

مروری بر مصرف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در جمعیت سالمندان

دکتر ایمان کریم‌زاده، استادیار گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شیراز
دکتر پدیده قائلی استاد گروه داروسازی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

علی‌رغم معرفی داروهای ضد افسردگی جدید به بازار دارویی در طی چند دهه گذشته، تجویز داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) در سالمندان به دلیل وجود داده‌ها و مستندات کافی و امکان پایش سطح سرمی در بالین هنوز دارای جایگاه می‌باشد. فراوانی و شدت واکنش‌های ناخواسته TCA های 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 TCA ها نیاز دارند. به منظور به حداقل رساندن عوارض جانبی در سالمندان، تجویز TCA ها 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 ۱-۲ هفته یکبار به منظور پیشگیری از بروز سندروم ترک در سالمندان توصیه می‌گردد. پیش از شروع درمان با TCA ها 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 مداخله کننده الزامی است. به دلیل امکان تشدید بیماری زمینه‌ای، تجویز TCA ها 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

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. مطابق با نتایج یک متاآنالیز بر روی ۲۵ مطالعه که در مجموع بیش از ۱۰۰۰۰۰ بیمار را شامل می‌شد، افسردگی با افزایش ریسک مرگ و میر به میزان ۱/۸ (۲/۱ - ۱/۶) همراه بوده است. 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٪ : ۳/۱-۵/۱٪) این بیماری در جمعیت ایرانی بوده است.

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 هم افزایی می‌باشد. دارو درمانی از جمله ارکان اصلی درمان افسردگی 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 تایید می‌باشد. داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای (TCA) از جمله قدیمی‌ترین دسته از داروهای ضد افسردگی محسوب می‌شود که از دهه ۱۹۶۰ میلادی وارد بازار دارویی شده است.

در حال حاضر، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) به عنوان خط اول درمان دارویی انواع افسردگی در سالمندان محسوب می‌شوند؛ با این حال، استفاده از TCA ها 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.

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 TCA ها در نظر گرفته می‌شود.

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. 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 پایین‌تری از TCA ها نیاز می‌باشد.

در این مقاله مروری، جنبه‌های مختلف مصرف TCA ها 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 TCA ها، 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.

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، الکتروولت‌های سرمی (شامل سدیم، پتاسیم، منیزیم و کلسیم)، عملکرد کلیه (کراتینین) و کبد (آسپاراتات 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 جزئی است. از این رو، بررسی عملکرد تیروئیدی در سالمندان قبل از شروع درمان ضد افسردگی ضروری می‌باشد. ارزیابی اولیه شامل اندازه‌گیری سطح پلاسمایی هورمون تحریک کننده تیروئید (TSH) است. بررسی کامل تر شامل تیروکسین (T₄) (سرمی، تری یدوتیرونین (T₃) (سرمی، جذب T₃ به رزین (T₃RU)، T₄ آزاد و شاخص تیروکسین آزاد (FTI) می‌شود. با توجه به اینکه آنمی ناشی از کمبود سطح فولات یا ویتامین B₁₂ سرمی می‌تواند علائم شبیه به افسردگی را تقلید نماید، اندازه‌گیری فولات و سطح سرمی ویتامین B₁₂ 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 رتیکولیست و اسمیر خون محیطی است. مصرف بیش از حد و مزمن الکل در جمعیت سالمندان، شایع بوده که می‌تواند با علائم و نشانه‌های افسردگی شدید همراه باشد. سالمندانی که سابقه مصرف بیش از حد الکل دارند می‌بایست به مدت حداقل ۲ هفته، سم زدایی شده باشند. در بسیاری موارد، علائم 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.

