

جامعة الشام

كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة

التفاعلات الدوائية الضائرة

Adverse Drug Reactions (ADRs)

أ . د عادل نوفل

حقوق النشر محفوظة

٢٠٢٣-٢٠٢٤

التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

لمحة عامة

- التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) هي استجابة ضارة **noxious** غير مرغوب فيها تحدث بعد الاستعمال الاعتيادي للدواء، والتي يشك بترابطها مع الدواء المستعمل.
- يمكن تصنيف التفاعلات الدوائية الضائرة حسب أنماط مثل النمط A، الأكثر شيوعاً ويعزى إلى تأثير الدواء الفارماكولوجي **pharmacological**، أو النمط B، والذي يعد نادراً وغير قابل للتنبؤ به. هناك أنماط أخرى يمكن استعرافها.
- جرى استعراف القليل من التفاعلات الضائرة في مرحلة دراسات ما قبل التسويق؛ لهذا، يعد نظام التيقظ الدوائي **pharmacovigilance systems** ضروريا لاكتشاف تفاعلات دوائية ضائرة جديدة.
- تعد التفاعلات الدوائية الضائرة سبباً هاماً في إحداث المراضة **morbidity** والوفيات **mortality**، وهي مسؤولة عن ما يقارب مريض واحد من أصل ٢٠ يدخلون المستشفيات، وتحمل النظام الصحي عبئاً مالياً كبيراً.
- تتضمن عوامل الاستعداد لحدوث التفاعلات الدوائية الضائرة العمر، الجنس، الأثنية **ethnicity**، عوامل جينية **genetic**، أمراض متزامنة عند المريض، وأدوية متزامنة عند المريض.
- يمكن منع أو تجنب العديد من التفاعلات الدوائية الضائرة من خلال الوصف المرشد والرصد (المراقبة) **monitoring** الحذر للمعالجة الدوائية

التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

لمحة عامة

- يعد استخدام استمارات (مخطط، بطاقة) **schemes** التبليغ التلقائي عن التفاعلات الدوائية الضائرة التي تصيب المرضى بعد أخذ الدواء طريقة شائعة للتيقظ الدوائي **pharmacovigilance** وتعتمد على مهني الرعاية الصحية الأولية.
- . يُشجع المرضى على المساهمة في ترصد التفاعلات الدوائية الضائرة بعد التسويق من خلال التبليغ عنها بموجب استمارة التيقظ الدوائي
- تتضمن عوامل الاستعداد لحدوث التفاعلات الدوائية الضائرة العمر، الجنس، الأثنية **ethnicity**، عوامل جينية **genetic**، أمراض متزامنة عند المريض، وأدوية متزامنة عند المريض.
- يمكن منع أو تجنب العديد من التفاعلات الدوائية الضائرة من خلال الوصف المرشد والرصد (المراقبة) **monitoring** الحذر للمعالجة الدوائية.

التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

مقدمة

- تملك كل الأدوية المقدرة على إنتاج التأثيرات العلاجية المرغوبة و تملك أيضا إمكانية أن تسبب تأثيرات ضائرة غير مرغوبة.
- ويجب على المهنيين الصحيين أن يدركوا مقدار العبء الذي تسببه التفاعلات الدوائية الضائرة على الخدمات الصحية والمجتمع ، وكذلك **استعراف وتجنب التفاعلات الدوائية الضائرة** وأهمية دورهم في ترصد الأدوية ما بعد التسويق بغية التأكد من استمرار مأمونيتها.
- الاختطارات المترابط مع المواد الطبية موثقة تاريخيا ، فعلى سبيل المثال ، قدم William Withering's عام ١٧٨٥ وصفاً دقيقاً **للتأثيرات الضائرة للديجيتال** (دواء مقو للقلب) .digitalis
- مع ذلك ، كانت **كارثة الثاليدوميد thalidomide** التي خطفت اهتمام الجمهور وحرضت على تبدلات تنظيمية رئيسية في مجال مأمونية safety الدواء. كان قد جرى تسويق **الthalidomide في ألمانيا عام ١٩٥٧** ثم تسويقه في بريطانيا (بوصفه دواء لمعالجة توعك الصباح أثناء الحمل). وفي عام ١٩٥٨ جرى وصفه للاستعمال لدى الحوامل والمرضعات بدون وجود بينات **evidence** علمية داعمة. ثم سحب **الthalidomide من السوق التجارية عام ١٩٦٠** ، بعد أن خلف ما بين ٨٠٠ إلى ١٢٠٠ طفلاً مشوهاً **لأمهات كن قد استعملن thalidomide أثناء الحمل وعدد غير معروف من موت الأجنة .**

التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

مقدمة

- عام ١٩٩٨ أُدخل سيليكوكسيب celecoxib ، وعام ١٩٩٩ أُدخل روفيكوكسيب rofecoxib في التجارة وهما من أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) الانتقائية لل COX-II على أساس أنهما يخففان التفاعلات الدوائية الضائرة المعدية المعوية مقارنة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) غير الانتقائية non-selective لأخرى (المثبطة لل COX-I) .
- لوحظ أثناء تجارب الدراسات السريرية ظهور زيادة من الحوادث القلبية الوعائية لدى مجموعات من المسنين وعُزيت إلى التأثيرات القلبية الوعائية.
- مع ذلك ، في أيلول عام ٢٠٠٤ جرت دراسة تجارب مُعشّاة ذات شواهد randomised controlled trial للروفيكوكسيب في مجال الوقاية من السرطان الجاني colorectal cancer وأظهرت أن الدواء يترافق مع زيادة كبيرة لاختطار ظهور حوادث قلبية وعائية cardiovascular ، فسُحب روفيكوكسيب من السوق من قبل الشركة الصانعة .
- وكذلك أظهرت التجارب السريرية أن السيليكوكسيب كان قد ترافق مع اختطار ظهور حوادث قلبية وعائية لكن مرتبط بالجرعة dose-related . وقد قدمت بحوث لاحقة بَيِّنَة evidence على اختطار خُثاريّ thrombotic risk مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية ، خاصة ، ديكلوفيناك diclofenac .
- يبدو أن هذا الاختطار يمتد إلى كل مستعملي مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs ، بغضّ النظر عن الاختطار القلبي الوعائي الأساسي.

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

تعريف مصطلحات مترابطة مع التفاعلات الدوائية الضائرة

Definition of terms associated with Adverse Drug Reactions (ADRs)

■ **Adverse Event (AE) حادث ضائر**

- اي حادث طبي غير متوقع **Untoward** يمكن ان يظهر اثناء المعالجة باي منتج صيدلاني لكن جرعاته ليست بالضرورة لها علاقة بهذه المعالجة .

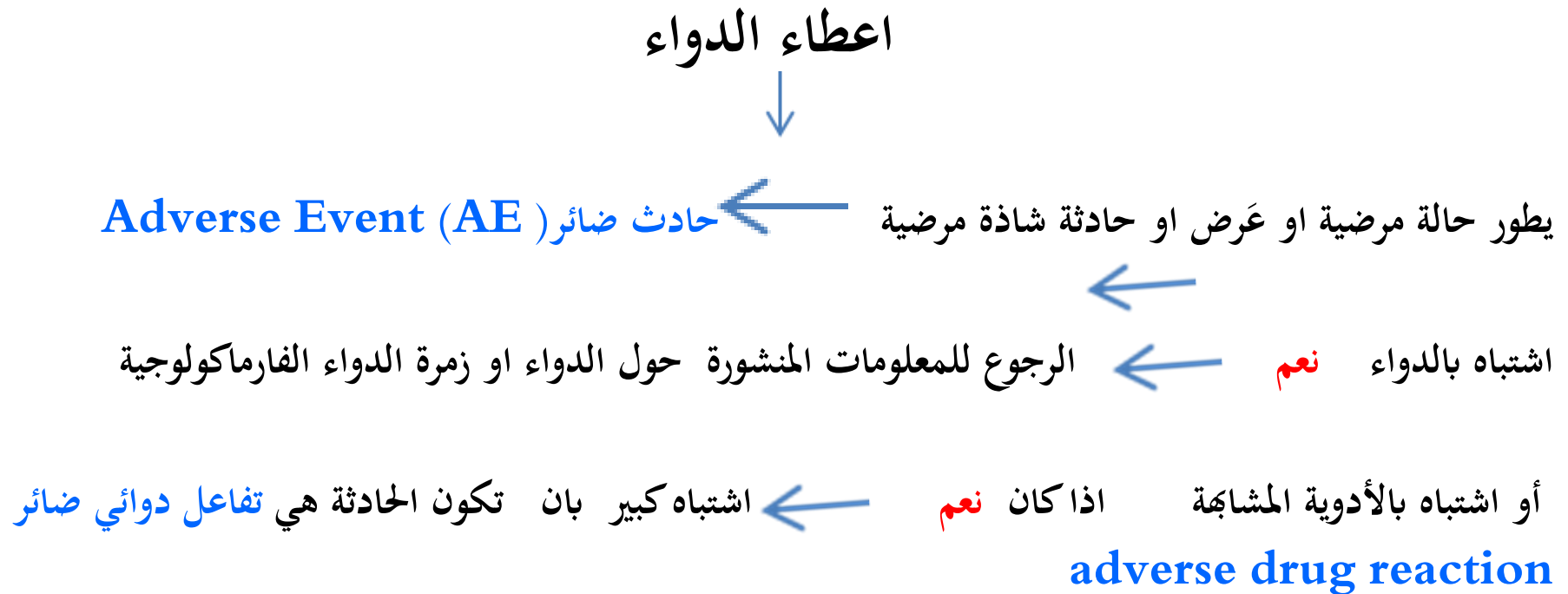
■ **adverse drug reaction تفاعل دوائي ضائر**

- اي تبدل ضارّ **noxious** عند المريض مُشْتَبَه بان يكون سببه الدواء ، يحدث عند استعمال **دواء** بالجرع النظامية ، ويتطلب معالجة او انقاص الجرعة او اعطاء اشارة تحذير عند الاستعمال المستقبلي لنفس الدواء .
- ولهذا فان تفاعل الدواء الضائر هو حادث ضائر **adverse event** مع رابط سببي بالدواء
- Therefore, an adverse drug reaction is an adverse event with a causal link to a drug

