

**التداخلات الدوائية (دواء - دواء)**

د. نتالي موسى\*، إيناس عمران حمدوش\*\*، آية سليمان حسون\*\*\*

\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: Nathali.moussa@manara.edu.sy)

\*\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: enashmdosh@gmail.com)

\*\*\* (كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: ayahassoun0444@gmail.com)

**الملخص**

تعد التداخلات الدوائية (دواء - دواء) مصدر قلق كبير في مجال الرعاية الصحية بسبب تأثيرها المحتمل على سلامة المرضى ونتائج العلاج. نستعرض في هذه المقالة المعلومات المتوفرة من الدراسات السريرية حول أنواع هذه التداخلات والآليات التي تحصل بها ونقدم بعض الأمثلة عنها، مع التركيز على أهمية فهم وتدبير هذه التداخلات لتحسين العلاج. تشير الدراسات إلى أن التداخلات الدوائية تزداد مع ازدياد عدد الأدوية التي يتناولها المريض، ما يسّط الضوء على الحاجة إلى استراتيجيات فعالة للتخفيف من المخاطر وتقليل الآثار الضارة في الممارسة السريرية.

**كلمات مفتاحية** \_ التداخلات الدوائية، الامتصاص، الاستقلاب، الإطراح، آليات التداخل.

**ABSTRACT**

Drug interactions (Drug – Drug) are a major concern in healthcare because of their potential impact on patient safety and treatment outcomes. In this article, we review the information available from clinical studies about the types of drug interactions and the mechanisms by which they occur. Also, we provide some examples of them, with focusing on the importance of understanding and managing these interactions to improve treatment. Studies indicate that drug interactions increase with the number of medications a patient takes, which highlight the need for effective strategies to mitigate risks and reduce adverse effects in clinical practice.

**Keywords** \_ Drug interactions, Absorption, Metabolism, Excretion, Mechanisms of interactions...

تحدث التداخلات الدوائية عادة نتيجة أخذ دواء مع دواء آخر أو مع طعام أو مع شراب معاً في نفس الوقت مما قد يؤدي لحدوث آثار غير مرغوب فيها قد تكون ضارة في بعض الأحيان وتؤدي لظهور آثار جانبية أو فشل في العلاج.

للتداخلات الدوائية عدة أنماط وهي: تداخلات دواء-دواء (Drug\_Drug)، دواء-غذاء (Drug\_food)، دواء-أعشاب

**1. مقدمة**

تعد التداخلات الدوائية Drug Interactions من أهم المواضيع التي يعنى بها الصيدلاني لما لها من أهمية كبيرة في تقديم الخدمة الصيدلانية على أكمل وجه، وهي من أهم التحديات التي تواجهه في مجال الممارسة الصيدلانية لضمان حصول المريض على الفائدة العلاجية دون تأثيرات سلبية على صحته.

التمييز بوضوح بين الأدوية التي تقلل من معدل الامتصاص وبين التي تغير الكمية الإجمالية الممتصة [1].  
بالنسبة للأدوية التي تعطى بشكل دائم وبجرعات متعددة مثل مضادات التخثر (الوارفارين) فإن معدل الامتصاص لا يؤثر على الكمية الكلية الممتصة من الدواء، من جهة أخرى فإن تأخير الامتصاص قد يتسبب بتأثيرات سريرية عندما يكون عمر الدواء قصيراً أو عندما يكون من المهم أن يصل الدواء الى تراكيز بلاسمية عالية بشكل سريع، كما هو الحال مع مسكنات الألم (باراسيتامول). غالباً يمكن تجنب هذه التداخلات إذا تم السماح بفواصل زمني من 2-3 ساعات بين جرعات الأدوية التي تتداخل [1].

#### ب. العوامل المؤثرة على امتصاص الأدوية:

#### • التغيير في pH الجهاز الهضمي Changes in gastrointestinal pH

يحدث امتصاص أفضل للدواء عندما يكون بالشكل الحر غير المشرد والقابل للانحلال بالدم ويتحدد تأثير pH الوسط بـ pKa المادة الدوائية تبعاً لعلاقة هاندرسون - هازلباخ.  
من الأدوية التي تغير pH المعدة نذكر معدلات الحموضة Antacids، ومثبطات مضخة البروتون PPI، ومضادات مستقبلات الهستامين Histamine receptors antagonists [1].

