

محاسبه میزان مصرف داروها در سالمندان با استفاده از فرمول Cockeroff-Gault

علی دلشاد^۱ - دکتر هادی سالاری^۲ - دکتر حمیدرضا هاشمیان^۳

چکیده

گذار جمعیتی (Population Transition) و پیر شدن جمعیت در سطح دنیا یکی از چالش‌های مهم کشورهای در قرن بیست و یکم است. بروز بیماری‌های متعدد در سالمندان باعث می‌گردد که این افراد نسبت به بالغین جوان و میانسال داروی بیشتری مصرف کنند و در نتیجه دچار عوارض دارویی بیشتری شوند. تغییرات فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در دوران سالمندی، کاهش بازده قلب، کبد، کلیه‌ها، تغییرات هموستاتیک در سالمندان، تداخلات دارویی و استفاده از داروهای OTC (Over the Counter) نیز باعث افزایش عوارض داروها در سالمندان می‌گردد. از آنجا که میزان مصرف دارو در سالمندان با دیگر افراد تفاوت دارد، فرمول Cockeroff-Gault روش مناسبی برای محاسبه مقدار و فاصله تجویز دارو در سالمندان است. بر اساس این فرمول باید ابتدا وزن ایده‌آل بدن (IBW) را با توجه به قد برای زن و مرد محاسبه کرد؛ سپس کلیرانس کراتینین سالمند نیز با توجه به سن، وزن ایده‌آل بدن و غلظت کراتینین سرم و بر اساس فرمول خاص آن تعیین شود. بعد از آن با توجه به خط رگرسیون هر دارو و با استفاده از نمودار خطوط رگرسیون و مقدار کلیرانس کراتینین تعیین شده، Dose Fraction (DF) تعیین می‌شود. مقدار مصرف دارو در سالمندان از حاصل ضرب DF در میزان مصرفی دارو در حالت عادی به دست می‌آید. فاصله تجویز دارو (Interval Dose) نیز از تقسیم فاصله مصرف دارو در حالت عادی بر DF تعیین می‌شود. این فرمول روش مناسبی جهت تجویز دارو در سالمندان است. فرمول‌ها، جداول و نمودارهای مورد استفاده با ذکر مثال در متن مقاله ارائه شده است.

کلید واژه‌ها: دارو درمانی؛ سالمندان؛ فرمول Cockeroff - Gault

افق دانش؛ مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی گناباد (دوره ۱۰؛ شماره ۴؛ سال ۱۳۸۳)

^۱ نویسنده مسؤول؛ عضو هیأت علمی گروه آموزشی بهداشت، دانشکده علوم پزشکی گناباد

آدرس: گناباد - حاشیه جاده آسیایی - دانشکده علوم پزشکی گناباد

تلفن: ۰۵۳۵-۷۲۲۳۰۲۸ - دورنگار: ۰۵۳۵-۷۲۲۳۸۱۴ پست الکترونیکی: ali_delshad2000@yahoo.com

^۲ استادیار پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گلستان

^۳ متخصص پاتولوژی (بیمارستان ۲۲ بهمن)

مقدمه

به دلیل مشکلات متعدد ناشی از فرآیند پیرشدن، سالمندان بزرگترین گروه مصرف‌کنندگان دارو محسوب می‌شوند. از طرفی عوارض جانبی داروها نیز در سالمندان پدیده‌ای خطرناک و ناخواسته است. مشکلات دارو درمانی در سالمندان بسیار متعدد است و از طرق پیچیده‌ای تظاهر پیدا می‌کنند. علل آن و چگونگی برخورد با آن به تفصیل در منابع علمی شرح داده شده ولی مهمترین علل آن به عوامل زیر مربوط است:

۱- بیمار ۲- پزشک ۳- داروها

۱- بیمار

مشکلاتی که بیمار باعث ایجاد آن می‌شود، شامل موارد زیر است:

▪ بیماریهای متعدد در بزرگسالان باعث می‌گردد که این افراد نسبت به جوانان تعداد اقلام دارویی بیشتری مصرف کنند و در نتیجه دچار عوارض دارویی بیشتر و مشکلات ناشی از تداخلات دارویی گردند.