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

تعريف مصطلحات مترابطة مع التفاعلات الدوائية الضائرة

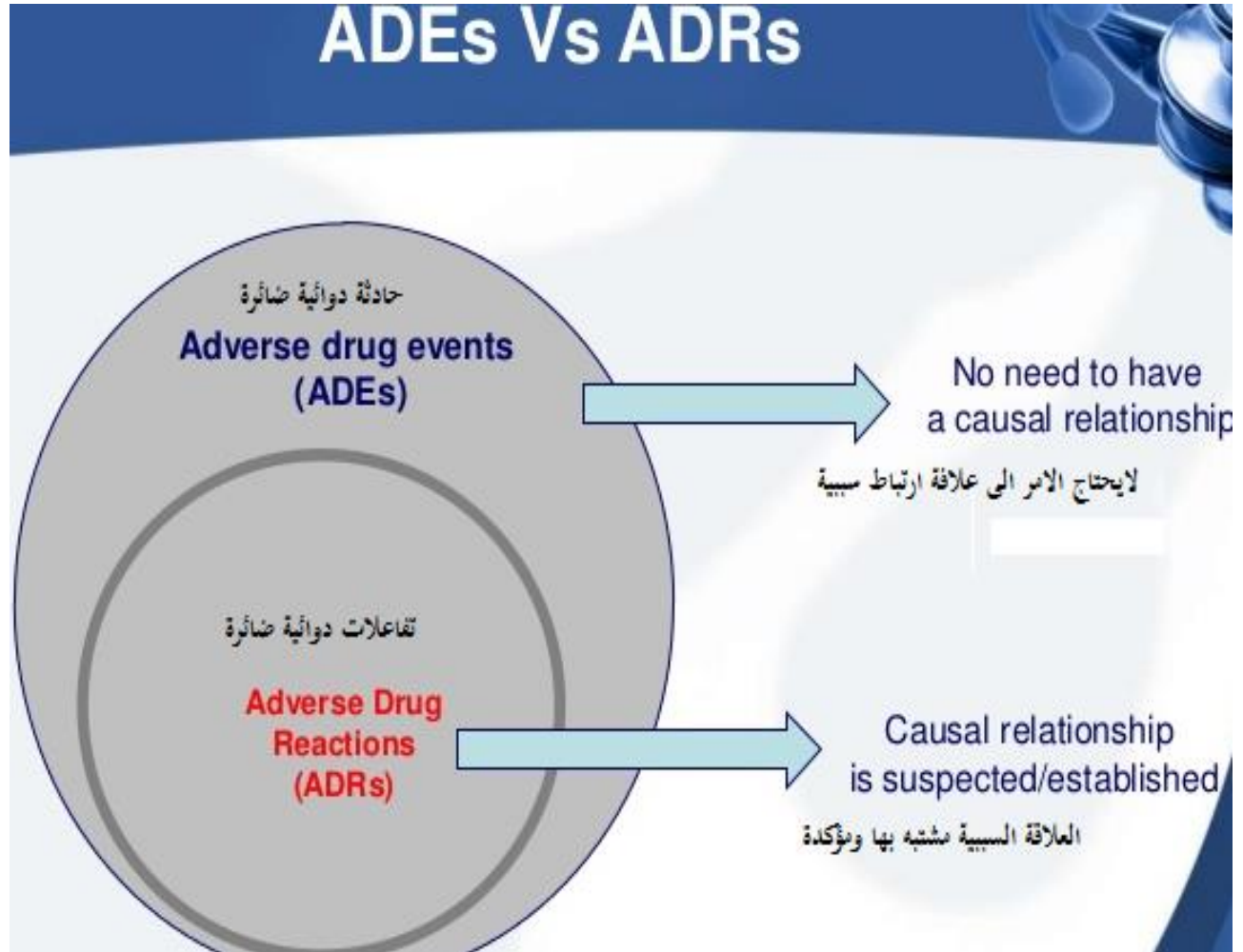
Definition of terms associated with Adverse Drug Reactions (ADRs)



الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة

التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

تفاعل دوائي ضائر مقابل حادث دوائي ضائر



التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions) (ADRs)

تصنيف التفاعلات الدوائية الضائرة Classification of ADRs

يعتمد التصنيف العام إما على :

١. زمن بدء Onset الحادث : حاد Acute (اقل من ٦٠ دقيقة) ، تحت حاد Sub-acute (من ١-٢٤ ساعة) ، خافٍ (خافي) (اكثر من ٢ يوم) ، أو

٢. نمط التفاعل Type of reaction : حسب رولينز-ثومبسون Rawlins-Thompson

نمط A مُزاد (Augmented):

نمط B شاذ؛ عجيب ، غير مألوف (Bizarre)

نمط C كيميائي (Chemical) او مزمن (Chronic)

نمط D آجل (Delayed)

نمط E مخرج (نهاية المعالجة) (Exit)،

نمط F عائلي (Familial)

نمط G سام للجينات (Genotoxicity)

نمط H فرط التحسس (Hypersensitivity)،

نمط U غير مصنف (Un classified) أو

٣. الوخامة Severity: تفاعلات دوائية ضائرة: صغيرة minor ، معتدلة

moderate ، وخيمة severe ، مميتة lethal.