#### • الامتصاص - التخلب (تشكيل معقدات)

#### Adsorption - chelation and other complexing mechanisms

يحدث عندما يقوم دواء بربط دواء آخر على سطحه مشكلاً معه معقداً. من أشهر الأدوية التي تشارك في هذه الآلية هي التتراسيكلينات والكينولونات التي يمكن أن تتخلب عدداً من المعادن الثنائية وثلاثية التكافؤ مثل الحديد ومضادات الحموضة الحاوية على الكالسيوم والمغنيزيوم والألمنيوم لتكوين معقدات غير منحلة وهذا يؤدي إلى انخفاض التراكيز البلاسمية للتتراسيكلين. قد ينخفض امتصاص بعد الأدوية إذا تم اعطاؤها

(Herbs\_Drug)، دواء\_سم (Drug\_poison)، دواء\_مرض (Disease\_Drug) .

في عام 2007، كشف تحليل تلوي meta-analysis لـ 23 دراسة سريرية من جميع أنحاء العالم أن التداخلات الدوائية-الدوائية (DDIs) تسبب حوالي 0.054% من زيارات غرف الطوارئ، و0.57% من حالات دخول المستشفى، و0.12% من حالات إعادة الاستشفاء. هناك 136.1 مليون زيارة لغرفة الطوارئ و34.1 مليون حالة خروج من المستشفى في الولايات المتحدة الأمريكية وحدها كل عام. إذا كانت هذه النسب صحيحة، فإن الأمريكيين يواجهون أحداث DDI خطيرة بما يكفي لإرسالهم إلى غرفة الطوارئ ما يقرب من 74000 مرة سنوياً، وتقبل المستشفيات ما يقرب من 195000 مريض سنوياً بسبب DDI. ومن غير المستغرب أن تساهم حالات DDI أيضاً في زيادة تكلفة ومدة الإقامة في المستشفى [2].

بعد الإفراط في تناول الأدوية شائعاً بشكل خاص بين كبار السن، مما يجعلهم عرضة بشكل خاص لـ DDIs. في دراسة عام 2007 الموصوفة أعلاه، تسببت DDIs في 4.8% من حالات دخول المستشفى بين كبار السن، مما يزيد من خطر تعرضهم لهذه الحالات بما يقرب من 8.5 أضعاف مقارنة بعامه السكان [2].

## II. التداخلات على مستوى الحرائك الدوائية

### PHARMACOKINETIC INTERACTIONS

#### أ. الامتصاص Absorption

لكي يحدث الدواء تأثيره العلاجي المطلوب لابد أن يصل إلى مكان تأثيره، وبما أن معظم الأدوية تعطى فمويًا سيكون السبيل الهضمي هو محور المناقشة. بعد تناول الدواء تحدث عملية الذوبان Dissolution في السبيل المعدي المعوي، ليخترق الدواء المنحل جدار الأمعاء ثم يصل إلى الدوران الجهازى بواسطة الوريد البابي. تؤدي غالبية التفاعلات التي تجري داخل القناة الهضمية إلى انخفاض الامتصاص بدلاً من زيادته، ويجب

الألومين هو البروتين الأساسي التي ترتبط به الأدوية ذات الطبيعة الحمضية مثل الوارفارين وNSAIDs، أما حمض ألفا غليكوبروتين هو البروتين الرئيسي الرابط للأدوية القلوية مثل الليدوكائين، والبروبرانولول، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. بشكل عام تكون الأهمية السريرية للارتفاع المؤقت للجزء الحر من الدواء ليست كبيرة لكن يجب أن يؤخذ بالحسبان خلال عملية المراقبة، على سبيل المثال مريض يتناول الفينوثيين، إذا تناول دواء آخر قادر على إزاحته من موقع ارتباطه فإن التركيز الكلي للفينوثيين في البلازما (الجزء الحر مع المرتبط) سوف يقل حتى لو أن الجزء الحر (الفعال) يبقى كما هو. [1]

### ث. الاستقلاب Metabolism

يشير الاستقلاب إلى العملية التي يخضع خلالها الدواء أو مركبات أخرى لتبدلات حيوية وذلك لتسهيل إخراجها وبالتالي إزالتها من الجسم. الكبد هو الموضع الأساسي للاستقلاب على الرغم من أن الأعضاء الأخرى مثل الأمعاء والكلية والرئتين والجلد والمشيمة تشارك أيضاً في عملية الاستقلاب. [1]

يتألف استقلاب الدواء من ثلاث أنواع من التفاعلات: تفاعلات الطور الأول مثل الأكسدة، والحلمهة hydrolysis والإرجاع وهي تحول الأدوية إلى مركبات أكثر قطبية حيث تتم هذه التفاعلات عبر نظام السيتوكروم، تفاعلات الطور الثاني والتي تتضمن ربط الدواء بمواد مثل حمض الجلوكورونيد والسلفوريك، تفاعلات الطور الثالث وهي مسؤولة عن نقل الأدوية ومستقلباتها إلى الصفراء، ويتم النقل بواسطة مجموعته من النواقل التي تنتمي إلى عائلة: ATP-binding cassette (ABC). [1]

