش کلیرنس پلاسما
تولبوتامید	بامیزان خونی بالا کاهش اتصال پلاسمائی افزایش حجم انتشار افزایش کلیرنس پلاسما	آهسته و کندشدان جواب بدارو در انفузیون وریدی

نتیجه:

مطالعات فارماکوکینتیک داروها در انسان بعلت آسانی تکنیک از مهمترین وسائلی است که در فارماکولوژی انجام می‌ذیر است. بر عکس مطالعات فارماکوذینامیک مشکلتر است زیرا باید مقادیر موثر دارو در انسان تجویز شود تا اثرات فارماکوذینامی دارو روش شود که ممکن است موجب افزایش با کاهش اثر شود. بهر حال قضاوت و پیشگوئی درباره اعمال داروها در سالمندان مشکل است و احتیاج به مطالعات کلینیکال فارماکولوژی وسیعتری دارد ولی تا حدی که تجربیات و مطالعات این داروها در افراد پسر بوقوع پیوسته است در این مقاله باختصار بیان شده است.

REFERENCES:

- 1- Blumenthal, MD; et al.: Amer. J. Psychiat. 137: 203-6, 1980.
- 2- Castleden, C M., et al.: Brit. Med. J. 1:10-12, 1977.
- 3- Cusack, B., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 25:772-6, 1979.
- 4- Esler, M., et al.: Clin. Sci. 60:217-9, 1981.
- 5- Ghader, R I., et al.: J. Clin. Pharmacol. 17:709-18, 1977.
- 6- Irvine, R D., et al.: Brit. J. Clin. Pharmacol. 1:41-3, 1974.
- 7- Kovar, M.: Public Health Rep. 92:19, 1977.
- 8- Lely, A H., et al.: Brit. Med. J. 1:737-40, 1970.
- 9- McGarry, K., et al.: Brit. Heart J. 45:620, 1981.
- 10- Nation, R I., et al.: Brit. J. Clin. Pharmacol. 4:439-44, 1977.
- 11- O'Malley, K., Kelly, J G: Recent Advances in Clinical Pharmacology. Edited by Tuner, P and Shand, D G; 1983. Churchill Livingston Co. London. pp 45-56.
- 12- Ouslander, J G.: Ann. Inter. Med. 95:711-22, 1981.
- 13- Port, S., et al.: New. Engl. J. Med. 303:1133-37, 1980.
- 14- Routledge, P A., et al.: Europ. J. Clin. Pharmacol. 15:319-22, 1979.
- 15- Scott, P J W., et al.: Brit. J. Clin. Pharmacol. 13:237-39, 1982.
- 16- Swift, C G., et al.: Brit. J. Clin. Pharmacol. 11:413-14, 1981.
- 17- Vesta, R E., et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 26:8-15, 1979.
- 18- Zannad, F., et al.: Pediat. Pharmacol. 1:221-29, 1981.

ت- داروهای بیهوش گننده: معمولاً افراد پیر بمقادیر کمتری از داروی بیهوش گننده نیاز دارند که بیشتر بر مبنای فارماکوکینتیک آنها است. بعلاوه عقیده دارند که اثرات تضعیفی این داروها در سالمندان بیشتر است که یک توجیه برای افزایش حساسیت آنها نسبت باین داروها مبیاشد و جون تعداد داروهای مورد مطالعه در افراد سالخورده زیاد و از حوصله این مقاله خارج است لذا یافته‌های فارماکوکینتیک، فارماکوکینتیک و بالینی بعضی از داروهای همدم دیگر در جدول (شماره ۲) آمده است که توجه خوانندگان محترم را بآن جلب مینماید.

مکانیسم‌های هموستاتیک:

هموستازی بدن مانند یک ارگانیسم احتیاج به نگهداری یک محیط داخلی ثابت دارد و کنترل این سیستم با فونکسیونهای بیوشیمیائی و فیزیولوژیکی مثل الکتروولیت‌ها، تعادل مایعات، فشار خون، حرارت، اشتها، تشنگی و واکنشهای نسبت به استرس‌های گوناگون ارتباط پیدا می‌کند. واضح است که در این میان مغز نقش مهمی دارد. مدارک قابل ملاحظه‌ای وجود دارد که نشان میدهد که پیشرفت سن در مکانیسم‌های هموستاتیک کمتر موثر است. از طرفی میدانیم که فعالیت رفلکس‌های با رورسپتور در نگهداری هموستازی قلب و عروق اهمیت زیاد دارد و نشان داده‌اند که با افزایش فشار خون فعالیت این رفلکس‌ها تخفیف پیدا می‌کند. ولی موضوع مهمتر آنست که فونکسیون این رفلکس‌ها با افزایش سن نیز کاهش می‌باید. جواب ضربان‌های قلب بداروی پائین‌آورنده فشار خون، نیتروپروپوساید، در بیماران فشارخونی پیر و جوان مورد ارزیابی قرار گرفت و معلوم شد که افزایش تعداد ضربان‌ها در افراد مسن تنها نصف افراد جوان است(۹) و کاهش در جواب رفلکس با رورسپتور موافق این تجربه است که افراد سالمند بخصوص نسبت به تخلیه مایعات بدن و کاهش فشار خون وضعیتی حاصل از بعضی داروهای پائین‌آورنده فشار خون حساسترند و همچنین افزایش ضربان‌های قلب در حال ایستاده با افزایش سن تقلیل می‌باید.