



اهمیت توجه به تداخل‌های دارویی

دکتر محمد شریف طالبیان پور^۱، دکتر حسین صادقی^۱

محمد شفیع طالبیان پور^۲، دکتر محسن صادقی^۳

۱. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج و گروه فارماکولوژی

۲. بیمارستان امام سجاد یاسوج ۳. اداره کل دامپزشکی استان کهگیلویه و بویراحمد

شده که ۵۷ درصد از این عوارض قابل پیشگیری بوده است و ۲/۳ درصد بیماران به علت عوارض جانبی داروها جان خود را از دست می‌دهند. ۱۶/۵ درصد از ۶/۵ درصد ذکر شده، به علت تداخل‌های دارویی بوده که در حالت کلی یک درصد از پذیرش‌های بیمارستان را شامل گردیده است (۲). به‌طور کلی، تداخل‌های دارویی را جزء عوارض جانبی داروها در نظر می‌گیرند. ارایه فهرست‌های بلند بالا از تداخل‌های دارویی سبب سندروم اضطراب (Anxiety syndrome) و فلج درمان (Therapeutic paralysis) در بیماران می‌شود (۳). بنابراین، بهتر است تنها تداخل‌های دارویی که تهدیدکننده حیات فرد می‌باشند، مد نظر قرار گیرند. از این‌رو، در این مقاله سعی شده تا مروری کلی بر تداخل‌های دارویی شایع و خطرناک داشته باشیم.

مصرف نامناسب و نابه‌جای داروها باعث افزایش عوارض جانبی می‌شود. عوارض جانبی داروها به‌عنوان چهارمین عامل مرگ‌ومیر در آمریکا ذکر شده است. برآوردهای مختلفی از میزان خطرات وارده در اثر عوارض جانبی داروها در مقالات وجود دارد. مطابق این برآوردها، در آمریکا ۱۰/۸ درصد از بیماران بستری در بیمارستان‌ها به علت بروز عوارض جانبی داروها در بیمارستان بستری می‌شوند. یک مطالعه جامع‌نگر نشان می‌دهد که در سال ۱۹۹۴ حدود ۱۰۶,۰۰۰ مورد مرگ‌ومیر به علت ADR در کشور آمریکا اتفاق افتاده است (۱، ۲). تداخل‌های دارویی یکی از عوامل مهم و موثر در بروز و تشدید عوارض جانبی داروها است. در مطالعه‌ای علت ۶/۵ درصد از مراجعه بیماران به بیمارستان به دلیل بروز عوارض جانبی داروها ذکر

■ تداخل‌های دارویی

تداخل‌های دارویی را از جنبه‌های مختلف از جمله احتمال وقوع و درجه اهمیت، شدت و زمان شروع تداخل تقسیم‌بندی می‌کنند.

□ تداخل‌های دارویی از لحاظ احتمال وقوع و درجه اهمیت

■ تداخل‌های دارویی ثابت شده (Stablshed)
این دسته از تداخل‌ها کاملاً اثبات شده هستند و امکان انتساب عارضه ناشی از تداخل به بیماری یا داروی دیگر وجود ندارد.

■ تداخل‌های دارویی محتمل (Probable)
تداخل‌هایی هستند که با احتمال بالا رخ می‌دهند ولی از لحاظ بالینی صد در صد اثبات شده نیستند و احتمال انتساب عارضه ناشی از تداخل، به بیماری یا داروی دیگر بعید به نظر می‌رسد.

■ تداخل‌های دارویی مشکوک (Suspected)
اطلاعات مناسبی در جهت بروز این تداخل‌ها وجود داشته ولی امکان انتساب عارضه به بیماری یا سایر داروها وجود دارد.

■ تداخل دارویی ممکن (Possible)
مطالعات تایید شده در مورد این تداخل‌ها کم بوده ولی احتمال بروز آن دور از ذهن نمی‌باشد.
■ تداخل دارویی غیرمحتمل (Unlikely)

ارتباط زمانی میان بروز عارضه ناشی از مصرف دارو به گونه‌ای است که تداخل غیرمحتمل (نه غیر ممکن) است و مطالعات تاییدکننده بسیار کم هستند.

