المحاضرة الثانية : المعالجة الدوائية عند المسنين

المعالجة الآمنة والفعالة للمسنين تعتبر تحدياً كبيراً وذلك للأسباب الآتية :

١. إن المسنين يستعملون عدداً من الأدوية أكثر من أي فئة عمرية أخرى وبالتالي تزداد خطورة :

- ✓ التداخلات الدوائية .
- ✓ والتأثيرات الجانبية والتي تزداد من ٢-٣ أضعاف لدى المسنين منه لدى اليافعين والبالغين ذوي الأعمار المتوسطة ، مع وجود صعوبة في مراقبتها.

٢. ربما أيضاً تؤثر كثرة الأدوية على مطاوعة المرضى لتناول هذه الأدوية

٣. المسنون هم أكثر عرضةً للإصابة بالأمراض المزمنة والتي قد تؤثر على الاستجابة الدوائية .

٤. تكون المدخرات الفيزيولوجية للمسنين منخفضة وقد تنخفض أكثر عند إصابتهم بأي من الأمراض الحادة أو المزمنة .

٥. العمر يبدل من الحرائك الفارماكولوجية والتأثيرات الفارماكوديناميكية للأدوية.

٦. يكون المسنون أقل قدرة على تناول الأدوية من غيرهم من الفئات العمرية.

٧. تبلغ نسبة حدوث الأخطاء في تناول الأدوية حوالي ٦٠% في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٦٠ سنة ، وتزداد هذه النسبة بشكل ملحوظ فيما إذا كان المريض يتناول ثلاثة أدوية أو أربعة فما فوق.

أولاً- العوامل الصيدلانية Pharmaceutical factors

- يعاني المرضى المسنين ذوي البنية الضعيفة من صعوبة في ابتلاع المضغوطات ، لذا يجب دائماً إرشادهم إلى تناول كمية كافية من السوائل عند تناولهم للمضغوطات أو المحافظ.
- بعض الأشكال الصيدلانية الصلبة (محافظ أو مضغوطات) قد تلتصق بجدار البلعوم أو المريء وقد تسبب حدوث تقرح مريئي(oesophageal ulceration)؛ ولكي نتجنب حدوث هذا الأمر يجب أن تُبتلع المضغوطة مع كمية لا تقل عن ٦٠ مل من الماء .
- ربما يساعد تناول الشراب أو الإلكسير في تجنب حدوث هذه التقرحات، ولكن ليست كل الأدوية متوفرة بشكل سائل ولديها مشاكلها الخاصة.

ثانياً - التغيرات في الحرائك الفارماكولوجية عند المسنين Pharmacokinetics

I. امتصاص الأدوية : Drugs absorbtion

☒ معظم الأدوية تمتص من السبيل الهضمي بعد تناولها فموياً .

☒ الأشخاص المسنون ربما يكون لديهم نقص في الصبيب الدموي للجهاز الهضمي مع زيادة في حموضة المعدة (PHمنخفضة)، وبالتالي ربما تسبب هذه التغيرات المتعلقة بالعمر تناقص في معدل امتصاص الأدوية من السبيل الهضمي.

☒ ومع ذلك من جهة أخرى فإن تناقص الحركية المعدية المعوية لدي المسنين قد تؤدي إلى بقاء الدواء في الأمعاء لفترة أطول ،

☒ وبالتالي تعدِّل من النقص الحادث في الامتصاص بسبب العوامل المذكور أعلاه، وهذ ما يفسر **عدم تغير نسبة امتصاص الأدوية عند المسنين** من السبيل الهضمي.

