

# التداخلات الدوائية Drug interactions

#### 1) المقدمة:

عندما يتناول شخص ما دواءين أو أكثر في نفس الوقت، فإن هناك احتمالاً أن يقوم دواء أو أكثر بتغيير الأدوية الأخرى. يجب الانتباه إلى التداخلات المحتملة عند المرضى الذين يلجؤون للعلاجات الدوائية عبر الأعشاب والعلاجات المتممة، على سبيل المثال، عشبة سان جون قد تتسبب بتداخلات دوائية هامة وذلك بسبب مقدرتها على تحفيز وحثّ نظير الأنزيم CYP3A4 و غلكوبروتين P. التداخلات الدوائية مع الطعام والشراب معروفة جداً من خلال أحد الأمثلة و هو التداخل بين مضادات الاكتئاب المثبطة لاوكسيداز أحادي الأمين (antidepressants monoamine oxidase inhibitor) والاغذية التي تحتوي على التيرامين. حديثاً تم ملاحظة أن عصير الكريفون يتسبب بالعديد من التداخلات السريرية الهامة. على سبيل المثال المرضى الذين يتناولون السمفاستاتين يجب أن يتجنبوا شرب عصير الكريفون وذلك لأنه يزيد من خطر الاثار الجانبية التي يتسبب بها الستاتين مثل الاعتلال العضلي. عصير الكريفون يثبط أنزيم CYP3A4 الذي يتدخل في استقلاب السيمفاستاتين.

على الرغم من كثرة التقارير التي تتناول التداخلات الدوائية الضارة لكن فقط عدداً قليلاً منها له تأثير هام على على المستوى السريري. من المهم جداً أن نتنبه عندما يكون هناك احتمال لأي تداخل دوائي هام على المستوى السريري. في هذه الأحوال يجب اعطاء النصائح عن كيفية تقليل خطر الأذيات مثل التوصية باستخدام دواء بديل لكي يتم تجنب اي خطر ملازم أو عن طريق ضبط الجرعة ومراقبة المريض بشكل دقيق. للقيام بذلك يجب الالمام بالأليات الدوائية التي تسبب التداخلات الدوائية ويجب أن نمتلك فهماً جيداً للأدوية ذات الخطر العالى وكذلك يجب الانتباه الى المرضى الحساسين والضعفاء.

## 2) تعريف التداخلات الدوائية:

يُعرّف التداخل الدوائي بأنه يحصل عندما تتغير فعالية دواء بسبب وجود دواء اخر أو مداواة بالأعشاب والطعام والشراب أو أحد العوامل البيئية الكيميائية. الفعل الصافي لإعطاء دواءين معاً قد يتظاهر على سبيل المثال مثل فعل مؤازر لواحد أو أكثر من الأدوية، معاكسة لواحد أو أكثر من الأدوية أو تبديل في تأثير دواء أو أكثر.

المشاركات الدوائية قد تقود إلى تغيرات غير متوقعة أو تعقيدات في وضع المريض، وهذا يجب أن يتم تسجيله كتداخل دوائي يمتلك اثاراً غير مرغوبة على صحة المريض.

- 3) الأدوية الأكثر عرضة لحدوث تداخلات دوائية عند وجودها مع أدوية أخرى
- الأدوية ذات النافذة العلاجية الضيقة: (أمينو غليكوزيدات كالجنتامايسين والتوبر امايسين الديجوكسين،
  الليثيوم، الوارفارين)
  - ◄ الأدوية المستخدمة في معالجة السرطان : (الميتوتركسات)
  - ﴿ أدوية قد تحدث إشباع لأنزيمات الاستقلاب في الكبد مثل: (الفينوتوئين ، التيوفالين)
    - ◄ المثبطات المناعية: (السيكلوسبورينات و tacrolimus)
- مانعات الحمل الفموية (اتينيل استراديول) مع الصادات الحيوية واسعة الطيف ، ينقص امتصاص
  الايتينيل استراديول و بالتالي ينقص تركيز الإستروجين
  - الكورتيكوستيروئيدات
  - ◄ مضادات الصرع: (الفينوتوئين ، الفينوباربيتال)
    - ﴿ مضادات اللانظمية القلبية : (البروكيناميد)



خافضات السكر الفموية (sulphonyl urea)

### 4) المرضى الأكثر عرضة لحدوث التداخلات الدوائية

- ﴿ المرضى المصابين بقصور كبدى أو كلوى
- ﴿ المرضى المصابين بأمراض مزمنة (مرضى الصرع مرضى السكري)
  - ﴿ المرضى في غرف العناية المشددة
- ﴿ المرضى الذين يتم زرع أعضاء لهم (لأنهم يخضعون للمثبطات المناعية)
  - المرضى الذين يخضعون لعمليات جراحية معقدة
- ﴿ المرضى الذين يعالجون عند أكثر من طبيب في آن واحد وكل طبيب يصف للمريض علاجاً منفصلاً عن الآخر وفي النهاية تلتقي كل هذه العلاجات عند الصيدلي ؛ فهنا يأتي دورك)
  - 🗸 كبار السن

### 5) آليات التداخل الدوائي:

يتم تصنيف التداخلات الدوائية حسب الآليات المسببة، تقسم الآليات إلى تلك التي تعتمد على الحرائك الدوائية أو تلك التي تعتمد على الديناميكية الدوائية. غالباً ما تتضمن التداخلات الدوائية أكثر من آلية.

## 1-5) التداخلات المعتمدة على الحرائك الدوائية:

التداخلات الدوائية المعتمدة على الحرائك الدوائية هي تلك التي تؤثر على العملية التي يتم عبر ها امتصاص وتوزع واستقلاب واطراح الدواء. نظراً للتنوع الفردي ضمن هذه العمليات، يمكن توقع التداخلات الدوائية لكن لا يمكن أن نقدر شدتها. مثل هذه التداخلات قد يؤدي إلى تغيير تراكيز الدواء في مواضع تأثيره ما يسبب سمية أو نقص تأثير.

## 1-1-5) الامتصاص:

يتم امتصاص معظم الأدوية التي تُعطى بالطريق الفموي عبر الاغشية المخاطية للجهاز الهضمي. معظم التداخلات الدوائية التي تحصل في مستوى الامعاء تؤدي إلى انقاص الامتصاص أكثر من زيادته. من المهم أن نعرف ان غالبية التداخلات الدوائية تؤدي إلى تغيير معدل الامتصاص على الرغم أنه في بعض الأحيان الامتصاص الكلي هو الذي يتأثر. بالنسبة للأدوية التي تُعطى بشكل دائم وبجر عات متعددة مثل مضادات التخثر 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 إلى تراكيز بلاسمية عالية بشكل سريع، كما هو الحال في حالة مسكنات الألم. غالباً هذه التداخلات يمكن تجنبها اذا تم السماح بفاصل زمني من 2-3 ساعات بين جرعات الأدوية التي تتداخل.