هناك أربع فصائل لنظائر جزمة السيتوكروم تعتبر مسؤولة عن أكثر من 90% من الاستقلاب. استقلاب الدواء عند الإنسان يتم عبر النظائر cyp1,2,3,4. رغم التداخل بين نظائر الإنزيمات إلا أن كل نظير يميل إلى استقلاب نوع خاص من الأدوية. النظائر الأكثر مشاركة في استقلاب الأدوية هي ستة:

CYP2E1, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, [1]

بالتوافق مع مواد ماصة (الفحم الفعال، الريزينات المبادلة للشوارد السالبة cholestyramin أو colistypol). [1]

### • التأثير على حركية الجهاز الهضمي Effects on gastro-intestinal motility

بما أن معظم الأدوية تُمتص بشكل واسع في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة فإن الأدوية التي تغير من معدل الإفراغ المعدي قد تغير الامتصاص. [1]

الأدوية التي تمتلك خصائص مضادة للكولين مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وphenothiazine وبعض مضادات الهيستامين تقلل من حركة الأمعاء وبالتالي تزيد أو تقلل من امتصاص الأدوية التي تعطى بنفس الوقت، مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة التي تزيد من امتصاص dicoumarol وعلى الأغلب كنتيجة لزيادة الزمن اللازم للانحلال والامتصاص. الأفيونات مثل pethidine وdiamorphine تثبط الإفراغ المعوي وتقلل معدل امتصاص الباراسيتامول، بالمقابل الكودئين ليس له أي تأثير هام على امتصاص الباراسيتامول. بشكل عام هذا النوع من التداخلات لا يمتلك تأثيرات هامة على المستوى السريري. [1]

### • تحفيز أو تثبيط البروتينات الناقلة للدواء

يتحدد التوافر الحيوي الفموي لبعض الأدوية بحسب فعل نقل الدواء بواسطة البروتينات والتي تطرح الدواء الذي يتم توزيعه عبر البطانة الخلفية للأمعاء باتجاه الأمعاء. في الوقت الحاضر يظهر الغليكوبروتين p الأكثر توصيفاً. يُعتبر الديجوكسين ركيزة للغليكوبروتين p وبذلك فإن الأدوية التي تثبط هذا البروتين مثل verapamil، قد تزيد التوافر الحيوي للديجوكسين مع احتمال زيادة سميته. [1]

### ت. التوزيع Distribution

بعد أن يُمتص الدواء، يتم توزيعه إلى مواقع تأثيره وخلال هذه العملية قد يحصل تداخلات مع أدوية أخرى. الآلية الرئيسية هي إزاحة الدواء من مواقع ارتباطه بالبروتين نتيجة التنافس مع دواء آخر مما يؤدي إلى زيادة الشكل الحر للدواء المزاح. [1]

السيتوكروم، هناك العديد من الأدوية التي تمتلك تأثيراً معاكساً وتعمل كمثبط لهذه الأنزيمات. يمكن أن يخفض معدل استقلاب الأدوية التي تعطى بنفس الوقت وبذلك قد يتراكم الدواء في الجسم.[1]

يمكن أن يكون للتداخلات الدوائية التي تثبط أو تحفز الأنزيمات في مخاطية الأمعاء نتائج هامة، على سبيل المثال فإن عصير الكريفون يستطيع أن يزيد بشكل ملحوظ التوافر الحيوي لبعض الأدوية حاصرات مستقبلات الكالسيوم مثل felodipine من خلال التنشيط الانتقائي CYP3A4 في الخلايا المعوية. يعتبر هذا النوع من التداخلات كتداخلات على مستوى استقلاب الدواء، حتى لو أن الآلية تتضمن تغييراً في امتصاص الدواء، حيث أن كأساً واحد من عصير الكريفون يمكن أن يسبب تثبيطاً لـ CYP3A4 خلال 24-48 ساعة وتناوله المنتظم يمكن أن يسبب تثبيطاً مستمراً.[1]

#### أ. الإطراح Excretion

يتم إطراح معظم الأدوية عبر الصفراء أو البول. يغذي الدم الذي يدخل إلى الكلية الأنابيب الكبيبية وهناك تتم تصفية الجزيئات الصغيرة التي تستطيع عبور تقوَب الغشاء إلى داخل لمعة الأنبوب، أما الجزيئات الأكبر حجماً مثل بروتينات البلازما والخلايا الدموية فيتم احتباسها، ثم يتابع الدم جريانه إلى أجزاء أخرى من الكلية حيث يتم طرح أو إفراز أو إعادة امتصاص الأدوية ومستقلباتها إلى داخل الرشاحة الأنبوبية عبر آليات النقل الفعال والمنفعل. يمكن أن تحدث التداخلات الدوائية عند تواجد دواء يؤثر على درجة حموضة السوائل الكلوية وبالتالي يغير من إطراح الأدوية الأخرى.[1]