▪ شکست دارو درمانی ناشی از اشتباه در مصرف رژیم دارویی با افزایش سن افزایش می‌یابد. این مسأله ناشی از سردرگمی بیمار در چگونگی استفاده از دارو به علت تعداد زیاد داروها، کم‌شدن حافظه، کم‌شدن قدرت بینایی و جسمی و حتی گاه به عمد می‌باشد. ضعف در بسته‌بندی داروها مشکلات بالارا از آنچه هست پیچیده‌تر می‌کند؛ ولی مهمترین علت ضعف در پذیرش استفاده بهینه دارو، ناشی از عدم درک درست بیمار و خانواده او از کاری است که باید انجام دهند.

▪ در سالمندان بندرت می‌توان افرادی را یافت که از نظر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو مشکلی نداشته باشند.

▪ کاهش بازده قلب، کبد، کلیه‌ها و تغییرات هموستاتیک در سالمندان باعث تجمع دارو در بدن و در نتیجه افزایش عوارض دارویی در سالمندان می‌گردد.

▪ در افراد کهنسال نتیجه درمان بیشتر تحت تأثیر عواملی مانند استفاده از داروهای قدیمی و قرض گرفته شده از اطرافیان و خود درمانی و استفاده از داروهای بدون نسخه و

Over the Counter (OTC) قرار می‌گیرد.

۲- پزشک:

▪ اساسی‌ترین مشکل ناشی از عوارض دارویی که توسط پزشکان ایجاد می‌گردد، تجویز دوز نامناسب به علت عدم آموزش کافی گروه پزشکی در مورد تفاوت بین دارو درمانی سالخورده‌گان و بالغین جوان می‌باشد که این امر باعث در نظر نگرفتن شرایط خاص آنها در تجویز دارو می‌شود. قسمتی از این بی‌توجهی ناشی از مواردی است که توسط پزشک مورد توجه واقع نمی‌شود ولی قسمت دیگری از آن ناشی از بی‌توجهی عمدی پزشک است که با وجود آگاهی متأسفانه آن را به کار نمی‌گیرد؛ در حالی که مسؤولیت نسخه‌نویسی همیشه بر عهده پزشک می‌باشد؛ در نتیجه پزشک باید حتماً نسبت به کفایت آگاهی و علم خود مطمئن باشد.

▪ با توجه به تعدد بیماری در سالمندان تصمیم‌گیری در مورد اولویت درمان یک بیماری و درمان نکردن موقت یک بیماری دیگر بسیار سخت است و اولویت درمان باید به دقت تنظیم گردد. حتی در بعضی از شرایط اصلاً نیاز به استفاده از دارو نمی‌باشد.

باید در نظر گرفت که تعدد بیماری باعث تعدد نسخه می‌گردد و گاه دارویی برای رفع عوارض ایجادشده داروهای دیگر تجویز می‌شود؛ به همین دلیل مشکلات استفاده از دارو افزایش می‌یابد؛ بنابراین اساسی‌ترین راه حل، هر چه ساده‌تر کردن روشهای درمان و نحوه تجویز دارو می‌باشد.

۳- داروها

▪ مهمترین مشکلات ناشی از داروها به علت ماهیت خود دارو است که در سالمندان عوارض دارویی افزایش می‌یابد؛ مانند: تغییرات کینتیک دارو، تغییرات در دینامیک دارو، تداخلات داروها (با داروهایی که بیشتر استفاده می‌گردند، تداخلات بیشتری دیده می‌شود)، اثرات فیزیولوژیک سالخوردگی بر بیماریها.

▪ به علت عدم اطمینانی که در تجویز دارو برای سالمندان

جدول ۱- برخی تغییرات مرتبط با افزایش سن که بر روی فارماکوکینتیک داروها تأثیر می‌گذارند.