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. با این حال مطابق با نتایج یک مطالعه، ۹۴٪ از متخصصین روانپزشکی سالمندان، Nortriptyline را به عنوان انتخابی TCA ترجیح داده‌اند. از این رو،

انتخاب داروی ضد افسردگی در سالمندان به طور عمده بر اساس تفاوت در واکنش‌های ناخواسته آن‌ها می باشد. خصوصیات فارماکودینامیکی

TCA های مختلف در جدول (۱) نشان داده شده است :

جدول ۱- خصوصیات TCAها در اتصال به ناقلین عصبی و گیرنده‌های مختلف								
گیرنده					ناقلین عصبی			دارو
δ -HT _۲	δ -HT _۱	$\alpha_۱$	M _۱	H _۱	دوپامین	سروتونین	نوراپی نفرین	
+/-	+/-	+++	+++	++	?	++	+	Amitriptyline
+	.	++	+	+	?	+++	++	Clomipramine
-/+	.	+	+	+	?	+	+++	Desipramine
+/-	+/-	+++	++	+++	.	+	+	Doxepin
+/-	.	+	++	+	?	++	+	Imipramine
+/-	.	+	+	+	?	+	++	Nortriptyline
+	.	+	+++	+	?	+	+++	Protriptyline
-/+	.	++	++	+++	?	.	.	Trimipramine

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

H_۱ - گیرنده تایپ ۱ هیستامین ۱, M_۱ - گیرنده تایپ ۱ موسکارینی استیل کولین, $\alpha_۱$ - گیرنده تایپ ۱ آلفا آدرنرژیک, δ -HT_۱ - گیرنده تایپ ۱ سروتونین, δ -HT_۲ - 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, Trimipramine و Imipramine می‌باشد. در میان تمامی داروهای ضد افسردگی، بیشترین و شدیدترین واکنش‌های ناخواسته مربوط به آمین‌های نوع سوم است. از این رو، دستورالعمل‌های کنونی استفاده از TCA های آمین نوع سوم را جهت درمان افسردگی مربوط به سال‌های پایانی زندگی (در سالمندان) توصیه نمی‌نماید. آمین‌های نوع دوم شامل داروهای Nortriptyline, Desipramine و Protriptyline می‌باشد. واکنش‌های ناخواسته دو داروی Nortriptyline و Desipramine در مقایسه با سایر آمین‌های نوع دوم، کمتر و خفیف‌تر است.

آمین‌های نوع دوم

با توجه به اینکه فراوانی و شدت واکنش‌های ناخواسته TCA های آمین نوع دوم در مقایسه با نوع سوم به مراتب کمتر می‌باشد، استفاده از TCA های 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 TCA ها بیشتر است؛ دوم اینکه، اطلاعات پیرامون سطح پلاسمايي 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. 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 پلاسمايي پیش شرط استفاده از این دارو در سالمندان است. سطح پلاسمايي 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. در حالی که این محدوده در یکی از منابع مرتبط، ۱۲۰-۸۰ ng/ml ذکر شده است. جهت دستیابی به این محدوده درمانی، برخی سالمندان نیاز به دوزهایی معادل جوانان دارند. ارتباط میان سطح پلاسمايي و اثرات ضد افسردگی Nortriptyline به صورت U معکوس می‌باشد.

به گونه‌ای که در غلظت‌های پائین‌تر و بالاتر از محدوده فوق، کارایی دارو کاهش می‌یابد. Nortriptyline به خصوص جهت درمان افسردگی در سالمندانی مفید می‌باشد که نسبت به سایر داروهای ضدافسردگی نظیر SSRI ها پاسخ‌دهی مناسبی نداشته اند.

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 علائم سوماتیک افسردگی در سالمندان می‌باشد. اثرات آرام بخشی و آنتی‌کولینرژیک 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. 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. دوز آغازین توصیه شده Nortriptyline در سالمندان، ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۳-۴ 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.

Desipramine- این دارو در میان TCA ها کمترین اثرات آنتی‌کولینرژیک 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 پلاسمايي 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 ۳-۴ 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.

Protriptyline- دارای کمترین اثرات آرام بخشی و بیشترین اثرات محرکی در میان TCA ها می‌باشد. با این حال، امکان بروز افت فشارخون وضعیتی و سمیت قلبی-عروقی با این دارو وجود دارد. همچنین این دارو دارای اثرات متوسط آنتی‌کولینرژیک

می‌باشد. اگرچه 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 مسمومیت های 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. دوز آغازین Protriptyline در سالمندان، ۵ - ۱۰ mg هنگام خواب است. هر ۴ - ۳ روز یکبار (بیماران بستری) یا ۷ - ۵ روز یکبار (بیماران سرپایی)، دوز می‌تواند به میزان ۵ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۲۰ - ۱۵ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد.

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 علائم 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. 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.