#### 1) تغيرات pH البول:

فقط الشكل غير الشاردي من الدواء يمكن أن يعاد امتصاصه. وفقاً لذلك وعند pH قلوي، فإن الأدوية ذات الحموضة الضعيفة (3-7 : pKa) توجد إلى حد كبير بشكل جزيئات شارديّة وغير منحلة في الدم، وبالتالي تكون غير قادرة على التوزع عبر

من المعروف أن CYP2D6 يتداخل باستقلاب أكثر من 65 دواء من الأدوية شائعة الاستخدام في معالجة الأمراض النفسية والعصبية وكذلك الأمراض القلبية والوعائية لذلك يجب الانتباه عند استخدام أدوية تُستقلب بواسطة هذا النمط من الأنزيمات الذي يتميز بالتنوع الكبير في الشكل الظاهري.[1]

من المعروف أن أنزيم السيتوكروم cytochrome (CYP) CYP3A يتداخل في استقلاب أكثر من نصف المواد العلاجية التي تخضع لعمليات الأكسدة، وبشكل معاكس لبقية أنزيمات جملة السيتوكروم فإن العوامل الوراثية ليس لها دور كبير في العمليات الاستقلابية التي تتم بواسطة الأنزيم CYP3A.[1]

#### 1) تحفيز الأنزيمات:

الدوائين الأكثر قدرة على تحفيز الأنزيمات هما ريفامبيسين ومضادات الاختلاج مثل باربيتورات والفينوتئين والكاربامازيبين. بعض محفزات الأنزيم خاصة الباربيتورات والكاربامازيبين يمكن أن يحفزوا استقلابهم الذاتي وهذا ما يسمى بالتحفيز الذاتي.[1]

يمكن أن يحفز التدخين وتناول الكحول المزمن واستعمال عشبة سان جون الأنزيمات التي تتداخل في استقلاب الأدوية. بما أن عملية التحفيز تتطلب تصنيع بروتينات جديدة لذلك فإن التأثيرات تتطور خلال عدة أيام أو أسابيع بعد استخدام العامل المحفز للأنزيم. بشكل مماثل فإن الآثار تبقى لفترة بعد سحب الدواء المحفز للأنزيم.[1]

بشكل عام، يؤدي تحفيز الأنزيمات إلى إنقاص التأثيرات الدوائية للأدوية التي يتم استقلابها عبر هذه الأنزيمات ولكن يحصل العكس في حالة الأدوية التي تمتلك مستقبلات فعالة علاجياً. تتنوع تأثيرات تحفيز الأنزيمات بشكل هام بين المرضى وتعتمد على العمر والعوامل الوراثية والأدوية المرافقة وكذلك الحالات المرضية.[1]

#### 2) تثبيط الأنزيمات:

تثبيط الأنزيمات هو أحد الآليات المعروفة التي تقف خلف التداخلات الدوائية. مثلما تحت بعض الأدوية فعالية جملة

امتصاصها. تطيل عملية التدوير هذه بقاء الدواء ضمن الجسم لكن إذا تناقصت الفلورا المعوية بسبب الصادات الحيوية فإن الدواء لا تتم إعادة تدويره مما يسرع عملية الإطراح. تفسر هذه الآلية التداخل بين الصادات الحيوية واسعة الطيف وموانع الحمل الفموية، حيث أن الصادات الحيوية قد تنقص الدوران المعوي الكبدي لـ ethinyloestradiol المقترن مما يؤدي إلى إنقاص المستويات البلاسمية للاستروجين وهذا بدوره يزيد من احتمال فشل العلاج. هناك توصيات باستخدام وسائل احتياطية أخرى لمنع الحمل وذلك لتغطية الثغرات الحاصلة بسبب استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف.[1]

### 5) البروتينات الناقلة للأدوية:

البروتين السكري p (p-gp) هو أحد البروتينات كبيرة الحجم في الغشاء الخلوي مسؤول عن نقل عدة ركائز من ضمنها الأدوية. يتم تشكيل هذا البروتين عبر المورثة المسماة ABCB1 التي كانت معروفة مسبقاً باسم (resistance gene MDR1) (multidrug). يتواجد p-gp بمستويات عالية جداً في عدة أنسجة منها الأنبوب الكلوي القريب والخلايا الكبدية والمخاطية المعوية والبنكرياس والحاجز الوعائي الدماغي. يعمل p-gp كمضخة للتدفق مصدراً للمواد إلى البول والصفراء واللمعة المعوية. تحد فعالية p-gp في الحاجز الوعائي الدماغي من تراكم الأدوية داخل الجهاز العصبي المركزي. يمكن تحريض أو تثبيط الفعل الضخي لـ p-gp بواسطة عدد من الأدوية، مثلاً الإغطاء المتزامن للديجوكسين مع الفيراباميل يؤدي إلى زيادة تركيز الديجوكسين وذلك لأن الفيراباميل مثبط لـ p-gp.[1]