Variable	Young adults (20-40 years)	Geriatric adults (60-80 years)
Body Water (percentage of body weight)	61	53
Lean Body Mass (percentage of body weight)	19	12
Serum Albumin (g/dl)	4.7	3.8
Body Fat (percentage of body weight)	26-33 (women) 18-20 (men)	34-45 (women) 36-38 (men)

برخی از سالمندان معتقدند که در رژیم‌های روزه‌داری (ماه رمضان) داروها اثر خود را از دست می‌دهند! این اظهار نظر تا حدودی درست است و علت آن است که از یک طرف آلبومین سرم خون در فرد سالمند به طور طبیعی کاهش می‌یابد و از طرف دیگر بعد از ۲۴-۷۲ ساعت روزه‌داری سرعت دفع داروهایی که به آلبومین متصل می‌شوند، مانند دیازپام، فنی‌توئین و وارفرین تسریع می‌گردد. در واقع جداسدن دارو از آلبومین که توسط اسیدهای چرب صورت می‌گیرد، سبب می‌شود داروهایی که قبلاً به آلبومین چسبیده بودند و در فرایند سوخت و ساز و دفع کلیوی قرار نگرفته بودند از نظر جذب تحت تأثیر این دو فرایند قرار بگیرند.

وقتی تأکید می‌شود که میزان مصرف داروهایی مانند دیگوکسین در یک بیمار سالمند دچار نارسایی احتقانی قلب (CHF) حتماً باید کم شود، در واقع به دلیل همین کاهش حجم توزیع ظاهری آن دارو در بدن است.

۳- سوخت و ساز: در سالمندان برخی از داروها در فرایند سوخت و ساز آهسته‌تر به مصرف می‌رسند. این امر می‌تواند ناشی از کاهش جریان خون کبدی باشد؛ همچنین با افزایش سن، توانایی کبد در بهبود بخشیدن به صدمات ناشی از مصرف الکل یا بیماری هیپاتیت کاهش می‌یابد. در این افراد بیشترین تغییرات در سوخت و ساز داروهایی صورت می‌گیرد که توسط سیستم اکسیداز با اعمال مختلف میکروزومی در فرایند سوخت و ساز وارد می‌شوند؛ بنابراین در یک فرد سالمند، آن دسته از داروهایی که در کبد توسط واکنش‌های کونژوگاسیون در فرایند سوخت و ساز به کار گرفته می‌شوند، نسبت به یک فرد جوان تغییر زیادی نمی‌کنند. آلپروزلام، باربیتورات‌ها، کلردیازپوکساید،

وجود دارد، بهتر است از تجویز داروهای جدید تا زمانی که اثرات و عوارض جانبی آنها بخوبی شناخته نشده‌اند، پرهیز کرد.

تجویز منطقی دارو در سالمندان نیازمند درک صحیح از فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک داروها و چگونگی تظاهر آن در این گروه سنی می‌باشد. هر دوی این موارد بر هم نیز اثر می‌گذارند. فارماکودینامی دارو که به مقدار داروی لازم در محل اثر آن بستگی دارد، در سالمندان تحت تأثیر تغییرات فارماکوکینتیک نیز قرار می‌گیرد؛ پس در نظر گرفتن شرایط فیزیولوژیک و بیماری برای دستیابی دارو به محل اثر بسیار مهم می‌باشد. تغییرات حساسیت و تراکم رسپتورها و تغییرات فیزیولوژیک در هموستاز بدن بیشترین نقش را در تأثیرگذاری بر فارماکودینامیک دارو در این سنین دارند. باید در نظر داشت که عامل سن، به خودی خود نمی‌تواند تنها عامل مشکل‌زا باشد؛ بلکه افزایش تعداد بیماریها بر مشکلات درمانی می‌افزاید. افزایش پاتولوژی در سالمندان باعث افزایش نیاز به تعداد بیشتری نسخه می‌گردد؛ بنابراین در طی مشکلات بالا پیچیدگی درمان در این افراد بیشتر می‌شود و تأثیر تغییرات ناشی از فارماکوکینتیک و حساسیت به دارو مسلماً در مورد داروهایی که دارای ایندکس ایمنی کمتری (مثل گلیکوزیدها و داروهای ضد صرع) هستند، بیشتر می‌باشد (۱).