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions(ADRs)

تابع تصنيف التفاعلات الدوائية الضائرة Classification of ADRs

أنماط أخرى غير مصنفة

- تأثيرات جانبية Side effects
- تحسُّس ضوئيّ photosensitivity
- تأثيرات ثانوية (تالية) Secondary effects
- اعتمادٌ على المُخدِّر drug dependency
- تفاعلات انسحاب (إيقاف) الدواء Drug Withdrawal Reactions
- تأثيرات سامة Toxic effects
- إمساخ (تأثير مشوّه للجنين) Teratogenicity
- عدمُ التحمُّل intolerance
- تطفيريّة (تغير البنية الجينية) mutagenicity
- السرطنة carcinogenicity
- تحساسٌ ذاتيّ idiosyncrasy
- علاجيّ المنشأ (مرض محرض بالدواء) Drug induced disease (Iatrogenic)
- أرجيّة دوائيّة drug allergy

تفاعلات نمط A مُزاد (Augmented)

- (١) تفاعلات يمكن التنبؤ بها **predicted** من خلال فارماكولوجيا pharmacology الدواء المعروفة.
- (٢) تعتمد على الجرعة **Dose dependent**.
- (٣) يمكن تخفيفها بانقاص الجرعة .

امثلة:

- مضادات التخثر Anticoagulants تسبب نزف Bleeding .
- حاصرات بيتا Beta blockers تسبب بطء القلب Bradycardia (أقل من ٦٠ ضربة في الدقيقة)
- نترات Nitrates موسعة للأوعية تسبب صداع Headache .
- برازوسين Prazosin (مناهض مستقبلات الفا ١) تسبب نقص ضغط الدم الوضعي (نقص ضغط الدم الانتصابي) Postural hypotension .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions(ADRs)

تفاعلات نمط B شاذ؛ عجيب ، غَيْرُ مألُوف (Bizarre)

- (١) لا يمكن التنبؤ بها من خلال فارماكولوجيا pharmacology الدواء.
 - (٢) لا تعتمد على الجرعة .Not dose dependent
 - (٣) تعتمد على عوامل التأهب (الاستعداد) predisposition لدى المريض.
- مثلا:

- بينيسيلين Penicillin يسبب تَأَق (تظاهرات شديدة وفورية للحساسية) Anaphylaxis .

- مضاد صرع Anticonvulsant يسبب فَرْطُ الحَسَّس Hypersensitivity .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions(ADRs

تفاعلات نمط C كيميائي (Chemical) او مزمنة (Chronic)

■ يمكن التنبؤ بمُميّزات بيولوجية Biological characteristics من خلال البنية الكيميائية للدواء أو مُستقلباته drug/metabolite.

مثلا :

• باراستامول Paracetamol يسبب سمية كبدية Hepatotoxicity.

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions(ADRs)

تفاعلات نمط D آجل (Delayed)

(١) يحدث بعد عدة سنوات من المعالجة.

(٢) يمكن ان يعزى الى التراكم accumulation.

امثلة :

- معالجة كيميائية **Chemotherapy** تسبب اورام ثانوية **Secondary tumors**.
- **فينيتوين Phenytoin** (مضاد صرع ، مضاد اضطراب نظم) يسبب تأثيرات **ماسخة Teratogenic**.
- مضادات الذهان **Antipsychotics** تسبب **خلل الحركة المتأخر** (خلل الحركة الشَّيْخُوخِيّ) **tardive dyskinesia**.
- مسكنات ألم **Analgesics** تسبب **اعتلال الكلية** **nephropathy**.

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions) (ADRs)

تفاعلات نمط E مخرج (نهاية المعالجة) (Exit)،

■ تحدث عند الانسحاب withdrawal (الامتناع عن تكملة الاعطاء) خاصة عندما يوقف الدواء فجأة .

مثلا :

● انسحاب (امتناع) من تناول فينيتوين Phenytoin withdrawal يسبب نوبات

صرع Seizures .

● انسحاب (امتناع) من تناول ستيرويدات Steroid withdrawal يسبب قصور

قشر الكظر Adrenocortical insufficiency .

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة
التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs

تصنيف التفاعلات الدوائية الضائرة ADRs اعتمادا على الوخامة severity.

١. تفاعلات دوائية ضائرة صغيرة Minor ADRs:

لا تتطلب معالجة او ترياق antidote أو إطالة مدة الاستشفاء في المستشفى .

٢. تفاعلات دوائية ضائرة معتدلة Moderate ADRs :

٣. تفاعلات دوائية ضائرة وخيمة Severe ADRs :

من المحتمل ان تكون مهددة للحياة life threatening ، تسبب ضررا damage أو تتطلب معالجة طبية مشددة intensive .

