

## التداخلات الدوائية Interactions

يمكن أن يؤدي الاستعمال المتزامن أو المتتابع ضمن فاصلة زمنية محددة لدوائين أو أكثر عند المريض نفسه إلى حدوث تداخل دوائي.

يعرف التداخل الدوائي بأنه مجمل التبدلات التي تطرأ على حركية الدواء أو على تأثيره عند مشاركته مع دواء آخر، فإذا حصل نتيجة مشاركة الدواء M1 مع الدواء M2 زيادة في تأثير الدواء M1 نكون أمام حالة تآزر دوائي Synergy، أما إذا حصل نتيجة المشاركة نقص في تأثير الدواء M1 نكون أمام حالة تعاكس أو تضاد دوائي Antagonism.

يمكن تمييز نوعين من التداخلات الدوائية وفقاً للفائدة المرجوة، تداخلات دوائية مفيدة يتم البحث عنها عادة وهي إما تآزرية وإما تعاكسية، وتداخلات دوائية غير مفيدة وتؤدي إما إلى تعاكس في التأثير وبالتالي فقدان الفاعلية العلاجية، وإما على العكس إلى تزايد في التأثير، وبالتالي ظهور التأثيرات غير المرغوب فيها أو السمية.

يمكن أن تتم التداخلات الدوائية في مرحلة الحركية الدوائية أو في مرحلة التأثير الدوائي:

### أولاً – التداخلات في مرحلة الحركية الدوائية:

يتم التداخل بين الأدوية المتشاركة في مرحلة الحركية الدوائية على جميع المستويات (الامتصاص، الارتباط ببروتينات البلازما الدموية، التوزع، التحولات الحيوية، الإطراح)، وهي تؤدي إلى تبدل في التراكيز البلاسمية والنسبجية للدواء، والتي قد تترك أو لا تترك أثرها في التأثير الدوائي.

#### 1- التداخل في مرحلة الامتصاص:

- الأدوية التي تنقص حركية الأمعاء تزيد الامتصاص؛ لأنها تزيد زمن تماس الدواء مع المخاطية المعوية، فالـ Probanthine المضاد لتشنج العضلات الملساء المعوية ينقص الحركات المعوية، ويؤدي إلى زيادة امتصاص الـ Digoxin والأدوية الأخرى التي تشارك معه.
- الأدوية التي تزيد حركية الأمعاء مثل مقلدات نظير الودي كالـ Neostigmine تنقص امتصاص الأدوية؛ لأنها تنقص زمن تماس الدواء مع المخاطية المعوية.
- الأدوية التي تسرع إفراغ المعدة باتجاه الأمعاء تؤدي إلى زيادة امتصاص الأدوية التي تمتص في الأمعاء، مثال مضاد الإقياء Metoclopramide الذي يسرع إفراغ المعدة نحو الأمعاء؛ ولذلك يزيد امتصاص الـ Paracetamol والأدوية الأخرى الممتصة في الأمعاء.
- تغير الـ PH الوسط المعدي المعوي يؤدي إلى تغير في درجة تشرد الأدوية، ومن ثم تغير في امتصاصها، فقلونة الوسط المعدي المعوي بوساطة بيكربونات الصوديوم ينقص امتصاص الأدوية الحمضية كالأسبرين، والـ Phenobarbital، ومضادات الالتهاب غير

الستيروئيدية كال Indomethacin؛ لأنها تصبح متشردة، وقليلة الانحلال في البروتينات الشحمية للغشاء الخلوي، لكن بالمقابل يزيد امتصاص الأدوية الأساسية الضعيفة كال Ephedrine، وال Paracetamol، وال Morphine. ويحدث العكس عند حمضنة الوسط بوساطة كلور الأمونيوم.

