

بسمه تعالی

تداخلات دارویی ، چگونگی وقوع و راههای پیشگیری

همچنان که هر ساله داروهای جدید وارد بازار دارویی می گردند ، نیاز به داشتن اطلاعات دارویی به روز شامل آگاهی از موارد منع مصرف داروها ، تداخلات و برهم کنش های دارو با دارو ، دارو با غذا و دارو با تست های آزمایشگاهی ، همچنین احتیاطات و هشدارهای مرتبط با دارو ، عوارض جانبی مهم و... نیز اهمیت مضاعفی می یابد ، تخمین زده می شود ، ۲/۵ درصد از تمام مراجعات به اورژانس ناشی از عوارض جانبی قابل پیش گیری باشد . داشتن دانش کافی در مورد چگونگی وقوع تداخلات دارویی و راهکارهای پیش گیری از آنها می تواند از وقوع تداخلات دارویی که گاه مخاطره آمیز نیز می گردند، ممانعت نماید . تداخل دارویی به معنای تغییر اثر یک دارو در صورت تجویز همزمان با داروی دیگر است . تداخلات دارویی ناخواسته می تواند به صورت افزایش اثر (یا بروز سمیت دارویی) و یا کاهش کارائی دارو خود را نشان دهد . عوارض جانبی ناشی از تداخل دارویی ، وابسته به وضعیت بیمار و داروی مورد نظر می باشد . وقوع عوارض جانبی ناشی از تداخلات دارویی ، در بیمارانی که چندین دارو را همزمان مصرف می نمایند (پلی فارماسی) ، سالمندان (که معمولا از چند بیماری توأم رنج می برند) ، اطفال ، زنان (بویژه دوران بارداری و شیردهی) ، افراد چاق ، افراد دچار سوء تغذیه ، افراد به شدت بیمار و بیماران پیوندی ، محتمل تر خواهد بود .

برخی بیماری های زمینه ای که فرد را در معرض خطر بیشتری قرار می دهند شامل بیماری های قلبی عروقی (به ویژه نارسائی قلبی و آریتمی) ، اختلال عملکرد کلیوی و کبدی ، دیابت ، صرع ، بیماری های تنفسی (مثل آسم و COPD) و... می باشند . شایان ذکر است امکان وقوع تداخلات دارویی با داروهائی که اندیس درمانی پائینی دارند (فاصله دوز درمانی و دوز سمی آنها کم است) بیشتر است ، برخی از این داروها عبارتند از :

آمینوگلیکوزیدها ، آنتی آریتمی ها ، کاربامازپین ، سیکلوسپورین ، دیگوکسین ، انسولین ، لیتیوم ، سولفونیل اوره ها ، فنی توئین ، تتوفیلین ، ضدافسردگی های سه حلقه ای ، هپارین ، سدیم والپروات ، وارفارین و...

همچنین ، داروهای گیاهی نیز ممکن است باهم یا با داروهای معمول تداخل اثر داشته باشند ، هرچند کمتر مطالعه شده اند و اطلاعات مربوط به این گونه تداخلات نیز کمتر وجود دارد . یکی از داروهای گیاهی با تداخلات شایع ST.gohn,s wort (به عنوان مثال ، موجود در هایپیران) می باشد .

تداخلات دارویی شامل تداخلات فارماکوکینتیک و تداخلات فارماکودینامیک می باشد. تداخل فارماکوکینتیک، شامل تداخل در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع دارو می باشد. در تداخل دارویی فارماکودینامیک، یک دارو اثر داروی دیگر را در محل اثر تغییر می دهد. تداخلات دارویی فارماکودینامیک شامل تداخلات تجمعی (additive)، سینرژیستی و آنتاگونیستی می باشد.

