

جامعة الشام

كلية الصيدلة

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة

التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ

Adverse Drug Reactions (ADRs)

أ . د عادل نوبل

حقوق النشر محفوظة

٢٠٢٤ - ٢٠٢٣

## التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) Adverse Drug Reactions

### لخة عامة

- التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) هي استجابة ضارة **noxious** غير مرغوب فيها تحدث بعد الاستعمال الاعتيادي للدواء، والتي يشك بترابطها مع الدواء المستعمل.
- يمكن تصنيف التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَة 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 استعراضها.
- جرى استعراض القليل من التفاعُلاتُ الضَّائِرَة في مرحلة دراسات ما قبل التسويق؛ لهذا، يعد **نظام التيقظ الدوائي pharmacovigilance systems** ضرورياً لاكتشاف تفاعُلاتُ دَوَائِيَّةٍ ضَائِرَةٍ جديدة.
- تعد التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَة سبباً هاماً في إحداث المَرَاضَة **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 التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَة العمر، الجنس، الأثنية **ethnicity**، عوامل جينية **genetic**، أمراض متزامنة عند المريض، وأدوية متزامنة عند المريض.
- يمكن منع أو تجنب العديد من التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَة من خلال الوصف المرشد والرصد (المراقبة) **monitoring** الحذر للمعالجة الدوائية

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

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) Adverse Drug Reactions

### مقدمة

- تملك كل الأدوية المقدرة على إنتاج التأثيرات العلاجية المرغوبة و تملك أيضاً إمكانية أن تسبب تأثيرات ضارة غير مرغوبة.
- ويجب على المهنيين الصحيين أن يدركوا مقدار العبء الذي تسببه التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ على الخدمات الصحية والمجتمع ، وكذلك استعراض وتجنب التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ 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 Year 1785 وصفاً دقيقاً للتأثيرات الضارة لـDigitalis (دواء مقو للقلب) .digitalis
- مع ذلك ، كانت كارثة الثاليدوميد thalidomide التي خطفت اهتمام الجمهور وحررت على تبدلات تنظيمية رئيسية في مجال مأمونية الدواء. كان قد جرى تسويق الثاليدوميد في ألمانيا عام ١٩٥٧ ثم تسويقه في بريطانيا (بوصفه دواء لمعالجة توعك الصباح أثناء الحمل). وفي عام ١٩٥٨ جرى وصفه للاستعمال لدى الحوامل والمرضى بدون وجود بيانات evidence علمية داعمة. ثم سحب الثاليدوميد من السوق التجارية عام ١٩٦٠ ، بعد أن خلف ما بين ٨٠٠ إلى ١٢٠٠ طفلًا مشوهاً لأمهاتهن قد استعملن الثاليدوميد أثناء الحمل وعدد غير معروف من موت الأجنة .

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) Adverse Drug Reactions

### مقدمة

- عام ١٩٩٨ أدخل سيليوكسيب celecoxib ، وعام ١٩٩٩ أدخل روبيوكسيب rofecoxib في التجارة وهو من أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) الانتقائية لل COX-II على أساس أنهما يخففان التفاعلات الدوائية الضارة المعدية المعاوية مقارنة مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) غير الانتقائية non-selective للأخرى (المثبطة لل COX-I).
- لوحظ أثناء تجارب الدراسات السريرية ظهور زيادة من الحوادث القلبية الوعائية لدى مجموعات من المسنين وعُرِيت إلى التأثيرات القلبية الوعائية.
- مع ذلك ، في أيلول عام ٢٠٠٤ جرت دراسة تجارب مُعَشَّاة ذات شواهد randomised controlled trial للروبيوكسيب في مجال الوقاية من السرطان الجانبي colorectal cancer وأظهرت أن الدواء يتراافق مع زيادة كبيرة لاختصار ظهور حوادث قلبية وعائية cardiovascular، فسحب روبيوكسيب من السوق من قبل الشركة الصانعة .
- وكذلك أظهرت التجارب السريرية أن السيليوكسيب كان قد تراافق مع اختصار ظهور حوادث قلبية وعائية لكن مرتبط بالجرعة dose-related evidence. وقد قدمت بحوث لاحقة بيئة على اختصار خثاري diclofenac مع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية غير الانتقائية ، خاصة ، ديكلوفيناك thrombotic risk.
- يبدو أن هذا الاختصار يمتد إلى كل مستعملٍي مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، بغض النظر عن الاختصار القلبي الوعائي الأساسي.