### III. تداخلات على مستوى الديناميكية الدوائية

يشار إليها عادةً بتأثير الدواء على الجسم. تداخلات الديناميكية الدوائية هي تلك التي يتغير فيها تأثير دواء واحد بوجود دواء آخر في موقع عمله، أحياناً تتنافس الأدوية بشكل مباشر على مستقبلات معينة (شادات بيتا 2 مثل السالوتامول وحاصرات بيتا 2 مثل بروبرانولول) ولكن في كثير من الأحيان تكون غير مباشرة وتتطوي على تداخل مع الجهاز الفيزيولوجي. تم تصنيف

الأنيابيد وبذلك سوف تطرح عن طريق البول. تزداد التصفية الكلوية لهذه الأدوية عند قلونة البول.[1]

بشكل معاكس فإن تصفية الأسس الضعيفة ( $pka < 5$ ) تكون أعلى في البول الحمضي. تكون الحموض والأسس القوية في الحالة الشاردية بشكل كامل في المجال الفيزيولوجي لـ pH البول وتصفيتها لا تتأثر بتغير درجة الـ pH. استعملت عملية حمضنة أو قلونة البول كوسيلة لزيادة إطراح الأدوية في حالات التسمم (حمضنة للأمفيتامين وقلونة للساليبيلات).[1]

### 2) تغيرات الإطراح الكلوي الأنوبي الفعال:

يمكن للأدوية التي تستخدم نفس أنظمة النقل الفعال في الأنابيب الكلوية أن تتنافس مع بعضها البعض على مستوى الإطراح، وتبين أن هذا النوع من التنافس بين الأدوية يمكن أن يستعمل بفوائد علاجية. على سبيل المثال، يمكن أن يعطى البرونسيديد لزيادة التركيز البلاسمي للبنسلين عبر تأخير الإطراح الكلوي ومع الفهم المتزايد للبروتينات المسؤولة عن نقل الأدوية في الكلية تم معرفة أن البرونسيديد يثبط الإفراز الكلوي لعدد من الأدوية التي تمتلك شاردة سالبة وذلك عبر نواقل الشوارد السالبة العضوية.[1]

### 3) التغيرات في التدفق الدم الكلوي:

يتم التحكم جزئياً في تدفق الدم عبر الكلى عن طريق إنتاج البروستاغلاندينات المسؤولة عن توسيع الأوعية الدموية الكلوية. إذا تم تثبيط تصنيع البروستاغلاندينات بواسطة دواء مثل الاندوميثاسين فإن الإطراح الكلوي لليثيوم ينقص وبالتالي ترتفع مستوياته في البلاسما. الآلية التي يتم بها هذا التداخل ليست واضحة بشكل كامل وذلك لأن التراكيز البلاسمية لليثيوم لا تتأثر بمثبطات تصنيع البروستاغلاندينات مثل الأسبرين، لكن في حال تم وصف NSAIDs للمرضى الذين يتناولون الليثيوم، يجب مراقبة المريض بشكل دقيق.[1]

### 4) الإطراح الصفراوي والتحويلة المعوية الكبدية:

يوجد عدد من الأدوية التي تطرح عبر الطرق الصفراوية بشكلها الحر أو المرتبط مع الغلوكورنيد. يمكن أن تستقلب بعض القرائن إلى المركبات الأصلية من خلال الفلورا المعوية وبعد ذلك يعاد

#### IV. بعض الأمثلة عن تداخلات دواء - دواء

##### أ. المثال الأول Aspirin + Warfarin

Warfarin: من مضادات التخثر الكومارينية، يعاكس وظائف تيمم الفيتامين K الذي يساهم في تشكيل عوامل التخثر وبالتالي يثبط تركيب هذه العوامل البروتينية.[1]

Aspirin: مضاد تكس الصفحات، يثبط تركيب الترومبوسان A بدءاً من حمض الأرشيدونيك وبالتالي يثبط أنزيم COX-1 المسؤول عن تجمع الصفحات.[1]

آلية التداخل: يقلل Aspirin من تراكم الصفحات ويطيل فترات النزف، كما أن الجرعات الكبيرة من Aspirin لها تأثير على التخثر الوراثي، وهذا التأثيرات تزداد بوجود warfarin.[1]

