درمان‌های دارویی بی‌خوابی در سالمندان

مریم نیك صولت
متخصص طب سالمندي

اپیدمیولوژی و پاتوفیزیولوژی خواب در سالمندی

خواب سبک‌تر و منقطع می‌شود؛ شکایت خواب همیشه معادل اختلال بی‌خوابی نیست.

ارزیابی

- شرح‌حال و دفترچه خواب ۱–۲ هفته
- غربال آپنه، پای بی‌قرار و اختلال ریتم
- هدف درمان: عملکرد روزانه، نه فقط ساعت خواب

سازوکارها

- تغییر ریتم ملاتونین و فشار همئوستاتیک
- درد، تنگی‌نفس و علائم حرکتی
- افسردگی، دمانس و محیط خواب نامناسب

الگوهای شایع

- افزایش بیداری شبانه و کاهش کارایی خواب
- پیشروی فاز شبانه‌روزی و بیداری زودهنگام
- چرت روزانه و کاهش فعالیت

درمان غیردارویی :(CBT-I)خط اول درمان و محدودیت‌ها

CBT-Iاثر پایدار دارد و معمولاً از دارو ایمن‌تر است.

اجرای سالمندمحور

•تعدیل محدودسازی خواب در خطر سقوط
•نور صبحگاهی، فعالیت و کاهش چرت طولانی
•در دمانس :مشارکت مراقب و اصلاح محیط

مزایا و موانع

•بهبود شروع خواب و بیداری شبانه
•اثر ممکن است پس از درمان باقی بماند
•دسترسی، شناخت، انگیزه و پایبندی محدودکننده‌اند

اجزا

•کنترل محرک و فشرده‌سازی زمان در تخت
•بازسازی شناختی، آموزش خواب و آرام‌سازی
•حضوری، گروهی یا دیجیتال؛ معمولاً چند هفته

متدولوژی متاآنالیز مرجع(Chiu et al. (Sleep 2021 :

فراتحلیل شبکه‌ای درمان‌های دارویی بی‌خوابی را در مقایسه مستقیم و غیرمستقیم بررسی کرد.

محدودیت سالمندی

•تعمیم به سالمندان شکننده محدود است
•زیرگروه‌ها و پیگیری‌ها ناهمگون/کوتاه‌اند
•خطر سقوط و شناخت را جداگانه بسنجید

تفسیر

NMA •مقایسه غیرمستقیم را ممکن می‌کند؛ نه برابری قطعی
•رتبه احتمالاتی تابع کیفیت و اتصال شبکه است
•ناهمگونی دوز، جمعیت و مدت درمان مهم است

طرح مطالعه

•کارآزمایی‌های تصادفی‌شده دارویی
•شبکه مقایسه داروها با دارونما و درمان فعال
•پیامد اثربخشی، پذیرش‌پذیری و عوارض

نتایج کمّی NMAدر شاخص‌های TST, SOL, WASO, SE

جهت اثر قابل انتظار است؛ مقدار دقیق بین داروها، دوزها و جمعیت‌ها تفاوت دارد.

WASOو SE

•کاهش بیداری پس از شروع خواب، به‌ویژه maintenance
•درصد زمان تخت در خواب SE است
•عدد واحدی برای همه سالمندان قابل تعمیم نیست

SOL | شروع خواب

•کاهش زمان تا به‌خواب‌رفتن
•درمان‌های onsetو زمان‌بندی دارو اهمیت دارد
•اصلاح نور، چرت و محرک‌ها مقدم است

TST | کل زمان خواب

•درمان‌های مؤثر معمولاً TST را افزایش می‌دهند
•تفسیر با دقایق و اهمیت بالینی، نه رتبه تنها
•اندازه‌گیری عینی و گزارش بیمار متفاوت است

داروهای Z-drugs: زولپیدم، زالپلون

اثربخشی خواب‌آور اثبات‌شده؛ خطرات CNS و سقوط در سالمندان همچنان مهم است.

کاربرد محتاطانه

- دوز پایین، کوتاه‌مدت و هدف مشخص
- پرهیز در سابقه سقوط، دلیریوم یا رفتار پیچیده خواب
- بازبینی زودهنگام؛ عدم افزایش خودکار دوز

ریسک‌ها

- گیجی، آمنزی، اختلال تعادل و سقوط
- خواب‌آلودگی روز بعد و رفتارهای پیچیده خواب
- ترکیب با الکل، اپیوئید یا آرام‌بخش خطر CNS را بالا می‌برد

اثربخشی

- زولپیدم: بیشتر شروع خواب؛ فرمول آهسته‌رهش ممکن است تداوم را هدف گیرد
- زالپلون: نیمه‌عمر کوتاه، بیشتر onset

بنزودیازپین‌ها (BZDs)چرا در سالمندی پرخطرند؟

حساسیت CNSو کاهش پاکسازی برخی داروها، اثر آرام‌بخشی را طولانی و پیش‌بینی‌ناپذیر می‌کند.

