

مصرف داروی نامناسب در سالمندان ترخیص شده از بیمارستانهای تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی تهران با استفاده از معیار Beers

(مقاله پژوهشی)

لیلا والی^۱، ابوالقاسم پوررضا^{۲*}، عباس رحیمی فروشانی^۳، بتول احمدی^۴، احمد علی اکبری کامرانی^۵

چکیده:

هدف: مطالعات نشان داده است که افراد مسن نسبت به دیگر گروه‌های سنی، بیشتر به بیماریهای مزمن مبتلا شده و تحت درمان قرار می‌گیرند و در نتیجه از داروهای بیشتری استفاده می‌کنند. به دلایل بسیاری، سالمندان در معرض خطر مشکلات مرتبط با دارو هستند که از جمله آنها تغییرات مرتبط با سن در فارماکوکینتیک (Pharmacokinetics) و فارماکودینامیک (Pharmacodynamics) داروها است که عملکرد داروها را در بیماران سالمند، تغییر می‌دهد. استفاده از داروی نامناسب در بیماران سالمند، منجر به واکنشهای دارویی نامطلوب می‌گردد. شناسایی اینگونه داروها و عدم تجویز آنان برای این گروه سنی، مانع از بروز حوادث نامطلوب و ارتقای کیفیت خدمات درمانی برای آنان میگردد.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت توصیفی - تحلیلی بر روی ۲۱۲ نفر از سالمندانی که در رده سنی ۶۰ سال و بالاتر قرار داشتند و در دو بیمارستان عمومی - آموزشی و دو بیمارستان عمومی - غیرآموزشی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی تهران بستری و سپس ترخیص شده بودند، انجام گرفت. پرسشنامه معیار Beers (Beers criteria) به منظور شناسایی مصرف داروهای نامناسب مورد استفاده سالمندان و تداخلات دارو - بیماری در سالمندان ۶۰ سال و بالاتر، به عنوان ابزار سنجش مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی سالمندان مورد مطالعه، ۶۹/۳۲ (SD= ۶/۸۲) سال بود. مصرف داروی نامناسب در میان سالمندان ۲۰/۷۵٪ بود. بیشترین داروهای نامناسب مورد استفاده، Alprazolam (۱۶/۶۶٪)، Chlordiazepoxide (۱۴/۲۸٪)، Fluoxetine (۱۱/۹۰٪) و Oxazepam (۱۱/۹۰٪) برآورد گردید و بیشترین میزان تداخل دارو - بیماری مربوط به تداخل ناهنجاری‌های لخته خون با داروی Clopidogrel (۲۹/۴٪) بود. بیشترین طبقه دارویی مورد استفاده سالمندان مورد مطالعه از داروهای نامناسب، بنزودیازپین‌ها (۴۹/۹۸٪) بودند. رابطه آماری معنی داری بین میزان درآمد با مصرف داروی نامناسب وجود داشت (P=۰/۰۴۱).

نتیجه‌گیری: میزان مصرف داروی نامناسب در میان سالمندان کشور در مقایسه با بسیاری از کشورهای زیاد می‌باشد. مصرف چنین داروهایی، سالمندان را در معرض واکنشهای دارویی نامطلوب قرار می‌دهد.

نتایج این مطالعه نشان میدهد که نیاز به تدوین و عملیاتی نمودن دستورالعملهای علمی استفاده از داروها، ارتقای معیارهای استفاده از آنها، و بهبود آگاهی پزشکان وجود دارد و این امر می‌تواند منجر به پایش توأم با دقت در رژیم دارویی بیماران سالمند گردد. برگزاری دوره‌های آموزشی برای پزشکان برای آموزش چنین مواردی ضروری به نظر می‌رسد.

کلید واژه‌ها: مصرف داروی نامناسب، معیار Beers، سالمندان.

- ۱- استادیار گروه مدیریت خدمات بهداشتی - دانشگاه مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی کرمان
- ۲- استادیار گروه علوم مدیریت و اقتصاد بهداشت - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- * پست الکترونیک نویسنده مسئول: abolghasemp@yahoo.com
- ۳- دانشیار گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۴- استادیار گروه علوم مدیریت و اقتصاد بهداشت - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۵- دانشیار گروه آموزشی بالینی و مرکز تحقیقات مسائل اجتماعی و روانی سالمندان - دانشکده علوم بهزیستی و توانبخشی

مقدمه

نظیر: تغییرات در جذب، توزیع و متابولیسم و دفع دارو در بدن، در حساسیت گیرنده دارویی، همچنین تجویز داروهای متعدد، سرچشمه می‌گیرد (۱-۳).

تجویز داروی نامناسب برای سالمندان یک مسئله مهم است چون این امر خطر حوادث نامطلوب و هزینه‌های مراقبتهای بهداشتی را افزایش می‌دهد (۴).

افراد سالمند، در مقایسه با جوانان، از بیماری و ناتوانی بیشتری رنج می‌برند و داروی بیشتری را مصرف می‌کنند. بدون شک، بسیاری از داروهای تجویز شده، بیماری و خطر مرگ را در این گروه سنی کاهش می‌دهند اما بین مزایا و خطرات داروها تعادلی برقرار نیست و در افراد سالمند، احتمال بالاتری از بروز عوارض نامطلوب دارویی وجود دارد. این خطر، از عوامل مرتبط با سن

سالمندان آمریکایی در سالهای ۱۹۹۵ و ۱۹۹۹ اجرا گردید، نشان داد که استفاده و کاربرد معیار Beers نسخه ۱۹۹۷، میزان تجویز داروهای نامناسب را از ۲۴/۸٪ در سال ۱۹۹۵ به ۲۱/۳٪ در سال ۱۹۹۹ رسانده است و کاهش قابل ملاحظه‌ای در استفاده از داروهای نامناسب توسط سالمندان دیده می‌شود اما با این وجود هنوز ۷ میلیون سالمند در آمریکا داروهای نامناسب را مورد مصرف قرار می‌دهند (۱۱).