نتيجة التداخل: يزداد خطر النزف كما يزداد زمن البروثرومين. التعامل مع التداخل: يجب تجنب هذه المشاركة لتخفيض خطر الإصابة بالنزف، لكن إن لم يكن هناك خيار آخر فيجب مراقبة وظائف التخثر بدقة، كما يجب معرفة إمكانية حدوث نزف غير متوقع، بالإضافة إلى مراقبة INR ومراقبة أعراض وعلامات النزف، ومعالجة النزف إذا حصل.[1]

Interational Normalized Ratio: INR، هو وحدة مستخدمة عالمياً للتعبير عن مدى فعالية الأدوية المضادة للتخثر. تتراوح قيمه الطبيعية بين (2\_1) وتشير القيم العالية إلى احتمال وجود نزف، أما القيم المنخفضة تشير إلى احتمال عالي لوجود جلطة.[1]

يمكن أن يزيد بدء استخدام NSAIDs لدى مستخدمي الوارفارين من نسبة INR لدى 39.8% من المرضى. يعتبر قياس INR هو طريقة المراقبة القياسية لدى مستخدمي الوارفارين للتنبؤ بمضاعفات النزيف. لذلك، يتم قبول المراقبة الدقيقة لنسبة INR كنهج معقول لمنع مضاعفات النزيف عند إعطاء NSAIDs للمرضى الذين يتناولون الوارفارين. وبما أن المضاعفات النزفية المميتة يمكن أن تحدث دون وجود نزيف بسيط سابق، فيجب النظر بقوة في تعديل الدواء في حالة زيادة INR. لا توجد مبادئ توجيهية واضحة بشأن النسبة المئوية للزيادة في نسبة INR التي تعتبر آمنة أو محفوفة بالمخاطر من الناحية السريرية. لم يتم

هذه التداخلات بسهولة أكثر من التداخلات الناشئة عن آليات الحركية الدوائية.[1]

##### أ. التداخلات الدوائية التآزرية

إذا تم إعطاء دوائين لهما نفس التأثير الدوائي بنفس الوقت فإن التأثيرات قد تكون إضافية. رغم أن هذا التداخل ليس بالضرورة تداخل دوائي إلا أن هذه الآلية تساهم في الآثار العكسية للأدوية، على سبيل المثال الاستخدام المتزامن لأدوية الاكتئاب وأمراض الجهاز العصبي المركزي (مثل مضادات الاكتئاب، مضادات الاختلاج ومضادات الهيستامين) قد يؤدي إلى وهن ونعاس، ومع ذلك فإن هذا النوع من المشاركات منتشر جداً.[1]

##### ب. التداخلات ذات الفعل المعاكس

وهي ما تسمى معارضة أو تضاد، وتكون إما تضاد وظيفي فيزيولوجي physiological antagonism، أو كيميائي chemical antagonism، أو فارماكولوجي pharmacological.[1]

في التضاد الفيزيولوجي يعمل الدوائين على مستقبلين مختلفين بأليتين مختلفتين ويعطيان تأثيرات مختلفة، مثل الأدرينالين والهستامين، فالأدرينالين يعمل على مستقبلات بيتا 2 في الشعب الهوائية ويوسعها أما الهستامين فيعمل على مستقبلات H1 في الشعب الهوائية ويضيّقها. في التضاد الكيميائي، يحدث تفاعل كيميائي بين دوائين ويؤدي إلى نقص الامتصاص، مثل الهيبارين وبروتامين سلفات. في التضاد الفارماكولوجي، يعمل دواءان على نفس المستقبل لكن أحدهما يكون له تأثير منبه للمستقبل والآخر مثبط لعمل المستقبل. قد يكون التأثير على المستقبل تنافسي كما في حال الأتروبين مع الأستيل كولين أو غير تنافسي كما في حال المبيدات الحشرية مع الأستيل كولين.[1]

**التعامل مع التداخل:** يجب تقليل جرعة الوارفارين ومراقبة INR بشكل جيد.

**زمن البروترومين** هو قيمة تعبر عن الزمن اللازم لحدوث عملية التخثر، قيمته الطبيعية تساوي (12-13) ثانية. [1]

### ت. المثال الثالث Potassium supplements + ACE inhibitors

**ACE inhibitors:** مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين، تستخدم كحاصرات لمستقبلات أنزيم ACE الذي يعمل على شطر الأنجيوتنسين 1 إلى الأنجيوتنسين 2 (مقبض وعائي فعال) وهذا الأنزيم مسؤول أيضاً عن تدرج البراديكينين. بالتالي يحدث التوسع الوعائي الخافض للضغط نتيجة التأثيرات المشتركة لنقص التقبض الوعائي (بسبب تناقص مستويات الأنجيوتنسين 2) والتأثير الموسع الوعائي القوي (للبراديكينين). من ناحية أخرى، فإن نقص مستويات الأنجيوتنسين 2 في الدوران يؤدي لنقص إفراز الألدوستيرون، ما يسبب طرح الماء والصوديوم بالإضافة للاحتفاظ بالبوتاسيوم. [1]