## التفاعلاتُ الدَّوائِيَّةُ الضَّائِرَةُ Adverse Drug Reactions(ADRs)

تعريف مصطلحات مترابطة مع التفاعلاتُ الدَّوائِيَّةُ الضَّائِرَةُ

### Definition of terms associated with Adverse Drug Reactions (ADRs)

#### ■ حادث ضائر (Adverse Event (AE))

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

#### ■ تفاعل دوائي ضائر (adverse drug reaction)

- اي تبدل ضار noxious عند المريض مشتبه بان يكون سببه الدواء ، يحدث عند استعمال دواء بالجرع النظامية ، ويتطلب معالجة او انقاص الجرعة او اعطاء اشارة تحذير عند الاستعمال المستقبلي لنفس الدواء .

#### ■ وهذا فان تفاعل الدواء الضائر هو حادث ضائر مع رابط سببي بالدواء

- Therefore, an adverse drug reaction is an adverse event with a causal link to a drug

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (Adverse Drug Reactions (ADRs))

تعريف مصطلحات مترابطة مع التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ

Definition of terms associated with Adverse Drug Reactions (ADRs)

اعطاء الدواء



يتطور حالة مرضية او عَرْض او حادثة شاذة مرضية ← **Adverse Event (AE)** ← حادث ضائير

الرجوع للمعلومات المنشورة حول الدواء او زمرة الدواء الفارماكونولوجية ← اشتباه بالدواء نعم ←

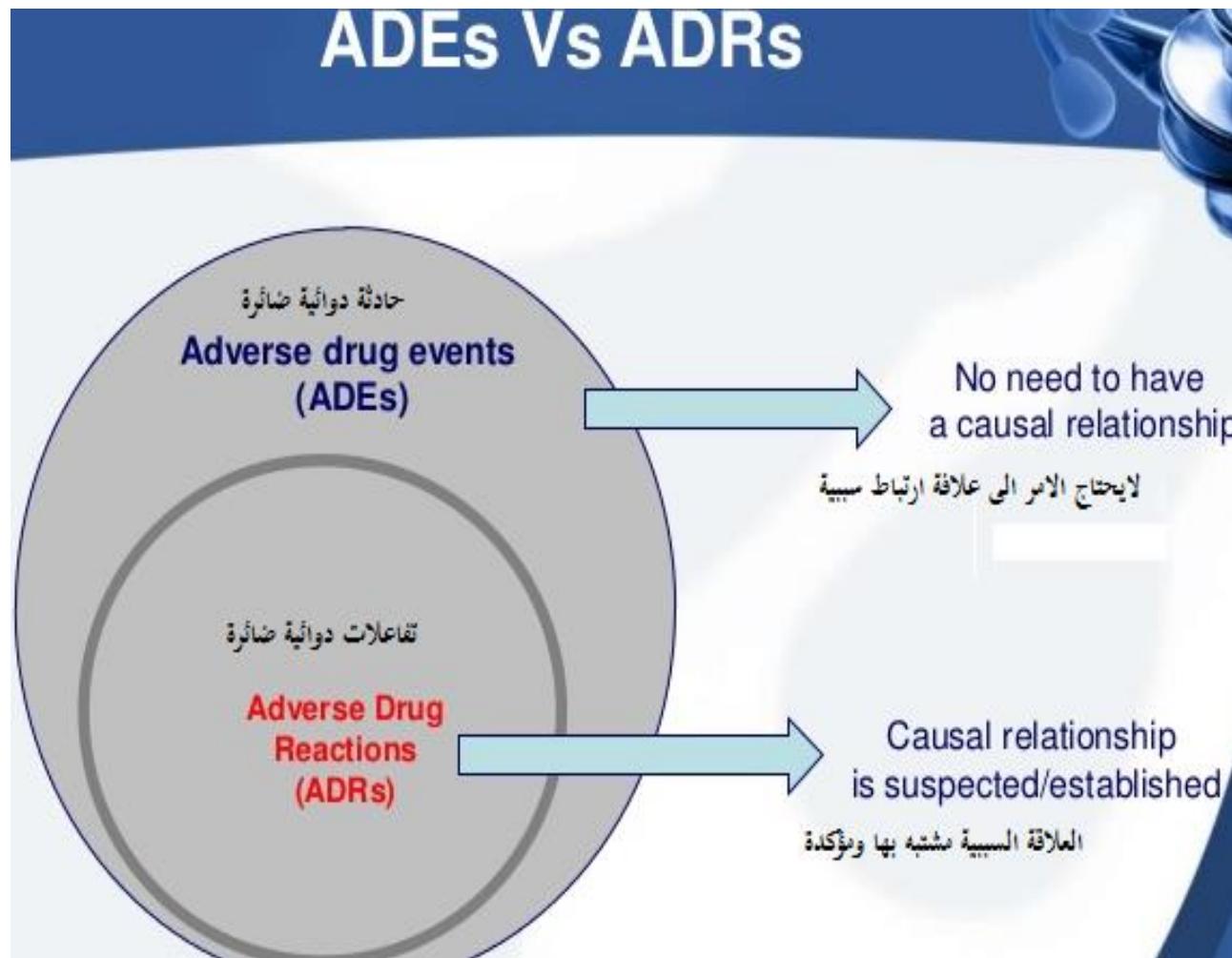
اشتباه كبير بان تكون الحادثة هي تفاعل دوائي ضائير ← اذا كان نعم ← او اشتباه بالأدوية المشابهة