- تشكيل معقدات غير ممتصة بين الأدوية في الجهاز الهضمي يؤدي إلى نقص امتصاص الأدوية، ومن ثمّ انخفاض تراكيزها الدموية، وانخفاض تأثيراتها الدوائية وحتى انعدامها، ومن الأمثلة على ذلك الصاد الحيوي Tetracycline الذي يشكل مع مضادات الحموضة المعدية الحاوية على أملاح الألمنيوم والمغنيزيوم، ومع أملاح الحديد معقدات صعبة الامتصاص، مما ينقص من امتصاص التتراسيكلين، وينقص من ثمّ تراكيزه الدموية، وتأثيره المضاد للجراثيم، كما ينقص امتصاص أملاح الحديد. كما أن ال Cholestyramine يشكل معقدات غير ممتصة على مستوى الأمعاء مع عدد من الأدوية كال Warfarin، وال Digoxin، وال Paracetamol، وهرمونات الغدة الدرقية، ومع المدرات البولية التيازيدية كال Hydrochlorothiazide الأمر الذي يؤدي إلى نقص امتصاصها، ومن ثمّ نقص تراكيزها الدموية وتأثيراتها الدوائية، بالإضافة إلى ذلك فإن ال Cholestyramine يشكل معقدات غير ممتصة مع الحموض الصفراوية فينقص بذلك عودة امتصاصها إلى الكبد، وتطرح مع البراز، ومن ثمّ ينقص تركيز الحموض الصفراوية في الكبد، وبالنتيجة يؤدي إلى نقص تركيز الكوليسترول و VLDL و LDL؛ ولذلك يستخدم بوصفه خافضاً لشحوم الدم.
- المشاركة بين أدوية تعتمد في امتصاصها على آلية النقل الفاعل يمكن أن تحدث تنافساً بين تلك الأدوية على النواقل نفسها مما يؤدي إلى زيادة في امتصاص الدواء الأكثر ألفة تجاه الناقل.
- المشاركة مع أدوية تغير معدل جريان الدم في مكان الامتصاص، حيث يزداد الامتصاص بوجود الموسعات الوعائية، ويتناقص بوجود المقبضات الوعائية.

## 2- التداخل في مرحلة التوزع:

يمكن عند مشاركة دوائين أن يؤثر أحدهما في توزع الآخر وانتشاره في النسيج، ومن ثمّ في تأثيره، كما هو الحال عند مشاركة المقبض الوعائي Epinephrine مع محاليل المخدرات الموضعية كال Lidocaine، ففي هذه المشاركة يحدث ال Epinephrine تقبض وعائي مكان حقن المخدر الموضعي مما يقلل من توزع ال Lidocaine وانتشاره خارج مكان الحقن؛ وبذلك يقلل من وصول ال Lidocaine إلى الدوران ويمنع تخريبه، لذا يبقى في مكان الحقن مدة طويلة، مما يؤدي إلى إطالة مدة تأثيره (تداخل دوائي مفيد).

## 3- التداخل على مستوى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما الدموية:

يحصل بين دوائين لهما مواضع الارتباط نفسها على البروتينات، بحيث يمكن للدواء الأكثر ألفة تجاه البروتينات أن يزيح الدواء الأقل ألفة من مواضع ارتباطه بالبروتينات مؤدياً إلى زيادة تركيز الشكل الحر الفعال منه، ومن ثمّ زيادة تأثيره الدوائي الذي قد يصل إلى درجة الخطورة. من الأمثلة يمكن أن نذكر:

- احتمال حدوث نزف عند مشاركة مضادات تخثر الدم المضادة للفيتامين K كالـ Warfarin مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالـ Phenylbutazon، أو الـ Indomethacin التي تستطيع إزاحة الـ Warfarin من ارتباطه بالبروتينات، وتقوي تأثيره المضاد للتخثر، وفي هذه الحالة فإن امتلاك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تأثير مانع لتكدس الصفائح الدموية يقوي التأثير المانع للتخثر للـ Warfarin مما يساعد أيضاً على حدوث النزف؛ لذلك ولتجنب حدوث النزف تخفض الجرعة المعطاة من الـ Warfarin عند المشاركة مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وكذلك فإن الـ Clofibrate (خافض شحوم) يستطيع إزاحة الـ Warfarin من ارتباطه بالبروتينات ويقوي تأثيره المضاد للتخثر.
- حدوث هبوط شديد في سكر الدم عند مشاركة السلفاميدات الخافضة لسكر الدم كالـ Chlopropamid، والـ Glibenclamid مع مضادات التهاب غير ستيروئيدية مثل الـ Phenylbutazon، أو الـ Indomethacin، أو مع سلفاميدات مضادة للجراثيم مثل الـ Sulfadiazine، والـ Sulfamerazine؛ وذلك لأن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والسلفاميدات المضادة للجراثيم تستطيع إزاحة السلفاميدات الخافضة لسكر الدم من ارتباطها بالبروتينات، ومن ثمّ زيادة شكلها الحر الفعال، وزيادة تأثيرها الخافض لسكر الدم لدرجة حدوث هبوط شديد في سكر الدم. ولمنع حدوث ذلك تخفض الجرعة من السلفاميدات الخافضة لسكر الدم لدى مشاركتها مع الأدوية السابقة.
- التنافس الذي يحصل بين السلفاميدات والبيليروبين على الارتباط بالبروتينات الدموية؛ إذ تستطيع السلفاميدات أن تزح البيليروبين من ارتباطه بالبروتينات وتؤدي بذلك إلى ارتفاع تركيز البيليروبين الحر في الدم.