□ تداخل‌های دارویی از لحاظ شدت (Severity)

■ تداخل‌های دارویی شدید (Severe)

این نوع تداخل‌ها، تهدیدکننده حیات بیمار هستند و می‌توانند موجب آسیب پایدار در بیمار گردند

بنابراین به مراقبت ویژه پزشکی نیاز دارند.

■ تداخل‌های دارویی متوسط (moderate)
احتمال آسیب به ارگان‌های بیمار نسبت به نوع قبلی پایین‌تر است و در مواردی احتمال بستری شدن بیمار وجود دارد. در این نوع تداخل بهتر است تغییر در رژیم درمانی بیمار اعمال شود.

■ تداخل‌های دارویی خفیف (mild or minor)
عمده این نوع تداخل‌های فاقد اهمیت بالینی می‌باشد و نیاز به استفاده از آنتی‌دوت یا درمان جایگزین نمی‌باشد.

□ تداخل‌های دارویی از لحاظ زمان بروز

■ سریع (Rapid)
این نوع تداخل و علائم مرتبط با آن در فاصله زمانی کمتر از بیست و چهار ساعت اتفاق می‌افتد.
■ تاخیری (Delayed)

این نوع تداخل در فاصله زمانی بعد از بیست و چهار ساعت اتفاق می‌افتد و این امکان وجود دارد که حتی هفته‌ها بعد از شروع درمان، علائم این نوع تداخل آشکار شود (۵).

در نهایت، تقسیم‌بندی تداخل‌های دارویی که از لحاظ بالینی کاربردی‌تر می‌باشد، بر مبنای شرایط In vivo و In vitro می‌باشد.

■ تداخل‌های دارویی In vitro

این نوع تداخل‌های به دو دسته فیزیکی و شیمیایی تقسیم‌بندی می‌شوند. تداخل‌های فیزیکی عمدتاً به علت رسوب داروها در تجویز همزمان ایجاد می‌شوند و مهمترین مثال‌های آن عبارتند از:
۱- اضافه شدن سفتریاکسون به محلول‌های حاوی کلسیم مانند رینگر

۲- رسوب فنی توپین در سرم دکستروز ۵ درصد

۳- آمفوتریسین B در نرمال سالین.

تداخل‌های شیمیایی به دلیل بروز واکنش‌های شیمیایی بین دو ترکیب دارویی است که یکی از عوامل مهم در بروز این نوع تداخل تغییر pH است. به عنوان مثال، می‌توان تشکیل کمپلکس ناشی از اضافه شدن دوپامین (داروی اسیدی) به بی‌کربنات (داروی بازی) و همچنین آمینوگلیکوزیدها به پنی‌سیلین‌ها را اشاره کرد (۴، ۵).

■ تداخل‌های دارویی *In vivo*

این نوع تداخل‌ها از لحاظ فارماکولوژیک به دو دسته فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک تقسیم‌بندی می‌شوند. تداخل‌های فارماکودینامیک مرتبط با مکانیسم اثر داروها یا پیامدی از اثرات فارماکولوژیک آن‌ها است.

بدین معنی که تداخل ناشی از اثر داروها بر گیرنده یکسان (مانند کاهش اثر درمانی سالیتامول در تجویز همزمان با پروپرنولول در افراد مبتلا به آسم) یا تاثیر بر گیرنده‌های مختلف (مانند خطر تضعیف عملکرد قلب در تجویز همزمان بتابلوکرها و مهارکننده‌های کانال کلسیم) می‌باشد. البته گاهی مواقع تداخل‌های فارماکودینامیک می‌تواند به دلیل تشدید عارضه مشترک داروها (افزایش خطر میوپاتی و رابدومیولیز در تجویز همزمان استاتین‌ها و فیبرات‌ها، سمیت کلیوی ناشی از تجویز همزمان آمینوگلیکوزیدها با وانکومايسين، هیپرکالمی ناشی از مصرف همزمان ACE inhibitors و K sparing diuretics) یا تغییرات شرایط فیزیولوژیک بدن توسط یکی از داروها است که

شرایط را برای بروز عارضه داروی دیگر مساعد می‌کند (افزایش خطر آریتمی ناشی از دیگوکسین در تجویز همزمان با فورسماید به دلیل هیپوکالمی). بعضی از تداخل‌های فارماکودینامیک مانند تب لکوسیتوز و افزایش آنزیم‌های کبدی پس از تجویز همزمان هالوپریدول و لیتیم نیز مکانیسم ناشناخته دارند (۴، ۵).