در مطالعه‌ای که توسط Van der hooff در سال ۲۰۰۵ در خصوص مصرف داروی نامناسب توسط سالمندان در خلال سالهای ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۱ در هلند با استفاده از نسخه ۲۰۰۲ معیار Beers اجرا شد مشخص گردید که میزان مصرف اینگونه داروها بین ۱۹/۱٪ و ۲۰٪ می‌باشد (۱۲).

با توجه به نتایج سرشماری سال ۱۳۸۵، بیش از ۵ میلیون نفر جمعیت ۶۰ ساله و بیشتر در کشور وجود دارد که ۷/۳٪ جمعیت کل کشور را شامل می‌شود (۱۳) و از آنجا که تا کنون تحقیقی در خصوص میزان مصرف داروی نامناسب با استفاده از معیار Beers در میان سالمندان کشور صورت نگرفته است، لذا در این مطالعه بر آن شدیم تا با مراجعه به منازل سالمندانی که در بیمارستانهای تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی تهران بستری و سپس ترخیص شده بودند و تهیه لیستی از داروهای مورد مصرف آنان، نسبت به بررسی میزان مصرف داروی نامناسب در میان آنان با استفاده از معیار Beers اقدام نماییم.

روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی - تحلیلی بر روی ۲۱۲ نفر از سالمندانی که در رده سنی ۶۰ سال و بالاتر قرار داشتند و در دو بیمارستان عمومی - آموزشی و دو بیمارستان عمومی - غیرآموزشی تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی تهران بستری و سپس ترخیص شده بودند، انجام گرفت. از آنجا که امکان دسترسی آسان و مستقیم به تعداد سالمندان ۶۰ ساله و بالاتر که در بخشهای مختلف بیمارستانهای مورد مطالعه، بستری و ترخیص شده بودند، وجود نداشت، لذا از سه روش برای استخراج تعداد سالمندان بستری در هر بیمارستان استفاده گردید:

۱. مراجعه به دفتر پذیرش کلیه بخشهای بستری بیمارستان
۲. مراجعه به دفتر پذیرش واحد مدارک پزشکی بیمارستان

پیشگیری و تشخیص مشکلات مرتبط با تجویز و مصرف دارو در بیماران سالمند و افراد آسیب پذیر، یکی از اصول کیفیت مراقبتهای بهداشتی و موضوعات ایمنی بیماران در این دهه است (۵).

به دلایل بسیاری، سالمندان در معرض خطر مشکلات مرتبط با مصرف دارو هستند. تغییرات مرتبط با سن در متابولیسم و دفع دارو (فارماکوکینتیک) و تأثیر دارو در بدن (فارماکودینامیک) داروها، واکنش به داروها در بیماران سالمند، تغییر می‌دهد. تغییرات فارماکوکینتیک می‌تواند منجر به تراکم دارو و تشدید اثرات دارو شود. به بیان دقیق تر، فاز یک متابولیسم کبدی و دفع کلیوی داروها در سالمندان، کمتر کارآمد است و به همین دلیل، در صورت عدم توجه به تنظیم دوز مناسب، احتمال افزایش عوارض نامطلوب و تداخلات دارویی، افزایش می‌یابد (۶).

مشکل تجویز داروی نامناسب در سالمندان، حداقل به مدت دو دهه است که در آمریکا شناخته شده است و هزینه‌ای بالغ بر ۸۰ میلیارد دلار بر هزینه‌های مراقبت بهداشتی می‌افزاید و برآورد شده است که سالانه منجر به مرگ ۱۰۰۰۰۰ بیمار میشود (۷). مفهوم تجویز داروی نامناسب برای سالمندان، توجه زیادی را در خلال سالها به خود معطوف نموده است. در حقیقت، مقادیر ثبت شده‌ی تجویز داروی نامناسب از ۵٪ تا ۴۰٪ می‌باشند. این یافته‌ها شگفتی آور نیست چون میزان بالای بیماریهای مزمن در جمعیت سالمند، منجر به مصرف داروهای متعدد و افزایش احتمال مصرف داروهای نامناسب می‌شود. در آمریکا، تقریباً ۳۵٪ از کلیه هزینه‌های دارویی به سالمندان تعلق دارد هرچند آنها فقط ۱۳٪ از جمعیت را تشکیل می‌دهند (۸).

استفاده داروی نامناسب در بیماران سالمند با سهم بالای واکنشهای نامطلوب دارویی و افزایش استفاده مراقبت بهداشتی، مرتبط شده است (۹).

در آمریکا و کانادا، مطالعات همه گیر شناسی، استفاده گسترده از داروهای نامناسب را در میان ساکنان خانه‌های پرستاری (تا ۴۰٪) و افراد سالمند ساکن در جامعه (۱۴٪ تا ۳۷٪)، مستند نموده‌اند. به طور کلی، توصیه میشود که از تجویز داروهای نامناسبی که عوارض نامطلوبی به دنبال دارند، اجتناب شود و داروهایی که دارای خطر کمتری هستند تجویز گردد (۱۰).

مطالعه‌ای که توسط Stuart در سال ۲۰۰۳ در خصوص بررسی روند تأثیر معیار Beers بر میزان تجویز داروهای نامناسب در

خطر بالا و غیرضروری را به افراد سالمند تحمیل می‌کنند در حالیکه گزینه امن‌تری در دسترس است.

۲. داروهایی که نباید برای سالمندان در شرایط خاص پزشکی تجویز شود.

کارشناسان مجرب برای مشخص نمودن اینکه آیا باید از تجویز یک دارو برای سالمند اجتناب شود یا خیر، از معیار لیکرت استفاده نمودند. چهل و هشت دارو یا طبقه دارویی که باید از تجویز آنها در سالمندان اجتناب شود، مشخص شدند. علاوه بر این، بیست بیماری و داروهایی که باید از تجویز آنها در این وضعیت اجتناب شود، معرفی شده است. شصت و شش مورد از این داروهای بالقوه نامناسب به دلیل اینکه پیامدهای نامطلوبی داشتند توسط اعضای پانل مورد توجه قرار گرفتند.