# 1-1-1) تغيير pH المعدي:

امتصاص الدواء عبر الأغشية المخاطية يعتمد على المدى الذي يتواجد فيه الدواء بشكله غير الشاردي القابل للذوبان في الدسم. الحالة الشاردية تعتمد على pH الوسط، pka الدواء و عوامل التصنيع. الأدوية التي تكون بشكل حمض ضعيف مثل السالسيلات فإنها تُمتص بشكل أفضل في وسط pH ضعيف. و ذلك لأن الشكل غير الشاردي هو المسيطر في هذه الدرجة من pH. أي تغيير في درجة حموضة المعدة بسبب مضادات الحموضة، مضادات الهيستامين أو مثبطات مضخة البروتون قد تؤثر على امتصاص أدوية أخرى.



التأثير العام السريري لتغيرات درجة حموضة المعدة والذي يتم بتأثير مضادات الحموضة ليس مثبتاً وخصوصاً أن الامتصاص يحصل بشكل بسيط في مستوى المعدة. التغيرات في درجة الحموضة المعدية تؤثر على معدل الامتصاص أكثر من تأثيرها على التوافر الحيوي الكامل. نظرياً معدلات الحموضة قد تغير الامتصاص لبعض الأدوية عبر آليات تأثيرها ولكن عملياً يوجد فقط عدد قليل من الأمثلة المثبتة سريرياً. معدلات الحموضة، مضادات الهيستامين والاوميبرازول تستطيع أن تنقص التوافر الحيوي للكيتوكونازول أو itraconazol حيث أن الاثنين يتطلبان وسطاً حامضياً لتحقيق الامتصاص المثالي. المتصاص المثلونة المتحدية. التأثيرات المقلونة لمضادات الحموضة على الجهاز الهضمي هي مؤقتة واحتمال التداخل يمكن تقليله بترك فاصل 2-2 ساعات بين معدلات الحموضة والدواء الذي يُحتمل أن يتداخل معها.

### 2-1-1-2) الادمصاص، الاستخلاب والآليات الأخرى المعقدة:

بعض الأدوية تتفاعل بشكل مباشر عبر الجهاز المعدي المعوي لتشكيل مستخلبات ومعقدات لا يمكن امتصاصها. أشهر الأدوية التي تتداخل بهذه الطريقة هي التتراسكلين، الكينولون، والتي تشكل معقدات مع الحديد ومضادات الحموضة التي تحتوي على الكالسيوم، المنغنيز والالمنيوم. يمكن استخلاب التتراسكلين مع شوارد المعادن الثنائية أو الثلاثية مثل الكالسيوم، الألمنيوم والحديد فتشكل معقدات غير منحلة وهذا يؤدي إلى انخفاض التراكيز البلاسمية للتتراسكلين.

Bisphosphonates غالباً تُوصف مع معالجة مكملة من الكالسيوم في حالات ترقق العظام. إذا تم تناولهما في وقت واحد فإن التوافر الحيوي لكليهما سوف ينخفض مع احتمال فشل العلاج.

قد ينخفض امتصاص بعض الأدوية إذا تم اعطاؤها بالترافق مع مواد ماصّة مثل الكربون (, charcoal, , kaolin, anionic exchange resine, colestyramine, colestipol).

يتناقص امتصاص كل من البروبرانولول، ديجوكسين، وارفارين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، سيكلوسبورين، ليفوتيروكسين بتأثير الكوليسترامين.

معظم التداخلات بمستوى الامتصاص والاستخلاب يمكن تجنبها إذا سمحنا بفاصل زمني من 2-3 ساعات بين جرعات الأدوية المتداخلة.

# 3-1-1-5) التأثير على الحركية المعدية المعوية:

بما أن معظم الأدوية تمتص بشكل واسع في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة فإن الأدوية التي تغير من معدل الافراغ المعدي قد تغير الامتصاص. الأدوية التي تمتلك خصائص مضادة للكولين مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، phenothiazine وبعض مضادات الهيستامين تقلل من حركة الأمعاء وبالتالي تزيد أو تقلل امتصاص الأدوية التي تُعطى بنفس الوقت، على سبيل المثال، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة تزيد من امتصاص المناص dicoumarol وعلى الأغلب كنتيجة لزيادة الزمن اللازم للانحلال و الامتصاص.

لقد تبين أن العوامل المضادة للكولين المستخدمة لتدبير الاضطرابات الحركية، تُنقص التوافر الحيوي لـ levodopa بحوالي 50 % ويُحتمل أن يكون كنتيجة لزيادة الاستقلاب عبر المخاطيات المعوية.

الافيونات مثل diamorphine, pethidine تثبط الافراغ المعوي و ينقص معدل الامتصاص للبار اسيتامول. بالمقابل الكودئين ليس له أي تأثير هام على امتصاص البار اسيتامول. ميتوكلوبر اميد يزيد من الافراغ المعدي ويزيد معدل الامتصاص للبار اسيتامول ويتم الاستفادة من هذا التأثير في علاج الشقيقة بالبار اسيتامول. وكذلك الميتوكلوبر اميد يسرع امتصاص propranolol, mefloquine, lithium, بشكل عام هذا النوع من التداخلات لا يمتلك تأثيرات هامة على المستوى السريري.



# 4-1-1-5) تحفيز أو تثبيط البروتينات الناقلة للدواء:

التوافر الحيوي الفموي لبعض الأدوية محدود بحسب فعل نقل الدواء بواسطة البروتينات والتي تطرح الدواء الذي تم توزيعه عبر البطانة الخلفية للأمعاء باتجاه الأمعاء. في الوقت الحاضر يظهر الغليكوبروتين P الأكثر توصيفاً. يعتبر الديجوكسين ركيزة للغلوكوبروتين P وبذلك الأدوية التي تثبط هذا البروتين مثل verapamil، قد تزيد من التوافر الحيوي للديجوكسين مع احتمال زيادة سمية الديجوكسين.

### 2-1-5) توزع الدواء:

بعد أن يتم امتصاص الدواء يتم توزيعه إلى مواقع تأثيره وخلال هذه العملية قد يحصل تداخلات مع أدوية أخرى. من الناحية العملية الآلية الأساسية لمثل هذه التداخلات تعود إلى ازاحة الأدوية من مواقع ارتباطها مع البروتينات. التداخلات التي تعود إلى ازاحة الدواء تُعرف بأنها نقص ارتباط الدواء بالبروتينات الخاصة بسبب وجود دواء اخر ما يؤدي إلى زيادة الشكل الحر للدواء المزاح.