تداخل‌های دارویی فارماکوکینتیک شامل تداخل‌هایی هستند که به علت تغییر در فرآیندهای مختلف اثرگذار بر غلظت دارو مانند جذب، توزیع متابولیسم و دفع اتفاق می‌افتد (۶).

۱- جذب Absorption

تداخل‌های ناشی از جذب دارو از طریق روده یا معده به یکی از حالت‌های زیر ممکن است وجود داشته باشد.

■ **تاثیر دو دارو بر جذب همدیگر (کاهش جذب سیپروفلوکساسین و لووتیرکسین همزمان با تجویز سوکرالفات)**

■ **تاثیر غذا بر جذب دارو (کاهش جذب اومپرازول آلندرونات، تتراسیکلین پس از مصرف غذا).** مصرف اومپرازول نیم ساعت قبل از صبحانه توصیه می‌شود زیرا اولاً، فراهمی زیستی آن‌ها با معده خالی افزایش می‌یابد و ثانیاً، ورود آن به سلول‌های جداری معده با ترشح اسید ناشی از صبحانه که برای فعالیت دارو لازم است همزمان می‌شود. بعضی از داروها مانند گریزئوفلوین، نیتروفورانتوین و فنی‌توپین جذبشان با غذا زیاد می‌شود.

■ **تاثیر یون‌ها بر جذب دارو (تشکیل کمپلکس غیرقابل جذب تتراسیکلین یا سیپروفلوکساسین با کاتیون‌های موجود در داروها و غذاها)**

■ **تأثیر P - گلیکوپروتئین (PGP):** P - گلیکوپروتئین به عنوان پمپ اخراج کننده دارو در سلول های روده ای، کبدی و کلیوی وجود دارد و سبب اخراج دارو از این سلول ها می گردد که تحریک یا مهار این پمپ توسط برخی داروها سبب افزایش یا کاهش غلظت داروی دوم می گردد. کاهش جذب دیگوکسین به دلیل افزایش فعالیت PGP روده ای پس از تجویز ریفامپین و افزایش غلظت دیگوکسین به میزان ۶۰ تا ۹۰ درصد به دلیل مهار PGP توسط وراپامیل در تجویز همزمان مثال هایی از تحریک یا مهار این پمپ ها در سلول های روده می باشند که می تواند سبب کاهش اثر یا افزایش سمیت با داروی خطرناکی مانند دیگوکسین شود.

■ **تأثیر pH بر جذب داروها:** از آن جا که داروی ضدقارچی مانند کتوکانازول برای جذب نیاز به محیط اسیدی معده دارد، در صورت تجویز همزمان با داروهای کاهش دهنده اسیدیتة معده مانند آلومینیوم - منیزیم هیدروکساید یا رانییتیدین به شدت جذب کتوکانازول کاهش یافته و عملاً غلظت دارو در خون به سطح درمانی مطلوبی نمی رسد.

■ **تأثیر حرکات روده بر جذب داروها:** افزایش یا کاهش حرکات روده می تواند به مقدار بیشتر به سرعت جذب و به مقدار کمتر بر مقدار تام جذب داروی دوم اثرگذار باشد. پیک غلظتی استامینوفن در خون به علت افزایش حرکات دستگاه گوارش توسط متوکلوپرامید به عنوان یک داروی پروکینتیک (افزایش دهنده حرکات دستگاه گوارش)، یک ساعت بعد از تجویز حاصل می شود ولی در صورت تجویز همزمان با داروی پروپانتیلین به عنوان یک دارو با خصلت آنتی کولینرژیک، سه

ساعت بعد از تجویز حاصل می شود که علت این مسأله کاهش حرکات دستگاه گوارش و تاخیر در رسیدن استامینوفن به مکان اصلی جذب آن یعنی روده می باشد. کاهش سطح سرمی دیگوکسین پس از تجویز متوکلوپرامید مثالی از اثر داروی متوکلوپرامید بر مقدار جذب می باشد که علت آن افزایش حرکات روده توسط متوکلوپرامید و فراهم بودن فرصت کمتر برای جذب دیگوکسین در روده می باشد. بنابراین، می توان نتیجه گرفت که داروی پروکینتیکی مانند متوکلوپرامید می تواند در تجویز همزمان با داروی دوم بسته به نوع دارو هم بر سرعت جذب و هم بر مقدار جذب موثر باشد (۷، ۶، ۴).