بیماریها و شرایط جدیدی که در نسخه ۲۰۰۲ مورد توجه قرار گرفتند عبارت بودند از: افسردگی، نقص ادراکی، پارکینسون، بی‌اشتهایی و سوء تغذیه، سندرم ترشح نامناسب هورمون ادراری و چاقی. پانزده دارو و طبقه دارویی در نسخه اصلاح شده ۲۰۰۲ نسبت به نسخه ۱۹۹۷ حذف شدند یا اصلاح گردیدند. اکثر داروهایی که از لیست معیارهای سال ۱۹۹۷ حذف شدند، داروهایی را شامل می‌شدند که مرتبط با تشخیص یا درمان بودند (۵ و ۱۵).

روشهای آماری مورد استفاده در این پژوهش عبارتند از: آزمون کای دو، آزمون دقیق فیشر و رگرسیون لجستیک. نرم افزار آماری مورد استفاده نیز SPSS ۱۱/۵ می‌باشد.

یافته‌های پژوهش

میانگین سنی سالمندان مورد مطالعه، ۶۹/۳۲ (SD=۶/۸۲) سال بود. گروه‌های سنی ۶۵-۶۰ سال، ۷۵-۶۶ سال و ۹۱-۷۶ سال به ترتیب ۳۶/۸٪، ۴۶/۷٪ و ۱۶/۵٪ از جامعه مورد مطالعه را به خود اختصاص دادند. در جمع بیماران مورد مطالعه، ۵۶/۱٪ را مردان و ۴۳/۹٪ را زنان تشکیل می‌دادند. سالمندان بی‌سواد ۴۲/۵٪، و با سطح تحصیلات ابتدایی، راهنمایی تا دیپلم، و تحصیلات بالاتر از دیپلم به ترتیب ۳۷/۷٪، ۱۳/۷٪، و ۶/۱٪ نمونه مورد بررسی را تشکیل می‌دادند. علاوه بر این، درصد بالایی از سالمندان، بیکار (۹۲٪)، متاهل (۸۲/۵٪)، و تحت پوشش بیمه درمانی (۹۱/۵٪) بودند. از میان آنان، ۲۵/۹٪ فاقد درآمد و ۶۶/۵٪ آنها درآمدی بین ۲۰۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰۰ تومان

۳. مراجعه به سیستم کامپیوتری بیمارستان و مشاهده رکوردهای مراجعین و انتخاب افراد سالمند تماس تلفنی با سالمندان مورد نظر، توسط محقق برقرار شد و در خصوص موضوع مورد مطالعه و نحوه همکاری آنان، توضیحات لازم ارائه گردید و رضایت آنان اخذ شد و سپس پرسشگر آموزش دیده، همراه با معرفی نامه از طرف دانشگاه علوم پزشکی تهران برای مصاحبه به منازل آنان مراجعه نمود. از آنجایی که تعیین عوامل مؤثر بر استفاده از داروهای نامناسب با استفاده از مدل‌های رگرسیون لجستیک صورت خواهد گرفت، لذا حجم نمونه طوری تعیین می‌گردد که با اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، هر کدام از عوامل که سبب گردد نسبت بخت‌های احتمال استفاده از داروی نامناسب (OR)، ۱/۵ برابر یا بیشتر شود، از نظر آمار معنی دار درآید. لازم به توضیح است که نسبت استفاده از داروی نامناسب با استفاده از مطالعات انجام شده، حدود ۴۰٪ گردیده است.

روش نمونه‌گیری، طبقه‌بندی متناسب با حجم هر طبقه بود (طبقات، بیمارستان و در هر بیمارستان، بخشها می‌باشند). انتخاب افراد در هر طبقه، به روش نمونه‌گیری سیستماتیک انجام گرفت.

ابزار مورد استفاده در زمینه مشخص نمودن داروهای نامناسب برای سالمندان، پرسشنامه Beers criteria است که جزو روشهای explicit می‌باشد.

پرسشنامه مذکور، بر اساس اجماع کارشناسان خبره و با مرور وسیع متون مربوط به این زمینه طراحی شده و توسط کارشناسان ملی معتبر در مراقبتهای سالمندی، داروشناسی بالینی و داروشناسی مربوط به داروهای اعصاب و روان ارزیابی شده است و به این منظور تکنیک اصلاح شده دلفی برای رسیدن به اجماع، مورد استفاده قرار گرفته است. مبدع این روش Mark Beers می‌باشد. این معیار به طور گسترده‌ای برای ارزیابی و مداخله در استفاده دارو در سالمندان در خلال دهه گذشته استفاده شده است. این معیار ابتدا در سال ۱۹۹۱ با همکاری ۱۳ کارشناس و در سال ۱۹۹۷ با همکاری ۶ کارشناس منتشر گردید و در سال ۲۰۰۲ با همکاری ۱۲ کارشناس به روز شد. در این معیار، دو موضوع مورد توجه قرار می‌گیرد:

۱. داروها و دسته‌های دارویی که باید به طور کلی در سالمندان ۶۵ سال و بالاتر از تجویز آنها اجتناب گردد یا ناکارآمد هستند یا

داشتند. در کنار این گروه‌های درآمدی، درآمد ۳/۳٪ آنان کمتر از ۲۰۰۰۰۰ تومان و ۳/۸٪ آنها بین ۵۰۰۰۰۰ تا یک میلیون تومان بود و تنها ۰/۵٪ آنها درآمدی بالاتر از یک میلیون تومان داشتند. میزان مصرف داروی نامناسب در میان سالمندان مورد مطالعه، برابر ۲۰/۷۵٪ برآورد گردید. داروهای زیر بیشترین میزان مصرف داروهای نامناسب در جمعیت مورد مطالعه را تشکیل می‌دهد:

آپرازولام (۱۶/۶۶٪)، کلردیازپوکساید (۱۴/۲۸٪)، فلوکستین (۱۱/۹۰٪) و اگزاپیام (۱۱/۹۰٪). بیشترین دسته دارویی مورد استفاده سالمندان مورد مطالعه، بنزودیازپین‌ها (۴۹/۹۸٪) بود.