اصل تجویز

- عموماً برای بی‌خوابی مزمن سالمند اجتناب شود
- استثنای محدود فقط با اندیکاسیون و برنامه خروج
- قطع ناگهانی مصرف مزمن خطرناک است

فارماکوکینتیک

- نیمه‌عمر طولانی برخی ترکیبات/متابولیت‌ها
- کاهش ذخیره فیزیولوژیک و حساسیت بیشتر به دوز
- تداخل افزایشی با اپیوئید، آنتی‌هیستامین و الکل

پیامدها

- اختلال حافظه، گیجی، دلیریوم و خواب‌آلودگی روزانه
- آتاکسی، سقوط و شکستگی
- تحمل، وابستگی، rebound insomniaو ترک

ریسک سقوط، شکستگی هیپ و تروما در سالمندان

خطر مطلق وابسته به شکنندگی، سابقه سقوط، دوز، زمان مصرف و هم‌دارویی است.

کاهش آسیب

- اصلاح علت زمینه‌ای و محیط خواب
- اگر دارو لازم است :دوز پایین، مدت کوتاه، پایش صبحگاهی
- ثبت سقوط و بازنگری فوری پس از رخداد

ارزیابی خطر

- سابقه سقوط، ضعف عضلانی، اختلال دید/تعادل
- محیط خانه، نوکتوریا و دسترسی به کمک
- مرور داروهای آرام‌بخش و کاهنده فشارخون

مسیر آسیب

- خواب‌آلودگی و کندی واکنش شب/صبح
- گیجی و اختلال راه‌رفتن
- بیداری برای توالت در حضور اثر باقی‌مانده

۱

دوکسپین دوز بسیار پایین (۳– ۶میلی‌گرم)

در دوز پایین اثر عمدتاً از مهار H1است و برای نگهداری خواب کاربرد دارد.

راهنما

- دوز بالاتر از ۶ mgنگرانی بیشتری در Beersدارد
- تبعیت از برچسب فرآورده و زمان مصرف
- عدم پاسخ :تشخیص و عوامل تداوم‌دهنده را بازبینی کنید

ایمنی

- پایش خواب‌آلودگی روز بعد و اثرات آنتی‌کولینرژیک
- احتیاط در احتباس ادرار، گلوکوم زاویه بسته و آپنه شدید
- بررسی تداخل CYP2D6و آرام‌بخش‌ها

جایگاه

- مناسب‌تر برای WASOو بیداری زودهنگام
- ۳ mgمعمولاً نقطه شروع محتاطانه در سالمند
- بار آنتی‌کولینرژیک کمتر از دوز ضدافسردگی؛ صفر نیست

آگونیست‌های گیرنده ملاتونین Melatonin PRو Ramelteon

گزینه‌های کم‌وابستگی؛ اثر متوسط و وابسته به فنوتیپ شبانه‌روزی است.

کاربرد

- نور صبح/شب و زمان‌بندی مهم‌اند
- اثر محدود اگر علت درد، نوکتوریا یا آپنه باشد
- گزینه‌ای هنگام اولویت اجتناب از وابستگی

رامِلتئون

- آگونیست MT1/MT2؛ هدف اصلی شروع خواب
- پتانسیل وابستگی و سرکوب تنفسی کمتر
- پایش خواب‌آلودگی و تداخل‌ها

ملاتونین رهش‌پایدار

- ممکن است در ریتم/شروع خواب کمک کند
- کیفیت فرآورده بدون نسخه متغیر است
- شواهد به جمعیت و فرمولاسیون وابسته‌اند

نسل جدید :آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین (DORAs)

مهار بیداری با اثر بر خواب؛ خواب‌آلودگی و تداخل‌ها همچنان باید پایش شوند.

اعضا و هدف

- سوورکسنت، لمبورکسنت، داریدورکسنت
- مهار گیرنده OX1/OX2
- اثر بر شروع و تداوم، وابسته به مولکول/دوز

مزیت بالقوه

- مکانیسم متفاوت از BZD/Z-drug
- در برخی مطالعات بهبود TST و WASO
- وابستگی یا افت شناختی را صفر فرض نکنید

احتیاط

- خواب‌آلودگی روز بعد و پدیده‌های گذار خواب
- پرهیز در نارکولپسی؛ احتیاط تنفسی
- هزینه و تداخل CYP3A مهم‌اند

نتایج متاآنالیزهای DORAها (۲۰۲۴–۲۰۲۵)

بهبود شاخص‌های خواب محتمل است؛ برتری قطعی برای سالمندان شکننده ثابت نشده است.