**Potassium supplements:** تستخدم في حال نقص شوارد البوتاسيوم في الدم خاصة عند استعمال المدرات الطارحة للبوتاسيوم. [1]

**آلية التداخل:** إن تأثير مثبطات ACE المؤدية لتثبيط طرح البوتاسيوم (بسبب انخفاض مستويات الألدوستيرون) يصبح مضاعفاً مع زيادة تناول البوتاسيوم (سواء بإعطاء مكملات البوتاسيوم أو بدائل الملح تحتوي على البوتاسيوم)، خاصة بوجود عوامل خطورة مثل ضعف الوظيفة الكلوية أو السكري. [1]

**نتيجة التداخل:** حدوث فرط بوتاسيوم Hyperkalemia واختلال التوازن الشاردي في الجسم. [1]

**التعامل مع التداخل:** يجب عدم استخدام هذه المشاركة إلا في حالات الضرورة، وعندها يجب مراقبة مستويات بوتاسيوم الدم بحذر. [1]

### ث. المثال الرابع NSAIDs + $\beta$ Blockers

**B Blockers:** تسبب إغلاق مستقبلات  $\beta$  الأدرينالية (القلبية والوعائية حسب نوع الحاصر) ، وبالتالي لها القدرة على منع

الإبلاغ سابقاً عن أن المرضى الذين يحتاجون إلى جرعات صيانة عالية من الوارفارين هم أكثر عرضة للتداخل الدوائي مع NSAIDs. يعد وجود أدوية يتم تناولها بشكل متزامن غير الوارفارين أو NSAIDs عامل خطر آخر لزيادة INR. [3]

تختلف الاستجابة للوارفارين اعتماداً على العرق، وقد بدأ تفسير هذا الاختلاف من خلال تعدد الأشكال الجينية للإنزيمات الاستقلابية. وبما أن تحفيز أو تثبيط الإنزيمات هو أحد آليات التداخل بين NSAIDs والوارفارين، فإن الاختلاف الجيني في هذه الأنزيمات قد يؤثر على مستوى INR بعد إضافة NSAIDs. [3]

قد يوصى باستخدام السيليكوكسيب أو النابروكسين كNSAIDs من الخط الأول لدى مستخدمي الوارفارين. بدأ تفسير التباين بين الأفراد في الاستجابة للوارفارين من خلال تعدد الأشكال المتعلقة بالاستجابة الدوائية. تتم دراسة تعدد أشكال جينات السيتوكروم P450 2C9 وVKORC1 بشكل شائع في هذا السياق. [3]

### ب. المثال الثاني Sulfa drugs + Warfarin

**Warfarin:** تم شرحه سابقاً.

**Sulfa drugs:** تثبط اصطناع حمض الفوليك داخل الجراثيم (الضروري للنمو الجرثومي).

**آلية التداخل:** Sulfamethoxazol هو مثبط معروف لأنزيمات السيتوكروم CYP450 وخاصة إيزوأنزيم CYP2C9 والذي من خلاله يتم استقلاب الوارفارين S، وهذا يؤدي لزيادة نسبة الوارفارين غير المستقلب إلى 22%. [1]

إزاحة Warfarin عن بروتينات البلازما مما يزيد من كمية warfarin الحر، لكن هذه الآلية لا تقدم تفسيراً كافياً لأن التداخل دائم. [1]

يمكن أن تقلل sulfonamids من كمية البكتيريا المعوية المصنعة للفيتامين K، لكن هذا لا يعد مصدراً أساسياً للفيتامين إلا إذا كانت المصادر الغذائية منخفضة بشكل استثنائي. [1]

**نتيجة التداخل:** إمكانية حدوث نزف بالإضافة إلى زيادة زمن البروترومين.

### ج. المثال الخامس + Antihistamine H2 + Antidiabetics

Antidiabetics: تقسم لنوعين: أدوية السكري نمط 1 التي تشمل الأنسولين الصناعي الذين يقوم بتأثير مشابه للأنسولين البشري في ضبط سكر الدم، وأدوية السكري نمط 2 ولها عدة تصنيفات، تهدف لإنقاص سكر الدم خفض مقاومة النسيج المحيطية للأنسولين مما يسهل عمله ضمن الجسم.

Antihistamine H2: تثبط إفراز الحمض المعدي وهي فعالة بشكل خاص ضد الإفراز الحمضي الليلي. [1]

آلية التداخل: تقوم Antihistamine H2 المعدي (وخاصة Cimetidine) بتثبيط استقلاب مركبات زمرة السلفونيل يوريا في الكبد، وبالتالي تزيد من تراكيزها أي من تأثيرها.

