

## المحاضرة العاشرة

### التداخلات الدوائية المفيدة

### ( useful drug - drug interactions)

#### تعريف التداخل الدوائي:

يعرف التداخل الدوائي بأنه التفاعل الحاصل بين دوائين أو أكثر عند مزجهما مع بعضهما فقد ينجم عن هذا التفاعل:

- فقدان في الفاعلية ،
- أو زيادة في السمية ،
- أو ظهور آثاراً جانبية،
- أو قد يتكون مركب أشد فاعلية مما لو كان كل مركب على حدة .

#### أنواع التداخل الدوائي

للتداخل الدوائي نوعين هما :

1- تداخل الحركية الدوائية pharmacokinetic interaction

2- تداخل التأثيرات الدوائية pharmacodynamic interaction

#### أولاً - تداخل الحركية الدوائية pharmacokinetic interaction

**تعريفه :** يحصل هذا النوع من التداخل عندما يغير دواء ما صفات الامتصاص أو التوزيع أو الانتشار أو الاستقلاب أو الاطراح لدواء آخر ويعبر عنها بالرباعية ( ADME ) وهي اختصاراً لكل من الكلمات الآتية :

Absorption (A) الامتصاص

Distribution (D) التوزيع

Metabolization (M) الاستقلاب

Excretion (E) الاطراح

#### ثانياً - تداخل التأثيرات الدوائية Pharmacodynamic interaction

❖ **تعريفه :** ويقصد به تغيير فعل دواء ما من خلال تواجد دواء آخر معه في موقع التأثير ذاته، أي أن هذا الأمر يحدث في مواقع الفعل الدوائي ،

❖ **أنواع التداخل :**

١- إما مباشر " حيث تتسابق بعض الأدوية أحياناً إلى نفس المستقبلات ،

٢- وإما أن يكون غير مباشر وهذا يتعلق بالتداخلات المرتبطة بالآليات الفيزيولوجية وهذا التداخل يسهل الحديث عنه وتصنيفه بشكل أكبر من تداخل الحركيات.

## أشكال التداخل الدوائي Pharmacodynamic

- لهذا النوع من التداخل أربعة أشكال وهي :
  ١. تداخل الإضافة والتأزر والسمية الدوائية ،
  ٢. تداخل التضاد أو التعارض،
  ٣. التداخل تبعاً لتغيرات آليات النقل الدوائي ،
  ٤. التداخل تبعاً للاضطرابات في السوائل والتوازن الشاردي..

### ١- الإضافة :

- تعرف بأنها إعطاء دوائين مع بعضهما البعض ولهما نفس التأثير،
- وهذا الأمر قد يفيد في منع تشكيل ذراري جرثومية مقاومة للأدوية ،
- ومثال ذلك مشاركة المضادات الحيوية الموقفة لنمو الجراثيم مع بعضها ( لينكوميسين + سبكتينومايسين) و (أدوية التدرن)
- ٢- التأزر : يعرف بأنه إعطاء دوائين أو أكثر يكون لهما فعل أكبر مما لو كان كل منهما على حدة ،  
مثال ذلك (السلفا + ترايمثوبريم ) ، وكذلك ( البنسلينات + الأمينوغلوكوزيدات )
- ٣- التضاد أو التعارض :

يحصل هذا الأمر عندما يعطى دوائين مع بعضهما ولهما تأثيرين متعاكسين ، مثال ذلك :إستخدام (مضادات التخثر مع فيتامين K) ، كذلك ( البنسلينات + التتراسكلينات)

### قاعدة عامة للمشاركة الدوائية

- وعلى العموم هنالك قاعدة عامة تنظم المشاركات الدوائية يمكن أخذها بعين الاعتبار عند اللجوء إلى خلط الأدوية مع بعضها وهي كما يلي :
  - ١- موقف + موقف = /إضافة/
  - ٢- قاتل + قاتل = /تأزر /
  - ٣- قاتل + موقف = /تضاد/

## التداخلات الدوائية المفيدة

هناك بعض حالات من التداخلات الدوائية تكون مرغوبة ومطلوبة ، ذلك أنها تحقق الأهداف التالية ( مجتمعة أو متفرقة):

أ - التأزر أو زيادة الفعالية الدوائية .

ب - تقليل زمن تعرض الجسم للأدوية نتيجة اختصار وقت المعالجة .

ج - تقليل كمية جرعة كل من الأدوية المستخدمة في المعالجة وبالتالي تقليل ظهور سمية الأدوية .