☒ **وبالنتيجة :**

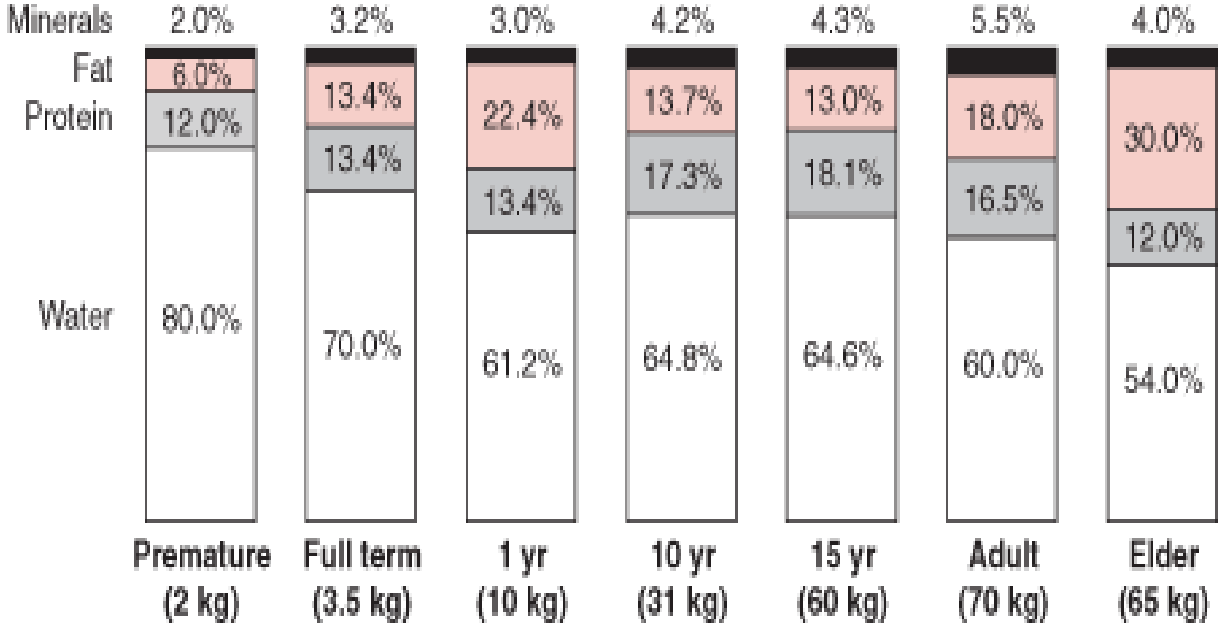
في الممارسة السريرية عندما نريد تحقيق تراكيز دوائية عالية في المصل (كما هو الحال عند استعمال المضادات الحيوية)، فالأفضل استعمال طرق بديلة عن الطريق الفموي في المسنين لأنه غالباً ما تؤدي الأمراض الهضمية المرافقة إلى تناقص في نسبة امتصاص الأدوية لديهم.

II. <u>التوزع الدوائي Drug Distribution</u>

في المسنين تتبدل نسبة مكونات الجسم عندهم رغم بقاء الوزن الإجمالي للجسم على حاله حيث :

- ✓ تتناقص كمية العضلات
- ✓ وتنخفض نسبة الماء في أجسامهم
- ✓ مقابل زيادة نسبة الدهون.

تؤثر هذه التغيرات على حجم التوزع الظاهري للأدوية (VD) وهذا بدوره يؤثر على ارتباط الدواء بالبروتين واطراحه أيضاً.



❖ **بعض الأمثلة لتغير الـ VD بالنسبة لبعض الأدوية :**

- ✓ الأدوية التي تتوزع في العضلات كالديجوكسين (digoxin)، أو في المنحلة في الماء كالأمينوغليكوزيدات (aminoglycosides)، فإنها سوف تحقق تراكيز عالية في البلاسما بعد تناولها وذلك كنتيجة لتناقص حجم التوزع الظاهري الخاص بها (VD).
- ✓ العديد من الأدوية المستعملة مثل (procainamide, quinidine, propranolol, atenolol, sotalol, theophylline, hydrochlorothiazide, various antibiotics) هي منحلة بالماء.

- ✓ لقد وجد أن تأثيرات الإيثانول تزداد عند المسنين وخاصة النساء وذلك بسبب تناقص حجم التوزع الظاهري له لأنه منحلٌ بالماء (وكما ذكرنا أنه تنقص نسبة الماء لدى المسنين) وبالتالي فإنه يحقق تراكيز عالية من الإيثانول الحر في الدم من أجل أي كمية يتم تناولها .

- ✓ الأدوية المنحلة بالدسم مثل المنومات hypnotics , المخدرات (anaesthetics)، الديازيبام Diazepam والثيوبنتال Thiopental، جميعها يزداد حجم توزعها في دسم الجسم مما يساهم في إطالة العمر النصفي لهذه الأدوية عند المسنين بسبب بطء عودتها من النسيج الشحمي إلى البلاسما.