**adverse drug reaction**

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ Adverse Drug Reactions(ADRs)

تفاعل دوائي ضارٌ مقابل حادث دوائي ضارٌ



## 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) أقل من ٦٠ دقيقة ، تحت حاد - Sub-acute (من ١-٢٤ ساعة) ، خافٍ (خافي) (أكثر من ٢ يوم) ، أو

٢. نمط التفاعل Type of reaction : حسب 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 سامٌ للجينات (Genotoxicity)

نمط H فرط التحسّس (Hypersensitivity)

نمط U غير مصنف (Un classified) أو

٣. ال وخامة Severity : تفاعلات دوائية ضائرة : صَغِيرَةٌ minor ، مُعتَدِلةٌ moderate ، وَحِيمَةٌ severe ، مُهْبِتَةٌ lethal

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

### تابع تصنیف التفاعلات الدوائية الضائرة ADRs

أنماط أخرى غير مصنفة

photosensitivity تحسُّن ضَوْئِي

.drug dependency اعتِمادٌ على المُخَدِّر

Drug تفاعلات إنسحاب (ايقاف) الدواء  
.Withdrawal Reactions

Teratogenicity إِمسَاخٌ (تأثير مشوه للجنين)

mutagenicity تطْفِيرَةً (تغير البنية الجينية)

.carcinogenicity السُّرْطَانَةُ

Drug عِلاجِيُّ المُنْشَأُ (مرض محرض بالدواء)  
.induced disease (Iatrogenic

Side effects تأثيرات جانبية

Secondary effects تأثيرات ثانوية(تالية )

Toxic effects تأثيرات سامة

.intolerance عدم التَّحْمُل

.idiosyncrasy تحسُّسٌ ذاتيٌّ

.drug allergy أرجيَّة دَوَائِيَّة

## تفاعلاتٌ مُزَادٌ (Augmented A)

- ١) تفاعلاتٌ يمكن التنبؤ بها predicted من خلال فارماكولوجيا pharmacology الدواء المعروفة.
- ٢) تعتمد على الجرعة Dose dependent.
- ٣) يمكن تخفيفها بانخفاض 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 (Postural hypotension) نقص ضغط الدم الانبساطي

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّاَئِرَةُ (ADRs)

### تفاعلات غط (Bizarre) شاذ؛ عجيب ، غير مأثور

- 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.

مثلاً:

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

- مضاد صرع Anticonvulsant يسبب فرط التحسّس .Hypersensitivity

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (Adverse Drug Reactions(ADRs))

### تفاعلاتٌ نُمْطٌ كيميائيٌّ (Chemical) أو مزمنةً (Chronic)

- يمكن التنبؤ بـ **مُميّزاتٍ بيولوجية** **Biological characteristics** من خلال البنية الكيميائية للدواء أو **مُستَقْلَباتِه drug/metabolite**.