جدول ۱- توزیع فراوانی داروهای نامناسب مصرفی در سالمندان مورد بررسی بر اساس معیارهای Beers (۲۰۰۲)

نام داروی نامناسب	دسته دارویی	تعداد	درصد
Dipyridamole	Anticoagulant	۱	۲/۲۷
Cimetidine	H2-antagonist	۱	۲/۲۷
Methocarbamol	Muscle Relaxant	۱	۲/۲۷
Indomethacin	NSAID	۳	۶/۸
Oxybutynin	Antispasmodic	۴	۹/۰۹
Fluoxetine	SSRI	۵	۱۱/۳
Amitriptyline	Antidepressant	۱	۲/۲۷
Bisacodyl	Laxative	۲	۴/۵۴
Chlordiazepoxide	BZD	۶	۱۳/۶
Lorazepam	Benzodiazepines(BZD)	۲	۴/۵۴
Oxazepam	Benzodiazepines(BZD)	۵	۱۱/۳
Alprazolam	Benzodiazepines(BZD)	۷	۱۵/۹
Clidinium	Antispasmodics	۱	۲/۲۷
Diazepam	Benzodiazepines(BZD)	۱	۲/۲۷
Hydroxyzine	Anticholinergic&Antihistamine	۴	۹/۰۹
جمع کل	-	۴۴	۱۰۰

دو داروی اول در جدول فوق، داروهایی هستند که به احتمال زیاد منجر به عوارض نامطلوب دارویی نمی‌گردند (Low severity drugs) و داروهای دیگر از جمله داروهایی هستند که به احتمال زیاد موجب عوارض دارویی نامطلوب می‌شوند (High severity drugs).

جدول ۲- وضعیت تداخل دارو - بیماری در سالمندان مورد مطالعه

بیماری	دارو	تعداد	درصد	بیماری	دارو	تعداد	درصد
افسردگی	Chlordiazepoxide	۱	۵/۸	انسداد جریان خروجی مثانه	Hydroxyzine	۲	۱۱/۷۶
انسداد ریه	Chlordiazepoxide	۱	۵/۸	ناهنجاریهای لخته خون	Ipratropium	۲	۱۱/۷۶
زخم معده	Diclofenac	۲	۱۱/۷۶	یا دریافت درمان ضد لخته خون	Oxybutynin	۱	۵/۸
	Indomethacin	۱	۵/۸		Cetirizine	۱	۵/۸
					Clopidogrel	۵	۲۹/۴
					Alendronate	۱	۵/۸
				جمع کل	-	۱۷	۱۰۰

سالمندان با تحصیلات بالاتر ($P=0/480$) داروهای نامناسب بیشتری مصرف می‌کردند. برای سالمندان بیکار ($P=0/744$)، متاهل ($P=0/345$) و تحت پوشش بیمه ($P=0/744$)، در مقایسه با شاغلین، مجردین و بیماران فاقد بیمه درمانی، مصرف داروی نامناسب بیشتری مشاهده گردید اما رابطه آماری معنی داری بین متغیرهای فوق الذکر با میزان مصرف داروهای نامناسب به دست نیامد. تنها متغیر دموگرافیک که رابطه آماری معنی داری با میزان مصرف داروی نامناسب نشان داد، متغیر درآمد بود که آزمون آماری فیشر نشان داد، سالمندان با درآمد بالا در مقایسه با سالمندان فاقد درآمد، داروی نامناسب کمتری مصرف می‌کردند ($P=0/041$). تملک محل سکونت به عنوان یک متغیر دموگرافیک، به طور حاشیه‌ای (با 90% اطمینان) نشان داد که بر میزان مصرف داروی نامناسب مؤثر است طوری که بیمارانی که مالک محل سکونت خود نبودند، میزان مصرف داروی نامناسب کمتری داشتند ($P=0/108$).

جدول شماره ۲ میزان تداخل دارو - بیماری را منعکس می‌کند. کلیه‌ی این نوع تداخلات از شدت بالایی برخوردار بودند. بالاترین حد این میزان، به تداخل بیماری نارسایی قلب با داروی Clopidogrel ($29/4\%$) تعلق دارد. علاوه بر این، آزمون دقیق فیشر، رابطه معنی داری را بین تعداد داروهای مورد استفاده سالمندان با میزان وقوع تداخلات دارو - بیماری ($P=0/009$) و تعداد داروهای نامناسب مورد استفاده سالمندان ($P<0/001$) نشان دادند. به این معنی که با افزایش تعداد داروهای مصرفی، میزان مصرف داروی نامناسب هم بیشتر می‌شد و وقوع تداخلات دارو - بیماری هم افزایش می‌یافت. رابطه متغیرهای دموگرافیک با مصرف داروهای نامناسب در جدول شماره ۳ عنوان شده است. بر اساس این جدول، گروه سنی ۷۵-۶۶ سال، با $81/8\%$ بیشترین میزان داروهای نامناسب را مصرف نموده‌اند. بر اساس آزمون آماری χ^2 ، مردان سالمند نسبت به زنان سالمند ($P=0/083$) و بر اساس آزمون دقیق فیشر، سالمندان بی‌سواد و دارای تحصیلات ابتدایی نسبت به

جدول ۳- رابطه بین مصرف داروی نامناسب و متغیرهای دموگرافیک در سالمندان مورد مطالعه

