كلية : الصيدلة	مقرر: الأدوية ١
الرمز:PHPP543	مدرس المقرر : الدكتورة رجوه جبيلي
نعمل معاً لتحقيق حلمك https://www.aspu.edu.sy/	

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة
علم الأدوية ١ (pharmacology I)
تعاريف أساسية في علم الأدوية (١)
(Basic definitions)
٢٠٢٣ - ٢٠٢٤

الدكتورة رجوه داوود جبيلي

تعريف علم الأدوية
Pharmacology

هو دراسة القيمة العلاجية therapeutic value و/ أو السمية المحتملة potential toxicity للعوامل الكيميائية chemical agents أو للأجهزة الحيوية biological systems .

Pharmacodynamic : ماذا يفعل الدواء في الجسم (what drug does with the body)

وهو دراسة تأثيرات الدواء الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية والجزيئية على الأجهزة الخلوية وآليات تأثيره .

- كما أنه الفرع من علم الأحياء biology المعني بدراسة تأثير الدواء سواء كان طبيعي أو صنعي أو جزئ ذو منشأ داخلي endogenous سواء كان هذا التأثير كيميائي حيوي biochemical أو فيزيائي حيوي physiological.
- وبتحديد أكثر دراسة التأثيرات المتبادلة interaction بين الكائن الحي والمواد الكيميائية التي تؤثر بشكل عادي أو غير عادي على الوظيفة الحيوية الكيميائية ، إذا كان للمادة خواص طبية تعتبر أدوية .

المبادئ الأساسية في علم الأدوية

- دراسة الأدوية Study of drugs
- التأثيرات Study of drugs Actions
- الجرعات doses
- الاستطباب والاستخدامات العلاجية

Therapeutic uses (indications)

- التأثيرات غير المرغوبة Adverse effects

تعاريف متعددة للدواء

- الدواء : مادة تبدل alters الفعالية الحيوية biologic activity في الإنسان .
- يمكن أن يكون الدواء من مصدر طبيعي natural sources (نباتات Plants، حيوانات animals أو أحياء دقيقة microorganisms) ، ويمكن أن يكون مصنَع synthetized.

- أي مادة كيميائية تستخدم للمعالجة treatment ،
أو الشفاء cure ، أو الوقاية prevention ،
أوالتشخيص diagnosis للمرض disease ، أو
تستخدم لتحسين السلامة الجسدية
أو العقلية physical mental well-being .

- أي مادة معترف بها رسمياً في دساتير الأدوية العالمية pharmacopoeia، معدة للاستخدام في تشخيص أو شفاء أو تلطيف mitigation ، أو معالجة أو الوقاية من مرض ، في الإنسان والحيوان .
- أي مادة معدة للتأثير على أي وظيفة في جسم الإنسان أو الحيوان ، لكنها ليست غذاء food ، وليست جهاز medical device ، أو جزء من جهاز .

دستور الأدوية
Pharmacopoeia

كتاب أو منشور رسمي official publication صادر عن جهة علمية معتمدة ، يحتوي على قائمة للأدوية مع تأثيراتها effects وتعليمات directions عن استخدامها ومعلومات حول خواصها وطرق كشف ذاتيتها identification وفحصها وتحليلها .

تعريف المتممات الغذائية

يعرف **القانون الفيدرالي للغذاء والدواء ومستحضرات التجميل** المكون الغذائي **dietary** ingredient كفيتامين أومعدن أو **عشب أو نبات** أو حمض أميني أومادة غذائية يستخدم لاستكمال النظام الغذائي بزيادة إجمالي المدخول الغذائي **dietary** intake ، أو يمكن أن يكون مركَز concentrate أو مستقلب metabolite أو مكون constituent أوخلاصة extract أو مزيج من المواد السابقة ...

طليعة الدواء
prodrug

- مادة substance أو مركب compound غير فعالة حيوياً بحد ذاتها ، لكن تخضع لتحولات كيميائية بعمليات الاستقلاب في الجسم إلى دواء بفعل أنزيمات أو مواد كيميائية أخرى ، ويسمى precursor (forerunner) .
- أمثلة من طليعة الأدوية الشائعة :

- Levodopa: Dopamine (Active form الشكل الفعال)
- Enalapril: Enalaprilat (Active form)
- S-methyldopa : Alpha methylnorepinephrine (Active form)

الدواء الكاذب
Placebo

- هو مركب يستخدم للدراسات السريرية ويشبه الدواء بالشكل واللون ويحتوي فقط على مواد مساعدة بدون مادة دوائية .
- يعطى لمجموعة شاهدة من المرضى أثناء الدراسات السريرية clinical studies لبيان الأثر النفسي للشفاء عليهم ، بالمقارنة مع تأثير دواء معين .

سوء استخدام الدواء
Drug abuse

هو شكل من أشكال الاضطراب المرتبط بالدواء ويتجلى بتناول الدواء بشكل مبالغ excessive أو بطريقة غير صحيح improper أو بطرق ضارة بالشخص نفسه أو للآخرين من خلال التداوي الذاتي لأهداف غير طبية (تحسين المزاج).

الاعتماد على الدواء
Drug dependence

هو حالة جسدية أو فيزيولوجية أو نفسية يصبح فيها الشخص غير قادر على ايقاف الدواء فجأة ، وهو ثلاثة أنواع **حاد ومزمن ومكتسب** بسبب تكرار استخدام دواء ما ، ويسبب أعراض سحب الدواء الضارة عند التوقف عن استخدامه و قد يؤدي للإدمان .

أعراض سحب الدواء
Drug Withdrawal symptoms

- سحب المخدرات هو مجموعة من الأعراض التي تحدث عند التوقف المفاجئ أو الانخفاض في تناول الأدوية أو الأدوية الترفيهية recreational drugs.
- تشمل أعراض الانسحاب من المواد الأفيونية القلق والتعرق والقيء والإسهال ، و أعراض انسحاب الكحول التهيج والتعب والهز والتعرق والغثيان ، والانسحاب من النيكوتين يسبب النرفزة irritability والتعب والأرق والصداع وصعوبة التركيز، وقد يسبب عدد من المواد التي لا تحتاج على وصفة طبية أو التي تحتاج لوصفة طبية أعراض انسحاب حتى لو تم أخذها وفقًا لتوجيهات الطبيب.

الإدمان
Drug addiction

ويسمى أيضًا اضطراب تعاطي الأدوية substance use disorder، وهو مرض يؤثر على دماغ brain الشخص وسلوكه behavior ويؤدي إلى عدم القدرة على التحكم في استخدام عقار أو دواء بشكل قانوني أو غير قانوني، ويستمر المدمن في استخدام الدواء على الرغم من الضرر الذي يسببه كما أن تغيرات شخصية طويلة الأجل في الأفراد قد تحدث أيضًا.

أمثلة لبعض المواد التي تسبب الإدمان : الكحول والمورفين والنيكوتين والماريجوانا marijuana .