تداخلات فارماکوکینتیک:

۱- جذب:

جذب گوارشی داروها ممکن است تحت تاثیر سایر عواملی قرار گیرند که به صورت همزمان مصرف می گردند، به عنوان مثال می توان به کاهش جذب تتراسایکلین ها، سیپروفلوکساسین، لووتیروکسین، مایکوفنولات موفتیل (سل سپت) و... در صورت مصرف همزمان با املاح آهن و کاهش جذب آلدرونات در مصرف همزمان با املاح کلسیم اشاره نمود. کلستیرامین، آنتاسیدهای مانند منیزیوم هیدروکساید و آلومینیوم ام جی، همچنین سوکرافیت، املاح معدنی و... از دیگر داروهایی هستند که می توانند جذب برخی داروهای دیگر را متاثر سازند. قابل ذکر است، باید میان سرعت جذب و میزان جذب تفاوت قائل شد، کاهش در سرعت جذب به ندرت اهمیت بالینی می یابد اما کاهش در میزان جذب اگر منتج به غلظت های سرمی پائین تر از حد درمانی گردد، از نظر بالینی اهمیت زیادی دارد.

- همچنین جذب برخی داروها تحت تاثیر PH می باشد، به عنوان مثال می توان به کتوکونازول و ایتراکونازول اشاره نمود که به PH اسیدی جهت جذب کامل نیاز دارد و مصرف همزمان آن با داروهای کاهنده ترشح اسید معده بدلیل بالارفتن PH، منجر به کاهش جذب آنها می گردد.

- نکته دیگری که می توان بدان اشاره نمود، تغییر در سرعت یا میزان جذب، بدلیل تغییر در حرکات GI (ناشی از مصرف داروهای دیگر) می باشد.

برخی داروها سرعت حرکات دستگاه گوارش را کم می نمایند، برخی داروها مانند داروهای محلول در چربی با کاهش حرکات دستگاه گوارش، بدلیل افزایش تماس با جایگاه های جذب در روده باریک، جذب بیشتری می یابند. از جمله داروهایی که حرکات دستگاه گوارش را کاهش می دهند می توان به داروهای با خواص آنتی کولینرژیک مانند ضد افسردگی های سه حلقه ای، نازکوتیکها، فنوتیازین ها، اکسی بوتینین، تولترودین و... اشاره نمود. بر خلاف مورد مذکور برخی داروها از جمله متوکلوپرامید، اریترومایسین و مسهل ها می توانند با افزایش حرکات، منجر به کاهش جذب برخی

داروها از جمله آنهائی که نیاز به تماس طولانی تر با جایگاه های جذب دارند (مانند داروهائی که پوشش روده ای دارند- EC -ویا داروهای پیوسته رهش- SR -)ویا آنهائی که پنجره جذب دارند (مت فورمین) گردند .

- آخرین موردی که می توان به آن اشاره نمود ، تغییر در جذب داروها ناشی از تغییر فلور میکروبی روده (ناشی از دیگر داروها) می باشد .

تولید ویتامین K ، متابولیسم دیگوکسین و جذب مجدد فراورده های استروژنی وابسته به حفظ عملکرد فلور میکروبی روده می باشد . بنابراین داروهائی که با فعالیت طبیعی فلور تداخل دارند ممکن است باعث بروز مشکلاتی از جمله موارد ذیل گردند :

اریترومایسین ، تتراسایکلین و دیگر آنتی بیوتیک های وسیع الطیف با کاهش عملکرد فلور میکروبی روده منجر به کاهش تولید ویتامین K ودر نتیجه افزایش تاثیر وارفارین وافزایش خطر بروز خونریزی میگردند.

همچنین ممانعت از متابولیسم دیگوکسین وافزایش خطر وقوع سمیت دیگوکسین وجود دارد . ونیز کاهش جذب مجدد فراورده های استروژنی وافزایش احتمال شکست درمان با OCP می تواند رخ دهد .

۲- توزیع :

مکانیزم هائی که تداخل داروئی ، به وسیله آن توزیع دارو را تغییر می دهند عبارتند از : رقابت برای باند شدن با پروتئین های پلاسما ، جابجائی از جایگاه های اتصال بافتی و تغییر در سدهای بافتی موضعی مانند مهارکننده های P- گلیکوپروتئین در سد خونی مغزی .

اگرچه رقابت برای پروتئین های پلاسما می تواند غلظت آزاد وبنابراین تاثیر دارو را افزایش دهد ، ولی به علت افزایش جبرانی در میزان دفع دارو ، این اثر غالباً موقتی بوده وبه نظر می رسد اهمیت بالینی آن بطور غیر واقعی بیش از حد مورد تاکید قرار گرفته است .