: مثلاً

- **باراستامول Paracetamol** يسبب **سميةً كبدية Hepatotoxicity**.

## التفاعُلاتُ الدَّوائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (Adverse Drug Reactions(ADRs)

### تفاعلاتٌ غَطَّ (Delayed)

(١) يحدث بعد عدة سنوات من المعالجة.

(٢) يمكن ان يعزى الى التراكم .**accumulation** امثلة :

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

## التفاعُلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (Adverse Drug Reactions (ADRs)

### تفاعلاتٌ نَمْطٌ E مَخْرَجٌ (نَهَايَةُ الْمُعَالَجَةِ) (Exit)

- تحدث عند الانسحاب withdrawal (امتناع عن تكميلة الاعطاء) خاصة عندما يوقف الدواء فجأة .  
مثال :
  - انسحاب (امتناع) من تناول فينيتوئين Phenytoin withdrawal يسبب نوبات Seizures.
  - انسحاب (امتناع) من تناول ستيرويادات Steroid withdrawal يسبب قصور Adrenocortical insufficiency . قشر الكظر

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة  
التفاعلات الدوائية الضائرة (ADRs)

تصنيف التفاعلات الدوائية الضائرة ADRs اعتماداً على الوخامة .severity

١. تفاعلات دوائية ضائرة صغيرة :Minor ADRs

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

٢. تفاعلات دوائية ضائرة معتدلة : Moderate ADRs

٣. تفاعلات دوائية ضائرة وخيمة : Severe ADRs

من المُحتمل ان تكون مهددة للحياة damage ، life threatening ، تسبب ضرراً مشددة intensive .

٤. تفاعلات دوائية ضائرة مميتة :Lethal

تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر بموت المريض.

## أفماط أخرى من التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

### تأثيرات جانبية Side effects

- (١) غير مرغوب بها لكن غالبا غير قابلة للتجنب unavoidable، وهي التأثيرات الفارماكوناميكيّة pharmacodynamic effects التي تحدث عند اعطاء الجرعات العلاجية.
- (٢) مُتنبأ بها من خلال المرسم الفارماكونولوجي pharmacological profile للأي دواء.
- (٣) معروف ب أنها تحدث بنسبة معينة عند متلقى الدواء.
- مثلاً :
- تأثير جانبي يرتکز على التأثير العلاجي therapeutic effect :
  - اتروبين Atropine مضاد للفعل الكوليزي ويعطى قبل التخدير preanesthetic يسبب جفاف dryness الفم
  - استازولاميد Acetazolamide مدر باطراح بيكربونات الصوديوم diuretic - يسبب حموض Acidosis (bicarbonate excretion

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

### أنماط أخرى لـ التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

#### Side effects :

٤) تأثير جانبي يرتکز على تأثير فارماکولوجي آخر مختلف عن التأثير الاساسي للدواء:

▪ بروميثازين Promethazine ( مضاد تحسس anti-allergic ) يسبب تهدئة 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 المسافر .

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) أَنْماطُ أَخْرَى مِنَ التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

Side effects : تأثيرات جانبية

قابلة للتطوير للاستفادة منها في اكتشاف دواء جديد

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

- مينوكسيديل Minoxidil يسبب تأثير ثانوي بنمو الشعر غير مرغوب به أثناء استعماله لمعالجة ارتفاع ضغط الدم الوخيم ، 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 acidosis والحموض hypoglycemia ، فجرى استثمارها في اكتشاف مشتقات السلفونيل يوريا الخافضة لسكر الدم واكتشاف الأسيتاзолاميد Acetazolamide المثبط لإنزيم كاربونيك الأكسيداز Carbonic anhydrase inhibitor المدر .

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

### أَنْماطُ أُخْرَى مِنَ التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) تأثيراتٌ تاليةٌ Secondary effects

هي نتائج غير مباشرة للتأثير الفارماكونولوجي الرئيسي للدواء  
مثلاً :

تتراسيكلينات Tetracyclines تسبب كبت النَّبيت الجرثومي (الجراثيم الطبيعية المفيدة) في الأمعاء Suppression of bacterial flora وبالتالي عَدُوٍّ على عَدُوٍّ (عدوى إضافية) Superinfections.