التحمل والاعتماد والإدمان
tolerance, dependence, and addiction

- للوصول إلى فهم أفضل لمخاطر تعاطي المخدرات لا بد من فهم الفرق بين مصطلحات التحمل والاعتماد والإدمان لبعض الأدوية الموصوفة مثل مسكنات الألم الأفيونية .
- الفرق الأكثر أهمية بين هذه المفاهيم هو أن التحمل والاعتماد يدل على العواقب الجسدية لتعاطي المخدرات بينما يعتبر الإدمان مصطلحًا وصفيًا يتعلق بالسلوك الضار الناتج عن المخدرات.

Drugs psychoactive
الأدوية المؤثرة نفسياً

- هي الأدوية ذات القدرة على أن تصبح عادة بسبب تأثيرها على المزاج mood، والسلوك behavior، أوالتفكير الواعي conscious thought ؛ وقد تكون علاجية therapeutic أو ترفيهية recreational .

فرط الحساسية للدواء
Drug hypersensitivity

وهي تفاعلات تحسسية allergic reaction تحدث بعد التعرض لدواء معين كالحمى fever أو الطفح الجلدي rash، وفي الحالات الشديدة تلف الأعضاء organ damage أو موت death ويصنف :

- فوري immediate يحدث بسرعة مباشرة بعد التعرض للدواء .
- مؤجل delayed يحدث بعد عدة أيام من التعرض للدواء.

خصوصية الدواء
Drug idiosyncrasy

- وهو تأثير غير مرغوب غير متوقع وغير عادي يظهر فقط لدى عدد قليل من الأشخاص وليس له علاقة بالجرعة أو بطريقة المعالجة ، مثال : حدوث تنشيط مفرط بعد تناول المسكنات .

تناقص الفعالية
Tachyphylaxis

- ظاهرة يؤدي فيها الاستعمال المتكرر لبعض الأدوية في وقت قصير إلى انخفاض سريع وملحوظ في الفعالية.
- الآلية الأكثر شيوعاً لهذه الظاهرة هي انخفاض تخزين الناقل العصبي قبل أن يتم إعادة تصنيعه ، مثال : تناقص الاستجابة لجرعات متكررة من الافدرين و هو مقلد ودي غير مباشر وسببه نضوب depletion النورأدرنالين .

إزالة الحساسية
Desensitization

النقصان المزمن للاستجابة على مدى فترة أطول من المعتاد ، وقد يكون ناتج عن تغير بنيوي في شكل المستقبلات أو بفقدان مطلق لعدد من المستقبلات ،
مثال : فقدان مستقبلات بيتا الأدرينالية من القلب عند استمرار وجود الأدرينالين أو الدوبوتامين .

تحمل الدواء
Drug tolerance

- قدرة الجسم على تحمل تأثيرات المادة المستخدمة بشكل متزايد ، مما يضطره لاستخدام كميات أكبر من المادة للحصول على النتيجة المرغوبة .
- يحدث التحمل عند استخدام دواء لفترة طويلة مما يؤدي إلى انخفاض الألفة مع المستقبل أو غير ذلك ، مثال : المهدئات الأفيونية ، النترات ...

سمية الدواء
Drug toxicity

- رد فعل شديد أو مميت لجرعة خاطئة من الدواء .
- قد تحدث سمية الدواء بسبب خطأ بشري ، أو جرعة زائدة متعمدة في حالة الانتحار أو القتل.
- تعتمد الآثار السامة للدواء على الجرعة ويمكن أن تؤثر على نظام كامل في الجسم كما هو الحال في الجهاز العصبي المركزي أو جهاز معين مثل الكبد.

الأدوية التي تباع بدون وصفة طبية
Over the counter (OTC)

- الأدوية التي يمكن شراؤها دون وصفة طبية ، و الاسم الشائع (أو تي سي) .
- مع الإشارة إلى أنه لا يزال ينصح باستشارة الطبيب قبل استخدام هذه الأدوية عندما يكون هناك حالات طبية أخرى أو عند تناول أدوية أخرى موصوفة .

Proprietary
الملكية

- الأدوية المحمية ببراءة اختراع patency والمسجلة في منظمة دولية خاصة بحماية الملكية الفكرية تسمح للشركة الصانعة بالاحتفاظ بحق احتكار تصنيع هذا الدواء لمدة محددة وينظم ذلك اتفاقية دولية TRIPS وقانون وطني .
- الأسماء التجارية : اسم الملكية أو اسم العلامة التجارية الأولى Brand name التي تعطى لشركة تصنيع واحدة ولا يسمح باستخدامها من قبل شركات أخرى ، والتي تسمى أدويتها بأسماء بسيطة يتذكرها الطبيب بسهولة وتسمى جنيسة / جينيريك (Generic).

الدواء الحيوي
Biopharmaceuticals

- وهو دواء مشتق من مصادر بيولوجية وخاصة الذي ينتج بطرق التقانة الحيوية biotechnology ، مثل المنتجات الطبية التي تحتوي على البروتينات المشتقة بطريقة التقنية الحيوية كمواد فعالة و هي جزيئات بروتينية كبيرة ومعقدة يمكن أن تنتج عن طريق تقنيات مختلفة مثل تقنية الحمض النووي المأشوب recombinant DNA technology واستنساخ الأجسام المضادة antibody cloning.

Biosimilars
الدواء الحيوي البديل

- وهي تعرف أيضا باسم الدواء الحيوي التالي follow-on biologics أي الذي دخل الأسواق بعد الدواء الحيوي ، وهي المستحضرات الدوائية الحيوية التي يتم إنتاجها من مواد فعالة من قبل كائن حي أو المشتقة من كائن حي عن طريق الحمض النووي المأشوب أو طرق التعبير الجيني المضبوط controlled gene expression methods.

حالات وصف الدواء

- تعزيز الشفاء Promote healing
- شفاء المرض Cure disease
- التحكم أو إبطاء تطور المرض