تغییرات فارماکوکینتیک داروها

۱- جذب: با افزایش سن، تغییرات مهمی از نظر جذب داروها در بدن ایجاد نمی‌شود اما تغییرات ناشی از عادات تغذیه‌ای، مصرف بیشتر ملین‌ها یا آنتی‌اسیدها و تغییرات پدیدآمده در تخلیه معده که معمولاً در سالمندان کندتر است، ممکن است بر سرعت جذب برخی از داروها تأثیر بگذارد.

۲- توزیع: در سالمندان توده بدون چربی بدن کاهش می‌یابد و بر میزان درصد چربی نسبت به کل بدن افزوده می‌شود؛ همچنین درصد نسبی آب بدن تقلیل می‌یابد. آلبومین سرم خون هم که به بسیاری از داروها بخصوص اسیدهای ضعیف متصل می‌شود، کاهش می‌یابد؛ در نتیجه نسبت داروی متصل شده به داروی آزاد تغییر قابل توجهی پیدا می‌کند (جدول ۱).

آبی بدن به طور کامل به حالت عادی باز می‌گردد. ریه‌ها دومین اندام دفعی بدن محسوب می‌شوند. در سالمندان ظرفیت تنفسی کاهش و احتمال وقوع بیماری فعال ریوی افزایش می‌یابد؛ بنابراین بهتر است در این گروه سنی در صورت نیاز به بیهوشی، به جای استفاده از هوشبرهای استنشاقی، از داروهای تزریقی شود (۳).

اکنون با توضیحات فوق برای جلوگیری از تجویز دوزهای نامناسب دارو در سالمندان و جلوگیری از تجمع داروها در بدن و در نتیجه پیشگیری از عوارض دارویی در این گروه سنی استفاده از فرمول Cockcroft-Gault پیشنهاد می‌گردد.

براساس این فرمول باید به شیوه زیر عمل نمود:

الف- محاسبه کلیرانس کراتینین (ml/min):

وزن ایده‌آل بدن (کیلوگرم) × (سن - ۱۴۰)

۷۲ × Serum Creatinine Concentration (mg/dl)

ب- تعیین وزن ایده‌آل بدن (IBW):

برای مردان: (۱۵۰ - قد) kg + ۵۰/۹ = (وزن ایده‌آل بدن) IBW

برای زنان: (۱۵۰ - قد) kg + ۴۵/۹ = (وزن ایده‌آل بدن) IBW

ج- استفاده از جداولی که در آنها میزان تجویز معمولی دارو ذکر شده است.

د- استفاده از جداول خطوط رگرسیون داروها و روش پیشنهادی برای تغییر در تجویز دارو

در جدول ۲ به عنوان نمونه برای چند دارو دوز معمولی و فاصله تجویز دارو در حالت عادی همچنین نوع خط رگرسیون مورد استفاده و روش پیشنهادی برای کاهش دوز یا افزایش فاصله تجویز دارو ارائه شده است.

جدول ۲- مقدار و فاصله مصرف معمولی، روش پیشنهادی و نوع خط رگرسیون

خط رگرسیون	روش پیشنهادی	دوز معمولی	نام دارو
D	C	7.5 mg/kg q12 h	Amikacin
D	C	1.5 mg/kg q8h	Gentamycin
D	C	7.5 mg/kg q12 h	Kanamycin
B	I	100 mg/kg q 6h	Disopyramide
C	I	100 mg/kg q 6h	Procainamide
A	I	100 mg/kg q 1h	Amantadine
A	I	1g q1h	Vancomycin
E	D	0.125-0.250mg q2h	Digoxin

دیازپام، فلورازپام، ایمپرامین، نورتریپتیلین، پروپرانولول، کینیدین و تئوفیلین برخی از داروهایی هستند که سوخت و ساز آنها در سالمندان آهسته‌تر صورت می‌گیرد.