٤. تفاعلات دوائية ضائرة مُمِيتة Lethal:

تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر بموت المريض .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تأثيرات جانبية Side effects

(١) غير مرغوب بها لكن غالبا غير قابلة للتجنب unavoidable، وهي التأثيرات الفارماكوديناميكية pharmacodynamic effects التي تحدث عند اعطاء الجرعات العلاجية.

(٢) مُتنبأ بها من خلال المرتسم الفارماكولوجي pharmacological profile لأي دواء.

(٣) معروف بانها تحدث بنسبة معينة عند متلقي الدواء.
مثلا :

- تأثير جانبي يركز على التأثير العلاجي therapeutic effect :
- أتروپين Atropine (مضاد للفعل الكولينى ويعطى قبل التخدير preanesthetic) يسبب جفاف dryness الفم

- استازولاميد Acetazolamide (مدر باطراح بيكربونات الصوديوم - diuretic bicarbonate excretion) يسبب حماض Acidosis

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions)(ADRs)

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تأثيرات جانبية Side effects :

(٤) تأثير جانبي يركز على تأثير فارماكولوجي آخر مختلف عن التأثير الاساسي للدواء:

■ بروميثازين Promethazine (مضاد تحسس anti-allergic) يسبب تهديئة
sedation

■ ايستروجين Estrogen (مضاد اباضة Anti ovulatory) يسبب غثيان
Nausea

(٥) تأثير ثانوي معتمد على الحالة :

■ كودئين Codeine (مضاد سعال anti-tussive) يسبب امساك
constipation يستعمل عند حدوث اسهال diarrhea عند المسافرين .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions) (ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

Side effects : تأثيرات جانبية

قابلة للتطوير للاستفادة منها في اكتشاف دواء جديد Drug discovery

في بعض الحالات يمكن استثمار التأثيرات " الضائرة adverse " لتطوير استطباب indication جديد للدواء ذي العلاقة:
مثلا :

- مينوكسيديل Minoxidil يسبب تأثير ثانوي بنمو الشعر غير مرغوب به اثناء استعماله لمعالجة ارتفاع ضغط الدم اللوخيم ، فيمكن تطوير هذا الدواء لاستعماله لزيادة نمو الشعر hair growth .
- سيلدينافيل Sildenafil الذي جرى تطويره لاستعماله لمعالجة الذبحة الصدرية antianginal ، لكن تأثيراته المخففة لخلل النعوظ الوظيفي erectile dysfunction سمحت باستعماله باستطباب جديد في معالجة العجز الجنسي بسبب ضعف النعوظ erectile .
- السلفوناميدات Sulfonamides المستعملة كمضادة للجراثيم سببت تأثيراتها الجانبية هبوط سكر الدم hypoglycemia والحمض acidosis ، فجرى استثمارها في اكتشاف مشتقات السلفونيل يوريا Sulfonylureas الخافضة لسكر الدم واكتشاف الاسيتازولاميد Acetazolamide المثبط لانزيم كارونيك انهدراز Carbonic anhydrase inhibitor المدر .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تأثيرات تالية Secondary effects

هي نتائج غير مباشرة للتأثير الفارماكولوجي الرئيسي للدواء
مثلا :

تتراسيكلينات Tetracyclines تسبب كبت النبيت الجرثومي (الجراثيم الطبيعية
المفيدة) في الامعاء Suppression of bacterial flora وبالتالي عَدْوَى على
عَدْوَى (عَدْوَى إضافية) Superinfections.

كورتيكوستيرويدات Corticosteroids تسبب ضعف المناعة وبالتالي تفعل
Activation الاصابة الآجلة بالسل latent tuberculosis.

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة
التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تأثيرات سامة Toxic effects.

- تنتج من التأثير الفارماكولوجي المفرط **excessive** للدواء الذي يعزي الى فرط الجرعة **over dosage** او الاستعمال المطول **prolonged use**.
- فرط الجرعة **Over dosage** قد يكون :

- (١) مطلق **Absolute** (عرضي ، عارض غير مقصود ، قتلي **homicidal** ، انتحاري **suicidal**).
 - (٢) نسبي **Relative** (الجنتاميسين **Gentamycin** في الفشل الكلوي)
- تنتج من :

(١) تمديد **Extension** التأثير العلاجي:

- مثلا:
- باربيتوريات **Barbiturates** تسبب اغماء.
- ديجوكسين **Digoxin** يسبب احصار بطيني اذيني **A-V block**.
- هيبارين **Heparin** يسبب نزف دم **Bleeding**.

(٢) تحويل وظيفي **Functional alteration**:

مثلا : اتروپين **Atropine** يسبب هذيان **Delirium**

(٣) ضرر نسيج محرض بالدواء **induced tissue damage**

مثلا : باراسيتامول **Paracetamol** يسبب نخر كبدي **Hepatic necrosis**.

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

عَدَمُ التَّحَمُّلِ intolerance.

١. مُعَاكِسٌ لِلتَّحَمَلِ tolerance.

٢. ظُهور تأثيرات سامة مميزة لأي دواء في الجرعات العلاجية .