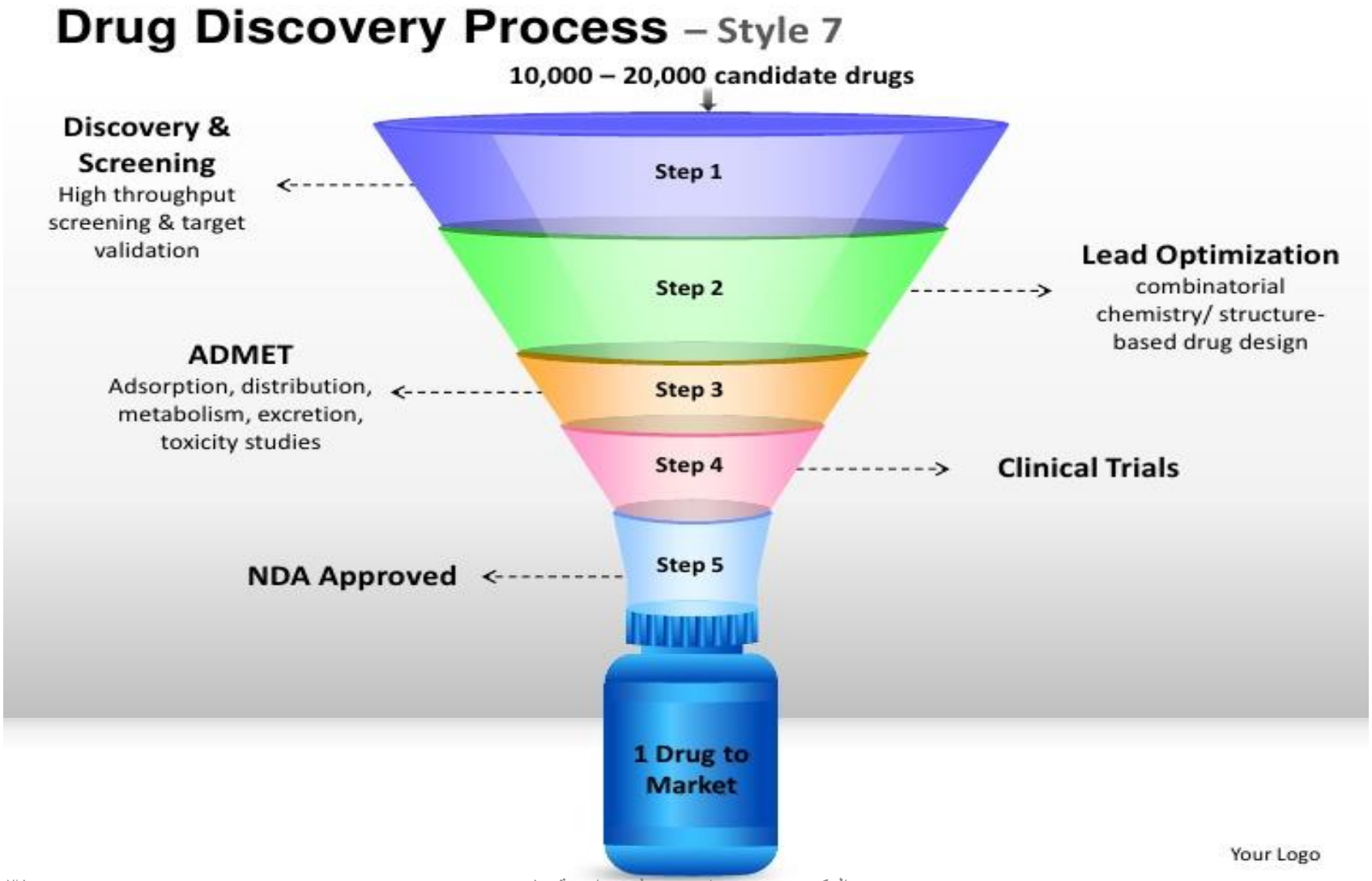
Control or slow progression of disease

- تجنب المرض Prevent disease
- تخفيض خطر الاختلاطات risk of complications
- زيادة مستوى الراحة comfort level
- تخفيض النشاط الزائد في الجسم Reduce excessive activity in the body (مركن sedative)

التوجهات الحديثة لعلم الأدوية

ساعد ازدياد المعارف عن الأسس الجزيئية في نقل تركيز الأبحاث في مجال علم الأدوية من مجرد الوصف للظواهر phenomenological إلى التحليل الدقيق للآليات الجزيئية التي يمارس الدواء تأثيراته من خلالها ، والتي يمكن أن تتم على المستوى الجزيئي وتحت الخلوي subcellular والخلوي والنسيج tissue أو العضوية بكاملها ، مما جعل علم الأدوية متعدد الاختصاصات ويستخدم المقاربات التجريبية ، ويستفيد من علوم الكيمياء الحيوية والفيزيولوجيا والأمراض وعلم المناعة immunology وعلم الوراثة genetics والتقانة الحيوية biotechnology.

مراحل اكتشاف الدواء



Drug Discovery Process

علم الأدوية الجزيئي
Molecular pharmacology

ويشمل المفاهيم الأساسية المتعلقة بآليات تأثير الأدوية على المستوى الجزيئي والتي تتداخل مع عمل الجملة المناعية وتلك التي تستعمل في معالجة السرطان ، كذلك آليات عمل الادوية التي تستعمل في معالجة الأخماج الفيروسية والتعرف على الأساليب الجديدة في المعالجة الدوائية مثل المعالجة الجينية والمعالجة بالخلايا الجذعية .

الفروع الأساسية لعلم الأدوية

Major divisions of pharmacology

1. Pharmacokinetics.
2. Pharmacodynamics.

Other divisions:

1. Pharmacotherapeutics.
2. Clinical pharmacology.
3. Pharmacogenetics
4. Immunopharmacology
5. Pharmacognosy
6. Toxicology
7. Pharmacopoeia

علم الأدوية الوراثي
Pharmacogenetics

هو الفرع من من علم الأدوية الذي يتعامل مع التغيرات الوراثية genetic variations للاستجابة الدوائية .

أمثلة : ايزونيازيد يستقلب بعملية الأستلة aceyylation ، إذا ازدادت عملية الأستلة في شخص ما لأسباب وراثية genetic factor ، يحتاج إلى جرعة أكبر من الدواء .

- المرضى الذين لديهم عوز في خميرة غليكوز – ٦ – فوسفات يعانون من فقر دم انحلالي haemolytic anaemia عند تناول أطعمة معينة .

علم الأدوية السريري
Clinical pharmacology

هو دراسة الأدوية على الإنسان ، وترتكز على العلوم الأساسية مع التركيز الإضافي على مبادئ علم الأدوية والطرائق الكمية ، ودراسة الواسمات الحيوية biomarkers والحرائك الدوائية pharmacokinetics واستقلاب الدواء drug metabolism وعلم الوراثة genetics.

علم السموم
Toxicology

هو الفرع من علم الأدوية الذي يتعامل مع الأدوية السامة poisonous drugs ، ومصدرها source وخواصها properties والعلامات والأعراض sign & symptoms التي تسببها وتدبير التسمم management of poisoning .

وكذلك بالسموم وطبيعتها وتأثيراتها والمشاكل الناتجة عنها (السريرية clinical والصناعية industrialوالقانونية legal) والترياقات المضادة لها antidote.

علم الأدوية العلاجي
Pharmacotherapeutics

وهو الفرع من علم الأدوية الذي يدرس
الاستخدامات العلاجية والتأثيرات المفيدة
beneficial والتأثيرات السلبية adverse
effects للأدوية .

علم الأدوية المناعي
Immunopharmacology

هو الجزء من علم الأدوية الذي يعنى بالأدوية التي تؤثر على الجهاز المناعي immune system والمواد ذات التأثير الدوائي المشتقة من الجهاز المناعي ، وكذلك تطبيقات تقنيات ونظريات علم المناعة immunology، والتأثيرات المناعية والهامة لبعض الأدوية مثل المورفين والترامادول .

الاستطباب
Drug indication

هو استخدام الدواء لمعالجة مرض معين .

هو العرض condition أو الحالة
circumstance أو العلامة التي ينصح فيها بمعالجة خاصة particular treatmen أو إجراء خاص procedure.

مضادات الاستطباب
Drug contraindication

وهي العرض أو العامل الذي يكون كسبب لمنع استخدام علاج طبي معين بسبب الضرر الذي يمكن أن يسببه للمريض وهو عكس الاستطباب indication الذي هو سبب لمعالجة معينة .