مقدار χ^2	P-value	جمع کل		مصرف کرده		داروهای نامناسب		متغیرهای دموگرافیک
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۵۳۹	۰/۷۶۴	۱۰۰	۷۸	۱۴/۱	۱۱	۸۵/۹	۶۷	سن
		۱۰۰	۹۹	۱۸/۲	۱۸	۸۱/۸	۸۱	۶۵-۶۶ سال
		۱۰۰	۳۵	۱۷/۱	۶	۸۲/۹	۲۹	۷۵-۹۱ سال
۳	۰/۰۸۳	۱۰۰	۱۱۹	۱۲/۶	۱۵	۸۷/۴	۱۰۴	جنسیت
		۱۰۰	۹۳	۲۱/۵	۲۰	۷۸/۵	۷۳	مرد
-	۰/۴۸۰*	۱۰۰	۹۰	۲۱/۱	۱۹	۷۸/۹	۷۱	تحصیلات
		۱۰۰	۱۲	۱۵	۱۲	۸۵	۶۸	بی سواد
		۱۰۰	۳	۱۰/۳	۳	۸۹/۷	۲۶	ابتدایی
		۱۰۰	۱	۷/۷	۱	۹۲/۳	۱۲	سیکل تا دیپلم
-	۰/۱۰۸*	۱۰۰	۱۶۲	۱۹/۱	۳۱	۸۰/۹	۱۳۱	سکونت
		۱۰۰	۲۸	۳/۶	۱	۹۶/۴	۲۷	مالک
		۱۰۰	۲۲	۱۳/۶	۳	۸۶/۴	۱۹	مستاجر
-	۰/۷۴۴*	۱۰۰	۱۷	۱۱/۸	۲	۸۸/۲	۱۵	اشتغال
		۱۰۰	۱۹۵	۱۶/۹	۳۳	۸۳/۱	۱۶۲	شاغل
-	۰/۳۴۵*	۱۰۰	۲	۵۰	۱	۵۰	۱	تاهل
		۱۰۰	۱۷۵	۱۶	۲۸	۸۴	۱۴۷	مجرد
		۱۰۰	۳۵	۱۷/۱	۶	۸۲/۹	۲۹	متاهل
								سایر

مقدار χ^2	P-value	جمع کل		مصرف نکرده		مصرف کرده		داروهای نامناسب	
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
-	*۰/۰۴۱	۱۰۰	۵۳	۷۳/۶	۳۹	۲۶/۴	۱۴	ندارد	درآمد
		۱۰۰	۱۵۹	۸۶/۸	۱۳۸	۱۳/۲	۲۱	دارد	
-	*۰/۷۴۴	۱۰۰	۱۸	۱۱/۱	۲	۸۸/۹	۱۶	ندارد	بیمه
		۱۰۰	۱۹۴	۱۷	۳۳	۸۳	۱۶۱	دارد	

*. آزمون دقیق فیشر

جدول ۴- نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک برای متغیر وابسته مصرف داروی نامناسب در سالمندان مورد مطالعه با متغیرهای دموگرافیک

فاصله اطمینان ۹۵٪		نسبت شانسها	P-value	خطای معیار	ضریب رگرسیون	متغیر مستقل	متغیرهای دموگرافیک	
حد بالا	حد پایین							
۵/۴۶۲	۰/۷۶۲	۲/۰۴۰	۰/۱۵۶	۰/۵۰۲	۰/۷۱۳	۶۶-۷۵	سن	
۷/۱۵۱	۰/۳۴۹	۱/۵۷۹	۰/۵۵۳	۰/۷۷۱	۰/۴۵۷	۷۶-۹۱		
-	-	۱	-	-	-	۶۰-۶۵		
۴/۹۵۱	۰/۵۸۳	۱/۶۹۹	۰/۳۳۲	۰/۵۴۶	۰/۵۳۰	زن	جنسیت	
-	-	۱	-	-	-	مرد		
۱۱/۷۸۵	۰/۰۹۱	۱/۰۳۵	۰/۹۷۸	۱/۲۴۱	۰/۰۳۴	بی سواد	تحصیلات	
۱۴/۶۹۶	۰/۱۲۲	۱/۳۴۲	۰/۸۱۰	۱/۲۲۱	۰/۲۹۴	ابتدایی		
۱۷/۸۵۷	۰/۰۸۸	۱/۲۵۴	۰/۸۶۷	۱/۳۵۵	۰/۲۲۷	سیکل، دبیرستان و دیپلم		
-	-	۱	-	-	-	فوق دیپلم به بالا		
۱/۳۷۸	۰/۰۱۵	۰/۱۴۴	۰/۰۹۳	۱/۱۵۲	-۱/۹۳۷	مستاجر	سکونت	
۳/۰۶۹	۰/۰۹۹	۰/۵۵۱	۰/۴۹۶	۰/۸۷۶	-۰/۵۹۶	سایر		
-	-	۱	-	-	-	مالک		
۳/۲۳۲	۰/۰۵۹	۰/۴۳۷	۰/۴۱۷	۱/۰۲۱	-۰/۸۲۸	بیکار	اشتغال	
-	-	۱	-	-	-	شاغل		
۳/۳۸۳	۰/۰۰۳	۰/۱۰۳	۰/۲۰۲	۱/۷۸۰	-۲/۲۷۰	متاهل	تاهل	
۳/۴۸۰	۰/۰۰۴	۰/۱۲۱	۰/۲۱۸	۱/۷۱۵	-۲/۱۱۵	سایر		
-	-	۱	-	-	-	مجرد		
۵/۰۶۴	۱/۰۹۹	۲/۳۵۹	۰/۰۲۸	۰/۳۹۰	۰/۸۵۸	کم	درآمد	
-	-	۱	-	-	-	زیاد		
۲/۱۱۹	۰/۰۶۱	۰/۳۶۰	۰/۲۵۹	۰/۹۰۵	-۱/۰۲۲	ندارد	بیمه	
-	-	۱	-	-	-	دارد		

بحث

مطالعه در خصوص مصرف داروی نامناسب در سالمندان در آمریکا و بسیاری از کشورهای اروپایی اجرا گردیده است و نتایج متفاوتی در این خصوص به دست آمده که دلیل اصلی آن

علاوه بر این، شانس مصرف داروی نامناسب در سالمندانی که درآمد کمتری داشتند در مقایسه با سالمندان با درآمد بالا، ۲/۳۵ برابر بیشتر می باشد که از نظر آماری معنی دار است (فاصله اطمینان ۵/۰۶۴-۱/۰۹۹) (جدول شماره ۴).