العديد من الأدوية ومستقلباتها ترتبط بشكل قوي مع البروتينات. الألبومين هو البروتين الاساسي التي ترتبط به الأدوية ذات الطبيعة المصنية مثل الوارفارين. في حين أن الأدوية ذات الطبيعة القلوية مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، ليدوكائين، propranolol disopyramide ترتبط بالبروتين: ( $\alpha_1$ -).

الازاحة من البروتينات الرابطة يمكن اظهاره في الزجاج لعدة أدوية وكان يُظن في الماضي بأنها آلية للعديد من التداخلات. مشاهدات حديثة تقترح فيما يخص غالبية الأدوية، إذا تمت الازاحة فإن تركيز الدواء الحر سيرتفع بشكل مؤقت ولكن الاستقلاب والتوزع سوف يعيد تركيز الدواء الحر إلى المستوى المتوقع. الوقت الذي تتطلبه هذه العملية يعتمد على العمر النصفي للدواء المزاح.

بشكل عام الأهمية السريرية للارتفاع المؤقت للجزء الحر من الدواء ليس له أهمية كبيرة لكن يجب أن يؤخذ بالحسبان خلال عملية المراقبة. على سبيل المثال عند مريض يتعاطى الفينوتئين إذا تناول دواء اخر قادر على ازاحته من مواقع ارتباطه فإن التركيز الكلي للفينوتئين في البلاسما (الجزء الحر مع المرتبط) سوف يقل حتى لو أن الجزء الحر (الفعّال) يبقى كما هو.

هناك عدة أمثلة عن التداخلات التي تؤدي إلى إزاحة ارتباط الدواء والتي لها أهمية سريرية حيث يحصل تبدلاً في الحالة الثابتة للتركيز البلاسمي من الدواء الحر والذي يمتلك ثابت اطراح عالى جداً (الليدوكائين مثال عن هذه الأدوية).

## 3-1-5) استقلاب الدواء:

أهم التداخلات الدوائية ذات الأهمية السريرية تتضمن تأثير دواء على استقلاب دواء أخر. الاستقلاب يشير إلى العملية التي يخضع خلالها الدواء أو مركبات أخرى لتبدلات حيوية و ذلك لتسهيل اطراحها وبالتالي ازالتها من الجسم. الكبد هو الموضع الأساسي للاستقلاب على الرغم من أن الأعضاء الاخرى مثل الأمعاء، الكلية ،الرئتين ،الجلد والمشيمة هي أيضاً تشارك في عملية الاستقلاب. يتألف استقلاب الدواء من ثلاثة أنواع من التفاعلات. تفاعلات الطور الأول مثل الأكسدة ،الحلمهة و الارجاع. بشكل عام تفاعلات الطور الأول تتم عبر نظام السيتوكروم. الكبد هو الموقع الأساسي للاستقلاب الذي يتم عبر جملة أنزيمات السيتوكروم و لكن الخلايا المعوية في بطانة الأمعاء هي أيضاً موقع مهم لهذه التفاعلات. تفاعلات الطور الثالث



وهي مسؤولة عن نقل الأدوية ومستقلباتها إلى الصفراء ويتم النقل إلى الصفراء بواسطة مجموعة من النواقل التي تنتمي إلى عائلة: (ATP-binding cassette (ABC).

## 1-3-1) النظائر الأنزيمية لجملة السيتوكروم:

تتضمن جملة السيتوكروم 57 نظيراً مشتقة من تعبير مورثة خاصة مستقلة (gene expression). يتم تصنيفها حسب طريقة خاصة تتضمن رقم الفصيلة وحرف يدل على الفصيلة ورقم يدل على انزيم خاص في الفصيلة:

CYP: العائلة الأنزيمية، الرقم الذي يليها هو العائلة الفرعية، الحرف الذي يليها يدل على المورثة الفردية والرقم الذي يلى الحرف يدل على المورثة الخاصة

هناك أربع فصيلات لنظائر جملة السيتوكروم تُعتبر مسؤولة عن أكثر من 90 % من الاستقلاب. استقلاب الدواء عند الانسان يتم عبر النظائر CYP1,2,3,4. الشكل 1 يبين نسبة الأدوية المستقلبة بمختلف أنزيمات جملة السيتوكروم.

رغم التداخل بين نظائر الانزيمات إلا أن كل نظير يميل إلى استقلاب نوع خاص من الأدوية. النظائر الاكثر مشاركة في استقلاب الأدوية هي CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, هناك تنوع هام في الشكل الظاهري (polymorphism) ما يؤثر على استقلاب الأدوية التي تُعتبر ركائز لهذه الأنزيمات.

نظير الانزيم CYP2D6 يظهر تنوعاً شديداً بالشكل الظاهري (poor metaboliser) ويتم تصنيف الاشخاص بضعيفي الاستقلاب (poor metaboliser) وهذا يؤدي إلى انقاص فعالية المرور الكبدي و بالتالي زيادة التراكيز في البلاسما وزيادة التأثير الدوائي. الأشخاص سريعو الاستقلاب (metabolizer) يمتلكون فعالية سريعة وعالية لهذا الأنزيم، وهذا يتطلب زيادة الجرعة لتحقيق الأهداف الدوائية. 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 عبر هذا النمط من الأنزيمات الذي يتميز بالتنوع الكبير في الشكل الظاهري.

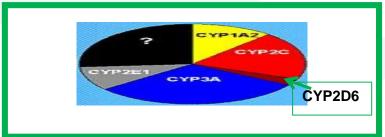
فصيلة CYP3A, CYP3A4, CYP3A5 من جملة السيتوكروم تتألف من نظيري أنزيم هما CYP3A4, CYP3A5 هي الفصيلة الأكثر أهمية في الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الدواء وذلك لأنها متوفرة بشكل كبير في البطانة المعوية و الكبد و لها المقدرة على استقلاب عدد كبير من الأدوية من مختلف الأصناف الدوائية (الشكل 1 و 2).

من المعروف أن CYP3A يتدخل في استقلاب أكثر من نصف المواد العلاجية التي تخضع لعمليات الأكسدة. وبشكل معاكس لبقية أنزيمات جملة السيتوكروم فإن العوامل الوراثية ليس لها دوراً كبيراً في العمليات الاستقلابية التي تتم بوساطة الأنزيم CYP3A.