التأثيرات الضارة وتسمى غير المرغوبة
adverse effect/Unwanted effects

هو تأثير ضار **harmful effect** ينتج عن المعالجة بدواء أو أي مداخلات جراحية ويسمى تأثير جانبي **"side effect"** عندما يتم تقييمه بشكل مؤكد أنه ناتج عن تأثير أساسي main therapeutic أو علاجي **effect** therapeutic للدواء .

أنواع التأثيرات غير المرغوبة على الجسم

- التأثيرات الجانبية المعتدلة : مثل جفاف الفم كتأثير جانبي لمضادات الهستامين .
- التأثيرات الخطيرة وقد تسبب ضرر لنسيج معين .
- بعض الأدوية يمكن أن تسبب تأثير غير مرغوب مهدد للحياة أو سمي (نزف شديد أو صدمة تأقية).

علاجي المنشأ
latrogenic

- تأثيرات سلبية على الجسم تنتج عن المعالجة من قبل طبيب أو جراح ، بسبب :
- خطأ علاجي medication error.
- جرعة دوائية زائدة drug overdose.
- استجابة غير معتادة unusual response.

التداخلات الدوائية
Drug interaction

تحدث التفاعلات الدوائية عندما تتعطل آلية عمل الدواء من خلال التناول المتزامن لمواد مثل الأطعمة أو المشروبات أو الأدوية الأخرى .

عندما يتم إعطاء دوائين معاً لهما تأثيرات متشابهة مماثلة (إضافة additive) أو معاكسة (opposite) ، مثال : قد يحدث تخدير كبير عند إعطاء اثنين من الأدوية لها تأثير متشابه كالمخدرات ومضادات الهيستامين التي تملك تأثير التركين كآثار جانبية .

تقع التداخلات الدوائية عادة في أربع مجموعات :

- التثبيط antagonism وهويتم عندما ينقص أحد الأدوية فعالية الدواء الآخر أو يحجب تأثيره .
- التآزر synergism ويتم في حال رفع دواء أو أكثر لفعالية دواء آخر عندما يستخدم لوحده وهو عكس التثبيط .
- التعزيز potentiation وهو زيادة تأثيري دوائين عند استخدامهما معاً .
- التدخل في عملية استقلاب الدواء metabolism وبشكل خاص بواسطة أنزيم cyp3a4 الذي يستقلب عدد كبير من الأدوية والأغذية .

يمكن أن تكون التداخلات الدوائية ناتجة عن :

- تأثير الجسم على الدواء أي الحركية الدوائية pharmacokinetic ومنها التعديلات في خصائص امتصاص الدواء absorption، أو/ و التوزيع absorption ، أو الاستقلاب (التمثيل الغذائي) metabolism أو الإطراح excretion .
- أو عن تفاعل الدواء مع الجسم Pharmacodynamic أي تأثير وجود دوائين في نفس موقع التأثير الحيوي (أو المستقبل) مما يبدل التأثيرات الدوائية وتراكيز الدواء في المصل .

- على الرغم من أن التداخلات الدوائية تحدث من خلال مجموعة متنوعة من الآليات ، فإن النتائج أو الآثار تكون إما تعزيز التأثيرات أو تثبيطها .
- وقد تم منذ عقود فهم الآليات التي تحدث من خلالها التغيرات في الامتصاص، والتوزيع ، والاستقلاب والإطراح .

ومع ذلك ، فقط في الآونة الأخيرة ، سمحت التقنيات الحديثة لاستقلاب الدواء بفهم أكثر دقة للتداخلات الدوائية حيث تم نشر معلومات كثيرة عن التداخلات الدوائية الناتجة عن استقلاب عدد كبير من الأدوية بواسطة الأنزيم سيتوكروم CYP450 وكذلك بعض الأغذية مما يفسر عدد من التداخلات الدوائية الدوائية والدوائية الغذائية .

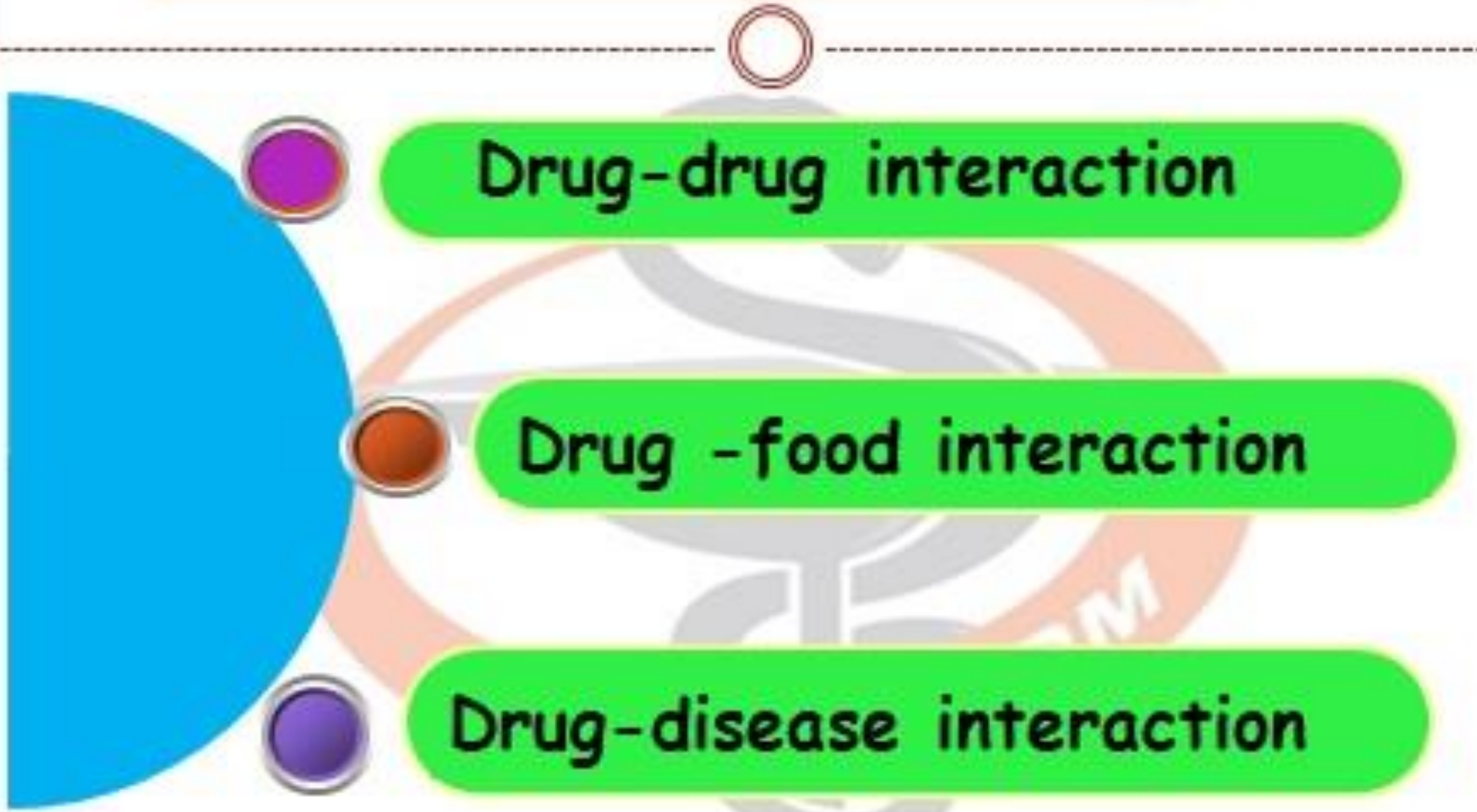
قد تجعل التداخلات الدوائية الدواء أقل فعالية ، أو تسبب آثار جانبية غير متوقعة ، أو تزيد من تأثير دواء معين.