Curtis (۲۰۰۷) در خصوص مصرف داروی نامناسب در سالمندان آمریکایی به این نتیجه رسید که ۲۱/۲۱٪ آنان، داروهای نامناسب لیست Beers را مصرف می‌کردند. از داروهای نامناسب مصرفی، ۴۴/۲٪ آنها از داروهایی که دارای خطر بالا و ۵۵/۸٪ آنها از داروهایی که دارای خطر کمتری بودند استفاده می‌نمودند. بیشترین داروهای نامناسب مورد استفاده سالمندان از نوع پرخطر، Amitriptyline (۱۶/۳٪)، Diazepam (۱۰/۶٪)، Dicyclomine (۴/۲٪)، Doxepin (۳/۱٪)، Chlordiazepoxide-Clidinium (۲/۴٪) و hlordiazepoxide (۲/۱٪) و سایر داروها (۵/۴٪) بودند. اما حدود ۵۵/۸٪ از داروهای نامناسب مصرف شده در جمع سالمندان را داروهای تشکیل می‌دادند که خطر کمتری داشتند نظیر:

Cyclobenzaprine (۹/۷٪)، Hydroxyzine (۶/۹٪)، Oxybutynin (۶/۸٪)،

Promethacin (۶/۷٪)، Indomethacin (۶/۵٪)

Carisprodol (۳/۶٪) و سایر داروها (۱۵/۷٪) (۱۷).

بیشترین طبقه دارویی مورد استفاده در سالمندان مورد مطالعه، Benzodiazepine ها (۴۹/۹۸٪) بودند. با توجه به اینکه یکی از اثرات مهم این داروها جدا از خواص خواب آلودگی و آرامبخشی آنها، شل‌کنندگی عضلانی می‌باشد، افراد مسن بیشتر جهت تسکین دردهای ناشی از مشکلات بافت همبند و مفاصل اقدام به مصرف خود سرانه آنها می‌نمایند و از طرفی در بین سالمندان دارای تحصیلات کم یا بی‌سواد به دلیل نبود اطلاعات کافی در زمینه عواقب مصرف داروها به ویژه داروهای نامناسب، مصرف این داروها به مراتب بیشتر می‌باشد (۴۸/۱۱٪ در برابر ۱/۸٪) که دلیل این امر می‌تواند توجه بیشتر سالمندان با تحصیلات بالاتر نسبت به وضعیت سلامت خود می‌باشد که در نتیجه منجر به استفاده کمتر از دارو، به ویژه داروهای نامناسب می‌گردد.

مطابق نظر Chang (۲۰۰۴)، فراوانترین دسته‌های دارویی داروهای نامناسب مورد استفاده سالمندان عبارت بودند از: Muscle relaxants (۱۷/۵٪)، Sedative hypnotics (۱۸/۶٪)، Antiplaquet agents (۱۰/۳٪)، Antihistamines (۹/۳٪)، Antispasmodics (۹/۳٪) و β -blockers (۸/۲٪). بر اساس یک بررسی، مصرف داروهای نامناسب در میان سالمندان تایوان ۱۰/۵٪ گزارش شده است (۱۷) اما در مطالعه‌ای که Dhalla (۲۰۰۲) انجام داد مشخص گردید که متداولترین دسته دارویی

تا حدی مربوط به تفاوت در نوع داروهای مورد استفاده در کشورها می‌باشد که در مطالعات از آن به عنوان محدودیت پژوهش نام برده شده است (۱۶/۴). به عنوان مثال در ژاپن از داروی Ticlopidine استفاده می‌شود که یکی از داروهای نامناسب برای سالمندان است اما در فارماکوپه دارویی ایران وجود ندارد (۴) و چندین داروی بالقوه نامناسب در لیست Beers در ۱۱ کشور اروپایی (چکسلواکی، دانمارک، فنلاند، فرانسه، آلمان، ایسلند، ایتالیا، هلند، نروژ، انگلستان و سوئد) به عنوان داروهای نامناسب شناخته نمی‌شوند که عبارتند از:

Chlorzoxazone, Halazepam, guanadrel, metaxalon, phenylbutazone, quazepam, trimethobenzamide

علاوه بر این، در کشورهای مذکور تعدادی از داروهای نامناسب در لیست مذکور در فارماکوپه دارویی آنها قرار ندارند که عبارتند از: belladonna alkaloids در ایتالیا، Hyosciamine در ایسلند و pentoxifylline در نروژ (۱۰).

گفتنی است که بنا به یافته‌های این مطالعه، میزان مصرف داروهای نامناسب در میان سالمندان ایران از بسیاری از کشورها نظیر هلند، دانمارک، انگلستان، ایسلند، نروژ، تایوان و مکزیک بالاتر است (۱۵ و ۱۴ و ۱۰) اما با کشوری نظیر ژاپن، برابری می‌کند (۴).

بیشترین داروهای نامناسب مورد استفاده سالمندان مورد مطالعه عبارت بودند از: Alprazolam (۱۶/۶۶٪)، Chlordiazepoxide (۱۴/۲۸٪)،

Oxazepam و Fluoxetine هر کدام با (۱۱/۹۰٪) Hydroxyzine و Oxybutynin هر کدام با (۹/۵۲٪) Goulding (۲۰۰۴) در تحقیقی که انجام داد، پنج مورد از بیشترین داروهای نامناسب که برای کاهش درد بیماران سالمند در هر ویزیت تجویز می‌شدند را نشان داد که عبارت بودند از: propoxyphene (۱/۵٪)، hydroxyzine (۱/۱٪)، diazepam، Amitriptyline و Oxybutynin هر کدام با ۰/۰۷٪ (۹)، در حالیکه Raji (۲۰۰۳) این چهار دارو را به عنوان بیشترین داروهای نامناسب برای سالمندان مشخص نمود:

Chlopropamide، Propoxyphene، Amitriptyline، Dipyrindamole، که ۵۴٪ از کل تجویزهای نامناسب را تشکیل می‌دادند (۱۶) و پژوهش Niwata (۲۰۰۶)، داروی Ticlopidine (۶/۳٪) را به عنوان متداولترین دارویی بود که به طور نامناسب تجویز گردیده بود، نشان داد (۴) اما

در مطالعه حاضر مشخص شد که بیشترین میزان تداخل دارو-بیماری مربوط به بیماری ناهنجاری‌های انعقاد خون یا دریافت درمان ضد لخته خون با داروی کلوییدوگرل می‌باشد (۲۹/۴٪) زیرا بیماریهای قلبی و عروقی در رتبه سوم بیماریهای سالمندان مورد مطالعه قرار داشتند. در مطالعه Niwata (۲۰۰۶) بیشترین میزان این نوع تداخل مربوط به بیماری سنکوپ با بزودیاپینها و داروهای ضداسفردگی سه حلقه‌ای می‌باشد (۲۲/۳) (۴).