از داروهایی که سوخت و ساز آنها در افراد سالمند تغییر زیادی نمی‌کند می‌توان به ایزونیازید، لیدوکائین، لورازپام، نیترازپام، اکسازپام، پرازوسین و وارفارین اشاره نمود؛ بنابراین در مورد بیمار سالمندی که اخیراً به بیماری کبدی مبتلا بوده است، حتی اگر ظاهراً بهبودی حاصل شده باشد، باید میزان داروهایی که عمدتاً توسط کبد پاکسازی می‌شوند، با دقت تعیین شود. از آنجا که بیماریهایی مانند نارسایی احتقانی قلب (CHF) بر عملکرد کبد اثر می‌گذارند و در سالمندان بسیار شایع هستند، این موضوع از اهمیت چشمگیری برخوردار است. نارسایی احتقانی قلب می‌تواند توانایی کبد را در فرایند سوخت‌وساز داروها تا حد بسیار بالایی تغییر و جریان خون کبدی را کاهش دهد (۲).

۴- دفع: دستگاه اصلی بدن که در فرایند پاکسازی داروها دخالت دارد، کلیه‌ها هستند. آزمون پاکسازی کراتینین[§] نشان می‌دهد که با افزایش سن، توان کلیه‌ها کم می‌شود و پاکسازی کراتینین (میلی‌لیتر در دقیقه) و تولید آن (میلیگرم در ۲۴ ساعت) کاهش می‌یابد اما غلظت کراتینین سرم (میلیگرم در دسی‌لیتر) تقریباً بدون تغییر باقی می‌ماند. در واقع توان کاهش کلیه‌ها در پاکسازی کراتینین موجب افزایش کراتینین باقیمانده در سرم خون نمی‌شود؛ زیرا با کاهش توده عضلانی در سالمندان تولید کراتینین نیز کم می‌شود.

در نهایت نتیجه عملی این تغییرات طولانی شدن نیمه عمر بسیاری از داروهاست که در صورت عدم کاهش میزان مصرف تجویزی، احتمال تجمع دارو در مقادیر سمی در بدن افزایش می‌یابد. در ابتدای بحث اشاره شد که تغییرات عادات تغذیه‌ای شاخصهای فارماکوکینتیک را تغییر می‌دهند؛ بنابراین برای مثال اگر بیماری شدت دچار بی‌آبی شده باشد (مثلاً در بیماری سکتة مغزی یا اختلالات حرکتی)، میزان پاکسازی کراتینین توسط کلیه‌ها با کاهش چشمگیری روبه‌رو می‌شود که با تصحیح کم

[§] Clearance Creatinine Test

می‌کنیم تا نمودار خط D را قطع کند؛ زیرا بر اساس جدول ۲ می‌دانیم خط رگرسیون داروی جنتامایسین حرف D است؛ حالا از محل تقاطع با خط D خطی موازی محور x ها می‌کشیم تا محور y ها را قطع کند. عدد ۰/۵ به دست می‌آید که Dose Fraction (DF) می‌باشد. با داشتن مقدار DF برای تعیین فواصل تجویز دارو در یک سالمند از فرمول زیر استفاده می‌شود:

$$\text{فاصله مصرف دارو در حالت عادی} = \frac{\text{فاصله تجویز دارو}}{\text{Dose Fraction}}$$

برای تعیین مقدار مصرف دارو در ۲۴ ساعت با استفاده از DF به این طریق عمل می‌شود:

$$\text{DF} \times \text{مقدار مصرف دارو در حالت عادی} = \text{مقدار مصرف دارو}$$

در مورد جنتامایسین بر اساس روش پیشنهاد شده در جدول ۲، هم میزان و هم فاصله مصرف دارو باید تغییر کند.

$$0.75 \text{ mg/kg} \times 0.5 = 0.375 \text{ mg/kg}$$

$$\text{ساعت } 16 = \frac{24 \text{ h}}{0.5} = \text{فاصله تجویز داروی جنتامایسین}$$

بنابراین برای مرد بیمار مورد نظر ما داروی جنتامایسین باید هر ۱۶ ساعت و با دوز ۰/۷۵ mg/kg تجویز شود.

البته این فرمول‌ها نسبی است و نمی‌توان آنها را برای تمام سالمندان به کار برد؛ زیرا تقریباً یک‌سوم از سالمندان کاهش چشمگیری در میزان پاکسازی کراتینین خود نشان نمی‌دهند؛ اما اگر پزشک از عملکرد کلیه‌های بیمار خود اطلاع کافی نداشته باشد، بهتر است از این فرمول‌ها استفاده نماید و میزان داروی بیمار را با مقادیر کم شروع کند.