والأمثلة التالية توضح بعضاً من التداخلات الدوائية المرغوبة والتي تحقق هذه الأهداف :

#### ١- استخدام أكثر من مضاد حيوي في نفس الوقت:

• إعطاء دواء مضاد حيوي موقف للنمو مثل تتراسيكلين ومشتقاته يعطل عمل مضاد حيوي قاتل للبكتيريا مثل دواء بنسلين ومشتقاته ، وذلك أن الأدوية القاتلة للبكتيريا تحتاج إلى بكتيريا نشطة النمو وتنقسم لتكوّن جدار خلية آخر بشكل مستمر حتى تتمكن هذه الأدوية القاتلة من إعطاء مفعولها القاتل . وهذا الفعل يبطل بوجود أدوية موقفة للنمو بحيث لا تتمكن البكتيريا من الانقسام وتكوين جدار خلية باستمرار..

• إلا أن بعض الدراسات بينت أن هناك مواضع تكون القيمة العلاجية أفضل عند أخذ أكثر من دواء في نفس الوقت ، وهذه المواضع هي :

أ- استخدام دواء بنسلين مع دواء كلورتراسيكلين لمعالجة التهابات أغشية الدماغ والحبل الشوكي الناتج عن بكتيريا المكورات الرئوية (pneumococcal meningitis) ، النتائج أظهرت تحسناً بنسبة ٧٩٪ في حال المشاركة الدوائية مقارنة بـ (٣٠٪) عند المرضى الذين استخدموا بنسلين لوحده .

ب - دراسة أخرى لطفل أصيب بالتهاب السحايا وعولج بأدوية مجتمعة هي : أمبسلين ، كلورامفينيكول و ستربتومايسين { حيث كانت النتيجة كالتالي:

- ١٠٪ في حال المشاركة مقارنة بـ

- (٤٪) عند استخدام دواء أمبسلين لوحده .

• وبشكل عام فإن استخدام مشتقات البنسلين مع مجموعة أدوية أمينوغليكوزيد يعطي نتائج حسنة ضد العديد من الانتانات البكتيرية مثل انتانات شغاف القلب (enterococcal endocarditis) .

ج - وإن إعطاء أكثر من مضاد حيوي بحيث يكون لكل منهما آلية عمل مختلفة عن الآخر ، عندئذ تكون النتائج مرضية جداً ، وخير مثال على ذلك هو دواء سلفاميثكسازول (sulfamethoxazole) مع دواء ترايميثوبريم ( trimethoprim ) ، ذلك أن كل دواء يمنع (بطرق مختلفة) تصنيع الحموض النووية والبروتينات الضرورية لكثير من البكتيريا.

• كذلك هناك حالات من الانتانات البكتيرية الشديدة التي لم يحدد بعد نوع الجرثوم أو الجراثيم المسببة ، تقتضي الحاجة إلى إعطاء خليط من مضادات الحيوية لحين ظهور الفحوصات المخبرية التي تحدد نوع الجرثوم المسبب والعلاج المناسب .

• ولقد لوحظ بأن استخدام خليط من الأدوية يمنع أو يؤخر حدوث مقاومة للأدوية المضادة للجراثيم .

#### ٢- استخدام ليفو- دوبا مع كاربيدوبا ( levodopa & carbidopa )

- ليفودوبا : دواء يستخدم في معالجة داء باركنسون وفعاليته تعتمد على قدرته في عبور الحاجز الدموي الدماغي.

- لسوء الحظ فإن جرعات عالية من الدواء يجب أن تعطى حتى نحصل على كمية كافية تصل إلى الدماغ لاعطاء الفائدة العلاجية .
- ذلك أن الدواء يستقلب في الكبد والأمعاء قبل أن يصل الى الدماغ بنسبة ( ٩٥٪ - ٩٩٪ ) من الجرعة المعطاة

- دواء كاربيدوبا : والذي لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي لكنه يمنع عمليات الاستقلاب التي تحصل لدواء ليفودوبا ويسمح باعطاء جرعات قليلة من ليفودوبا وبهذا الخليط من الدوائين نحصل على جرعات قليلة وقيمة علاجية أفضل اضافة الى تقليل الآثار الجانبية .