III. **الارتباط ببروتينات المصل**

معظم الأدوية ذات طبيعة حمضية وترتبط بألبومين المصل. والحجم الإجمالي لألبومين المصل وبالتالي السعة الرابطة للألبومين تنخفض بنسبة ١٢% لدى المسنين.

وبالتالي يزداد تركيز الدواء الحر في الدم نتيجة نقص ارتباطه بالألبومين ويكون أكبر بالنسبة للأدوية المنحلة بالماء لقلة توزعها في السوائل الخلالية .

بينما المنحلة في الدسم فيبقى تركيزها في الدم ضمن الحدود الطبيعية لكن يتطاول عمرها النصفي لاختزانها بالنسيج الشحمي وبطء عودتها للدم.

IV. **استقلاب الأدوية Drug metabolism**

- ☒ أظهرت الدراسات التي أجريت على تغيرات استقلاب الأدوية عند المسنين مايلي :

١) الطور الأول من الاستقلاب (طور الهدم) : يكون التغير انتقائياً حسب كل دواء على حدة.

٢) بالنسبة للطور الثاني (طور البناء أو الاقتران) لا يتغير في المسنين.

- ☒ عموماً وجد أنه مع تقدم العمر يحدث انخفاض في المشعرات الكبدية التالية :

١) كتلة الكبد liver mass

٢) الفعالية الإنزيمية الكبدية enzyme activity

٣) الصبيب الدموي الكبدي hepatic blood flow

- ☒ وبالنتيجة يحدث تناقص في الوظيفة الاستقلابية الكبدية للأدوية لدى المسنين ، لذا من المهم أن نخفض جرعة الأدوية التي تستقلب كبدياً عند إعطائها للمسنين
- ☒ هناك العديد من الأمثلة المثبت بالدليل القاطع أنه ينقص استقلابها الكبدي عند استعمالها لدى المسنين وتتضمن :

(Nefidipine, Propranolol, lidocaine , theophylline, phenobarbital, paracetamol)

- ☒ استقلاب الأدوية ذات الإطراح الكبدي يرتبط بمعدل الصبيب الدموي الكبدي وبالتال فإن انخفاض الصبيب الدموي الكبدي سواءً الناجم عن القصور القلبي (الشائع وجوده عند المسنين) أو من استخدام بعض الأدوية مثل حاصرات بيتا β-adrenergic blockade قد يؤثر على عمليات التركيب الحيوي الكبدي Biotransformation.

☒ أمثلة على الأدوية ذات أغلبية الاطراح الكبدي والتي يتغير استقلابها حسب تغير الصبيب الدموي الكبدي هي :

(lidocaine, propranolol, verapamil, amitriptyline.)

- وإن العمر النصفي لأغلب الأدوية يزداد مع تقدم العمر وهذا غالباً ناجم عن زيادة توزعها في النسيج الشحمي أو بطء استقلابها أو نقص إطراح هذه الأدوية .

وقد وُجد أن العمر النصفي للأدوية التالية يزداد عند المسنين :

(digoxin, , quinidine, diazepam, propranolol, erythromycin, nifedipine, lithium ، ampicillin, enalapril, aspirin, ranitidine)

- مثلاً يكون تركيز النيفيدبين البلاسمي بعد جرعة دوائية محددة عند المسنين أعلى منها عند الشباب وهذا الاختلاف يعود للتغير في استقلاب النيفيدبين .وكنتيجة يكون العمر النصفي للنيفدبين متطاولاً عند المسنين.
- والمخطط التالي يوضح ذلك .