٣. يشير الى عَتَبَة منخفضة low threshold للشخص

مثلا :

• تريفلوبرومازين (مُضادُّ ذُهان ، دواء نفسي) Triflupromazine (جرعة مفردة)

تسبب خَلْلُ التَّوَثُّرِ للعضلات Muscular dystonias عند بعض الاشخاص.

• كاربامازيبين (مضاد صرع) Carbamazepine (بضع جرعات) تسبب فَقْدُ الانْتِظَامِ (رَنَح)

Ataxia .

• كلوروكين Chloroquine (مضاد ملاريا ، مضاد روماتيزم) (قرص واحد) يسبب قُيَاء وألم

بطني عند بعض الاشخاص.

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة
التفاعلات الدوائية الضائرة Adverse Drug Reactions(ADRs)

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تَحَسُّسٌ ذاتيَّ idiosyncrasy.

- (١) محدد حسب علم الجينات بأنه تفاعلية شاذة **abnormal reactivity** للشخص تجاه المواد الكيميائية .
- (٢) تعزى بعض التأثيرات الدوائية غير المألوفة الى خصوصية **peculiarities** الشخص الذي لم يوصف له نمط ظاهري مؤكد **definite genotype** .
- (٣) يتأثر الدواء مع بعض السمات **feature** الفريدة للشخص ، لم توجد عند غالبية الاشخاص ، وتنتج تفاعلا غير مميز .

مثلا :

- **باربيتوريات Barbiturates** تسبب تسمية (استثارة) وتخلط عقلي **mental confusion** عند بعض الاشخاص.
- **كينين Quinine** يسبب مَعرَص **Cramps** ، اسهال ، ذبحة صدرية **asthma** ، وهن وعائي **vascular collapse** عند بعض الافراد .
- **كلورامفينيكول Chloramphenicol** يسبب فقر الدم بعدم التَّسَجُّج **Aplastic anemia** عند اشخاص نادرين .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions)(ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

أَرْجِيَّةٌ دَوَائِيَّةٌ drug allergy.

تفاعل متواسط مناعيا **Immunologically mediated** ينتج اعراضا نمطية (تكرار) **stereotype** غير متعلقة بالمرتسم الفارماكوديناميك **pharmacodynamic profile** للدواء .

عادة ما تحدث حتى بجرعات زهيدة في الصغر . تدعى ايضا **فرطُ التحسُّس hypersensitivity**.
الانماط :

نمط ١ : Type I : مباشر ، تَأَقِي anaphylactic .

مثال : **بنيسيلين** يسبب تَأَقِي Anaphylaxis (IgE).

نمط ١١ : Type II: يسبب اضرار سامة للخلية **Cytotoxic antibody (IgG, IgM)**،

مثال : **ميثيل دوبا Methyldopa** يسبب فَقْرُ الدَّمِ الانْحِلَالِيّ. **hemolytic anemia**

نمط ١١١ Type III : **داء المصل Serum sickness (IgG, IgM)**

معقد ضد - مستضد **Antigen-antibody complex**

مثال : **الدُّبَّةُ المحرَّضَةُ بالبروكائناميد Procainamide-induced lupus**

الانماط من ١ الى ١١١ : **مَنَاعَةٌ خِلَاطِيَّةٌ humoral immunity**

نمط 1V : Type IV **فرط تحسس آجل** (T cell) **Delayed hypersensitivity**

مثال : **التهاب جلد بالتماس Contact dermatitis**

النمط 1V : **مَنَاعَةٌ مُتَوَاسِطَةٌ بِالْخَلَايا**

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs) أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تَحَسُّسٌ ضَوَوِيّ photosensitivity.

استجابة او تفاعل جلدي ينتج من تحسس الجلد، المحرض بالدواء، للأشعة فوق البنفسجية UV radiation . وهناك نمطان types لهذه التفاعلات:

١. تَسَمُّمٌ ضَوَوِيّ Phototoxic : تراكم الدواء او مستقلباته metabolite في الجلد ،

حيث يمتص الضوء ويخضع الى تفاعل كيميائي ضوئي photochemical يؤدي الى ضرر نسيجي موضعي (ما يشبه حرق شمسي sunburn-like ، مثل ، حمامي erythema ، وذمة edema ، نفطة blistering ، فرط تصبغ hyper pigmentation) .

مثال :

لفلوروكينولونات Fluoroquinolones ، تتراسيكلينات (خاصة ديميكلوسيكلين Demeclocycline) ، ومنتجات قطران Tar ، وحمض الناليديكسيك Nalidixic acid ، والسفونات (Sulfones).

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة
التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تحسس ضوئي photosensitivity.

استجابة او تفاعل جلدي ينتج من تحسس الجلد، المحرض بالدواء ، للأشعة فوق البنفسجية UV radiation . وهناك نمطان types لهذه التفاعلات:

٢. **أرجية ضوئية Photo allergic:**

يحرّض الدواء او مستقلباته metabolite استجابة مناعية متواسطة بالخلايا حيث عندما يتعرض الشخص للضوء (اشعة طويلة الموجة wave length) تسبب له ظهور التهاب جلد إكزيميّ او حطاطيّ papular or eczematous contact dermatitis.