### ٣- دواء اميبينيم مع مادة سيلاستاتين ( imipenem - cilastatine )

- يعتبر دواء إميبينيم (imipenem) من الأدوية الحديثة ، وهو ينتمي الى مجموعة ثاينمايسين ( thienamycin ) المشتقة من مجموعة أدوية بيتا لاكتام المضادة للبكتيريا .
- يتميز هذا الدواء بطيف أوسع ضد الجراثيم مقارنة بأدوية مجموعة بيتا لاكتام ، كما أنه شديد المقاومة تجاه الانزيم بيتا لاكتاماز المخرب لحلقة بيتا لاكتام.
- دراسة الحركية الدوائية لهذا الدواء في جسم الانسان أظهرت أن له فترة عمر نصفي قصيرة تقارب ساعة واحدة ، وأن كمية الدواء التي تطرح عن طريق الكلى بشكلها الفعال بلغت ٦ - ٣٨ ٪ من الجرعة المعطاة اعتمادا على كمية تلك الجرعة .
- والسبب راجع الى أن دواء اميبينيم يستقلب بدرجة عالية عن طريق انزيم موجود في خلايا منطقة الأنابيب القريبة للكلى يطلق عليه ( dehydropeptidase )
- وللتغلب على سرعة استقلاب الدواء فان العديد من مثبطات هذا الانزيم قد بحثت ودرست الى أن تم الانتهاء أخيراً على مادة سيلاستاتين التي ليس لها فعالية ضد الجراثيم ولا تؤثر على فعالية وفترة نصف العمر للدواء ، وأن وظيفة هذه المادة هي فقط منع تخريب الدواء عن طريق الانزيم
- حيث لوحظ أن تركيز دواء اميبينيم الفعال في البول قد بلغ تقريبا ٧٠ ٪ ، مما يعطي فرصة أفضل لضمان السيطرة على التهابات المجاري البولية ولبقاء الدواء بشكله الفعال في الدورة الدموية
- أحدث صنف من المضادات الحيوية من مجموعة البيتتا - لاكتام تحوي الايميبيم Imipenem و الميروبينيم . Meropenem ، يعطى كلاً منهما عن طريق الحقن داخل الوريد فقط

٤- دواء فلورويوراسيل من الأدوية الأكثر استخداماً ضد العديد من حالات السرطان وخصوصا سرطان الثدي ، والمعدة ، والقولون .

- إلا أن دراسة حركته الدوائية أظهرت تبايناً في توافره الحيوي في أجسام المرضى وحتى في جسم المريض الواحد ،
- ولقد لوحظ أن هناك عوامل عديدة وراء هذا الانخفاض في توافره الحيوي ، منها أن الدواء قاعدي التفاعل قيمة ثابت تأينه ( pKa ) هي ٨,١ وبالتالي يميل الى حالة التأين في درجات الحموضة المنخفضة.
- يمكن القول نظرياً بأن دواء سيميبيدين يتوقع منه تحسين التوافر الحيوي لدواء فلورويوراسيل من خلال طرق متنوعة منها

١- تثبيط افراز حمض المعدة وبالتالي رفع قيمة درجة الحموضة مما يقلل من تأين دواء فلورويوراسيل وزيادة امتصاصه ،

٢- إضافة الى أن دواء سيميبيدين يثبط أنزيمات الكبد وخصوصاً تلك المسؤولة عن أكسدة الدواء وأيضاً يقلل من تدفق الدم الى الكبد ، كل ذلك يؤدي الى زيادة التوافر الحيوي لدواء فلورويوراسيل .

لكن التجارب العملية بينت أهمية دواء سيميبيدين في تأخير الاستقلاب الدوائي وتقليل تدفق الدم للكبد في تحسين التوافر الحيوي لدواء فلورويوراسيل .

### ٥- مثبطات الأنزيم المسؤول عن تخریب مضادات بيتا لاكتام الحيوية ( beta – lactamase inhibitors ) .

- إن أحد أسباب مقاومة الجراثيم للمضادات الحيوية تأتي من خلال إنتاجها أنزيماً له القدرة على تخریب المضادات الحيوية ، مما يقلل من فعالية الدواء ، الأمر الذي يتطلب معه زيادة الجرعة الدوائية وربما زيادة عدد الجرعات أيضاً.
- لقد وجد أن هناك بعض المركبات الكيميائية لها القدرة على الارتباط بالإنزيم الذي يخرب مضادات بيتا لاكتام الحيوية مما يمنع تخریبها بذلك الإنزيم ، وهذا المركب هو :

أ- **حمض كلافيولانيك ( clavulanic acid )** والذي تنتجه ( *Streptomyces clavuligerus* ) شديد الارتباط بإنزيم بيتا لاكتاماز والذي تفرزه العديد من الجراثيم موجبة وسالبة غرام ،

يمكن إعطائه عن طريق الفم مع دواء أموكسيسيلين ( amoxycillin ) أو عن طريق الحقن مع دواء تيكارسيلسن. (ticarcillin)

ب - **سلباكتام ( sulbactam )**

- مادة كيميائية أخرى تشابه مادة حمض كلافيولانيك في الصيغة البنائية وتثبط الإنزيم المخرب لمضادات بيتا – لاكتام الحيوية (إنزيم بيتا لاكتاماز ) ،
- يعطى عن طريق الفم أو الحقن العضلي والوريدي مع مضادات بيتا – لاكتام الحيوية ، لكن الجرعات يجب أن تحسب بعناية لدى المرضى الذين لديهم قصور في وظائف الكلى ..
- يوجد أيضاً التازوباكتام Tazobactam ..

\*\*\*\*\* انتهت المحاضرة \*\*\*\*\*