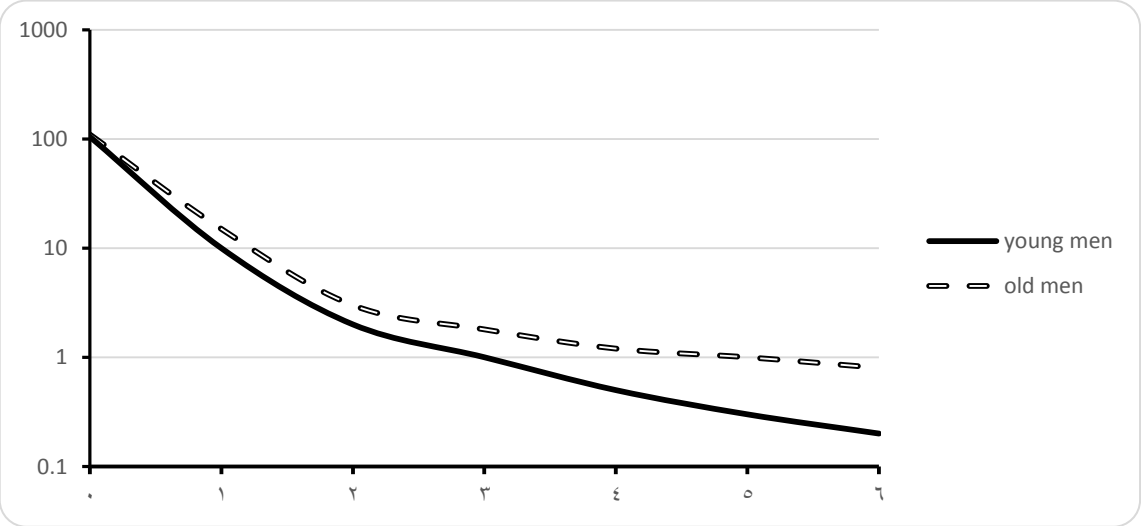


Figure 1 . (plasma concentrations of nifedipine after the intravenous administration of .5 mg of nifedipine to 6 healthy old men & 6 healthy young

٧. الإطراح الدوائي عند المسنين

- العديد من الأدوية تطرح عن طريق الكلية سواء بشكلها الفعال أو مستقلباتها غير الفعالة وقد لوحظ تناقص الصبيب الدموي الكلوي بنسبة ١% سنوياً بعد عمر الخمسين.
- ويمكن أن يؤثر نقص الوظيفة الكلويةعلى تصفية الدواء في حال كان معدل إطراحه الكلوي أكثر من ٦٠% مقابل ٤٠ % أو أقل إطراح كبدي.
- **التغيرات الحادثة في الكلية عند المسنين** والتي تؤثر على الوظيفة الكلوية تشمل :

١) انخفاض الصبيب الدموي الكلوي وبالتالي الرشح الكبي (glomerular filtration)

٢) تناقص كتلة الكلية (Renal mass).

٣) تراجع تصفية الكرياتينين .

- يلاحظ حدوث ارتفاع في التراكيز المصلية للأدوية التي تطرح كلوياً عندما يتناقص الرشح الكبي، وهذا يقود إلى تراكم هذه الأدوية في الدم وظهور التأثيرات غير المرغوبة للأدوية .
- بعض الأمثلة على الأدوية التي تطرح من طريق الكلية :

Atenolol, digoxin, lithium, amphotericin, cimetidine, allopurinol, furosemide, antibiotics and many

- بعض الأدوية يجب تجنبها عند كبار السن ، على سبيل المثال التتراسيكلين (tetracyclines) حيث يتراكم في الدم عندما تنخفض وظيفة الكلية مسبباً حدوث غثيان وإقياء والذي يؤدي لحدوث التجفاف وبالتالي يقود إلى مزيد من التدهور في وظيفة الكلية.

- المخطط التالي يبين الفارق في تركيز الفوروسيمايد الذي يطرح في البول بين المسنين واليافعين:

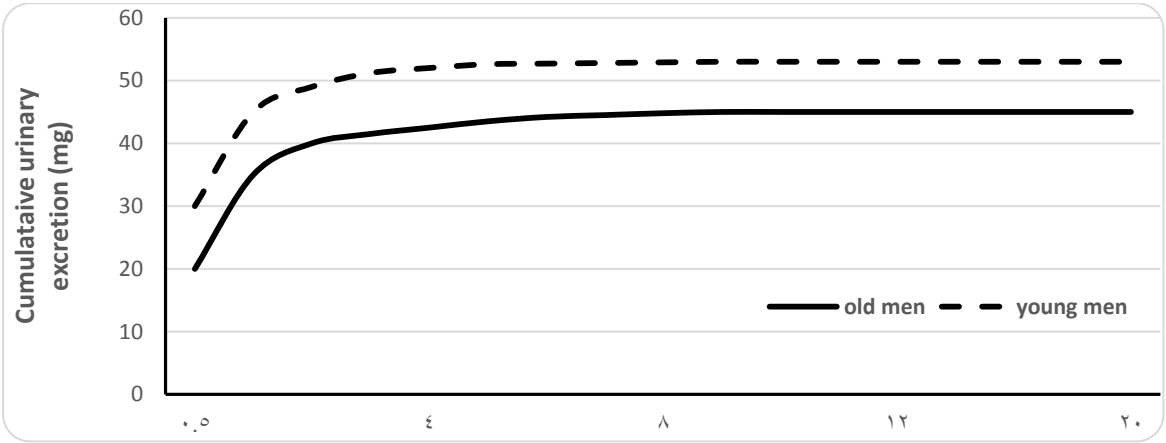


Figure 2. (urinary concentration of furosemide after the intravenous administration of 80 mg of furosemide to 8 healthy old men & to 8 healthy young men

ثالثاً- التغيرات الفارماكوديناميكية في المسنين:

قد تتغير استجابة المرضى المسنين لبعض الأدوية لأسباب متعددة :

A. في بعض الحالات قد تتغير الاستجابة الدوائية عند كبار السن نتيجة تبدل في حساسية المستقبلات الدوائية. وهذه بعض الأمثلة على ذلك :

١) **زيادة الحساسية للديجوكسين عند المسنين** ، ربما يكون بسبب زيادة الحساسية لمضخة الـ Na/K-ATPase، وهذا قد يكون خطيراً عند حدوث نقص بوتاسيوم الدم نتيجة استعمال المدرات ونقص التصفية الكلوية للديجوكسين الأمر الذي ربما يقود إلى حدوث السمية الديجيتالية(digitalis toxicity).

٢) **تتناقص الحساسية لمستقبلات حاصرات بيتا الأدرنرجية عند المسنين**، وهذا يؤثر على فعالة الأدوية المقلدة والحاصرة لمستقبلات بيتا على حدٍ سواء.

مثال على ذلك :

- زيادة ضربات القلب الحادثة استجابةً لاستعمال الدواء المقلد لبيتا «التيربوتالين» Terbutaline تكون أقل في المسنين منها عند اليافعين.

- والمخطط التالي يوضح ذلك :

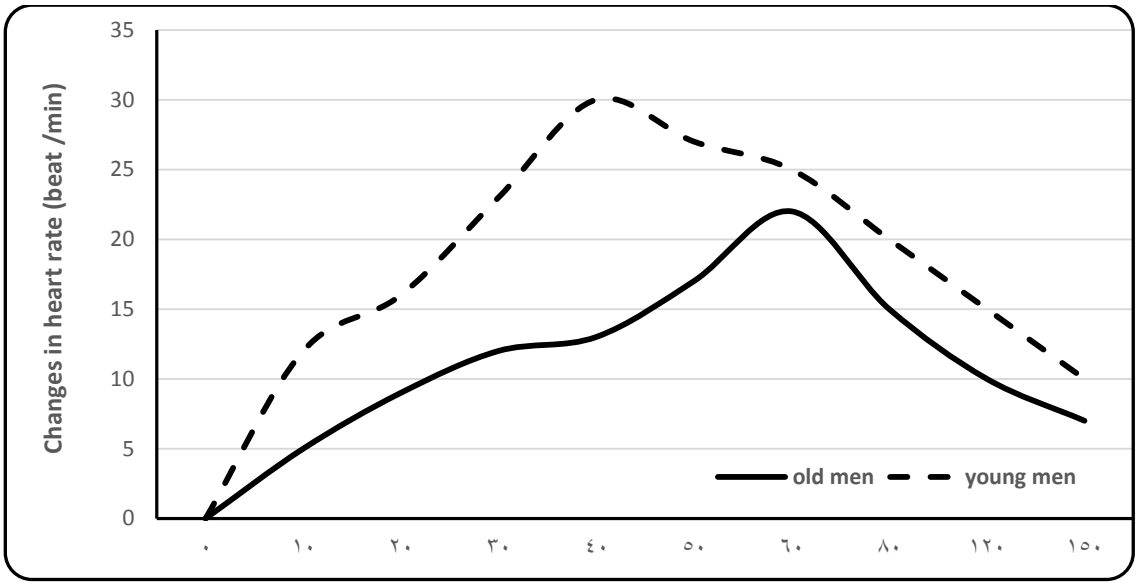


Figure 3. changes in heart rate after intravenous administration over 60 min of 6mg/kg of beta adrenoreceptor agonist (terbutaline) to 8 healthy old men and 8 healthy young men

B– في حالات أخرى تتبدل حساسية المرضى المسنين اتجاه بعض الأدوية نتيجةً لتبدل الاستجابة الفيزيولوجية وعلى سبيل المثال :

هناك دلائل على أن نقص وظيفة مستقبلات الضغط (baroreceptor) الموجودة في الجيب السباتي (sinus caroticus) عند المسنين يمكن أن يؤدي إلى زيادة فرصة حدوث هبوط الضغط بعد تناول خافضات الضغط الشرياني مثل النيفيدبين (nifedipine).