قد تكون بعض التداخلات الدوائية ضارة لذلك فإن قراءة اللصاقة في كل مرة يستخدم فيها دواء بدون وصفة طبية وأخذ الوقت للتعرف على التداخلات الدوائية أمر بالغ الأهمية للصحة ويمكن تقليل مخاطر التداخلات الدوائية والآثار الجانبية الضارة بقليل من المعرفة .

تنقسم التداخلات الدوائية إلى ثلاث فئات عامة :

- تحدث التداخلات الدوائية عندما يتداخل دواءان أو أكثر مع بعضهما البعض مما قد يسبب حدوث آثار جانبية غير متوقعة حيث يمكن أن يؤدي تناول دواء للمساعدة على النوم (مهدئ) مع دواء للحساسية (مضادات الهيستامين) إلى إبطاء ردود الأفعال ويجعل قيادة السيارة أو تشغيل الآلات أمر خطير.
- التداخلات الدوائية مع الطعام والمشروبات حيث يؤدي خلط الكحول مع بعض الأدوية إلى الشعور بالتعب أو إبطاء ردود الأفعال .
- قد تحدث التداخلات مع وجود أمراض تجعل بعض الأدوية ضارة مثل حدوث رد فعل غير مرغوب فيه مع مضادات احتقان الأنف من قبل المصابين بارتفاع ضغط الدم .

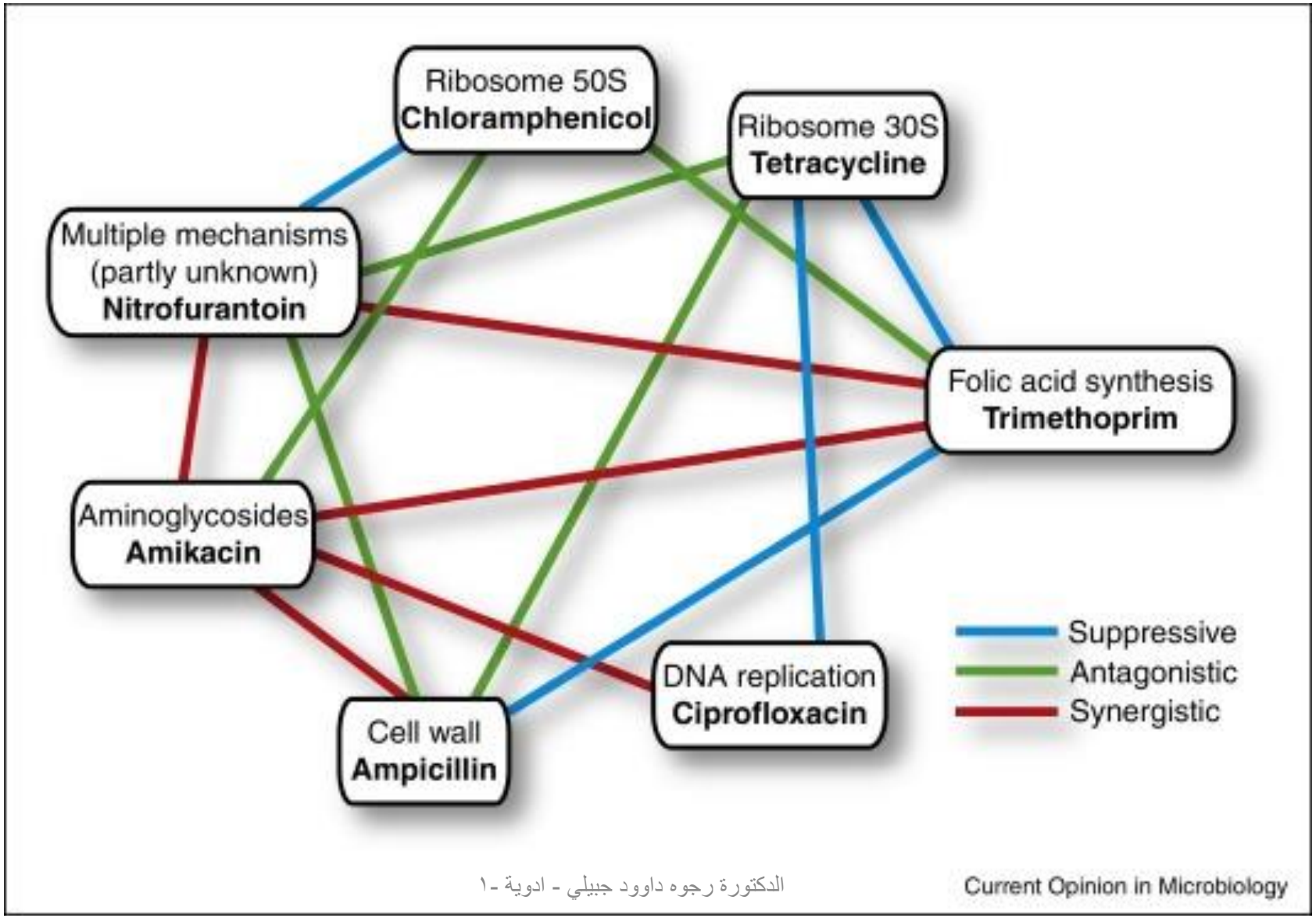
Types of Drug Interactions



أكثر التداخلات الدوائية شيوعاً مع الوارفارين

الأدوية المتداخلة	التأثير	ملاحظات وتوصيات
ciprofloxacin clarithromycin erythromycin, metronidazole trimethoprim-sulfamethoxazole	يزداد تأثير الوارفارين خلال أسبوع	يفضل اختيار مضاد حيوي بديل
Acetaminophen aspirin	زيادة زمن النزف و زمن النزف المعياري INR	تخفيض جرعة باراسيتامول وأسبرين ومراقبة INR
NSAID	زيادة زمن النزف و INR	تجنب\ التناول المتزامن

التداخلات الدوائية للمضادات الحيوية



أمثلة عن أخطر التداخلات الدوائية الدوائية

فلوكستين Fluoxetine (مضاد الاكتئاب)
وفينيلزين Phenelzine (المثبط لخميرة مونو أمينو أكسيداز) يمكن أن يؤدي هذا التداخل إلى متلازمة السيروتونين المركزية ، التي تتظاهر بتغيرات الحالة العقلية ، والهياج ، والتعرق الشديد ، وعدم انتظام دقات القلب ، مما قد يؤدي للموت ، يمكن أن تتطور هذه الأعراض بسرعة مع جرعة أو جرعتين فقط .