در ستون روش پیشنهادی (ستون سوم) حروف C, D, I ذکر شده‌اند که دارای معانی زیر هستند:

روش I (Interval): یعنی فاصله تجویز دارو را تغییر دهید.

روش D (Dose): یعنی مقدار مصرف دارو را تغییر دهید.

روش C (Combined): یعنی هر دو کمیت بالا را تغییر دهید.

در ستون خط رگرسیون (ستون چهارم) حروف A, B, C, D و E مشخص شده‌اند که برای هر دارو تعیین و در نمودار به صورت خطوطی رسم شده‌اند (نمودار ۱)؛ برای مثال در مورد تجویز آمیکاسین برای یک بیمار سالمند نسبت به یک بیمار غیر سالمند با توجه به جدول ۲، هم فاصله تجویز دارو و هم مقدار مصرف آن باید تغییر کند. (۴) اکنون برای توضیح بیشتر موضوع مثالی می‌زنیم:

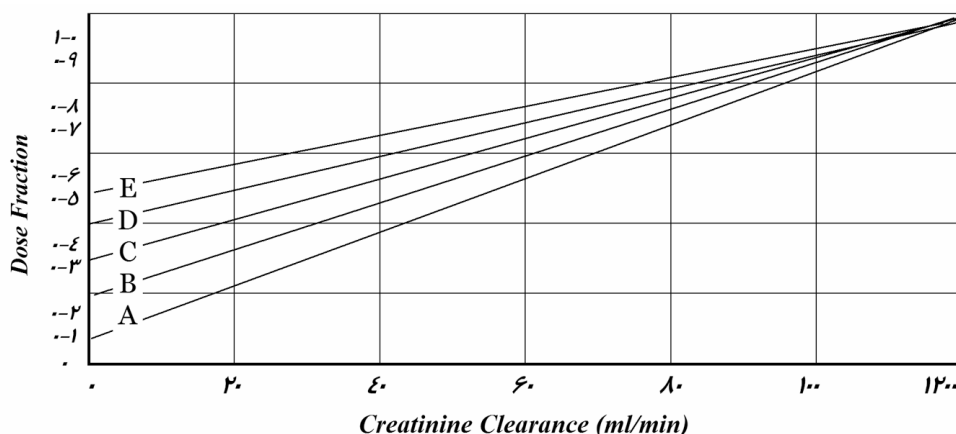
مرد بیماری که ۶۲ سال سن دارد، بلندی قد او ۱۷۰ سانتیمتر و غلظت کراتینین سرم خون وی ۳/۶۸ mg/dl است، برای او تجویز جنتامایسین چه تغییری باید بکند؟ ابتدا باید وزن ایده‌آل بدن بیمار محاسبه شود:

$$\text{کیلوگرم } 68 = 150 - 100 \times 0.9 = \text{IBW}$$

با توجه به وزن ایده‌آل، کلیرانس کراتینین را به دست می‌آوریم:

$$\text{کلیرانس کراتینین} = \frac{(140 - 62) \times 68}{72 \times 3.68} = 20 \text{ ml/min}$$

اکنون روی نمودار خط رگرسیون جنتامایسین را پیدا می‌کنیم (خط D)؛ از عدد ۲۰ خطی به موازات محور y ها، رسم



نمودار ۱- خطوط رگرسیون

منابع:

۱- عبدالهی محمد، "نیکفر شکوفه. مشکلات دارودرمانی در سالمندان. مجله طب و تزکیه ۱۳۷۸؛ شماره ۳۵.

1- Drugs for the elderly. WHO Regional Office for Europe Copenhagen. WHO regional publications. European series No 71. 2nd ed. 1997.

2- Drug therapy in the elderly clients. In: Pinnell NL. Nursing pharmacology. Philadelphia: WB Saunders; 1996: 123-33.

3- Special age group: Geriatric therapy. In: Young LY, Koda- Kimble MA. Applied therapeutics- the clinical use of drugs. 6th ed. Vancouver; 1995: 101-103.

۴- معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان سمنان. مروری بر طب سالمندان. سمنان: چاپ نفیس؛ ۱۳۸۲