والمخطط التالي يوضح ذلك

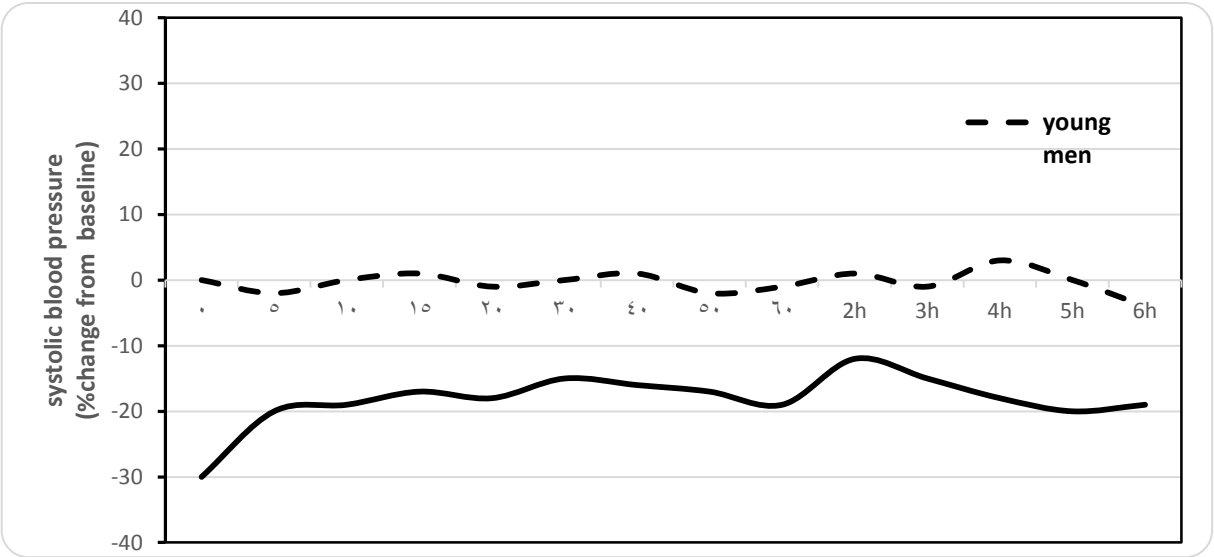


Figure 4 (changes in systolic blood pressures after IV administration of 2.5 mg of nifedipine to 6 old men & 11 young men)

C- الألية الثالثة لتبدل حساسية المسنين لبعض الأدوية على مستوى التأثيرات الفارماكوديناميكية وبألية غير معروفة بدقة .

ونذكر بعض الأمثلة على ذلك :

١) زيادة حساسية المرضى المسنين اتجاه مضادات التخثر مثل الوارفارين Warfarine

٢) زيادة حساسية الدماغ لبعض للأدوية العصبية مركزية التأثير مثل :

- ✓ Hypnotics (المنومات) ,
- ✓ Sedatives(المركنات) ,
- ✓ Tranquillizers(المهدئات) ,
- ✓ Antidepressants (مضادات الإكتئاب) ,
- ✓ drugsNeuroleptic (مضادان الذهان)

٣) الأدوية المضادة للقدرة الكولينرجية (Anticholinergic) قد تسبب لدى المسنين التأثيرات التالية :

- ✓ الإمساك constipation
- ✓ احتباس بولي Urinary retention
- ✓ تغيم رؤية blurred vision
- ✓ هبوط ضغط قيامي orthostatic hypotension
- ✓ جفاف الفم

وحتى بالجرعات المنخفضة فإن هذه الأدوية قد تسبب **ضربة الحرارة heatstroke** بألية تثبيط التعرق **inhibitingdiaphoresis**..

********** انتهت المحاضرة **********