آمین‌های نوع سوم

اگرچه TCA های 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 و دستورالعمل‌های تخصصی در این زمینه استفاده از TCA های آمین نوع سوم در درمان افسردگی اواخر زندگی را به طور معمول توصیه نمی‌کند.

Amitriptyline - اگر چه میزان پاس خدھی درمانی با این دارو در سالمندان بالغ بر ۶۰ % بوده است، با این حال Amitriptyline دارای اثرات آرام بخشی و آنتی‌کولینرژیک قوی در این رده سنی می‌باشد. علی‌رغم اینکه شروع تجویز با دوزهای پائین و پایش منظم سطح پلاسمایی می‌تواند اثرات آنتی‌کولینرژیک را کاهش دهد، استفاده از Amitriptyline در درمان افسردگی سالمندان چندان توصیه نمی‌شود. 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.

Imipramine - داروی موثری در درمان افسردگی سالمندان محسوب می‌شود. اثرات آنتی‌کولینرژیک و آرام‌بخشی Imipramine کمتر از Amitriptyline می‌باشد. با این حال، احتمال بروز افت فشار خون وضعیتی با این دارو شایع است. نتایج چهار مطالعه حاکی از کارایی Imipramine در درمان افسردگی سالمندان بوده است. ارتباط بین سطح پلاسمایی و اثرات ضد افسردگی Imipramine به صورت سیگموئیدی است؛ به گونه‌های که اثرات مفید و درمانی این دارو تا غلظت ۲۰۰ ng/ml افزایش می‌یابد.

در حالی که در غلظت‌های بالاتر، اثر درمانی آن ثابت باقی می‌ماند. 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 ۱۰ mg

۱۰-۲۵ افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۱۵۰-۳۰۰ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد.

Doxepin - Amitriptyline دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک 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 آنتی‌کولینرژیکی، این دارو دارای اثرات بلوکه کننده گیرنده H₁ و H₂ 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 H₂، Doxepin در سالمندان افسرده مبتلا به زخم گوارشی یا گاستریت می‌تواند مؤثر واقع شود. 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 ۱۰-۲۵ mg و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۷۵ - ۱۰۰ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد.

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 آرام‌بخشی و آنتی‌کولینرژیکی آن مشابه Doxepin و Amitriptyline است. به علاوه همانند Doxepin، دارای اثرات مهاری بر روی گیرنده H₂ هیستامین می‌باشد. با توجه به فقدان مطالعات کافی در زمینه کارایی و همچنین اثرات آرام بخشی و آنتی‌کولینرژیکی قوی آن، کاربرد Trimipramine در درمان افسردگی سالمندان چندان توصیه نمی‌شود. 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 ۱۰-۲۵ mg افزایش داده شود و در صورت تحمل بیمار، امکان افزایش دوز تا محدوده هدف ۱۰۰-۲۵ mg هنگام خواب فراهم می‌باشد.

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

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

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

*مجموع غلظت دارو و متابولیت دم تپله 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 TCA ها 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.

اتصال به پروتئین های پلاسما

داروهای TCA به طور ضعیف به آلومین پلاسما و به طور قوی به آلفا-۱ اسید گلیکوپروتئین متصل می‌گردد. 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 آلومین 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.

متابولیسم کبدی

متابولیسم کبدی TCA ها شامل دو مرحله عمده دمتیلاسیون و هیدروکسیلاسیون می‌باشد. بخش متغیری از آمین‌های نوع سوم ابتدا دمتیله شده و به آمین نوع دوم تبدیل می‌شود. با توجه به اینکه میزان و کارایی 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.

آمین‌های نوع دوم و سوم هر دو تحت هیدروکسیلاسیون آروماتیک قرار می‌گیرد. این مسیر با واسطه سیستم آنزیم کبدی سیتوکروم ۲D۶ P۴۵۰ (CYP 2D6) انجام می‌پذیرد. با افزایش سن، کارایی سیستم متابولیسمی CYP کاهش می‌یابد. این پدیده سه پیامد را به دنبال خواهد داشت: نخست اینکه، در یک دوز معادل، سطح پلاسمایی TCA های 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.

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. مسیر هیدروکسیلاسیون Nortriptyline در مقایسه با سایر TCA ها بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است.