#### 4- التداخل في مرحلة التحولات الحيوية:

تعزى التداخلات الدوائية على مستوى استقلاب الأدوية إلى:

- **حادثة الحث الإنزيمي:**  
كما يحصل عند مشاركة منشط أنزيمي كالـ Rifampicin مع الـ Chlopropamid؛ إذ يسبب الـ Rifampicin تسريع استقلاب الـ Chlopropamid؛ وبالتالي تنقص تراكيزه الدموية وتأثيره الدوائي الخافض لسكر الدم. يمكن أن نشير أيضاً إلى أن مشاركة الـ Rifampicin مع الـ Isoniazid تؤدي إلى تسريع استقلاب الـ Isoniazid إلى مستقلب فعال يمكن أن يسبب سمية كبدية، وهذا ما يفسر ازدياد نسبة حدوث التهابات الكبدية عند مرضى السلس المعالجين بمشاركة تضم الـ Rifampicin، و الـ Isoniazid عما هي عليه فيما إذا استخدم الـ Isoniazid بمفرده.  
يحدث الحث الإنزيمي بصورة تدريجية بعد تناول الدواء المنشط للجلمة الأنزيمية Cytochrom P450، ويبلغ مستواه الأعظمي بعد 2-3 أسابيع.
- **حادثة التثبيط الإنزيمي:**  
كما يحصل عند مشاركة مثبط إنزيمي كالـ Cimetidine مع الـ Propranolol أو الـ Warfarin؛ إذ يؤدي الـ Cimetidine إلى تثبيط استقلاب تلك الأدوية وزيادة تراكيزها الدموية، ومن ثمّ زيادة تأثيراتها الدوائية لدرجة السمية إذا لم يتم إنقاص الجرعة منها.  
يحدث التثبيط الإنزيمي بصورة تدريجية بعد تناول الدواء المثبط للجلمة الأنزيمية Cytochrom P450، ويبلغ مستواه الأعظمي بعد 2-3 أيام.

## 5- التداخل في مرحلة الاطراح:

### • التداخل على مستوى الإفراز الأنبوبي:

كما يحصل لدى مشاركة الـ Probenecid مع الـ Rifampicin أو الـ Indomethacin أو البنسلينات؛ إذ تملك هذه الأدوية الناقل نفسه، إلا أن للـ Probenecid ألفة أقوى تجاه الناقل مما يؤدي إلى ارتباطه بالناقل، واطراحه قبل تلك الأدوية مؤدياً بذلك إلى تأخير اطراحها وإطالة مدة تأثيرها.

### • التداخل على مستوى عودة الامتصاص الأنبوبي:

كما يحصل عند إعطاء البيكربونات لشخص تناول أدوية حمضية ضعيفة كالأسبرين والـ Phenobarbital، بهدف قلونة البول، فتكون النتيجة زيادة تشرد تلك الأدوية الحمضية الضعيفة، وعدم حصول عودة امتصاص أنبوبي لها، مما يؤدي إلى تسريع اطراحها وقصر مدة بقائها في العضوية. أما الأدوية الأساسية الضعيفة مثل حاصرات بيتا، ومضادات الهيستامين H1 فتصبح قليلة التشرد في تلك الحالة، ويحصل لها عودة امتصاص، الأمر الذي يؤدي إلى نقص اطراحها وزيادة تراكيزها الدموية وطول مدة تأثيرها. يحدث العكس عند تحميض البول بوساطة كلور الأمونيوم أو الفيتامين C.