متابولیسم داروها عموماً در سلولهای کبدی و دیواره روده باریک صورت می پذیرد . ایجاد تغییرات در دارو معمولاً منجر به شکل گیری ترکیباتی با کارایی کمتر یا بی تاثیر می گردد، اما در برخی موارد نیز ممکن است ، ترکیبات ثانویه فعال یا حتی سمی شکل بگیرد . متابولیسم در دوفاز انجام می گیرد . در فاز اول با واسطه آنزیم های سیتوکروم P450 (انواع متعددی از زیر آنزیم ها وجود دارد که هر کدام متابولیسم تنها تعدادی از داروها را انجام می دهد) ، تغییراتی در ساختار دارو پدید می آید و در فاز دوم با اضافه شدن مولکول های محلول در آب مانند سولفات و گلوکوکورونیک اسید ، مولکول های بزرگ و غیر فعال شکل گرفته و دفع می گردند .

متابولیسم داروها در کبد می تواند تحت تاثیر دیگر داروها قرار بگیرد به گونه ای که متابولیسم آنها تشدید شده یا کاهش یابد ، این امر گاه می تواند به کاهش تاثیر یک دارو و در نتیجه شکست درمان منجر شده و گاه به افزایش غلظت پلاسمائی دارو و وقوع سمیت منجر گردد. تغییر در متابولیسم می تواند منجر به تغییرات جزئی یا بزرگ گردد.

القاء متابولیسم دارو توسط یک داروی ثانویه بین ۷ تا ۱۰ روز زمان نیاز دارد ، همین مدت یا بیشتر نیز پس از قطع دارو جهت از بین رفتن تاثیر مورد نظر، زمان لازم است . اما مهار متابولیسم می تواند در تنها یک تا سه روز رخ دهد (زمانی که غلظت بافتی کافی ایجاد گردد). داروهائی ضد صرعی همچون فنوباربیتال ، پیریمیدون ، کاربامازپین و فنی توئین ، همچنین ریفامپین ، ST.gohn,s wort و.... داروهائی هستند که موجب القاء آنزیمی می گردند . ریفامپین پس از چند دوز نیز می تواند القاء آنزیمی را باعث شود . برخی موارد ناشی از القاء آنزیمی که منجر به کاهش غلظت پلاسمائی شده (و گاه منجر به شکست درمان می گردد) عبارتند از :

افزایش متابولیسم و در نتیجه کاهش کارائی داروهائی چون بتابلوکرها ، کورتیکواستروئیدها ، داکسی سایکلین ، فراورده های حاوی استروژن و... با فنوباربیتال

افزایش متابولیسم داروهائی چون کورتیکواستروئیدها ، داکسی سایکلین ، فراورده های حاوی استروژن ، هالوپریدول ، سیکلوسپورین ، تاکرولیموس ، سیرولیموس و... در مصرف همزمان با کاربامازپین

افزایش متابولیسم داروهائی چون کورتیکواستروئیدها ، سولفونیل اوره ها ، تیوفیلین ، فراورده های استروژنی ، سیکلوسپورین و.... با ریفامپین

از سوی دیگر از میان مهار کننده های شایع می توان به ماکرولید هائی همچون اریترومایسین و کلاریترومایسین و آزول های خوراکی مانند کتوکونازول و ایتراکونازول ، سایمتدین ، سیپروفلوکساسین ، آمیودارون ، آندروژنها ، سیکلوسپورین ، دیلتیازم ، فلووکسامین ، فورانو کومارین ها (موجود در گریپ

فروت) ، ایزونیازید ، مترونیدازول ، مگزیتین ، نفازودون ، امپرازول ، پاروکستین ، کینیدین ، وراپامیل ، وریکونازول ، برخی داروهای ضد HIV ... اشاره نمود. مهار متابولیسم داروئی با داروهای با اندیس درمانی پائین از اهمیت مضاعفی برخوردار است .