از سوی دیگر مطالعه Onder (۲۰۰۳) نشان داد که تعداد اقلام دارویی نامناسب مصرف شده در جمع سالمندان در بیمارستان با افزایش سن آنها افزایش می‌یابد (۱۹). برابر یافته‌های مطالعه حاضر، سالمندان ۶۵-۷۴ سال، ۸۴-۷۵ سال، و ۸۵ سال و بیشتر به ترتیب ۱۱/۴، ۳۵/۴ و ۵۳/۳ درصد، داروهای نامناسب را مصرف کرده بودند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، معیار Beers به منظور بررسی میزان و نوع داروهای نامناسب مورد استفاده سالمندان به کار گرفته شد. استفاده از این ابزار، می‌تواند آگاهی پزشکان را در خصوص تجویز داروهای نامناسب برای سالمندان افزایش می‌دهد. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که داروهای Alprazolam (۱۶/۶۶٪)، Chlordiazepoxide (۱۴/۲۸٪)، Fluoxetine (۱۱/۹۰٪) و Oxazepam (۱۱/۹۰٪) به ترتیب از بیشترین داروهای نامناسب مورد مصرف در سالمندان می‌باشند. بیشترین دسته دارویی مورد استفاده سالمندان مورد مطالعه، Benzodiazepine ها (۴۹/۹۸٪) بود.

بالاترین حد این میزان، به تداخل بیماری نارسایی قلب با داروی Clopidogrel (۲۹/۴٪) تعلق دارد. سالمندان دارای درآمد در مقایسه با هم‌تایان بی‌درآمد خود دارویی نامناسب کمتری مصرف می‌کردند. علاوه بر این زنان سالمند بیشتر از مردان سالمند، این ویژگی را به خود اختصاص می‌دادند و سالمندان با سن بیشتر و با تحصیلات پایین‌تر نیز از این خصوصیت برخوردار بودند.

تفاوت در میزان مصرف داروهای نامناسب در جمع سالمندان کشورهای مختلف متفاوت گزارش شده است که دلیل آن می‌تواند تفاوت در سیاستهای دارویی، نحوه ارائه خدمات درمانی و تفاوت در وضعیت سلامت سالمندان باشد. یکی از اهداف اصلی اتحادیه اروپا، بهبود اقدامات، قوانین و تنظیم

داروهای نامناسب برای سالمندانی که به خانه سالمندان مراجعه کرده بودند، Benzodiazepine به میزان ۵/۹۴٪ بود (۱۸). در مطالعه حاضر نیز این دسته دارویی، رتبه دوم را به دست آورد.

Onder (۲۰۰۳) در مطالعه خود، بیشترین داروهای نامناسب مصرف شده توسط سالمندان ایتالیایی را به ترتیب Ticlopidine با ۶٪، Digoxin با ۳٪ و Amitriptylyne با ۲٪ برآورد نمود (۱۹).

رابطه بین مصرف داروی نامناسب و وضعیت اقتصادی ضعیف بیماران سالمند در مطالعه Fialove (۲۰۰۵) مورد بررسی و تایید قرار گرفت (۱۰). در مطالعه حاضر نیز سالمندان دارای درآمد، دارویی نامناسب کمتری در مقایسه با هم‌تایان بی‌درآمد خود مصرف می‌کردند. ممکن است دلیل این وضعیت، بنیه مالی ضعیف سالمندان کم درآمد و عدم مراجعه آنها به پزشک و مراجعه سرخود به داروخانه و تمدید دریافت داروهایی که پزشک مدتها قبل برای آنها تجویز کرده، باشد. دلیل دیگر این امر می‌تواند عدم توجه فرزندان به والدین کم درآمد خود و عدم همراهی با آنان در زمینه مراجعه به پزشک باشد.

رابطه بین میزان مصرف داروی نامناسب با جنسیت در مطالعات مختلف به گونه متفاوتی منعکس شده است، در مطالعه Dhalla (۲۰۰۲) و Goliding (۲۰۰۴) رابطه‌ای بین جنسیت و مصرف داروی نامناسب مشاهده نشد (۹ و ۱۸) اما Raji (۲۰۰۳) در بررسی خود به این نتیجه دست یافت که زنان بیشتر از مردان دارویی نامناسب مصرف می‌کنند، هر چند تفاوت آماری معنی داری بین آنها به دست نیامد (۱۶). در مطالعه حاضر، مردان سالمند نسبت به زنان سالمند، دارویی نامناسب بیشتری استفاده می‌کردند که دلیل آن می‌تواند مراجعه بیشتر زنان سالمند به پزشکان معالج توجه و حساسیت بیشتر آنان به وضعیت سلامتی خود می‌باشد.

در این مطالعه، بین میزان تحصیلات و مصرف داروی نامناسب نیز رابطه آماری معنی داری مشاهده نشد اما سالمندانی که داروهای نامناسب بیشتری مصرف می‌کردند، عمدتاً به گروه پاسخگویان بی‌سواد و یا با تحصیلات ابتدایی تعلق داشتند. به نظر می‌رسد سالمندان بی‌سواد و کم سواد به دلیل عدم آشنایی به مسائل مربوط به حفظ سلامت، بیشتر بیمار میشوند و لذا از داروی بیشتر و بالطبع دارویی نامناسب بیشتر استفاده می‌کنند. مطالعه Raji (۲۰۰۳) نیز چنین یافته‌ای را منعکس می‌کند (۱۶).

باید از طریق اطلاع رسانی مستقیم به آنان مورد توجه قرار گیرد. برای مثال دارو سازان می‌توانند در مواجهه با گروه‌های بزرگی از سالمندان، آموزشهای لازم را به آنها در خصوص داروهایی که نباید استفاده کنند ارائه نمایند. در نهایت و مهمتر از همه ارتباط نزدیک بین پزشک و داروساز است که نیاز به توسعه و تقویت آن به شدت مورد تاکید می‌باشد.