يلجأ إلى قلونة البول بإعطاء البيكربونات في علاج الانسمام بالمنومات الباربيتورية مثل الـ Phenobarbital وغيره من الأدوية الحمضية الضعيفة، في حين يلجأ إلى حمضنة البول بوساطة كلور الأمونيوم في علاج الانسمام بالكوكايين وغيره من الأدوية الأساسية الضعيفة.

### • التداخل على مستوى الاطراح الصفراوي للأدوية:

كالتداخل الذي يحصل بين الـ Probenecid، وكل من الـ Rifampicin، و الـ Indomethacin على النواقل على مستوى الإفراز الصفراوي لدى مشاركته معهما، بحيث يقوم الـ Probenecid بشغل النواقل مؤخراً بذلك الإطراح الصفراوي للمركبين السابقين مؤدياً بذلك إلى طول مدة بقائهما في العضوية وطول مدة تأثيرهما. يمكن أن يحدث تداخل على مستوى الإطراح الصفراوي بين الـ Rifampicin والـ بيليروبين؛ إذ إنَّ لهما الناقل البروتيني نفسه، إلا أن للـ Rifampicin ألفة أقوى من البيليروبين تجاه الناقل بحيث يرتبط به مؤخراً بذلك اطراح البيليروبين الذي يمكن أن يتراكم في العضوية معرضاً لحدوث يرقان (تداخل غير مفيد).

## ثانياً – التداخل في مرحلة التأثير الدوائي:

يتم التداخل بين الأدوية المتشاركة على مستوى المستقبلات أو الوظيفة دون أن يترافق بتغييرات في التراكيز البلاسمية، وتتظاهر التداخلات الدوائية في هذه المرحلة إما بتعاكس دوائي وإما بتآزر دوائي.

### 1- التعاكس الدوائي:

يكون التعاكس الدوائي تنافسياً أو غير تنافسي ويحدث التعاكس الدوائي بين دوائين يعملان على المستقبل نفسه لكن أحدهما يفعله (مقلد)، والآخر يحاصره (معاكس).

من الأمثلة على التعاكس التنافسي التعاكس بين حاصرات بيتا كالPropranolol، ومنبهات بيتا كالSalbutamol، التعاكس بين الDiazepam والFlumazenil، التعاكس بين الMorphine والNaloxone، وكذلك التعاكس بين الهيستامين ومضادات الهيستامين. هذا ويمكن الاستفادة من بعض هذه التداخلات في المداواة؛ إذ يستعمل الNaloxone في علاج الانسمام الحاد بالمورفين، ويعطى الFlumazenil لعلاج الانسمام بمركبات الBenzodiazepine، كما تستعمل مضادات الهيستامين لمعاكسة تأثيرات الهيستامين.

## 2- التآزر الدوائي:

ينتج عن مشاركة دوائين يعملان على المستقبل نفسه؛ إذ يتم تفعيله بآلية واحدة، مما يؤدي الى جمع في تأثيرات الأدوية المتشاركة جزئياً أو كلياً. مثل زيادة التأثير المضاد للتخثر للWarfarin ولا Heparin عند مشاركتها مع مانعات تكس الصفائح كالAspirin.

## نتائج التداخل الدوائي:

يؤدي التداخل الدوائي إما إلى:

1- زيادة في التأثير المتوقع للدواء عند مشاركته مع دواء آخر، مثل زيادة التأثير الدوائي لمنبهات مستقبلات  $\beta$  الأدرينرجية كالIsoprenaline والSalbutamol وغيرهما لدى مشاركتها مع الTheophylline، وذلك لأنَّ منبهات  $\beta$  ترتبط بمستقبلاتها، الأمر الذي يؤدي إلى تفعيل الAdenylate-Cyclase، ومن ثمَّ زيادة الAMP، كما أن الTheophylline يثبط أنزيم الPhosphodiesterase المسؤول عن تخرب الAMP؛ لذلك تكون الحصيلة ارتفاع مستوى الAMP داخل الخلية إلى درجة كبيرة الأمر الذي يؤدي إلى زيادة تأثير منبهات  $\beta$ .