كورتيكosteroids تسبب ضعف المناعة وبالتالي تفعل Activation الاصابة الآجلة بالسل latent tuberculosis

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة  
التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

## أنمط أخرى التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

### تأثيرات سامة . Toxic effects

- تنتج من التأثير الفارماكولوجي المفرط excessive للدواء الذي يعزى 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) نسيي Relative (الجنتاميسين Gentamycin في الفشل الكلوي )

تنتج من :

(١) تَمْدِيد Extension التأثير العلاجي:

مثلاً : باربيتوريات Barbiturates تسبب اغماء.

. A-V block يسبب احصار بطيني اذيني Digoxin .

. Bleeding يسبب نزف دم Heparin .

(٢) تحويل وظيفي Functional alteration

مثلاً : Atropine يسبب هذيان Delirium اتروپين .

(٣) ضرر نسيج محرض بالدواء induced tissue damage

مثلاً : Paracetamol يسبب نخر كبدي Hepatic necrosis .

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

أنماط أخرى التفاعلات الدوائية الضارة (ADRs)

عدم التحمل .intolerance

١. معاكس للتحمل .tolerance

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

٣. يشير إلى عتبة منخفضة low threshold للشخص

مثلا :

- تريفلوبرومazine (مضاد ذهان ، دواء نفسي ) (جرعة مفردة ) تسبب خلل التوتر للعضلات Muscular dystonias عند بعض الاشخاص.
- كاربامازيبين (مضاد صرع )Carbamazepine (بعض جرعات ) تسبب فقد الانتظام (رَنَح Ataxia .
- كلوروquin Chloroquine ( مضاد مalaria ، مضاد روماتيزم) (قرص واحد ) يسبب قيء وألم بطني عند بعض الاشخاص.

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة  
التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

أَنْماطُ أَخْرَى التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

تَحْسَاسٌ ذَاتِيٌّ .  
*idiosyncrasy*

- (١) محدد حسب علم الجينات بانه تفاعلاً غير عادي شاذة للشخص تجاه المواد الكيميائية .
- (٢) تعزى بعض التأثيرات الدوائية غير المألوفة الى خصوصية الشخص الذي لم يوصف له نمط ظاهري مؤكد *definite genotype*.
- (٣) يتآثر الدواء مع بعض السمات الفريدة للشخص ، لم توجد عند غالبية الاشخاص ، وتنتج تفاعلاً غير مميز .

مثلاً :

- باربيتوريات *Barbiturates* تسبب تنبية (استشارة) و **خلط عقلي** *mental confusion* عند بعض الاشخاص.
- كينين *Quinine* يسبب مَعَصْ *Cramps* ، اسهال ، ذبحة صدرية *asthma*، وهنوعائي *vascular collapse* عند بعض الافراد .
- كلورامفينيكول *Chloramphenicol* يسبب فَقْرُ الدَّمِ بِعَدَمِ التَّنَسُّجِ *Aplastic anemia* عند اشخاص نادرين .

## التفاعلاتُ الدوائيةُ الضائرةُ (ADRs) Adverse Drug Reactions(ADRs)

### أنمط أخرى من التفاعلاتُ الدوائيةُ الضائرةُ (ADRs)

#### أرجحيةُ دوائيةٌ drug allergy

تفاعلٌ متواسطٌ مناعيٌّ stereotype ينتجُ اعراضًا نمطيّةً (تكرار) متعلقةٌ بالمرسمِ الفارماكوناميكي pharmacodynamic profile للدواء.

عادةً ما تحدث حتى بجرعاتٍ زهيدةٍ في الصغر. تدعى أيضًا فرطُ التَّحْسُس hypersensitivity. الانماط :

نقطةٌ ١ : Type I : مباشرٌ ، تأقٍي anaphylactic .  
مثال : بنيسيلين (IgE) Anaphylaxis يسبب تأقًّا.