۲ - توزیع (Distribution)

تداخل های ناشی از توزیع و پخش شدن دارو در بافت های بدن به یکی از حالت های زیر ممکن است وجود داشته باشد:

■ **تغییر در جریان خون کبدی:** افزایش یا کاهش جریان خون کبدی برای داروهایی مانند لیدوکائین که کلیرانس کبدی آن ها اهمیت بالایی دارد، می تواند منجر به افزایش یا کاهش اثر شود. به عنوان مثال داروهایی مانند وراپامیل یا پروپرانولول به علت کاهش جریان خون کبد می توانند سبب افزایش سمیت لیدوکائین، آریتمی و حتی تشنج در بیمار گردد.

■ **تغییر در میزان اتصال دارو به پروتئین های پلاسما:** این نوع تداخل ها برای داروهایی که دارای سه خصلت پروتئین بایندینگ بالای نود درصد حجم توزیع کم و پنجره درمانی کوچک (مانند وارفارین) هستند، مطرح می باشد. اگرچه از لحاظ نظری این نوع تداخل می تواند خطرناک باشد ولی

می‌باشد، بسته به دوز و نیمه عمر داروی القاکننده آنزیم‌ها، در عرض چند روز تا چند هفته سبب ایجاد تداخل می‌شوند و پس از قطع داروی القاکننده آنزیم‌ها برای زمان مشابهی این نوع تداخل‌ها باقی می‌مانند. داروهای القاکننده با نیمه عمر کوتاه‌تر مثل ریفامپین سریعتر از داروهای طولانی اثر مانند فنی‌توئین یا فنوباربیتال آنزیم را القا می‌کنند، زیرا سریعتر به حالت با غلظت ثابت می‌رسند. افزایش متابولیسم تفوفیلین و کینیدین توسط فنوباربیتال، فنی‌توئین، ریفامپین و کاربامازپین مثال‌هایی از افزایش متابولیسم داروها هستند. نکته قابل تامل در این راستا این است که در بسیاری از موارد انتخاب دارو براساس میزان تداخل‌های حاصل از دارو می‌باشد. مثلاً داروهای مهارکننده پمپ پروتون ($K/H/ATP\ ase$) دارای efficacy یکسانی هستند و همگی بالای نود درصد اسید معده را مهار می‌کنند و تفاوت اصلی آن‌ها در مهار آنزیم‌های سیتوکروم‌های P450 و تداخل‌های حاصل از این مهار است. مثلاً در صورت نیاز به مصرف مهارکننده‌های پمپ پروتون، در کسانی که ناگزیر هستند به علت تعویض دریچه قلب، وارفارین مصرف نمایند پنتوپرازول انتخابی است. همچنین در کسانی که دیازپام مصرف می‌کنند، بهتر است اومپرازول و لانسوپرازول (مهارکننده‌های سیتوکروم P450 متابولیزه‌کننده دیازپام) انتخاب نشوند و از داروهای دیگری مانند پنتوپرازول استفاده شود (۹-۱۱).

۴ - دفع (Excretion)

سه پروسه دخیل در دفع داروها شامل فیلتراسیون ترشح و بازجذب می‌باشند.

■ فیلتراسیون (Filtration)

در عمل به علت درگیری ارگان‌های دخیل در دفع مانند کلیه، تعادل بین جزء آزاد و متصل شده به پروتئین‌های پلاسما سریعاً به حالت اول برمی‌گردد. بنابراین به طور مقطعی می‌تواند خطرناک باشد. افزایش سمیت ناشی از وارفارین پس از تجویز نالیدیکسیک اسید برای مدت زمانی کوتاه نمونه‌ای از این نوع تداخل‌ها است. در مجموع، باید احتیاط لازم را به عمل آورد ولی به طور کامل بین آنچه در عمل دیده می‌شود، با آنچه که در تئوری بیان می‌شود، تفاوت فاحشی وجود دارد (۵).