ويمكن أن تحدث هذه المتلازمة مع مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين (MAOI) مثل phenelzine أو كبريتات tranylcypromine ، وعند المشاركة مع أي دواء يزيد من مستويات السيروتونين ، مثل :
ديكستروميتورفان ، وميبيريدين ، وغيرها من مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية SSRI، يوصى بإيقاف فلوكستين لمدة ٥ أسابيع على الأقل قبل أن يتم وصف MAOI بسبب العمر النصفي الطويل للفلوكستين ومستقلبه الأساسي النورفلوكستين ، كما يجب التوقف أسبوعين بعد إيقاف MAOI قبل بدء العلاج بمثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية SSRI .

الديجوكسين Digoxin و الكينيدين Quinidine

(المضاد لاضطراب النظم) هذا التداخل الدوائي الهام معروف منذ وقت طويل ، ومع ذلك لا يزال يمثل مشكلة ، وغالبًا ما تكون النتائج مدمرة ، حيث يمكن أن تؤدي هذه المشاركة إلى زيادة ملحوظة في مستويات تركيز الديجوكسين في البلازما في أكثر من ٩٠٪ من المرضى ، تلاحظ تغيرات مهمة في الديجوكسين في الدم خلال ٢٤ ساعة يبلغ متوسط الزيادة حوالي الضعف.

تتراوح آثار هذا التفاعل من الغثيان والقيء وتصل إلى الموت ، وتتمثل الآلية الرئيسية لهذا التفاعل في انخفاض حجم توزيع الديجوكسين ، والآلية الثانية لإزاحته من مواقع الارتباط في أنسجة الجسم ، كما يقلل الكينيدين من معدلات إفراز الديجوكسين الكلوي وغير الكلوي ، مما يؤدي إلى زيادة تراكيز الحالة الثابتة steady-state لغليكوزيدات القلب ، من الناحية المثالية يجب على المرضى الذين يتناولون الديجوكسين تجنب استخدام الكينيدين ومع ذلك ، إذا كانت المشاركة ضرورية ، يجب مراقبة المريض عن كثب، كما يجب على الصيادلة توقع الحاجة إلى تقليل جرعة الديجوكسين بمقدار النصف.

سيلدينافيل Sildenafil

وإيزوسوربيد مونونيترات Isosorbide Mononitrate

قد يزيد سيلدينافيل بشكل ملحوظ من التأثيرات الخافضة للضغط من أحادي نترات إيزوسوربيد وقد تم الإبلاغ عن أكثر من ١٢٣ حالة وفاة منذ عام ١٩٩٨ ، عندما بدأ استخدام سيلدينافيل في الولايات المتحدة ، وكانت معظم الوفيات بين المرضى الذين يعانون من أحد عوامل خطورة أو أكثر والتي تشمل السمنة وارتفاع ضغط الدم والتدخين ، تم تطوير Sildenafil كمثبط لخميرة فسفودايستراز-٥ PDE5، يمكن أن تتسبب النترات في زيادة حادة في cyclic guanosine monophosphate وانخفاض كبير في ضغط الدم لذا يجب على المرضى الذين يتناولون إيزوسوربيد أحادي النترات أو أي نترات ، بما في ذلك النتروجليسرين ، عدم تناول سيلدينافيل .

كلوريد البوتاسيوم Potassium Chloride
وسبيرونولاكتون Spironolactone

هذا التداخل الهام معروف من فترة طويلة ، قد تؤدي هذه المشاركة إلى فرط بوتاسيوم الدم الذي يمكن أن يكون خطيراً وقد يؤدي إلى فشل القلب والموت ، يكون المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي عرضة بشكل خاص لهذا التأثير ، سبيرونولاكتون هو مضاد تنافسي للكورتيكويدات المعدنية ، والذي يعد الألدوستيرون مثالاً قويًا عليه تحدث هذه الآلية في الكلى في الجزء البعيد من النيفرون وتؤدي إلى إفراز شوارد الصوديوم وحفظ شوارد البوتاسيوم .

قد يحدث التداخل بين مدرات البول المستنفدة للبوتاسيوم ، مثل الأميلورايد amiloride أو تريامتيرين triamterene .

يمكن لمدرات البول أن تتداخل مع جميع أشكال الأملاح القابلة للامتصاص كالبوتاسيوم ، البيكربونات ، السيترات ، الخلات ، الجلوكونات ، واليود .

فرط بوتاسيوم الدم الحاد أمر خطير ، وبالتالي يجب أن يتم تقييم مستويات البوتاسيوم في الدم للمرضى الذين يوصف لهم سبيرونولاكتون.

كلونيدين Clonidine وبروبرانولول Propranolol

قد ينتج عن هذه المشاركة ارتفاع غامض بضغط الدم لا علاقة له بالتأثير الدوائي لأي من الدوائين عند تناوله بشكل مستقل ، وقد يؤدي التوقف المفاجئ للكلونيدين من العلاج المساعد مع بروبرانولول إلى عودة ارتفاع ضغط الدم الذي قد يكون قاتل .

الكلونيدين الخافض للضغط هو أحد المضادات الأدرينالية المركزية ألفا ـ٢ التي تثبط الجهاز العصبي الودي من الدماغ ، هذه الفعالية تؤدي إلى انخفاض في كميات النورأدرنالين الموجود في المشبك العصبي الأدرنرجي،

بعد ذلك تصبح مستقبلات ألفا -١ حساسة بسبب النقص بالنور أدرنالين عندما يتم سحب الكلونيدين فجأة ، تكون النتيجة زيادة كبيرة في إفراز النوربينيفرين ، يتم تحفيز مستقبلات ألفا -١ الحساسة ، مما يؤدي إلى تضيق كبير في الأوعية وبالتالي ارتفاع الضغط .

لا يمكن للجسم المعاوضة لهذه الاستجابة بسبب حجب مستقبلات بيتا -٢ عند تناول المريض بروبرانولول معه بشكل متزامن ، ويلاحظ ارتفاع عودة ارتفاع ضغط الدم خلال ٢٤ إلى ٧٢ ساعة .

الوارفارين Warfarin وديفلونيزال diflunisal

لقد ثبت أن الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs)، مثل ديفلونيزال ، تزيد من خطر النزيف المعدي المعوي ومن التأثير المضاد للتخثر من الوارفارين ، ثبت وجود تداخلات مماثلة للوارفارين مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى مثل كيتو بروفين ، بيروكسيكام ، سوليندالك ، ديكلوفيناك ، و كيتورولاك عند معظم المرضى ، بينما تكون التأثيرات المميعة للدم للأندوميتاسين خفيفة .