متابولیت هیدروکسیله شده Nortriptyline (۱۰-هیدروکسی Nortriptyline یا OH-NT-۱۰) 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:

- 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 یک هشتم ترکیب مادر است.
- ۶- ایزومر Z مربوط به OH-NT-۱۰ (OH-NT-۱۰-Z) باعث برادیکاردی، افت فشارخون 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 علائم مرتبط با سمیت قلبی ناشی از TCA ها می‌باشد.

حجم توزیع

تأثیرات پیچیده سن بر حجم توزیع و متابولیسم باعث افزایش نیمه عمر حذف TCA ها در سالمندان می‌گردد. این تغییرات فارماکوکینتیکی یک سوال 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 TCA ها 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 نموده اند، سطح پلاسمایی آن به میزان ۲۰ برابر متغیر بوده است. با توجه به اینکه سطح پلاسمایی بالای TCA ها در سالمندان عموماً تحمل نمی‌شود، پایش منظم سطح پلاسمایی TCA در این رده سنی اکیداً توصیه می‌گردد.

شروع اثر و طول مدت درمان

اثرات ضدافسردگی TCA در اغلب سالمندان افسرده در طی ۴ هفته پس از شروع درمان آغاز می‌گردد. روند بهبود علائم افسردگی در سالمندان در مقایسه با جوانان با سرعت کمتری اتفاق می‌افتد 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.

پایش بیمار در طی درمان

در طی فاز حاد درمان، فشارخون و ضربان قلب سالمندان دریافت کننده 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 TCA ها توصیه می‌شود: افت فشار خون وضعیتی، ECG، الکتروولت‌ها 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 CYP ۴۵۰ متابولیزه کننده TCA ها را دارد، اندازه‌گیری شود.

به طور معمول، سطح سرمی TCA ها 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 متأسفانه در حال حاضر سطح سرمی TCA ها 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 TCA ها یک عارضه بالقوه جدی محسوب می‌گردد؛ اگرچه فراوانی و شدت آن در میان TCA های مختلف، متفاوت است. عارضه افت فشار خون وضعیتی TCA ها 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)، سکتة مغزی یا حملات قلبی، افت فشار خون وضعیتی یکی از دلایل قطع داروهای TCA در سالمندان تلقی می‌شود. نتایج مطالعات اولیه حاکی از این مسأله بود که میزان بروز زمین خوردن و شکستگی مرتبط با مصرف TCA ها در مقایسه با SSRI ها و سایر داروی ضد افسردگی جدید، بیشتر است. در حالی که حداقل یک مطالعه جدیدتر توسط Gagne و همکاران نشان داده است که در میان داروهای ضد افسردگی شامل TCA های آمین توع دوم و سوم و ضد افسردگی‌های غیرمتعارف، SSRI ها با بیشترین میزان شکستگی در سالمندان همراه می‌باشد.

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. سابقه افت فشار خون وضعیتی و نارسایی قلبی از جمله ریسک فاکتورهای بروز افت فشار خون وضعیتی ناشی از TCA ها در سالمندان محسوب می‌شود. 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. 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، TCA ها از طریق اثرات آنتی‌کولینرژیک خود باعث اختلال در عملکردهای شناختی می‌شوند که این امر نیز خطر زمین خوردن در سالمندان را افزایش می‌دهد.

با توجه به اینکه عارضه افت فشار خون وضعیتی TCA ها وابسته به دوز است، کاهش دوز می‌تواند در تخفیف این عارضه کمک کننده 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 برخاستن 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 Ephedrine, Triiodothyronine Midodrine نیز وجود نداشته باشد، استفاده از قرص سدیم کلراید، داروی

(به میزان ۲۵ mg در روز) یا Fludrocortisone (به میزان ۰/۰۵ mg - ۰/۰۲۵ mg یک یا دو بار در روز) با نظر پزشک معالج سالمند در مواردی می‌تواند در کنترل افت فشار خون وضعیتی مؤثر باشد.