به مثال های مربوط به مهار متابولیسم و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمائی (که گاه منجر به بروز سمیت داروئی میگردد) توجه فرمائید :

مهار متابولیسم آزاتیوپرین توسط آلوپورینول

کاهش متابولیسم لووستاتین ، سیموستاتین و به درجات کمتر آتوروستاتین ، مسدودکننده های کانال کلسیم ، کاربامازپین ، سیکلوسپورین ، سیزاپراید و... با آزول های خوراکی مانند کتوکونازول وایتراکونازول

کاهش متابولیسم تتوفیلین ، کاربامازپین ، سیزاپراید ، مسدودکننده های کانال کلسیم ، سیکلوسپورین ، تاکرولیموس ، سیرولیموس و... با ماکرولیدهای چون کلاریترومایسین واریترومایسین کاهش متابولیسم بنزودیازپین ها (اما نه لورازپام واکسازپام) ، تتوفیلین ، ضد افسردگی های سه حلقه ای ، کاربامازپین و... توسط سایمتدین

مهار متابولیسم و افزایش غلظت سرمی تتوفیلین با داروهای همچون سیپروفلوکساسین (امکان بروز تشنج) ، فلووکسامین و...

افزایش غلظت سرمی دیگوکسین با داروهای مثل آمیودارون ، کلاریترومایسین ، داروهای تخلیه کننده پتاسیم ، دیلتیازم ، وراپامیل و...

کاهش دفع لیتیوم با هیدروکلروتیازید و فوروزماید (افزایش دفع با تتوفیلین)

افزایش خطر هایپرکالمی در مصرف همزمان دیورتیک های نگهدارنده پتاسیم مانند اسپرونولاکتون وتریامترن با برخی داروهای دیگر از جمله مکمل های حاوی پتاسیم

کاهش اثر داروهای مثل ACEI/ARB ، فوروزماید ، هیدروکلروتیازید با NSAIDs ، همچنین کاهش اثر بتابلوکرها با داروهای ضد درد و ضد التهاب غیر استروئیدی به ویژه با ایندومتاسین

و.....

مصرف همزمان ماکرولیدها با داروهای مثل پیموزاید ، سیزاپراید ، ترفنادین و... منجر به افزایش غلظت پلاسمائی داروهای مذکور شده و احتمال وقوع QT prolongation و بروز آریتمی را پدید می آورد . موضوعی که دلیل جمع آوری ترفنادین از بازار داروئی و حذف سیزاپراید در بسیاری از مناطق گردیده است .

متابولیسم دارویی چون وارفارین می تواند توسط داروهای متعددی مهار شده و در نتیجه امکان وقوع خونریزی ناشی از افزایش اثر وارفارین پدید آید .

۴- دفع :

داروهائی که اسید یا باز ضعیف می باشند ، دفع آنها تحت تاثیر PH قرار می گیرند . اغلب داروها (به جز بیهوش کننده های استنشاقی) در ادرار یا صفرا دفع می شوند . تداخل در دفع دیگر داروها می تواند از ۳ طریق زیر رخ دهد :

تاثیر بر PH مایع توبولی کلیه ، تاثیر بر سیستم انتقال فعال (برخی داروهائی که ترشح توبولی آنها ، یک راه عمده دفع آنهاست ، در صورت مهار ترانسپورترهای مربوطه ، غلظت سرمی آنها افزایش می یابد) و تاثیر بر جریان خون کبدی

در RF ، پروستاگلندین ها نقش مهمی در نگهداری جریان خون و عملکرد کلیوی دارد ، بنابراین تجویز NSAIDs و کورتیکواستروئیدها با مهار سنتز پروستاگلندین هائی می تواند منجر به اختلال در دفع توبولار کلیوی گردد. این نکته در بیماران هایپر تانسو نیز اهمیت می یابد (NSAIDs) ، شایع ترین داروهائی هستند که در کنترل نامناسب فشار خون بیماران هایپر تانسو نقش دارند ، این داروها به جز برخورداری از اثر سوء در کنترل فشارخون بالا ، با اثر بسیاری از داروهای کاهنده فشارخون نیز تداخل اثر دارند)

به مثال های زیر توجه فرمائید :

-نقش PH ادراری :

سدیم بی کربنات یا پتاسیم سیترات ، بدلیل خاصیت قلیائی می توانند موجب افزایش دفع داروهای اسیدی همچون آسپیرین ، پنی سیلین و فنوباربتال گردند. از سوی دیگر آمونیوم کلراید و اسکوربیک اسید می توانند موجب افزایش دفع داروهای قلیائی مانند تری متوپریم (موجود در کوتریموکسازول) ، کینیدین ، مرفین و آمفتامین گردند .