أمثلة:

سولفوناميدات Sulfonamides ، سولفونيل يوريا Sulfonylureas ، كريسوفولفين

Griseofulvin ، كلوروكين Chloroquine ، كلوربرومازين Chlorpromazine .

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة
التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

اعتماد على المخدر (الاعتماد على الأدوية) **drug dependency**.

١. ان مقدرة المخدرات (الأدوية ، العقاقير) على **تبديل المزاج mood** والمشاعر **feelings** هي المسؤولة عن تكرار الاستعمال للحصول على الشَّمَقُ (النشاط و مَرَحُ الجنون) **euphoria**، والانسحاب من الحقيقة و من التَّلاوُمُ مَعَ المُحِيط الاجتماعي **social adjustment** وغيرها .

٢. **الاعتماد النفسي (السيكولوجي) Psychological dependence** : هو الاعتقاد الفردي بان حالة العافية **well-being** المثلى يكون الحصول عليها عبر تأثيرات المخدر (الدواء ، العقار) .

ومثال ذلك **الافيونيات opioids والكوكائين cocaine** .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions (ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

اعتماد على المخدر (الاعتماد على الأدوية) ..drug dependency

٣. الاعتماد الفيزيائي (الجسدي) :Physical dependence

- هو تبدل في الحالة الفيزيولوجية من خلال الاعطاء المتكرر لأي مخدر (دواء ، عقار) الذي يستلزم استمرار وجود المخدر (الدواء العقار) للمحافظة على التوازن الفيزيولوجي physiological equilibrium ،
- وان عدم استمرار المخدر يؤدي الى متلازمة الانسحاب (الامتناع) المميزة characteristic withdrawal (abstinence) syndrome .

ومثال ذلك

- الافيونيات Opioids ، والباربيتورات Barbiturates ، والكحول Alcohol ، البنزوديازيبينات Benzodiazepines .

التفاعلات الدوائية الضائرة Adverse Drug Reactions(ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

اعتماد على المخدر (الاعتماد على الأدوية) **drug dependency**..

٤. مُعَاقَرَةُ المَخْدَرَات Drug abuse :

استعمال المخدرات بالتداوي الذاتي self medication بالطريقة او المقدار، اللتين تنحرفان عن الاستعمال الطبي المصادق عليه **approved medical** والطرز الاجتماعية في ثقافة معينة وفي وقت معين . تشير معاقرة المخدرات الى اي استعمال لمخدر غير شرعي ،

٥. إِذْمَانُ المَخْدَرَات drug addiction :

يتميز باستعمال المخدر قَهْرِيًّا Compulsive من خلال اكْتِنَاف (تَوَرُّط) طاغ overwhelming involvement باستعمال المخدر .

٦. اعتياد المخدر Drug habituation :

اكْتِنَاف (تورط) أقل شدة مع المخدر ، يؤدي الانسحاب (الامتناع) withdrawal فقط إلى إزعاج discomfort .

يدل الاعتياد Habituation والادمان addiction على درجات مختلفة من الاعتماد النفسي الفيزيولوجي psychological dependence

التفاعلات الدوائية الضائرة Adverse Drug Reactions(ADRs)

أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تفاعلات انسحاب (إيقاف) الدواء Drug Withdrawal Reactions.

الانسحاب هو قطع مفاجئ للمعالجة ببعض الادوية يؤدي الى نتائج ضائرة adverse ، ويكون معظمها على شكل تفاقم الأعراض السريرية التي من اجل معالجتها تستعمل هذه الادوية . ومثال ذلك :

■ كورتيكوستيرويدات Corticosteroid تسبب قصور الكظر adrenal insufficiency (hypoadrenalism).

■ حاصرات بيتا β -blockers تسبب تفاقم الذبحة الصدرية angina ، وتسريع احتشاء القلب Myocardial infarction(MI).

■ كلونيدين Clonidine يسبب ارتفاع ضغط شديد للدم و تملل

restlessness، وصداع ورعاش tremor و نشاط كبير للجهاز العصبي يؤدي sympathetic over activity.

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة
التفاعلات الدوائية الضائرة Adverse Drug Reactions(ADRs)

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

إمساخ (تأثير مشوه للجنين). Teratogenicity.

- a. مقدرة دواء معين على إحداث شذوذات للجنين foetal abnormalities عندما يعطى للام الحامل.
- b. يمكن لبعض الادوية ان تصيب الجنين على ٣ مراحل :
 - (١) الإخصاب fertilization و انغراس (البويضة الملقحة) implantation (حمل حتى ١٧ يوم): فشل حمل غالبا غير ملحوظ.
 - (٢) تتخّل الأعضاء organogenesis (١٨ الى ٥٥ يوم) :إحداث تشوهات deformities.
 - (٣) نمو وتطور (اكثر من ٥٦ يوم) : يمكن إحداث شذوذات وظيفية functional abnormalities ومتطورة. ومثال ذلك :
 - تاليدوميد Thalidomide يسبب تَفَقُّم الأطراف phocomelia، وعيوب defects متعددة.
 - ادوية السرطانات Anticancer drugs تسبب الحنك المشقوق Cleft palate، مَوهُ الرَّأْس hydrocephalus، وعيوب defects متعددة.
 - مثبطات الإنزيم المَحَوِّلُ لِلْأَنْجِيُوتَنْسِين ACE inhibitors تسبب نَقْصُ التَّنْسُج Hypoplasia للأعضاء (الرئة والكلية).

التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs) Adverse Drug Reactions

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

مرض مُحرض بالدواء Drug induced disease.

١. يسمى ايضا **عِلَاجِيّ الْمُنْشَأُ** iatrogenic (امراض محرضة بالأطباء Physician induced).
٢. اضطرابات وظيفية Functional disturbances التي تسببها بعض الادوية والتي **تستديم بعد سحب الدواء** الذي الحق السوء وحذفه .

ومثال ذلك:

- **ساليصيالات Salicylates**، **كورتيكوسترويدات Corticosteroids** **تسبب قرحة معدية**
- **فينوثيازينات Phenothiazines** ، **بعض مضادات الذهان antipsychotics** **تسبب مرض باركنسون Parkinsonism**
- **ايزونيزيد Isoniazid** **يسبب التهاب كبد Hepatitis**
- **هيدرالازين Hydralazine** **يسبب DLE**
- Discoid lupus erythematosus (DLE) is a type of cutaneous lupus erythematosus (CLE)

التفاعلات الدوائية الضارة (Adverse Drug Reactions) ADRs

تاريخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضارة

□ عام ١٩٢٢ :

كان هناك تحري حول حدوث اليرقان **thejaundice** المترابط مع استعمال **salvarsan** ، دواء عضوي يحتوي على الزرنيخ **arsenical** يستعمل لمعالجة السيفلس (الزهري) **syphillis**.

□ عام ١٩٣٧ في الولايات المتحدة الأمريكية :

توفي ١٠٧ اشخاص جراء اعطائهم اكسير السولفانيلاميد **elixir of sulfanilamide** الذي يحتوي على المذيب **diethyleneglycol** ايثيل غليكول ، وهذا قاد الى تأسيس هيئة الاغذية والادوية (fda food and drug administration) ، التي اعطيت مهمة التقصي عن مأمونية **safety** الادوية الجديدة قبل السماح بإدخالها للسوق التجارية .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions(ADRs

تاريخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضائرة

□ عام ١٩٦١ في ألمانيا :

الماساة العظمي التي بدلت رأي المهنيين والمجتمع نحو الادوية كان الحادث الذي سببه **التاليدوميد** **thalidomide** حيث كانت فاشية (جائحة) **تَفَقُّمُ الأَطْرَافِ phocomelia** (تَشَوُّهَات الاطراف بنقص وعَدَمِ التَّنَسُّجِ **deformities hypoplastic and aplastic limb** عند **الولدان**) التالية لإعطاء امهاتهم **التاليدوميد** ، وهو **منوم غير باريوري non barbiturate hypnotic**.

كانت الفترة الحاسمة **اثناء الحمل** التي كان فيها **التاليدوميد** ماسخا **teratogenic** **الثلاثة اشهر الاولى من الحمل**.

قادت حادثة **التاليدوميد** كل سلطات تنظيم الدواء في العالم الى تحديث اسلوب الاختبارات قبل **السريية والتقييم السريي للدواء** قبل تسويقه ، **والتحذير من التأثير الضائر للأدوية وطرق كشفها** .

التفاعلات الدوائية الضائرة (Adverse Drug Reactions(ADRs)

تاريخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضائرة

DRUGS THAT HAVE BEEN WITHDRAWN OR HAVE HAD THEIR USES RESTRICTED BECAUSE OF ADVERSE DRUG REACTIONS:

Drug	Year	Adverse Reaction	Outcome
Sulfanilamide	1937	Liver damage due to diethylene glycol	Solvent changed; FDA established
Thalidomide	1961	Congenital Malformations	Withdrawn
Chloramphenicol	1966	Blood Dyscrasias	Uses restricted
Benoxaprofan	1982	Liver damage	Withdrawn
Aspirin	1986	Reye's syndrome	Uses restricted
Flecainide	1989	Cardiac Arrhythmias	Uses restricted
Noscapine	1991	Gene toxicity	Withdrawn
Triazolam	1991	Psychiatric disorders	Withdrawn

التفاعلات الدوائية الضائرة Adverse Drug Reactions(ADRs)

تاريخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضائرة

DRUGS THAT HAVE BEEN WITHDRAWN OR HAVE HAD THEIR USES RESTRICTED BECAUSE OF ADVERSE DRUG REACTIONS:

drug	year	Adverse reaction	Outcome
Temafloxacin	1992	Various serious adverse effects	Withdrawn
Co-trimoxazole	1995	Serious allergic reactions	Uses restricted
Terfenadine	1997	Interactions (e.g. with grapefruit juice)	Withdrawn from OTC sale
Sotalol	1997	Cardiac arrhythmias	Uses restricted
Astemizole	1998	Interactions	Withdrawn
Cisapride	2000	Cardiac arrhythmias	Withdrawn
Cerivastatin	2001	Rhabdomyolysis	Withdrawn