نقطةٌ ١١ : Type II: Cytotoxic antibody (IgG, IgM) يسبب اضداداً ساماً للخلية hemolytic anemia يسبب فقرُ الدَّم الْأَنْجَلَانيَّ Methyldopa .  
مثال : ميشيل دوبا

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

معقد ضد - مستضد Antigen-antibody complex

مثال : الذئبة المحرضة بالبروكائنانيميد Procainamide-induced lupus

الانماط من ١ إلى ١١١ : مناعةٌ خلطية humoral immunity

نقطةٌ ٤ : Type IV Delayed hypersensitivity (T cell ) فرط تحسّس آجل

مثال : التهاب جلد بالتماس Contact dermatitis

النقطة ٤ : مناعةٌ متواسطةٌ بالخلايا

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs) أَنْهَاطُ أَخْرَى التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

.**تحسُّسٌ ضَوئِيٌّ photosensitivity**

استجابة او تفاعل جلدي ينتج من تحسس الجلد، المحرض بالدواء، للأشعة فوق البنفسجية UV . وهناك نطان types لهذه التفاعلات: **radiation**  
١. **تَسْمِمٌ ضَوئِيٌّ Phototoxic metabolite** : تراكم الدواء او مستقلباته في الجلد ،

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

**لفلوروكينولينات Fluoroquinolones** ، **تراسيكلينات** ( خاصة ديميكلوسيكلين Nalidixic acid ) ، **ومنتجات قطران Tar** ، **وحمض الناليديكسيك Demeclocycline** والسفونات **(Sulfones)**

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة  
التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

أَنْماطٌ أُخْرَى لِلتَّفَاعُلَاتِ الدَّوَائِيَّةِ الضَّائِرَةِ (ADRs)

تحسُّسٌ ضَوئِيٌّ .  
**photosensitivity**

استجابة او تفاعل جلدي ينتج من تحسس الجلد، المحرض بالدواء ،لأشعة فوق البنفسجية UV  
radiation . وهناك مطان types لهذه التفاعلات:  
**٢. أرجية ضوئية : Photo allergic**

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

أمثلة:

سولفوناميدات Sulfonamides ، كريزوفولفين Sulfonylureas ، سولفونيل يوريا Chlorpromazine ، كلوربرومازين Chloroquine ، كلورووكين Griseofulvin

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة  
التفاعلات الدوائية الضارة (ADRs)

أفراط أخرى من التفاعلات الدوائية الضارة (ADRs)

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

١. ان مقدرة المخدرات (الأدوية ، العقاقير) على تبديل المزاج mood والمشاعر feelings هي المسؤولة عن تكرار الاستعمال للحصول على الشُّمُقُ (النشاط ومرح الجنون) social، والانسحاب من الحقيقة و من التلاوُم مع المحيط الاجتماعي euphoria adjustment وغيرها .
٢. الاعتماد النفسي (السيكولوجي) : Psychological dependence هو الاعتقاد الفردي بان حالة العافية well-being المثلث يكون الحصول عليها عبر تأثيرات المخدر (الدواء ، العقار) .

ومثال ذلك الافيونيات opioids والكوكائين cocaine .

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

أَنْماطٌ أُخْرَى مِنَ التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

..drug dependency (الاعتماد على الأدوية)

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 withdrawal (abstinence) syndrome characteristic

ومثال ذلك

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

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (Adverse Drug Reactions (ADRs)

### أَنْماطُ أُخْرَى مِنَ التَّفَاعُلَاتِ الدَّوَائِيَّةِ الضَّائِرَةِ (ADRs)

اعْتِمَادٌ عَلَى الْمُخَدِّرِ (الاعْتِمَادُ عَلَى الْأَدْوِيَةِ) ..drug dependency

### ٤. مُعاَقَرَةُ الْمُخَدِّراتِ :Drug abuse

استعمال المخدرات بالتداوي الذاتي self medication بالطريقة او المقدار، اللتين تحرفان عن الاستعمال الطبي المصدق عليه approved medical اي استعمال مخدر غير شرعي ،

### ٥. إِدْمَانُ الْمُخَدِّراتِ :drug addiction

يتميز باستعمال المخدر قهرياً Compulsive overwhelming من خلال اكتئاف(تَوْرُط) طاغ involvement باستعمال المخدر .