-تغییر در انتقال فعال در توبول های کلیوی :

تیاژیدها با افزایش دفع سدیم اعمال اثر می نمایند ، از آنجا که افزایش دفع سدیم منجر به کاهش دفع لیتیوم کربنات می گردد ، سمیت ناشی از لیتیوم می تواند رخ دهد. مورد مشابه می تواند در مصرف همزمان کینیدین - دیگوکسین نیز رخ دهد .

-تغییر در جریان خون کبدی :

بیماری های کبدی و کاردیوواسکولار (به ویژه در سالمندان) می تواند دفع داروها را متاثر سازد ، برخی داروهائی که دفع کبدی بالائی دارند (مانند مورفین ، پروپرانولول و...) در نارسائی کبدی ، بدلیل کاهش حذف ، می توانند ایجاد مسمومیت داروئی نمایند .

تداخلات فارماکودینامیک :

تداخلات داروئی فارماکودینامیک می تواند منجر به کاهش یا افزایش اثرات بالینی عوامل داروئی گردد ، اگرچه سطح خونی این عوامل دچار تغییر نگردد. تداخلات داروئی فارماکودینامیک می تواند additive یا synergistic باشد، در تداخل نوع نخست ، دو دارو بر روی یک گیرنده یا یک فرایند تاثیر می گذارند (اضافه شدن اثر بنزودیازپین ها وباربیتوراتها در مصرف همزمان) ودر نوع دوم ، بر روی گیرنده ها یا فرایندهای متفاوت یا پیایی تاثیر می گذارند(مانندتداخل نیترات ها وسیلدنافیل) همچنین برخی تداخلات آنتاگونیستی شامل تجویز همزمان یک بتا آگونیست ویک بتا بلوکر (سالبوتامول وپروپرانولول) در یک بیمار آسمی ویا تجویز همزمان آتروپین (آنتی کولینرژیک) با یک داروی کولینرژیک مانند بتانکول ویا تجویز همزمان لوودوپا ، بروموکریپتین وکابرگولین(آگونیست های دوپامین) با آنتی سایکوتیک های کلاسیک(آنتاگونیست های دوپامین) از جمله ریسپریدون ، فنوتیازین هائی مثل تری فلوثوپرازلی ، پرفنازین و... می باشد .

ازجمله تداخلات فارماکودینامیک ، می توان به تداخل داروئی MAOI ها با داروهای آدرنرژیک ، TCA ، SSRI و... که می تواند منجر به بروز سندرم سروتونین گردد، اشاره نمود. همچنین سیزاپراید وکینیدین می توانند موجب بروز QT prolongation و منیزیوم سولفات و مسدودکننده های کانال کلسیم می توانند موجب افزایش خطر ساپرس تنفسی گردند. یکی از تداخلات شایع فارماکودینامیک ، تداخل سیلدنافیل با نیتراتها می باشد ، که نباید باهم استفاده گردند ، مگر آنکه امکان ایجاد فاصله ۲۴ ساعت ، بین مصرف آنها وجود داشته باشد (سیلدنافیل ، همچنین با برخی داروهای مهارکننده متابولیسم از جمله کلاریترومایسین واریترومایسین ،کتوکونازول و... تداخل فارماکوکینتیک دارد که در این موارد ، راهکار می تواند کاهش دوز سیلدنافیل باشد) .

سمیت ترکیبی :

مانند سمیت دو داروی نفروتوکسیک که می تواند منجر به آسیب کلیوی گردد ، هرچند دوزهای هر کدام به تنهایی برای ایجاد آسیب کلیوی کافی نباشد .از سوی دیگر برخی داروها ، سمیت داروهای دیگر برای یک عضو خاص را افزایش دهند ، هرچند داروی افزاینده سمیت ، خود سمیتی برای عضو مورد نظر نداشته باشد .

در پایان متذکر می‌گردد ، موارد فوق ، تنها به عنوان نمونه ذکر شده اند و جهت اطلاع از تمام موارد تداخلات داروئی می توان به مراجع معتبر ، رجوع نمود.