2- انخفاض في التأثير المتوقع للدواء عند مشاركته مع دواء آخر مثل انخفاض التأثير الخافض للضغط للFurosemide عند مشاركته مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالIndomethacin وغيره من تلك الأدوية، وذلك لأنَّ الFurosemide يخفض الضغط بإنقاصه المقاومة المحيطية الوعائية، وإنقاصه الكتلة الدموية (يطرح الصوديوم والماء)، كما أنه يحرض على اصطناع البروستاغلاندينات E و A، وهي موسعات وعائية تنقص المقاومة المحيطية الوعائية، وتزيد الرشح الكبي (تخفف الضغط). في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية جميعها تثبط اصطناع البروستاغلاندينات والبراديكينين، فتحدث تقبضاً وعائياً كلوياً وحبس الصوديوم والماء (تأثير رافع للضغط).

## العوامل المؤثرة في التداخل الدوائي:

1- العوامل التي تتعلق بالمواد الدوائية المتشاركة:

### • الجرعة:

لا يتم التداخل بين دوائين إلا بعد تجاوز جرعة معينة، فمثلاً لكي يزيح مضاد التهاب غير ستيروئيدي الWarfarin من ارتباطه ببروتينات البلازما الدموية يجب أن يكون المقدار المتناول من مضاد الالتهاب مرتفعاً، كما أنه لا يحدث تبديل في PH الهضم أو البول إلا باستعمال مقدار كبير من الدواء الذي يبديل الPH.

- طريق الإعطاء:

تحصل بعض التداخلات الدوائية في الجهاز الهضمي كالتداخل بين التتراسيكلين وأملاح الحديد؛ لذا فإن تغيير طريق الإعطاء بإعطاء التتراسيكلين حقناً يمنع حدوث هذا التداخل.

- توقيت الإعطاء:

يحدث التداخل عادة بين الأدوية المتشاركة عند إعطائها بشكل متزامن أو متتابع خلال فترة زمنية محددة؛ لذا فإن المباشرة بين استعمال هذه الأدوية لا يؤدي إلى تداخلها. فالإعطاء المتزامن للتتراسيكلين وأملاح الحديد عن طريق الفم يؤدي إلى حدوث تداخل بينهما في الجهاز الهضمي، لكن عندما يعطى أحدهما بعد إعطاء الآخر بـ 3-4 ساعات لا يحصل مثل هذا التداخل؛ لأن المركب الأول يكون قد امتص.

- طبيعة الأدوية المتشاركة:

تزداد خطورة التداخلات الدوائية بين الأدوية المتشاركة عندما تملك هذه الأدوية تأثيرات غير مرغوب فيها أو سمية متشابهة، مما يؤدي إلى تآزر التأثيرات غير المرغوب فيها، والتي تصل إلى درجة السمية. كما في تفاعل السمية السمعية عند مشاركة الصادات الحيوية من الأمينوزيدات مع أدوية أخرى ذات سمية سمعية كـ Furosemide بمقداره المرتفع. وكذلك تفاعل السمية الكلوية للأمينوزيدات لدى مشاركتها مع الـ Amphotericin-B، نظراً إلى امتلاكه سمية كلوية.

- عدد الأدوية المتشاركة:

يزداد احتمال حدوث التداخلات الدوائية بازدياد عدد الأدوية المتشاركة عند المريض نفسه.

## 2- العوامل التي تتعلق بالمريض:

- عمر المريض:

يختلف تأثير الأدوية لدى حديثي الولادة والمسنين عنه لدى البالغين، وهذا ناجم عن الاختلاف على جميع مستويات مرحلة الحركة الدوائية؛ إذ يتبدل استقلال الدواء وتوزعه وطرحه مع تبدل العمر.

- العوامل الوراثية:

هذه العوامل لها دور في حوادث التداخلات الدوائية التي تحصل في مرحلة الحركة الدوائية.

- الارتكاسات التحسسية الذاتية:

يمكن أن تحدث بعض الحوادث التحسسية لدى استعمال مقادير ضئيلة من الأدوية المتشاركة، وقد يكون للعوامل الوراثية دور في هذه الحوادث التي قد تكون خطيرة.

• الحالة المرضية للمريض:

قد تؤدي بعض الأمراض التي قد تصيب المريض إلى تغيير في مستويات الامتصاص والتوزيع والاستقلاب والإطراح للأدوية المتشاركة، مما يؤثر في حوادث التداخل الدوائي.