اثرات آرام بخشی

میزان اثرات آرام بخشی TCA ها بسیار متفاوت می‌باشد. در مراحل اولیه درمان ضد افسردگی، اثرات آرام بخشی ناشی از TCA ها می‌تواند در تخفیف بی‌خوابی همراه با افسردگی مؤثر واقع شود. با برطرف شدن بی‌خوابی، اثرات آرام بخشی TCA ها دیگر چندان مطلوب نخواهد بود. با توجه به افزایش نیمه عمر دفع TCA ها در سالمندان، اثرات آرام‌بخشی می‌تواند منجر به بروز احساس آویختگی (Hang over) یا خواب آلودگی در روز بعد گردد. از این رو استفاده از داروهای ضد افسردگی با اثرات آرام بخشی کمتر در سالمندان ترجیح داده می‌شود. در صورت نیاز، یک داروی خواب آور کمکی نظیر Zolpidem یا Trazadone می‌تواند در اوایل درمان و به طور موقت جهت کنترل بی‌خوابی همراه با افسردگی در این رده سنی استفاده گردد.

جدول ۳- مقایسه شدت برخی از شایع‌ترین واکنش‌های ناخواسته TCA

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

شدت برخی از شایع‌ترین واکنش‌های ناخواسته TCA در جدول ۳ با یکدیگر مقایسه شده است: ^۴ اثر قابل توجه (++++)، اثر نسبتاً 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.

سمیت قلبی

سمیت قلبی به عنوان جدی‌ترین عارضه TCA ها در سالمندان مطرح می‌باشد. اثرات شبه کینیدینی TCA ها در غلظت‌های پلاسمایی پائین می‌تواند باعث پایدار کردن ریتم‌های غیرطبیعی قلب گردد. با این حال در غلظت‌های بالاتر، این تأثیرات با هدایت طبیعی قلب تداخل می‌نماید. اختلالات هدایت قلبی جدی شامل بلوک شاخه چپ و راست باندل و یا بلوک جزئی یا کامل گره دهلیزی - بطنی (AV) در غلظت‌های بالا یا سمی TCA ها 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. ریسک بروز عوارض فوق در بیماران مبتلا به اختلالات هدایتی زمین‌های، بیشتر می‌باشد 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 %). از این رو، تجویز TCA در سالمندان مبتلا به بلوک شاخه باندل یا آریتمی‌های بطنی توصیه نمی‌شود. در سال ۲۰۰۹، FDA هشدار پیرامون Desipramine منتشر کرد مبنی بر اینکه احتمال بروز مرگ در بیماران دریافت کننده این دارو با سابقه خانوادگی مرگ ناگهانی قلبی، بی‌نظمی ریتم یا اختلالات هدایتی قلب بیشتر می‌باشد. 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. TCA ها دارای خصوصیات ضد آریتمی تایپ IA می‌باشد. داروهای ضد آریتمی تایپ IA نظیر Quinidine و Disopyramide، مرگ و میر بیماران پس از انفارکتوس میوکارد را افزایش می‌دهد. با این حال، این مسأله که آیا TCA ها مرگ و میر را در بیماران افسرده مبتلا به بیماری ایسکمی قلب افزایش می‌دهد، نامشخص است. علاوه بر سمیت قلبی مستقیم، TCA ها می‌تواند به طور غیر مستقیم منجر به بروز عوارض قلبی گردد. 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.

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 آنتی‌کولینرژیک Desipramine در مقایسه با سایر TCA ها کمتر می‌باشد. با این حال مصرف این دارو در سالمندان ناتوان و ضعیف می‌تواند مشکل آفرین 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. اثرات آنتی‌کولینرژیک محیطی می‌تواند باعث بروز مشکل برای بیماران و یا کاهش همکاری ایشان با رژیم دارویی تجویز شده گردد. خشکی دهان به عنوان شایع‌ترین عارضه آنتی‌کولینرژیکی محیطی TCA ها 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. 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 یا ۱۰ mg Bethanechol به صورت زیر زبانی نیز استفاده نمود.

یبوست که احتمال بروز آن با افزایش سن، افزایش می‌یابد نیز یکی از عوارض شایع TCA ها 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 آنتی‌کولینرژیک کمتر استفاده گردد. استفاده مکرر از ملین‌ها به خصوص از نوع محرک (نظیر Bisacodyl) در سالمندان به هیچ عنوان توصیه نمی‌شود.

احتباس ادرار یکی دیگر از عوارض آنتی‌کولینرژیک محیطی TCA ها 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 mg - ۱۰ 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.