پیام بالینی

DORA •را ایمن مطلق یا برتر از همه ندانید
•انتخاب با فنوتیپ، CYP3A، هزینه و هدف بیمار
•دوز مجاز سالمند و برچسب محلی را کنترل کنید

محدودیت‌ها

•داده سالمندان بسیار مسن/چندبیمار کمتر است
•پیگیری کوتاه؛ داده سقوط و دلیریوم ناکافی
•مقایسه مستقیم با CBT-Iیا دوکسپین محدود است

الگوی گزارش‌شده

•بهبود TSTو کاهش WASO در برابر دارونما
•برخی تحلیل‌ها بهبود SOLو پیامد بیمار را گزارش می‌کنند
•اندازه اثر بین مولکول، دوز و سنجش ناهمگون است

و پلی‌فارماسی P450فارماکوکینتیک، سیتوکروم

.مرور داروها بخشی از درمان بی‌خوابی است؛ تداخل ممکن است از خود داروی خواب مهم‌تر باشد

چک‌لیست

- دوز /و مکمل؛ زمان OTCفهرست نسخه‌ای، واقعی
- کلیه، وزن و شکنندگی/عملکرد کبد
- یک تغییر در هر نوبت و پایش پاسخ

بار آرام‌بخشی

- اپیوئید، گاباپنتینوئید، آنتی‌هیستامین نسل اول
- آنتی‌سایکوتیک و ضداضطراب نیز بررسی شوند
- سقوط /هم‌افزایی با الکل می‌تواند خطر تنفسی دهد

CYP3A

- برخی Z-drugها و DORA ها تحت تأثیر هستند CYP3Aالقای /مهار
- آزول‌ها و برخی ماکرولیدها ممکن است سطح را بالا ببرند
- القاکننده‌ها ممکن است اثربخشی را کم کنند

عوارض شناختی، دلیریوم و ریسک دمانس

ارتباط مشاهده‌ای با دمانس، به‌تنهایی رابطه علّی را اثبات نمی‌کند.

کاهش خطر

- پرهیز از آرام‌بخش غیرضروری و بار آنتی‌کولینرژیک
- هدف درمان و رضایت مراقب روشن باشد
- پس از شروع/افزایش، شناخت و عملکرد را پایش کنید

دمانس

- مطالعات مشاهده‌ای در معرض مخدوش‌سازی و علیت معکوس‌اند
- بی‌خوابی/اضطراب می‌تواند پیش‌درآمد تشخیص باشد
- از ادعای افزایش قطعی دمانس پرهیز کنید

اثر حاد

- اختلال توجه، یادگیری و حافظه؛ به‌ویژه BZD/Z-drug
- خطر دلیریوم با عفونت، جراحی و اختلال حسی بیشتر است
- گیجی تازه :ارزیابی علت‌های حاد و دارویی

معیارهای Beers (AGS 2023) و STOPP/START

ابزارهای غربالگری برای گفت‌وگوی بالینی‌اند؛ جایگزین قضاوت فردمحور نیستند.

کاربرد

- دلیل شروع/ادامه را مستند کنید
- خطر سقوط، CBT-I و برنامه خروج را ثبت کنید
- بازنگری ساختاریافته با بیمار/مراقب

STOPP/START

- STOPP: دارو/دوز/مدت بالقوه نامناسب
- START: جلوگیری از حذف درمان مفید؛ جایگزین خودکار خواب‌آور نیست
- تطبیق با علت و ترجیح بیمار ضروری است

AGS Beers 2023

- BZD و Z-drug: عموماً اجتناب به دلیل عوارض CNS/سقوط
- دوکسپین بیش از ۶ mg/day: نگرانی آنتی‌کولینرژیک؛ دوز پایین استثناست
- ترکیب چند داروی فعال CNS را جدی بگیرید

پروتکل

قطع آرام و مشارکتی، خطر ترک و reboundرا کاهش می‌دهد.