الشكل (1): نسبة الأدوية المستقلبة بمختلف أنزيمات جملة السيتوكروم





الشكل 2: نسب توزع نظائر أنزيمات جملة السيتوكروم في الكبد

تأثير نظائر أنزيمات جملة السيتوكروم على بعض الركائز يمكن أن يتغير بسبب التداخل مع بعض الأدوية. الأدوية قد تكون ركيزة لأحد نظائر جملة السيتوكروم و قد تكون قادرة على تثبيط أو تحفيز نظائر الأنزيمات. اذا كان يتم استقلاب الدواء عبر عدة نظائر انزيمات من جملة السيتوكروم و يتم الحصول على انتاج عدة مستقلبات. و بذلك تثبيط أو تحفيز نظير واحد لا يؤثر بشكل كبير على التراكيز البلاسمية و لكن اذا كان الدواء يستقلب بشكل أساسي عبر نظير واحد فإن تثبيط أو تحفيز هذا الأنزيم سيؤدي إلى نتائج هامة على التراكيز البلاسمية للدواء.

الجدول 1 يعرض بعض الأدوية التي تلعب دور ركائز، محفزات و مثبطات لأهم نظائر انزيمات من جملة السيتوكروم

الأنزيم	الركائز	المحفزات	المثبطات
CYP1A2	Caffeine	Omeprazole	Amiodarone
	Clozapine	Lansoprazole	Cimetidine
	Imipramine	Phenytoin	Fluoroquinolones
	Olanzapine	Tabacco smoke	Fluvoxamine
	Theophylline		
	Tricyclic antidepressants		
	R-warfarin		
CYP2C9	Diazepam	Barbiturates	Amiodarone
	Diclofenac	Rifampicin	Azole antifungals
	Losarton		Isoniazid
	Statins		SSRIs
	S-warfarin		
CYP2C19	Cilostazol	Carbamazepine	Cimetidine
	Diazepam	Rifampicin	Fluoxetine
	Lansoprazole		Lansoprazole
	Omeprazole		Omeprazole
			Tranylcypromine



Amiodarone	Dexamethasone	Amitriptyline	CYP2D6
Bupropion	Rifampicin	Codeine	
Celecoxib		Dihydrocodeine	
Duloxentine		Flecainide	
Fluoxentine		Fluoxetine	
Paroxentine		Haloperidol	
Ritronavir		Imipramine	
Sertraline		Nortriptyline	
		Olanzapine	
		Ondansetron	
		Opioids	
		Paroxentine	
		Propranolol	
		Risperidone	
		Thioridazine	
		Tramadol	
		Venlafaxine	
Disulfiram	Alchohol (chronic)	Enflurane	CYP2E1
	Isoniazid	Halothane	
Cimetidine	Carbamazepine	Amiodarone	CYP3A4
Clarithromycin	Phenytoin	Terfenadine	
Erythromycin	Barbiturates	Ciclosporin	
Itraconazole	Dexamethasone	Corticosteroids	
Ketoconazole	Primidone	Oral contraceptives	
Grapefruit juice	Rifampicin	Tacrolimus	
Aprepitant	St John's wort	R-warfarin	
Diltiazem	Bosentan	Calcium channel blockers	
Protease inhibitors	Efavirenz	Donepezil	
Imatinib	Nevirapine	Benzodiazepine	
Verapamil	٠٠٠ او د د ۱۳۰ او س	Cilostazol	

الجدول 1: ركائز ،محفزات و متبطات أهم نظائر انزيمات جملة السيتوكروم



### 2-3-1) تحفيز الأنزيمات:

الدواءين الأكثر قدرة على تحفيز الأنزيمات هما ريفامبيسين ومضادات الاختلاج مثل باربيتورات ،فينوتئين ،الكاربامازبين بعض محفزات الانزيم خاصة الباربيتوريات والكاربامازبين يمكن أن يحفّزوا استقلابهم وهذا ما يُسمى التحفيز الذاتي. التدخين وتناول الكحول المزمن واستعمال عشبة سان جون يمكن أن يحفّز الأنزيمات التي تتدخل في استقلاب الأدوية. بما أن عملية التحفيز تتطلب تصنيع بروتينات جديدة لذلك التأثيرات تتطور خلال عدة أيام أو أسابيع بعد استخدام العامل المحفز للأنزيم. بشكل مماثل فإن الاثار تبقى لفترة بعد سحب الدواء المحفز للأنزيم. الأدوية المحفزة للأنزيمات والتي لها عمر نصفي قصير مثل ريفامبيسين سوف تؤدي إلى تحفيز الأنزيم بشكل أسرع مما تقوم به العوامل المحفزة ذات العمر النصفي الطويل مثل الفينوتئين وذلك لأنها تصل إلى الحالة الثابتة بسرعة أكبر. بشكل عام، تحفيز الأنزيمات يؤدي إلى انقاص التأثيرات الدوائية للأدوية التي يتم استقلابها عبر هذه الأنزيمات تتنوع بشكل هام بين المرضى حالة الأدوية التي تمتلك مستقلبات فعّالة علاجياً. تأثيرات تحفيز الأنزيمات تتنوع بشكل هام بين المرضى وتعتمد على العمر وعوامل وراثية والأدوية المرافقة وكذلك الحالات المرضية.

من الواضح أن تحفيز الأنزيمات هو عملية تعتمد على الجرعة على الرغم من أن بعض الأدوية قد يحفز الأنزيمات بأي جرعة. عشبة سان جون هي محفز قوي وهام لـ CYP3A4 وبذلك المريض الذي يتناول سيكلوسبورين tacrolimus HIV-proteas inhibitors, irinotecan, imatinib فإن تناوله لعشبة السان جون قد يؤدي إلى فشل العلاج. بعض الأمثلة في الجدول 2

الأدوية المتأثرة	الدواء المحفز	النتائج السريرية
مانعات الحمل الفموية	Rifampicin	فشل منع الحمل
	Rifabutin	الحاجة لاستخدام وسائل منع حمل
	Modafinil	اضافية
		الحاجة لزيادة جرعة الاستروجين
Ciclosporin	Phenytoin	نقص تراكيز سيكلوسبورين مع احتمال
	Carbamazepine	رفض الزرع
	St John'wort	
Paracetamol	Alcohol (chronic)	في حالات فرط استخدام الكحول فإن
		السمية الكبدية قد تحصل بجرعات
		صغيرة
Corticosteroids	Phenytoin	زيادة الاستقلاب مع احتمال فشل
	Rifampicin	العلاج

الجدول 2: أمثلة عن التداخلات العائدة إلى التحفيز الأنزيمي

## 3-3-1-5) تثبيط الأنزيمات:

تثبيط الأنزيمات هو واحد من الأليات المعروفة التي تقف خلف التداخلات الدوائية مثلما بعض الأدوية تحث فعالية جملة السيتوكروم، هناك العديد من الأدوية التي تمتلك تأثيراً معاكساً وتعمل كمثبط لهذه



الأنزيمات. معدل الاستقلاب للأدوية التي تُعطى بنفس الوقت يمكن أن ينخفض وبذلك قد يتراكم الدواء في الجسم. يعرض الجدول رقم 3 بعض مثبطات الانزيمات.