اثرات گشادکننده مردمک TCA ها می‌تواند گلوکوم زاویه بسته زمینه‌ای در سالمندان را تشدید نماید. سالمندان مبتلا به گلوکوم زاویه باز در مقایسه با زاویه بسته، عوارض آنتی‌کولینرژیک TCA ها بر چشم را بهتر تحمل می‌کنند. احساس خشکی چشم و تاری دید ناشی از مصرف TCA 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.

اثرات آنتی‌کولینرژیک بر CNS سالمندان با توجه به کاهش در انتقال استیل کولین در مغز مستعد بروز عوارض آنتی‌کولینرژیک بر CNS می‌باشند. به علاوه تغییرات مرتبط با سن در متابولیسم داروها می‌تواند باعث افزایش سطح پلاسمایی و به دنبال آن، بروز اثرات آنتی‌کولینرژیک طولانی اثر بر CNS گردد. علائم و نشانه‌های مرتبط با اثرات آنتی‌کولینرژیک بر CNS شامل تحریک‌پذیری، اضطراب، بی‌قراری، گیجی و ناتوانی در موقعیت یابی می‌باشد. با تشدید این اثرات، علائم پرخاشگری، پارانویید و توهم بینایی ممکن است اتفاق بیافتد. در نهایت نیز ممکن است کاهش سطح هوشیاری و کما بروز کند. علائم حاد اثرات آنتی‌کولینرژیک 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 علائم بیمار را تشدید نماید. در این شرایط پزشک به جای تجویز داروی نورولپتیک می‌بایست مصرف داروی ضد افسردگی را قطع کند. داروی Physostigmine با دوز ۱ mg /۰۱ به صورت تزریق زیر پوستی یا انفوزیون داخل وریدی جهت برطرف کردن اثرات آنتی‌کولینرژیک بر CNS در بیماران جوان مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال با توجه به مکانیسم اثر این دارو، احتمال بروز علائم 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 آنتی‌کولینرژیک TCA ها بر CNS در سالمندان، تجویز آن در این رده سنی مطابق با منابع کنونی توصیه نمی‌گردد.

اختلال در حافظه

برخی از سالمندانی که TCA مصرف می‌نمایند از فراموشی شاک می‌هستند. 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 هیچ‌گونه بهبودی در حافظه را تأیید نکردند. تقریباً ۳۵٪ از بیماران بالای ۴۰ سال مصرف کننده 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. در صورت ارائه این اطلاعات، بیماران قادر به بخاطر آوردن آن‌ها بودند. بخشی از اختلال در حافظه ناشی 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 آنتی‌موسکارینی Scopolamine بوده است. گیرنده موسکارینی M₁ موجود در مغز به خصوص نسبت به روند پیری حساس است. با توجه به این فرض که اثرات آنتی‌کولینرژیک TCA ها در بروز اختلال در عملکرد حافظه دخیل می‌باشد، استفاده از داروهای TCA با اثرات آنتی‌کولینرژیک اندک در سالمندان افسرده توصیه می‌شود. بیماران مبتلا به اختلالات شناختی و همچنین افراد آلزایمری افسرده به خصوص در معرض بروز مشکلات حافظه‌ای ناشی از TCA ها می‌باشند.

با این حال، Barton و همکاران گزارش کردند که از میان ۱۰۰ سالمند مراجعه کننده به یک کلینیک اختلال حافظه واقع در سانفرانسیسکو ایالات متحده، ۳ بیمار داروی Amitriptyline مصرف می‌کردند که در اصل با توجه به وجود درجاتی از اختلال شناختی تأیید شده در ۸۶ نفر از ۱۰۰ سالمند مراجعه کننده، تجویز این دارو نامناسب و ممنوع بوده است. افزایش آهسته دوز و ارزیابی منظم عملکرد حافظه در این بیماران حایز اهمیت است. قطع مصرف TCA منجر به بازگشت عملکرد حافظه می‌گردد؛ اگر چه این کار ممکن است به قیمت دوباره ظاهر شدن علائم افسردگی تمام شود.