۱ | آماده‌سازی

- تأیید اندیکاسیون، مدت، دوز و هم‌دارویی
- توافق بر هدف و علائم پایش؛ بدون سرزنش
- درمان علت و آغاز CBT-I/برنامه خواب

۲ | کاهش تدریجی

- در BZDمزمن :کاهش آهسته و فردمحور؛ گاه ۱۰–۲۵٪ هر ۱–۲ هفته
- کندتر در پایان یا با دوز/مدت بالا؛ تنظیم بر اساس علائم
- از تعویض خودکار به آرام‌بخش دیگر پرهیز کنید

۳ | پیگیری

- تماس/ویزیت منظم، پایش خواب، اضطراب و سقوط
- علائم شدید :مکث یا کاهش آهسته‌تر
- پس از قطع، پیشگیری از شروع مجدد و ثبت نتیجه

مدیریت بی‌خوابی در دمانس، پارکینسون و بستری

در شرایط خاص، درمان علت و محیط بر افزودن خواب‌آور اولویت دارد.

بیمارستان

- کاهش صدا/نور شب و حفظ چرخه روز–شب
- درمان درد، تنگی‌نفس و دلیریوم
- از شروع روتین BZD/Z-drug اجتناب شود

پارکینسون

- تفکیک بی‌خوابی از علائم حرکتی، RBD و پای بی‌قرار
- مرور زمان دارو و افت فشار وضعیتی
- خطر سقوط و گیجی در انتخاب دارو برجسته است

دمانس

- برنامه روزانه، نور روز و مدیریت چرت
- بررسی درد، نوکتوریا، آپنه و داروها
- پرهیز از آرام‌بخشی برای کنترل رفتار؛ مشارکت مراقب

الگوریتم بر اساس فنوتیپ خوابOnset vs Maintenance :

ابتدا فنوتیپ و علت را روشن کنید؛ سپس کم‌خطرترین گزینه متناسب را برگزینید.

نقطه توقف ایمنی

•سقوط/دلیریوم، چند آرام‌بخش یا مشکل تنفسی :کاهش ریسک مقدم
•هدف، دوز، زمان بازبینی و معیار قطع را ثبت کنید
•عدم پاسخ :تشخیص را بازبینی کنید؛ دوز را بی‌پایان بالا نبرید

مشکل تداوم خواب

•بررسی درد، نوکتوریا، آپنه و علائم حرکتی
CBT-I •؛ دوکسپین کم‌دوز یا گزینه متناسب با پروفایل
DORA •در صورت دسترسی، پس از مرور CYP3A/خواب‌آلودگی

مشکل شروع خواب

•بررسی زمان‌بندی، نور، چرت و CBT-I
•در ریتم نامناسب :نور و زمان‌بندی، گاه ملاتونین/رامل‌تئون
•داروی onsetفقط با سنجش خطر

ماتریس مقایسه‌ای داروها :اثربخشی، نیمه‌عمر، ایمنی و اندیکاسیون

نیمه‌عمر و اثر واقعی به مولکول، فرمولاسیون و بیمار وابسته است؛ برچسب فرآورده را بررسی کنید.

گروه و هدف | Z-drug: شروع/تداوم؛ BZD: عموماً اجتناب؛ دوکسپین ۳– ۶ mg: تداوم؛ رامل‌تئون :شروع؛ DORA: شروع و تداوم

نیمه‌عمر، برداشت عملی | زالپلون بسیار کوتاه؛ زولپیدم کوتاه/متوسط برحسب فرمول؛ BZD متغیر و گاه طولانی؛ DORA وابسته به مولکول

اثربخشی و ایمنی | خواب‌آورها شاخص‌ها را بهبود می‌دهند؛ BZD/Z-drug خطر CNS و سقوط؛ دوکسپین کم‌دوز بیشتر maintenance؛ DORA خواب‌آلودگی/تداخل

اصل انتخاب | فنوتیپ +شکنندگی +کبد/کلیه + CYP +هزینه +ترجیح بیمار؛ کمترین دوز، مدت محدود و برنامه بازبینی

جمع‌بندی بالینی و پیام‌های کلیدی

بهترین درمان دارویی پس از اصلاح علت و CBT-I، کم‌خطر و هدفمند است.

پیام پایانی

- رتبه NMA نسخه فردی نیست
- تغییر کوچک و پایش‌شده بر افزودن دارو اولویت دارد
- در شک به آپنه یا دلیریوم، ابتدا ایمنی و تشخیص

در هر ویزیت

- تطبیق داروها و مکمل‌ها
- سنجش فایده روزانه در برابر عارضه
- تصمیم مشترک برای کاهش/قطع

بی‌خوابی را از تغییر طبیعی خواب تفکیک کنید

CBT-I و درمان علت زمینه‌ای، پایه مراقبت‌اند

BZD/Z-drug خطر سقوط، اختلال شناخت و وابستگی دارند

- دوکسپین کم‌دوز و DORA گزینه‌اند، نه بی‌خطر مطلق
- نسخه همراه هدف، مدت، پایش و برنامه قطع باشد