مطالعه سه راهکار به منظور کاهش تجویز داروی نامناسب پیشنهاد می‌شود:

- تجویز داروی مناسب برای سالمندان باید بر اساس شواهد علمی و متقن صورت گیرد. طراحی کارآزماییهای بالینی و انجام پژوهشهای بیشتر برای این کار ضروری به نظر می‌رسد.
- استفاده از تجارب جهانی برای ارتقای تجویز داروی مناسب جهت سالمندان پر ریسک که در نهایت می‌تواند عاملی برای بهبود سیاستهای ناظر بر مدیریت خطر در جمعیت سالمندان باشد
- استفاده از فناوری کامپیوتری که مجهز به علائم هشدار دهنده و یابنده تجویز داروهای نامناسب برای سالمندان می‌باشد، می‌تواند با اعمال نوعی نظارت مستمر، کیفیت کار تجویز دارو توسط درمانگران را بهبود بخشیده و تضمین نماید.

مقررات در کل اروپا و هماهنگ کردن سیاستهای دارویی با توجه به استفاده از داروهای نامناسب است (نظیر صرفنظر کردن از داروهای غیرمؤثر یا خطرناک، محدودیت تجویز دارو برای سالمندان، تجویز داروهای ایمن تر، هماهنگ نمودن دستورالعملهای تجویز دارو). این استراتژیها می‌تواند به بهبود تجویز دارو در سالمندان کمک نماید (۱۰). بکارگیری چنین الگویی می‌تواند در ایران هم سودمند باشد.

نتایج این مطالعه نشان میدهد که نیاز به تدوین و عملیاتی نمودن دستورالعملهای علمی استفاده از داروها، ارتقای معیارهای استفاده از آنها، و بهبود آگاهی پزشکان وجود دارد و این امر می‌تواند منجر به پیش توام با دقت در رژیم دارویی بیماران سالمند می‌گردد.

از آنجا که عواملی نظیر دانش پزشکان، عادات، مدیریت هزینه و تقاضای بیمار برای داروها، در تجویز داروی نامناسب نقش دارند، ضروری است که روشهای جامعی با توجه به فارماکوپه دارویی کشور در زمینه داروشناسی سالمندان در واحدهای تحقیقاتی و مراکز آموزشی ارائه گردد.

علاوه بر این، با عنایت به افزایش جمعیت سالمندی و رشد بیماریهای مزمن و غیرواگیردار در عصر جدید، آموزش ارائه کنندگان مراقبت بهداشتی در خصوص مفاهیم دارو درمانی سالمندان باید از اولویتهای دانشگاه‌های پزشکی، داروسازی و پرستاری باشد تا تجویز و استفاده از داروها به نحو مناسب در سالمندان صورت بگیرد. همچنین، آموزش مصرف کنندگان نیز

REFERENCES

منابع

1. McLeod PJ. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Canadian medical association* 1997;156(3): 385-391.
2. Baba-Akbari S A. Extent, nature and consequences of adverse events: results of a retrospective casenote review in a large NHS hospital. *Quality and safety in health care* 2007;16: 434-439.
3. Sari A. Incidence, preventability and consequences of adverse events in older people: results of a retrospective case-note review. *Age and Aging* 2008;37(3): 265-269.
4. Niwata S, Yamada Y, Naoki Ikegami N.. Prevalence of inappropriate medication using Beers criteria in Japanese long-term care facilities. *BMC Geriatrics*. 2006; 6(1): 1-7.
5. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Fccp PF, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22): 2716-2724.
6. Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. Assessing Medication Appropriateness in the Elderly: A Review of Available Measures). *Drugs & Aging* 2000;16(6): 437-450. Bottom of Form
7. Schwab W, Messinger-Rapport W. Extent and Outcomes of Potentially Inappropriate Medications. *Journal of the American Medical Directors Association* 2005;6(3): 226-227.
8. Rojas-Fernandez CH. Inappropriate Medications and older people: Has Anything changed over time? *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;37(7-8): 1142-1144.
9. Goulding MR. Inappropriate Medication Prescribing for Elderly Ambulatory Care Patients. *Archives of Internal medicine*. 2004;164(3): 305-312.
10. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, Schroll M, Onder G, Sørbye LW, Wagner C, Reissigová J, Bernabei R; Ad HOC Project Research Group. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA*. 2005;293(11): 1348-1358.
11. Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, Lee E, Doshi J, Zuckerman IH, Verovsky I, Beers MH, Erwin G, Friedley N. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2003;1(2): 61-74.
12. Hooft CS, Jong GW, Dieleman JP, Verhamme KMC, Cammen TJM, Stricker BHCH, Sturkenboom MCJM.. Inappropriate drug prescribing in older adults: the updated 2002 Beers criteria—a population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;60(2): 137-144.
13. Mirzaee M. Epidemiology of Iranian older people based on census 1956-2006. *Salmand Iranian journal of Ageing* 2007;5(2): 326-331.
14. Azoulay L, Zargarzadeh A, Salahshouri Z, Oraichi D, Bérard A. Inappropriate medication prescribing in community-dwelling elderly people living in Iran. *European Journal of pharmacology* 2005;61: 913-919.
15. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly (An Update) *Archives of internal medicine* 1997;157: 1531-1536.
16. Raji MA, Ostir GV, Markides KS, Espino DV, Goodwin JS. Potentially Inappropriate Medication Use by Elderly Mexican Americans. *The Annals of pharmacotherapy* 2003;37(9): 1197-1202.
17. Chang CM, Liu PY, Yang YH, Yang YC, Wu CF, Lu FH. Potentially inappropriate drug prescribing among first-visit elderly outpatients in Taiwan. *Pharmacotherapy* 2004;24(7): 848-855.
18. Dhalla IA, Anderson GM, Mamdani MM, Bronskill SE, Sykora K, Rochon PA. Inappropriate Prescribing Before and After Nursing Home Admission. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50(60): 995-1000.
19. Onder G, Landi F, Cesari M, Gambassi G, Carbonin P, Bernabei R; Investigators of the GIFA Study. Inappropriate medication use among hospitalized older adults in Italy: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003;45(2): 157-162.