### ٦. اعتياد المخدر :Drug habituation

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

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

## التفاعلات الدوائية الضارة (ADRs)

### أنماط أخرى من التفاعلات الدوائية الضارة (ADRs)

#### تفاعلات إنسحاب (ايقاف) الدواء

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

- كورتيكosteroid تسبب قصور الكظر adrenal insufficiency .(hypoadrenalinism)
- حاصرات بيتا **β-blockers** تسبب تفاقم الذبحة الصدرية angina ، وتسريع احتشاء القلب Myocardial infarction(MI)
- كلونيدين Clonidine يسبب ارتفاع ضغط شديد للدم و تكمل Clonidine
- وصداع ورعاش tremor و نشاط كبير للجهاز العصبي الودي restlessness .sympathetic over activity

## أَنْماطُ أَخْرَى التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضائِرةُ (ADRs)

### إِمْسَاخٌ (تأثير مشوه للجنين) Teratogenicity.

- a. مقدرة دواء معين على إحداث شذوذات للجنين foetal abnormalities عندما يعطى للام الحامل.
- b. يمكن لبعض الأدوية ان تصيب الجنين على ٣ مراحل :
- ١) الإلْحَصَاب fertilization و انغراس (البويضة الملقة) (حمل حتى ١٧ يوم) : فشل حمل غالباً غير ملحوظ.
- ٢) تَخْلُقُ الأَعْضَاء organogenesis (١٨ الى ٥٥ يوم) : إحداث تشوهات deformities.
- ٣) نمو وتطور (أكثر من ٥٦ يوم) : يمكن إحداث شذوذات وظيفية functional abnormalities متطورة. ومثال ذلك :
- تاليدوميد Thalidomide يسبب تَفَقُّمَ الْأَطْرَافِ defects، وعيوب متعددة.
  - ادوية السرطانات Anticancer drugs تسبب الحنك المشقوق Cleft palate، مَوْهُ الرَّأْسِ defects، وعيوب متعددة.
  - مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitors تسبب نقص التنسج Hypoplasia للأعضاء (الرئة والكلية).

الكيمياء الدوائية الصيدلانية المتقدمة  
التفاعلاتُ الدوائِيَّةُ الضائِرةُ (ADRs) Adverse Drug Reactions

أُنماطٌ أخْرَى التَّفَاعُلَاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ (ADRs)

مُرضٌ مُحْرَضٌ بِالدواء Drug induced disease.

١. يُسمى أيضًا عِلاجِيُّ المُنَشَّأِ (Physician induced iatrogenic) امراض محرضة بالأطباء
٢. اضطرابات وظيفية Functional disturbances التي تسببها بعض الادوية والتي تستدِيم بعد سحب الدواء الذي الحق السوء وحذفه .

ومثال ذلك:

- ساليسيلات Salicylates ، كورتيكosteroids تسبب قرحة معدية
- فينوثيازينات Phenothiazines ، وبعض مضادات الذهان antipsychotics تسبب Parkinsonism
- ايزونيزيد Isoniazid يسبب التهاب كبد Hepatitis
- هيدرالازين Hydralazine يسبب DLE
- Discoid lupus erythematosus (DLE) is a type of cutaneous lupus erythematosus (CLE)

## تاريخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضارة

□ عام ١٩٢٢ :

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

□ عام ١٩٣٧ في الولايات المتحدة الامريكية :

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

## التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ Adverse Drug Reactions(ADRs)

### تاريخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضائرة

□ عام ١٩٦١ في ألمانيا :

المساة العظمي التي بدللت رأي المهنيين والمجتمع نحو الأدوية كان الحادث الذي سببه التاليدوميد thalidomide حيث كانت فاشية (جائحة) تَفْقُمُ الأَطْرَافُ phocomelia (تشوهات الأطراف) deformities hypoplastic and aplastic limb بنقص وعَدَمِ التَّنَسُّجِ عند الولدان non barbiturate hypnotic ، وهو منوم غير باربيوري .

كانت الفترة الحاسمة اثناء الحمل التي كان فيها التاليدوميد ماسحا teratogenic هي الثلاثة اشهر الاولى من الحمل.

قادت حادثة التاليدوميد كل سلطات تنظيم الدواء في العالم الى تحديث اسلوب الاختبارات قبل السريرية والتقييم السريري للدواء قبل تسويقه ، والتحذير من التأثير الضائز للأدوية وطرق كشفها .

# التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ Adverse Drug Reactions(ADRs)

## تاریخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضارة

### 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

# التفاعلاتُ الدَّوَائِيَّةُ الضَّائِرَةُ Adverse Drug Reactions(ADRs)

## تارِيخ اكتشاف التفاعلات الدوائية الضارة

### **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	Rhabdomylosis	Withdrawn