افزایش وزن و اختلالات متابولیک

به نظر نمی‌رسد که داروهای TCA منجر به افزایش وزن سالمندان افسرده گردد. درمان موفقیت آمیز افسردگی با دستیابی به وزن قبل از شروع افسردگی در سالمندان همراه بوده است. درمان افسردگی اواخر زندگی ممکن است با تغییر در روند تغییر گلوکز خون همراه باشد. همچنین Nortriptyline ممکن است باعث وخامت کنترل قند گردد؛ اگر چه بهبود علائم افسردگی دارای اثرات مفید بر روی تنظیم قند خون می‌باشد. همان طور که پیش از این نیز به آن اشاره شد، مصرف Nortriptyline می‌تواند منجر به افزایش وزن، تری‌گلیسیرید و LDL در سالمندان گردد. قائلی و همکاران در یک مطالعه دو سویه کور و تصادفی در بالغین (بین ۶۵-۱۸ سال) غیر دیابتی مبتلا به افسردگی نشان دادند که تجویز Imipramine به میزان ۲۰۰-۷۵ در روز به مدت ۸ هفته با افزایش معنی دار در قند خون ناشتا 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 می بایست به طور منظم پایش گردد. گروه مطالعاتی فوق در مطالعه دو سویه باز جدیدتری در بیماران افسرده در محدوده سنی ۷۰-۱۸ سال نشان دادند که سطح تری گلیسرید، کلسترول تام و وزن در هفته ۸ دریافت Imipramine با دوز mg ۲۰۰ - ۷۵ در روز به میزان معنی داری بیش از حالت پایه می باشد.

سندروم ترک

قطع یکباره تجویز TCA ها به خصوص در موارد مصرف مزمن (عمدتاً به مدت بیش از ۲ ماه به صورت مداوم) یا دوزهای بالا (بیش از mg ۳۰۰ در روز) می تواند منجر به بروز بحران برگشت کولینرژیک (Cholinergic rebound) گردد. علائم و نشانه های مرتبط با این پدیده عموماً شامل تهوع، اسهال، تعریق، سردرد، بی خوابی، احساس سبکی سر، بی قراری و ناپایداری حین ایستادن می باشد. شروع دوباره TCA همراه با تجویز موقت Propantheline bromide (به میزان mg ۱۵ سه بار در روز) تا حدود زیادی در مرتفع کردن این علائم می تواند مؤثر باشد. کاهش تدریجی دوز TCA (به میزان ۲۵-۱۰٪) هر یک تا دو هفته یکبار) به منظور پیشگیری از بروز سندروم ترک توصیه می گردد.

تداخلات دارویی

تداخلات دارویی TCA ها با سایر داروها، متعدد بوده و شامل مکانیسم های فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک می باشد. تداخلات فارماکوکینتیک به طور عمده مسیرهای متابولیک نظیر آنزیم های CYP۴۵۰ را شامل می شود. داروهای TCA خود سوبسترای آنزیم های CYP۴۵۰ بوده و به عنوان مهارکننده های قوی آن عمل نمی کند. تداخلات فارماکودینامیک اغلب، پیچیده تر بوده و معمولاً پس از گذشت مدت زمانی پس از ورود دارو به بازار دارویی قابل شناسایی می باشد. با توجه به اینکه داروهای TCA به گیرنده های متعددی متصل می گردد، تداخلات دارویی دینامیکی متعددی برای آنها مطرح است. 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:

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

استفاده در جمعیت های 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)

جدول ۵- بیماران که استفاده از داروهای TCA برای آن‌ها توصیه نشده و یا اینکه احتیاط مصرف وجود دارد		
وضعیت بالینی	توصیه	دلیل توصیه
بیماری اترایمر	اجتناب از مصرف TCA	تشدید اختلالات شناختی ناشی از اثرات آتی کولینرژیک
اختلال در هدایت قلب (بلوک رشته باندل یا تاخیر در هدایت داخل گره‌ای)	اجتناب از مصرف TCA جایگزین کردن TCA با SSRI، Bupropion یا 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 ایپی زود ایسکمیک
دیابت کنترل نشده	اجتناب از مصرف TCA جایگزین کردن TCA با SSRI، Bupropion یا Venlafaxine	تشدید میزان هیپرگلیسمی
گلوکوم زاویه بسته	اجتناب از مصرف TCA جایگزین کردن TCA با SSRI، Bupropion یا Nefazodone یا Trazodone	تشدید افزایش فشار داخل کره چشم
بیماری کیدی	اجتناب از مصرف TCA به خصوص آمین‌های نوع سوم جایگزین کردن TCA با SSRI یا نیمه عمر کوتاه، Bupropion یا Venlafaxine (در صورت عدم وجود سابقه تشنج)	افزایش سطح خونی (به خصوص آمین‌های نوع سوم)
چاقی	اجتناب از مصرف TCA جایگزین کردن TCA یا 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.