نظراً لأن التداخل بين الوارفارين وديفلونيزال يمكن أن يؤدي إلى نزيف في الجهاز الهضمي أو حتى النزيف المميت ، يفضل تناول الأسيتامينوفين كبديل أفضل، ومع ذلك ، إذا كانت هناك حاجة إلى مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ، فإن الساليسيلات غير الأسيتيلية nonacetylated salicylates مثل ساليسيلات المغنيسيوم أو السالسالات salsalate أكثر أمانًا بسبب الحد الأدنى من التأثيرات على الصفيحات الدموية والغشاء المخاطي في المعدة .

تيوفللين Theophylline وسيبروفلوكساسين Ciprofloxacin : قد يؤدي الاستخدام المتزامن لهما إلى زيادة في سمية الثيوفيلين بسبب تثبيط سيبروفلوكساسين للاستقلاب الكبدي للثيوفيلين عبر نظام أنزيم السيتوكروم P-450 حيث يتم استقلاب الثيوفيلين بواسطة CYP1A2 وبدرجة أقل بواسطة CYP3A4 ، سيبروفلوكساسين والأدوية الأخرى ، بما في ذلك كلاريثروميسين ، إريثروميسين ، فلوفوكسامين ، وسيميتيدين ، جميعها مثبطات قوية لخميرة CYP1A2 ،

ويعتبر ليفوفلوكساسين أو أوفلوكساسين كبديل للسيبروفلوكساسين لأن تأثيرهما ضئيل على خميرة CYP1A2 .

سمية الثيوفيلين خطيرة وقد تم ربط العديد من الوفيات بتراكيز مصل منخفضة تصل إلى ٢٥ ميكروغرام / مل وتشمل علامات التسمم بالثيوفيلين الصداع ، والدوخة ، انخفاض ضغط الدم ، الهلوسة ، عدم انتظام دقات القلب ، ونوبات الصرع.

بيموزيد Pimozide (مضاد ذهان) و كيتوكينازول Ketoconazole (مضاد الفطور)

يمكن أن يؤدي Pimozide وحده إلى إطالة فاصل QT وقد تم ربطه باضطراب نظم القلب البطيني ، ويمكن أن تكون المشاركة قاتلة ، Pimozide هو ركيزة إنزيم CYP3A4، والكيتوكونازول هو مثبط قوي لخميرة CYP3A4 مما يؤدي إلى زيادة ملحوظة في مستويات البيموزيد في المصل ،

الأدوية الأخرى مثل إيتراكونازول، كلاريثروميسين ، إريثروميسين ، ديلتيازيم ، و نيازازون ، هي أيضاً مثبطات قوية لـ CYP3A4 ولا ينبغي إعطاؤها مع ببيموزيد ، ويعتبر Terbinafine الخيار الأكثر أماناً كبديل لإتراكونازول لأنه لا يؤثر على CYP3A4.

الميثوتريكسات Methotrexate وبروبينيسيد Probenecid

عندما يتم إعطاء البروبينسيد مع جرعات من الميثوتريكسات المضاد للورم ، يمكن أن تكون النتيجة زيادة في مستويات الميثوتريكسات بمعدل ٢-٣ أضعاف ، يعمل البروبينسيد كمثبط إفراز أنبوبي فعال يثبط إفراز الميثوتريكسات وتشمل أعراض التسمم الحاد به الإسهال والقيء والتعرق الغزير والقصور الكلوي وقد تؤدي إلى الوفاة ، يحدث تداخل الميثوتريكسات أيضاً مع البنسلينات (مثل الأموكسيسيلين والكاربينيسيلين Carbenicillin) والساليسيلات ، وينخفض الخطر بتخفيض جرعة الميثوتريكسات (الذي يشيع استخدامه في التهاب المفاصل).

في الواقع توصف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بالمشاركة مع جرعة منخفضة من الميثوتريكسات عادة عن قصد ، وتشمل البدائل الممكنة أسيتامينوفين ، بدلاً من الساليسيلات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية . السيليكوكسيب لا يؤثر على دواء الميثوتريكسات ويمكن أن يكون بديلاً جيداً ، كما أن rofecoxib يسبب زيادة قليلة في تراكيز الميثوتريكسات في المصل وبالتالي يجب تجنبه.

البروموكريبتين المضاد لباركنسون Bromocriptine والبسودوإيفيدرين Pseudoephedrine

يمكن أن يؤدي التداخل إلى تضيق الأوعية المحيطية الوخيم ، عدم انتظام دقات القلب البطيني ، نوبات صرع ، وربما الوفاة .

توصي الإرشادات الجديدة لعلاج مرض باركنسون بتغيير علاج الخط الأول من ليفودوبا إلى بروموكريبتين أو منبهات الدوبامين الأخرى ، مثل روبينيرول ، براميبيكسول ، أو بيرغوليد وهو مهم لأنه يزيد من احتمالية تعاطي مريض البروموكريبتين للتداوي الذاتي مع مضاد احتقان مثل البسودوإيفيدرين ، يجب أن ينصح المرضى الذين يتناولون البروموكريبتين بتجنب الأدوية المقلدة للودي .

التداخلات الدوائية الغذائية

- يحدث التفاعل بين الدواء والغذاء عندما يتم تناولهما مع بعضهما البعض ، يمكن أن تحدث التفاعلات مع كل من الأدوية التي تصرف بدون وصفة طبية وبشكل خاص مضادات الحموضة والفيتامينات وحبوب الحديد، كما أن بعض الأطعمة قد تؤخر أو تقلل من امتصاص الدواء .
- التداخل بين الغذاء والدواء يمكن أن يمنع الدواء من عمله أو يتسبب في زيادة أو تخفيف الآثار الجانبية للدواء أو يسبب آثار جانبية جديدة ، كما يمكن أن يغير الدواء الطريقة التي يستخدم بها الجسم الطعام ، و يمكن أن تكون كل من هذه التغيرات ضارة.

أمثلة عن أخطر التداخلات الغذائية الدوائية

١. **الأطعمة الغنية بالكالسيوم + المضادات الحيوية :** يمكن أن تتداخل منتجات الألبان مثل الحليب واللبن والجبنة مع بعض الأدوية ، بما في ذلك المضادات الحيوية مثل التتراسيكلين ، الدوكسيسيكلين ، والسيبروفلوكساسين ، و قد ترتبط هذه المضادات الحيوية بالكالسيوم في اللبن ، مما يشكل مادة غير قابلة للذوبان في المعدة والأمعاء الدقيقة العليا التي يتعذر على الجسم امتصاصها.

٢. **المخللات، والأطعمة المخمرة + MAOIs :** تحتوي هذه الفئة الغذائية على تيرامين ، الذي يرتبط بزيادة خطيرة في ضغط الدم بين المرضى الذين يتناولون مثبطات خميرة أوكسيداز أحادي الأمين وبعض الأدوية لمرض باركنسون.