يتثبط Cimetidine إطراح Metformine الكلوي حيث يخفض من تصفيته، لأنهما يتنافسان على نفس مواقع الإطراح. Miglitole (خافض سكر) يخفض AUC ↓

Rantidine بنسبة 60% [1].

نتيجة التداخل: ازدياد تأثير السلفونيل يوريا الخافض لسكر الدم وهذا يمكن أن يسبب غيبوبة سكر. تثبيط إطراح Metformin الكلوي وهذا ممكن أن يكون له علاقة بالحمض الكيتوني المحدث بسببه. [1]

التعامل مع التداخل: تم اقتراح تخفيض جرعة Metformin عندما نستخدم Cimetidine معه، لكن يوجد احتمال ارتفاع نسبة الحمض الكيتوني، كما يجب مراقبة تراكيز سكر الدم باستمرار. [1]

### ٧. دور الصيدلاني والطبيب في تدبير حالات

#### التداخل الدوائي

- يجب استشارة الطبيب أو الصيدلاني قبل استعمال أية أدوية جديدة بما فيها الأدوية التي تعطى بدون وصفة طبية والمكملات الغذائية.
- إعلام الطبيب أو الصيدلاني عن أية أعراض قد تكون مرتبطة باستعمال الدواء.

التبدلات التي تحدث بسبب التفعيل المزمن للجملعة العصبية الودية، الذي يتضمن تناقص سرعة القلب وتثبيط إطلاق الرنين، كما تمنع التأثيرات المؤذية للنورإيبينفرين على الألياف العضلية القلبية. [1]

NSAIDs: تثبط أنزيم سيكلوأكسجيناز COX1 و COX2 (حسب نوعها) الذي يحفز المرحلة الأولى من اصطناع البروستاغلاندينات، وبالتالي تمنع اصطناع البروستاغلاندين (المسؤول عن الحوادث الالتهابية في الجسم وغيرها) ، أي أنها تعمل كمسكن ألم ومضاد التهاب وخافض حرارة. [1]

آلية التداخل: أوجدت دراسة أن NSAIDs (وتحديداً Indometacin) يثبط اصطناع وتحرر نوعي البروستاغلاندين (PGF – PGA) اللذان يملكان تأثيراً موسعاً قوياً على الشرايين المحيطية في الجسم. في غياب هذين النوعين يرتفع الضغط الدموي، وهذا التأثير يعاكس فعل حاصرات β. بالنتيجة فإن مثبطات اصطناع البروستاغلاندين الأخرى مثل (Aspirin و

Naproxen) أيضاً تقوم بنفس الفعل الراجع للضغط. [1]

يقوم Celecoxib بتثبيط استقلاب Metoprolol بواسطة النظير الأنزيمي CYP2D6، ما يؤدي لزيادة تراكيزه المصلية إلى حد غير مرغوب به. [1]

نتيجة التداخل: نتيجة عكس التأثير الخافض للضغط لحاصرات بيتا، فإن الضغط الدموي يرتفع.

نتيجة تثبيط استقلاب خافض الضغط، فإن التأثير الخافض للضغط لـ Metoprolol يزداد وممكن أن يصل لحدود السمية. [1]

التعامل مع التداخل: يكون من خلال تقليل استخدام NSAIDs للحد الأدنى عند مرضى ارتفاع الضغط، خاصة ممن لوحظ لديهم الارتفاع عند استخدام NSAIDs، وهذا التأثير تتم ملاحظته بشكل أكبر لدى كبار السن وعند من يتناولون الملح بكثرة، كما يتم مراقبة ضغط الدم باستمرار مع رفع مقدار جرعة حاصرات بيتا عند اللزوم. [1]

- مراجعة طريقة استعمال الأدوية التي تعطى دون وصفة طبية مع الصيدلاني، ومناقشة أية اضطرابات موجودة وأيئة أدوية أخرى تعطى بموجب وصفة طبية.
- الاحتفاظ بقائمة تحتوي على أسماء جميع الأدوية المستعملة حالياً، ومناقشة هذه القائمة دورياً مع الطبيب أو الصيدلاني.
- اختيار صيدلية تقدّم خدمات شاملة (بما فيها التحقق من التداخلات المحتملة) وتحتفظ بملف دوائي كامل لكل شخص، وصرف جميع الوصفات الطبية من هذه الصيدلية.
- معرفة أهداف وتأثيرات جميع الأدوية الموصوفة.
- معرفة التأثيرات الجانبية المحتملة للأدوية.

## المراجع

- [1]. Stockley's Drug Interactions, Ninth Edition, Edited by Karen Baxter, 2010.
- [2]. Percha, B. and Altman, R., Informatics confronts drug-drug interactions, Trends in pharmacological sciences, 2013.
- [3]. Choi, K. et al., Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting, Journal of Korean medical science, 2010.