بحث و نتیجه گیری

علی‌رغم معرفی داروهای ضد افسردگی جدیدتر به بازار دارویی در طی چند دهه گذشته، جایگاه تجویز TCA ها به دلیل وجود داده‌ها 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 TCA های 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 TCA های 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 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 پایین‌تری از TCA ها نیاز دارند. افزایش دوز TCA ها در سالمندان می‌بایست به آرامی صورت گرفته (۳-۴ روز یکبار در بیماران بستری و ۵-۷ 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 TCA ها در سالمندان تحت شرایطی می‌توان از داروهایی نظیر Bethanechol و Pilocarpine استفاده نمود. سمیت قلبی به عنوان جدیترین عارضه TCA ها در سالمندان مطرح می‌باشد. پیش از شروع درمان با TCA ها 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 مداخله کننده الزامی است. در سالمندان مبتلا به آلزایمر، بیماری ایسکمیک قلب، اختلال هدایتی قلب، نارسایی احتقانی قلب و گلوکوم زاویه بسته، تجویز TCA ها به دلیل امکان تشدید بیماری زمینه‌ای توصیه نمی‌شود.

مراجع

- ۱- Meyer C. Depressive disorders were the fourth leading cause of global disease burden in the year ۲۰۰۰. *Evid Based Ment Health* ۲۰۰۴; ۷(۴): ۱۲۳.
- ۲- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* ۲۰۰۲; ۷۲(۳): ۲۲۷-۳۶.
- ۳- Sadeghirad B, Haghdoost AA, Amin-Esmaili 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* ۲۰۱۰; ۱(۲): ۸۱-۹۱.
- ۴- 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, ۲۰۱۳.
- ۵- López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from ۱۹۵۰s until today. *Curr Pharm Des* ۲۰۰۹; ۱۵(۱۴): ۱۵۶۳-۸۶.
- ۶- Alexopoulos GS. Pharmacotherapy for late-life depression. *J Clin Psychiatry* ۲۰۱۱; ۷۲(۱): e۰۴.
- ۷- Alexopoulos GS, Lerner DM, Salzman C. Treatment of depression with tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, and psychostimulants. In: Salzman C (editor). *Clinical geriatric psychopharmacology*, ۴th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, ۲۰۰۵: ۲۲۳-۳۰۳.
- ۸- Antidepressants. In: Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. *Clinical manual of geriatric psychopharmacology*, ۱st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc, ۲۰۰۷: ۱۴۱-۲۵۷.

- 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, 7th 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, 2012 [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): 870-82.
- 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.

- ۲۳- Roose SP, Dalack GW. Treating the depressed patient with cardiovascular problems. *J Clin Psychiatry* ۱۹۹۲; ۵۳ (Suppl): ۲۰-۳۱.
- ۲۴- 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* ۲۰۰۶; ۱۶۶(۷): ۷۱۹-۲۸.
- ۲۵- Pollock BG, Perel JM, Paradis CF, Fasiczka AL, Reynolds CF ۳rd. Metabolic and physiologic consequences of nortriptyline treatment in the elderly. *Psychopharmacol Bull* ۱۹۹۴; ۳۰(۲): ۱۴۰-۵۰.
- ۲۶- 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* ۱۹۹۴; ۹(۱): ۳۰-۴۰.
- ۲۷- Barton C, Sklenicka J, Sayegh P, Yaffe K. Contraindicated medication use among patients in a memory disorders clinic. *Am J Geriatr Pharmacother* ۲۰۰۸; ۶(۳): ۱۴۷-۵۲.
- ۲۸- Ghaeli P, Shahsavand E, Mesbahi M, Kamkar MZ, Sadeghi M, Dashti-Khavidaki S. Comparing the effects of ۸-week treatment with fluoxetine and imipramine on fasting blood glucose of patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* ۲۰۰۴; ۲۴(۴): ۳۸۶-۸.
- ۲۹- 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* ۲۰۱۳; ۲۱(۱): ۴.