الصادات الحيوية	Ciprofloxacin
	Clarithromaycin
	Erythromycin
	Isoniazid
	Metronidazole
مضادات الاكتئاب	Duloxetine
	Fluoxetine
	Fluvoxamine
	Nefazodone
	Paroxetine
	Sertraline
مضادات الفطور	Fluconazole
	Itraconazole
	Ketoconazole
	Miconazole
	Variconazole
مضادات الفيروسات	Amprenavir
	Indinavir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Saquinavir
الأدوية القلبية الوعائية	Amiodarone
	Diltiazem
	Quinidine
	Verapamil
أدوية الجهاز المعدي المعوي	Cimetidine
	Esomeprazole
	Omeprazole
أدوية الأمراض الرثوية	Allopurinol
	Azapropazone



Phenylbutazone	
Aprepitant	الأدوية المختلفة
Bupropion	
Disulfiram	
Grapefruit juice	
Imatinib	
Propoxyphene	
Sodium valproate	

الجدول 3 أمثلة عن بعض مثبطات جملة السيتوكروم

يبدو أن تثبيط الأنزيمات يعتمد على الجرعة وتثبيط الاستقلاب للدواء الفعال يبدأ حالما تصل تراكيز كافية من المثبط إلى الكبد و التثبيط يكون أعظمياً عندما تصل تراكيز العامل المثبط إلى الحالة الثابتة. وبالتالي فإن الأدوية ذات العمر النصفي القصير يمكن أن يُلاحظ خلال عدة أيام من تناول الدواء المثبط في حين أن تأثير الأدوية ذات العمر النصفي الطويل قد يتأخر في الظهور.

الأهمية السريرية لهذا النوع من التداخلات يعتمد على عدة عوامل تتضمن معايرة لكلا الدواءين و تغيير خصائص الحركية الدوائية للدواء المتأثر، مثل العمر النصفي و الخصائص المتعلقة بالمريض مثل الحالة المرضية. التداخلات من هذا النوع تؤثر بشكل خاص على الأدوية التي تمتلك هامشاً علاجياً ضيقاً مثل التيوفللين ،السيكلوسبورين ،مضادات التخثر الفموية و الفينوتئين. على سبيل المثال بدء المعالجة بدواء مثبط للأنزيم مثل ritonavir عند مريض يتناول sildenafil قد يؤدي إلى ارتفاع ملحوظ في التراكيز البلاسمية ل sildenafil. أمثلة أخرى توجد في الجدول 4.

النتائج السريرية	العوامل المثبطة	الدواء المتأثر
زيادة التأثير المضاد للتخثر و زيادة خطر	Ciprofloxacin	مضادات التخثر الفموية
النزف	Clarithromycin	
زيادة التأثير وزيادة السمية	Allopurinol	Azathioprine
زيادة مستوى مضادات الاختلاج وزيادة خطر	Cimetidine	Carbamazepine
السمية		Phenytoin
		Sodium valproate
زيادة تأثير الدواء مع خطر انخفاض الضغط	Ritronavir	Sildenafil

الجدول 4: بعض الأمثلة عن التداخلات التي تعود إلى تثبيط الأنزيمات

الانزيم CYP3A4 يتواجد في الخلايا المعدية وبذلك بعد الامتصاص الفموي للدواء فإن هذا الأنزيم في الامعاء والكبد قد ينقص من كمية الجرعة التي تصل إلى الدوران الجهازي (التوافر الحيوي).



التداخلات الدوائية التي تثبط أو تحفز الأنزيمات في مخاطية الأمعاء يمكن أن يكون لها نتائج هامة، على سبيل المثال بواسطة التثبيط الانتقائي ل CYP3A4 في الخلايا المعوية فإن عصير الكريفون يستطيع أن يزيد بشكل ملحوظ التوافر الحيوي لبعض الأدوية حاصرات الكلس مثل felodipine. يُعتبر هذا النوع من التداخلات كتداخلات في مستوى استقلاب الدواء، حتى لو أن الآلية تتضمن تغييراً في امتصاص الدواء. إن كأساً واحداً من عصير الكريفون يمكن أن يسبب تثبيطاً لـ CYP3A4 خلال 24-48 ساعة وتناوله النظامي قد يسبب تثبيطاً مستمراً. لهذه الاسباب فإن استهلاك عصير الكريفون غير منصوح به عند المرضى الذين يتناولون أدوية تُستقلب بشكل أساسي عبر أنزيم CYP3A4 مثل السيمفاستاتين، tacrolimus, vardenafil.

### 4-3-4) التنبؤ بالتداخلات التي تتعلق بالاستقلاب:

من الصعب أن يتم التنبؤ بالتداخلات لعدة أسباب، أو لا كل دواء ضمن مجموعة علاجية له تأثيرات مختلفة على أحد النظائر. على سبيل المثال: ciprofloxacine, quinolone, norfloxacin، تثبط الأنزيم وقد تبين أنها تزيد التركيز البلاسمي للتيوفيللين في حين أن moxifloxacin يثبط بشكل أضعف وذلك لا يبدو أنه يتداخل بهذه الطريقة. في حين أن orvastatin, simvastatin تُستقلب عن طريق Pravastatin لا يُستقلب ولا بأي شكل عبر جملة السيتوكروم.

العلاقة بين الدواء وجملة السيتوكروم غالباً ما يتم اختبارها خلال مراحل تطوير الدواء باستخدام تقنيات في الزجاج. هذا هو مجال هام بشكل متزايد في مراحل تطوير الدواء وهذا يسمح باكراً بمعرفة التداخلات الدوائية المحتملة و التي يمكن أن تدرس فيما بعد عند الانسان.

النتائج التي يتم الحصول عليها عبر الدراسات في الزجاج ليس من الضروري أن يتم دراستها دائماً في المجال الحيوي. بعض التداخلات تشمل فقط مجموعات محددة من الناس وبالتالي فإن ذلك يفرض وجود عدد كبير من المرضى أو المتطوعين لكي يتم دراستها.