۳ - متابولیسم (Metabolism)

شایع‌ترین تداخل‌های دارویی به علت تغییر در متابولیسم داروها می‌باشد. این نوع تداخل‌ها دو حالت دارند. الف: مهار آنزیمی، ب: القای آنزیمی (۸). ■ **تداخل‌های ناشی از مهار آنزیم‌های متابولیزه‌کننده** بعضی داروها مانند سایمتیدین، کتوکنازول و اریترومایسن، مهارکننده‌های قوی آنزیم‌های کبدی هستند. کاهش متابولیسم مسددهای بتا کورتون‌ها و وارفارین توسط داروهای مهارکننده آنزیم‌های سیتوکروم P450 مثال‌هایی از این نوع تداخل هستند. این نوع تداخل‌ها به دلیل آن که مهار آنزیم به طور مستقیم و بدون واسطه انجام می‌گردد، بعد از تجویز داروی مهارکننده متابولیسم سریع شروع می‌شود و بعد از قطع دارو سریع هم پایان می‌پذیرد.

■ **تداخل‌های ناشی از القای آنزیم‌های متابولیزه‌کننده**

داروهای کلاسیک القای آنزیمی شامل فنوباربیتال فنی‌توئین و ریفامپین هستند. در این نوع تداخل‌ها چون معمولاً نیاز به بیان ژن و ساخت آنزیم جدید

■ باز جذب (Reabsorption)

داروهای اسیدی و بازی قوی چون در محیط ادرار کاملاً یونیزه هستند، تحت تاثیر pH ادرار قرار نمی گیرند. تداخل‌های حاصل از داروهای اسیدی و بازی ضعیف نیز به علت غیر فعال شدن داروهای اسیدی و بازی ضعیف توسط متابولیسم کبدی اهمیت بالینی زیادی ندارند. از تداخل‌های داروهای اسیدی و بازی ضعیف در مسمومیت‌ها استفاده مفید می‌شود. افزایش سرعت دفع سالیسیلات‌ها (داروی اسیدی) با استفاده از بی کربنات سدیم (داروی بازی) و افزایش دفع داروهای بازی مانند مسمومیت با پروکابین امید توسط آمونیوم کلراید (به عنوان داروی اسیدی) مثالی از این قبیل است (۱۲).

کاهش فیلتراسیون آمفوتریسین B و افزایش سمیت آن به دلیل اختلال در کار کلیه توسط آمینوگلیکوزیدها مثالی در این مورد است.

■ ترشح (Secretion)

رقابتی که بین دو دارو (هر دو اسیدی یا هر دو بازی) برای ترشح از کلیه وجود دارد ممکن است سمیت و مهار دفع داروی دوم را افزایش دهد. در بیماران دریافت کننده دوز بالای متوترکسات به عنوان یک داروی اسیدی به همراه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (اسیدی) سمیت شدید با متوترکسات بروز می‌کند. در ترشح داروهای بازی نیز تداخل‌های مشابهی وجود دارد. به عنوان مثال، سایمتیدین کلیرانس کلیوی پروکابین امید را با این مکانیسم مهار می‌کند. به طور مشابهی، دفع دیگوکسین توسط کینیدین و آمیودارون مهار می‌شود.

منابع

1. Riedl MA. Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Physician 2003; 68: 1781-1790.
2. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. J Am Med Assoc 1998; 279: 1200-1205.
3. Griffin JP. D'Arcy PF. A manual of adverse drug interactions. fifth edition. Elsevier Science & Technology; 1997: 9-11.
4. Facts and Comparisons. Drug Interaction Facts and Comparisons. Sixty-First edition Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. Kedderis GL. Pharmacokinetics of drug interactions. Adv Pharmacol 1997; 43: 189-203.
6. Fleisher D. Li C. Zhou Y. Pao LH. Karim A. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration. Clin Pharmacokin 1999; 36 (3): 233-254.
7. Yu DK. The contribution of P-glycoprotein to pharmacokinetic drug-drug interactions. J Clin Pharmacol 1999; 39 (12): 1203-1211.
8. Lin JH. Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. Clin Pharmacokin 1998; 35 (5): 361-390.
9. Klinkenberg-Knol EC. Festen HP. Jansen JB. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. Ann Intern Med 1994; 121 (3): 161-167.
10. Dickson EJ. Stuart RC. Genetics of response to proton pump inhibitor therapy: clinical implications. Am J Pharmacogenom 2003; 3 (5): 303-315.
11. Chong E. and Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. Pharmacotherapy 2003; 23 (4): 460-471.
12. Bonate PL. Reith K. Weir S. Drug interactions at the renal level. Implications for drug development. Clin Pharmacokin 1998; 34 (5): 375-404.