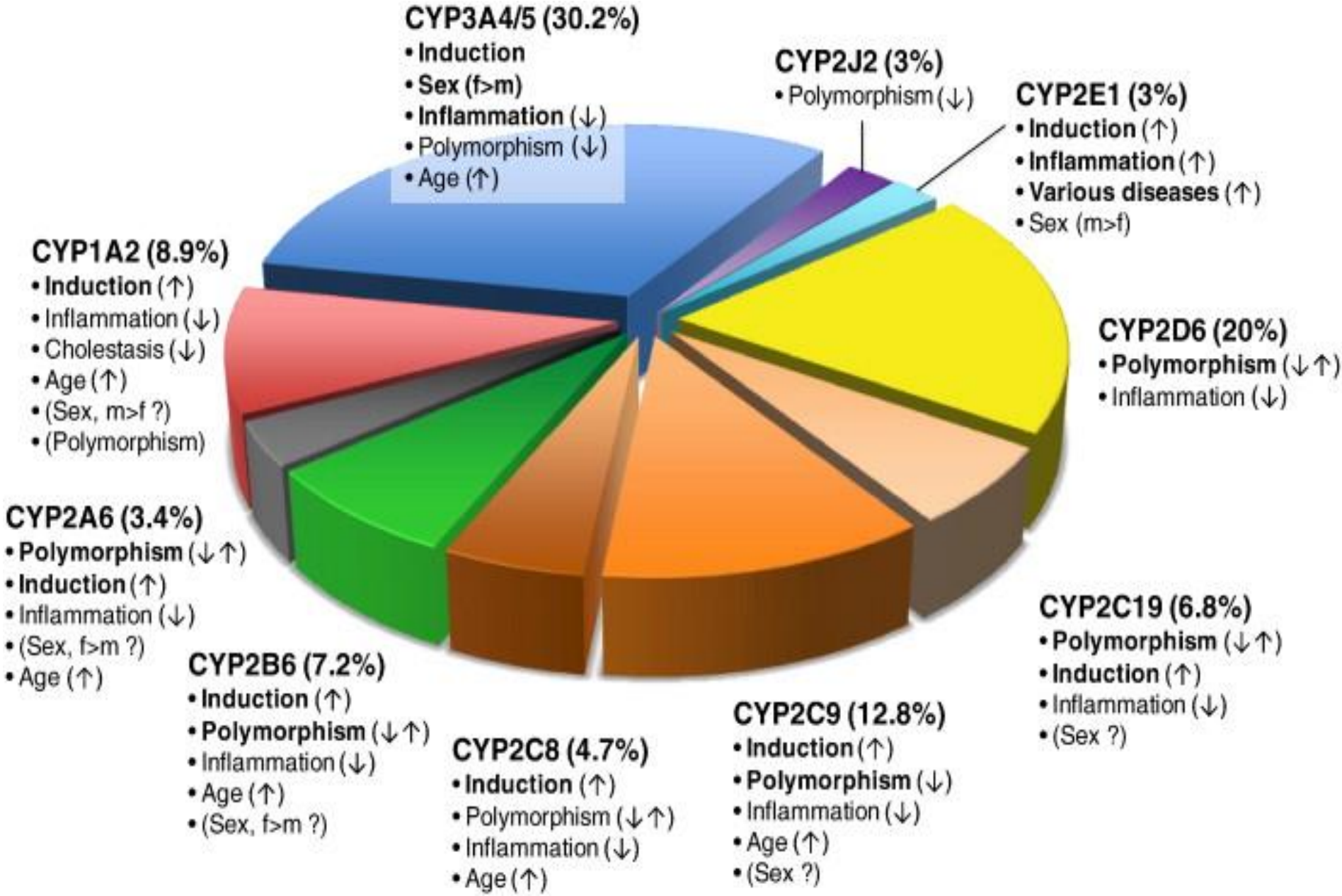
٣. الأغذية الغنية بفيتامين ك + الوارفارين : يجب على الصيادلة تقديم المشورة للمرضى الذين يتناولون الوارفارين للحفاظ على كمية ثابتة من فيتامين K وتجنب تناول اللفت والسبانخ وغيرها من الخضروات الورقية في وجباتهم الغذائية ، حيث أن فيتامين K حيوي لإنتاج عوامل التخثر التي تساعد على منع النزيف ، لكن مضادات التخثر مثل الوارفارين تمارس تأثيرها عن طريق تثبيط فيتامين K وبالتالي ، فإن تناول كميات متزايدة من المغذيات يمكن أن يثبط تأثير مضادات التخثر ويمنع الدواء من العمل .

٤. **الكحول + الأدوية :** يجب أن يكون المرضى دائماً حذرين من مشاركة أي دواء مع الكحول ، ولكن بعض التفاعلات تكون أكثر خطورة من غيرها ، على سبيل المثال ، تناول الكحول أثناء تناول المنشطات الطبية يمكن أن يتسبب في عدم إدراك المريض تماماً لمدى تسممهم ،هذا صحيح بشكل خاص عند تعاطي المنشطات ، ولكن يمكن أن يحدث ذلك أيضاً عندما يتناول المريض الدواء بوصفة .

٥. الغريفون وعصيره + الستاتينات : يجب تجنب تناول الغريفون أو شرب عصيره أثناء تناول بعض الأدوية ، وخاصة الستاتينات حيث تتسبب المركبات الكيميائية الموجودة في الغريفون والتي تسمى فورانوكومارين في زيادة فاعلية الدواء عن طريق التفاعل مع الأنزيمات في الأمعاء الدقيقة والكبد ، هذا التفاعل يعطل جزئيا عدد من الأدوية في الظروف العادية.

Cytochromes P450?

وهي مجموعة من الأنزيمات heme-thiolate monooxygenases تتدخل في مسار نقل الالكترون المعتمد على nicotinamide adenine dinucleotide phosphate في مكروزومات الكبد ، وتقوم بتفاعلات أكسدة متنوعة لمركبات غير مترابطة كالستيروئيدات والحموض الدسمة ...(مثل أكسدة الكافئين ، الأوميبرازول ، والميدازولام ...) .


CYP3A4/5 (30.2%)
• Induction
• Sex (f>m)
• Inflammation (↓)
• Polymorphism (↓)
• Age (↑)
CYP2J2 (3%)
• Polymorphism (↓)
CYP2E1 (3%)
• Induction (↑)
• Inflammation (↑)
• Various diseases (↑)
• Sex (m>f)
CYP1A2 (8.9%)
• Induction (↑)
• Inflammation (↓)
• Cholestasis (↓)
• Age (↑)
• (Sex, m>f ?)
• (Polymorphism)
CYP2D6 (20%)
• Polymorphism (↓↑)
• Inflammation (↓)
CYP2A6 (3.4%)
• Polymorphism (↓↑)
• Induction (↑)
• Inflammation (↓)
• (Sex, f>m ?)
• Age (↑)
CYP2B6 (7.2%)
• Induction (↑)
• Polymorphism (↓↑)
• Inflammation (↓)
• Age (↑)
• (Sex, f>m ?)
CYP2C8 (4.7%)
• Induction (↑)
• Polymorphism (↓↑)
• Inflammation (↓)
• Age (↑)
CYP2C9 (12.8%)
• Induction (↑)
• Polymorphism (↓)
• Inflammation (↓)
• Age (↑)
• (Sex ?)
CYP2C19 (6.8%)
• Polymorphism (↓↑)
• Induction (↑)
• Inflammation (↓)
• (Sex ?)