# 4-1-5) التداخلات على مستوى الاطراح:

معظم الأدوية يتم اطراحها عبر الصفراء أو البول. الدم الذي يدخل إلى الكلية يغذي الانابيب الكبيبية وهناك الجزيئات الصغيرة التي تستطيع عبور ثقوب الغشاء يتم تصفيتها إلى داخل لمعة الانبوب. الجزيئات الأكبر حجماً مثل بروتينات البلاسما والخلايا الدموية فيتم احتباسها. ثم يتابع الدم جريانه إلى أجزاء أخرى من الكلية حيث يتم طرح أو افراز أو اعادة امتصاص الأدوية ومستقلباتها إلى داخل الرشاحة الانبوبية عبر آليات النقل الفعّال والمنفعل. التداخلات الدوائية يمكن أن تتم عند تواجد دواء يؤثر على درجة حموضة السوائل الكلوية وبالتالي يغير من اطراح الأدوية الأخرى.

## 1-4-1) تغيرات pH البول:

كما الامتصاص عبر الانابيب الهضمية فإن اعادة الامتصاص المنفعل للأدوية يعتمد على مدى قدرة الدواء على التواجد بالشكل غير الشاردي يمكن أن يُعاد المتصاصه. بذلك عند pH قلوي، الأدوية ذات الطبيعة الحامضية (7,5-3: pka) تتواجد بشكل جزيئات شاردية وغير قابلة للذوبان في الدسم، اذاً غير قادرة على التوزع عبر الانابيب وبذلك سوف تُطرح عن طريق البول. تزداد التصفية الكلوية لهذه الأدوية عند قلونة البول. بشكل معاكس فإن التصفية للأسس



الضعيفة (pka 7,5-10) تكون أعلى في البول الحامضي. الحموض والاسس القوية هي بشكل كامل في الحالة الشاردية في المجال الفيزيولوجي لـ pH البول وتصفيتها لا تتأثر بتغيير درجة pH.

آلية التداخل ليس لها قيمة سريرية كبيرة وذلك لأن معظم الحموض والأسس الضعيفة يتم تثبيط فعاليتها عبر الاستقلاب الكبدي أكثر منه عبر الإطراح الكلوي. بشكل عام الأدوية التي تغير pH البول نادرة الاستعمال. استخدمت عملية حمضنة أو قلونة البول كوسيلة لزيادة اطراح الأدوية في حالات التسمم (حمضنة للامفيتامين وقلونة للساليسيلات).

# 2-4-2) تغيرات الاطراح الكلوي الانبوبي الفعّال:

الأدوية التي تستعمل نفس جهاز النقل الفعال في الأنابيب الكلوية يمكن أن يتنافس مع أدوية أخرى على مستوى الاطراح. مثل هذا النوع من التنافس بين الأدوية يمكن أن يُستغل بفوائد علاجية. على سبيل المثال probencid يمكن أن يعطى كي يزيد التركيز البلاسمي للبنسلين عبر تأخير الاطراح الكلوي. وبزيادة معرفة البروتينات المسؤولة عن نقل الأدوية في الكلية تم الأن معرفة أن probencid يثبط الافراز الكلوي لعدد من الأدوية التي تمتلك شوارد سالبة وذلك عبر نواقل الشوارد السالبة العضوية. زيادة سمية الميتوتركسات، بعض الأحيان سمية قاتلة، قد لوحظ لدى المرضى في حال المشاركة مع السالسيلات أو بعض مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. تطور السمية واضح أكثر عند المرضى المعالجين بجرعات عالية من الميتوتركسات أو هؤلاء الذين يعانون من قصور كلوي. آلية هذا التداخل قد تكون متعددة العوامل ولكن التثبيط التنافسي للافراز الانبوبي الكلوي للميتوتركسات قد يكون متضمناً. إذا تعاطى المريض الذي يعالج بالميتوتركسات سالسيلات أو NSAIDs بنفس الوقت يجب مراقبة المريض بشكل دقيق.

# 3-4-1) التبدلات في الجريان الدموي الكلوي:

يتم ضبط الجريان الدموي عبر الكلية بشكل جزئي عبر البروستاغلاندينات الكلوية المسؤولة عن توسيع الاوعية. إذا تم تثبيط تصنيع البروستاغلاندينات بواسطة دواء مثل الاندوميتاسين فإن الاطراح الكلوي لليثيوم ينقص وبالنتيجة ترتفع مستوياته في البلاسما. الألية التي يتم بها هذا التداخل ليست واضحة بشكل كامل وذلك لأن التراكيز البلاسمية لليثيوم لا تتأثر بمثبطات تصنيع البروستاغلاندينات مثل الاسبرين. في حال تم وصف NSAIDs للمرضى الذين يتناولون الليثيوم فإنه يجب مراقبة المريض بشكل دقيق.

# 4-4-1-5) الاطراح الصفراوي والتحويلة المعوية الكبدية:

هناك عدداً من الأدوية التي تطرح عبر الطرق الصفراوية بشكلها الحر أو المرتبط مثل الغلكورونيد. بعض القرائن يمكن أن تُستقلب إلى المركبات الاصلية من خلال الفلورة المعوية وبعد ذلك يتم اعادة امتصاصها. عملية التدوير هذه تطيل بقاء الدواء ضمن الجسم لكن إذا تناقصت الفلورة المعوية بسبب الصادات الحيوية فإن الدواء لا تتم اعادة تدويره ما يسرع عملية الاطراح.

هذه الآلية تشرح التداخل بين الصادات الحيوية ذات الطيف الواسع ومانعات الحمل الفموية. حيث أن الصادات الحيوية قد تنقص الدوران المعوي الكبدي لـ ethinyloestradiol المقترن ما يؤدي إلى انقاص المستويات البلاسمية للاستروجين وهذا بدوره يزيد من احتمال فشل العلاج. هناك نقاشات هامة حول طبيعة هذا التداخل حيث أن الشواهد التي تأتي من دراسات الحركية الدوائية ليست مقنعة. وبذلك ونظراً للنتائج المحتملة العكسية لفشل العلاج هناك توصيات باستخدام احتياطات أخرى لمنع الحمل وذلك لتغطية الثغرات الحاصلة بسبب استخدام الصادات الحيوية واسعة الطيف.



## 5-4-1) البروتينات الناقلة للأدوية:

من المعروف أن الأدوية والمواد داخلية المنشأ تعبر الأغشية الحيوية ليس فقط بآلية التوزع المنفعل وإنما أيضاً بعملية يتوسطها حامل غالباً ما يُعرف بالناقل. دور هذه النواقل في التداخلات الدوائية ليس واضحاً لكن يُعتقد حالياً أنها تلعب دوراً في عدة تداخلات تتعلق بجملة السيتوكروم.

البروتين السكري P-gp) P هو أحد البروتينات كبيرة الحجم في الغشاء الخلوي وهو مسؤول عن نقل عدة ركائز من ضمنها الأدوية يتم تشكيل هذا البروتين عبر المورثة المسماة ABCB1 وكانت معروفة سابقاً باسم (resistance gene MDR1 multidrug).

يتواجد P-gp بمستويات عالية جداً في عدة أنسجة منها الانبوب الكلوي القريب، الخلايا الكبدية، المخاطية المعوية، البنكرياس والحاجز الوعائي الدماغي. يتصرف P-gp كمضخة للتدفق مصدّراً المواد إلى البول، الصفراء واللمعة المعوية. فعالية P-gp في الحاجز الوعائي الدماغي يحدّ من تراكم الأدوية داخل الجهاز العصبي المركزي. يعرض الجدول رقم 5 أمثلة عن مثبطات ومحفزات P-gp.

81 3 3	
Atorvastatin	المثبطات
Clarithromycin	
Dipyramidole	
Erythromycin	
Itraconazole	
Ketoconazole	
Propafenone	
Quinidine	
Valspodar	
Verapamil	
Rifampicin	المحفزات
St John's wort	

## الجدول 5: أمثلة عن مثبطات و محفرات P-gp

يمكن تحريض أو تثبيط الفعل الضخّي ل P-gp بواسطة عدد من الأدوية، مثلاً الاعطاء المتزامن للديجوكسين مع الفير اباميل هو مثبط ل P-gp. فناك تداخل متراكب بين مثبطات ومحفزات وركائز P-gp و CYP3A4.

# 5-2) التداخلات التي تتعلق بالديناميكية الدوائية:

التداخلات المتعلقة بالديناميكية الدوائية هي تلك الحاصلة عندما يتغير تأثير دواء بوجود دواء في موقع تأثيره. بعض الأحيان هذه التداخلات تتضمن تنافساً على موقع مستقبل خاص به ولكن غالباً هي غير مباشرة وتتضمن تداخلاً مع الجهاز الفيزيولوجي. يمكن تصنيف هذه التداخلات بسهولة أكثر من التداخلات الناشئة عن آليات الحركية الدوائية. تكون هذه التداخلات مباشرة أو غير مباشرة.

### 1-2-5) التداخلات ذات الفعل المعاكس:

عندما يمتلك الدواء فعلاً مؤازراً على نمط من المستقبلات، من المتوقع أن يتداخل مع الأدوية التي تمتلك فعلاً مضاداً، على سبيل المثال الفعل الموسع للقصبات للأدوية المؤازرة لمستقبلات β2 الادرينالية مثل



السالبوتامول سوف تتم معاكسته بمضادات هذه المستقبلات. مشتقات الأفيون تعاكس تأثير النالوكسون والبنزوديازبين يعاكس تأثير Flumazenil

### 2-2-5) التداخلات الدوائية التآزرية:

إذا كان هناك دواءين لهما تأثيرات دوائية متشابهة واعطيت بنفس الوقت فإن التأثيرات قد تكون اضافية. رغم أن هذا التداخل ليس بالضرورة تداخلاً دوائياً إلّا أن هذه الآلية تساهم في الآثار العكسية للأدوية. على سبيل المثال الاستخدام المتزامن للأدوية المعالجة للكآبة وأمراض الجهاز العصبي المركزي (مثل مضادات الكآبة، مضادات الاختلاج ومضادات الهيستامين قد يؤدي إلى وسن ونعاس ومع ذلك فإن هذا النوع من المشاركات منتشر جداً.

مشاركات الأدوية التي يُحتمل أن يكون لها اثار مولدة لاضطرابات النظم مثل مضادات اضطرابات النظم ومهدئات عصبية ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو تلك التي تسبب عدم توازن شاردي مثل المدرات قد تؤدي إلى حدوث اضطرابات نظم بطينية. وبذلك يجب تجنب هذه المشاركات. الجدول رقم 6 يعرض بعض الأمثلة عن التداخلات الدوائية التآزرية.

الأدوية المتداخلة	الأثار الدوائية
NSAID, warfarin, clopidogrel	زيادة خطر النزف
ACE inhibitors and k-sparing diuretic	زيادة خطر فرط بوتاسيوم الدم
Verpamil and β-adrenergic antagonist	تباطؤ واسترخاء القلب
Neuromascular blocker and aminoglycosides	زيادة الحصار العصبي العضلي
Alcohol and benzodiazepines	زيادة التركين
Thioridazine, sotalol	زيادة خطر تطاول الموجة QT في تخطيط القلب
Clozappine, co-trimoxazole	زيادة خطر تثبيط نقي العظم

# 3-2-3) متلازمة السيروتونين:

متلازمة السيروتونين مرتبطة بفرط السيروتونين الذي ينتج عن استخدام أدوية علاجية، فرط الجرعات أو بسبب تداخل دوائي. على الرغم أنه غير شائع ولكن بدأ يحصل بشكل متزايد عند المرضى الذين يتناولون أدوية ذات تأثيرات محرضة للسيروتونين. قد يحصل عندما يُعطى في نفس الوقت دواء أو أكثر من الأدوية التي تؤثر على السيروتونين أو بعد أن يتم ايقاف دواء له تأثيرات سيروتونينية أو اخر تم البدء به. هذه المتلازمة تتميز بأعراض تتضمن ارتباك وعدم توجه، حركات غير طبيعية، منعكسات مبالغ فيها، حرارة، تعرق، اسهال، انخفاض الضغط أو ارتفاعه. يتم التشخيص عندما نلاحظ وجود ثلاثة أعراض أو أكثر بنفس الوقت دون وجود أي سبب. الاعراض يمكن أن تتطور خلال ساعات من بدء العلاج بالدواء الثاني ولكن بشكل عرضي.

متلازمة السيروتونين المسببة بالدواء هي بشكل عام متوسطة وتحل عند ايقاف الدواء و لكن قد تكون شديدة و قد تسبب الموت. يمكن الحماية من متلازمة السيروتونين بتجنب مشاركة الأدوية التي تسبب توليد السيروتونين.

## 5-2-4) التداخلات الناتجة عن تناول الأدوية أو الناقلات العصبية:

monoamine oxidase inhibitors مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين:

رغم أنه من النادر أن يُوصف هذه الأيام اللا أن MAOIs تمتلك احتمالاً قوياً للتداخل مع الادوية الاخرى والطعام. MAOIs تنقص تحطم النور ادرينالين في النهايات العصبية الادرينالية وبذلك فإن مخزونها من



النورادرينالين يمكن أن يتحرر ضمن الشق المشبكي (synaptic cleft) كاستجابة للتفريغ العصبي و التأثير غير المباشر للأمين. اذاً MAOIs تؤدي إلى تراكم النورأدرينالين في النهايات العصبية وكما هو معروف قد يتحرر النورأدرينالين إلى المشابك العصبية بتأثير الأمينات. مشاركة MAOIs مع مقلدات الودي :(الأمفيتامين ، التيرامين ، فينيل بربانولامين ، البسودو إيفيدرين) قد تؤدي إلى ارتفاع ضغط مميت. تتواجد مقلدات الودي المذكورة في أدوية السعال و الرشح ولهذا يجب سؤال المريض عن ادويته قبل صرف اي دواء OTC.

التيرامين مركب أميني موجود في الجبن والنبيذ الأحمر، يستقلب في جدار الأمعاء بواسطة (MAO). التزامن بين MAOIs والتيرامين مع الأدوية الأخرى يؤدي إلى تحرر النورأدرينالين وظهور متلازمة فرط نشاط الجهاز الودي بـ: فرط ضغط الدم، وجع رأس، ارتفاع حرارة، نشوة، تثبيط قلب، ثم الوفاة. يستمر تأثير التداخل عدة أسابيع بعد إيقاف (MAOIs)

## 5-2-5) التداخلات الناتجة عن التدخل في اليات نقل الدواء:

قد يُثبط التأثير الخافض للضغط لـ Bethanidine و debrisoquine بشكل غير مباشر بواسطة (الأمينات) أو (مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة). يحصل التداخل نتيجة تأثير هذه المركبات على انتقال المركبات الأولى إلى داخل خلايا العصبونات

### 6-2-5) التداخلات الناتجة عن اضطراب توازن السوائل والشوارد

حصول أي اضطراب في توازن شوارد وسوائل الجسم سيؤدي إلى تغير في تأثير الأدوية (أدوية العضلة القابية، النقل العصبي العضلي ، الكليتين)

على سبيل المثال المدرات الخافضة لتركيز K (فورسيميد) لها تداخلات هامة: تزيد تأثير الديجوكسين وتزيد خطر اضطراب نظم القلب البطيني عند إعطائها مع: ,sotalol, quinidine, procainamide) هذه التداخلات يمكن تجنبها عبر تبديل المدرات المستخدمة إلى مدرات لا تؤثر على مستوى K

في المقابل للمدرات الحافظة للبوتاسيوم (amiloride, triamterene, spironolactone) تداخلات هامة ايضاً:

ACEIS لها تأثير رافع للبوتاسيوم و بالتالي مشاركتها مع المدرات الحافظة للبوتاسيوم قد يؤدي إلى فرط بوتاسيوم الدم المهدد للحياة. بوتاسيوم الدم المهدد للحياة. من الأمثلة الأخرى عن هذه التداخلات نذكر: NSAIDs التي تعاكس تأثير المدرات وخافضات الضغط:

المدرات وخافضات الضغط تسهل طرح Na وتمنع إعادة امتصاصه وNSAIDs تؤدي إلى احتباس Na ومنع إطراحه. اظهرت عدة دراسات أن مشاركة إندوميتاسين وtriameterene قد تؤدي إلى فشل كلوي حاد خاصة عند كبار السن. من جهة اخرى قد تتداخل NSAIDs مع ACEIs في حال قصور القلب الاحتقاني.

# 5-3) التداخلات بين الدواء و الطعام:

من المعروف جيداً أن الطعام يمكن أن يسبب تبدلات سريرية هامة في امتصاص الدواء عبر تأثيره على الحركية المعدية المعوية أو بارتباطه بالدواء. هناك مثالين هامين قد تم ايضاحهما سابقاً تتضمن التداخل بين التيرامين (tyramine) في بعض الأدوية و MAOIs. كذلك التداخلات الدوائية بين عصير الكريفون و حاصرات قناة الكلس مثل Felodipine.



عبر فهم آليات الاستقلاب الدوائي زادت معرفة تأثيرات الطعام على استقلاب الدواء. هناك تقارير حديثة عن التداخلات بين عصير التوت البري والوارفارين وبذلك يجب اجراء مراقبة جيدة للمرضى الذين يتناولون هذا النوع من المشاركات. التداخلات الدوائية مع عصير الكريفون تبقى المجال الأكثر أهمية.

## 1-3-1) النباتات من الفصيلة الصليبية واللحمة المشوية على الفحم:

النباتات من الفصيلة الصليبية مثل البروكولي والملفوف تتضمن مواد قادرة على تحفيز CYP1A2. المواد الكيميائية التي تتشكل عبر احتراق اللحمة تمتلك أيضاً هذه الخواص. هذه المواد لا يبدو أنها تسبب أي تداخل دوائي بحد ذاتها ولكن من خلال استهلاكها قد تشكل عاملاً جديداً للتداخل الدوائي و بشكل يعقد التفسير.

## 2-3-2) عصير الكريفون:

بالصدفة، عصير الكريفون كان قد استخدم لإخفاء طعمة الايتانول في دراسة لمعرفة تأثير الايتانول على felodipin ،الذي قاد إلى اكتشاف أن عصير الكريفون يثبط بشكل اساسي CYP3A4 المعوي مع تأثيرات بسيطة في مستوى CYP3A4 الكبدي و قد تم توضيح ذلك بحقيقة أن التحضيرات الوريدية للأدوية المستقلبة عن طريق CYP3A4 لم تتأثر في حين أن الاشكال الفموية قد أظهرت انخفاضاً بمستوياتها عند تناولها مع عصير الكريفون مثل fexofenadin. السبب المحتمل لهذا هو أن عصير الكريفون يثبط بعض البروتينات الناقلة للدواء. و يحتمل أن يؤثر على البيبتيد المتعدد الناقل للأيونات العضوية (OATPs) و قد يكون السبب هو تثبيط P-gp.

### 6- الخلاصة:

من الصعب أن نذكر كل التداخلات الدوائية ذات الأهمية السريرية. الهيئات الصحية يجب أن تحذر بشكل مستمر عن التداخلات الدوائية المحتملة وأخذ الاحتياطات لإنقاصها. بشكل عام في الحالات التي لا يمكن تجنب التداخلات يجب ضبط الجرعة أو قد يكون الحل هو استبدال الدواء بآخر لا يسبب تداخلات دوائية. على المريض أيضاً الالتزام بتوصيات الطبيب وتجنب التدخين و التداوي بالأعشاب.