

تفريغ فيديوهات

تداخلات الأدوية

Drug - drug interactions

تداخلات الأدوية – Drug -drug interactions

الدكتور طارق المقطري

DONE BY:

Atmjad Atl sabri + firas Atlazazi



Supervised by:
Pharmacist pen

<https://pharmacistpen.com>

<https://www.youtube.com/@pharmacistpen>

<https://t.me/pharmacistpen1>

<https://www.facebook.com/PharmacistPen>

Example of Metabolism interactions

١. Phenytoin + Oral contraceptive

نفترض انه امرأة ماشية على دواء صرع اسمه phenytoin معناها غالبا عندها صرع من نوع tonic clonic تزوجت هذه المرأة واحنا نصحنها انها ما تحمل لسببين

- **الأول** انها اذا حملت وحت لها نوبة صرعية يسقط الطفل
- **الثاني** حتقل لك اعطوني ادوية ضد الصرع حنقلها اغلب الادوية للأسف مشووه للأجنة حتى أمن الادوية زي ال lamotrigine فيه خطورة بسيطة

عشان ما تحمل مثل ما تكلمنا سابقا ← **موانع الحمل الفموية ما تنفع** لان ال phenytoin ينشط انزيمات الكبد ولما ينشطها ← الاستروجين وموانع الحمل الفموية تتكسر سريع ولما تتكسر ← تقل فعاليتها لمنع الحمل ← وبالتالي ستحمل ووقعنا في المشكلة للسببين الي ذكرناها

والحل تستخدم منع حمل لكن غير دوائية **non hormonal contraceptive**

٢. Omeprazole + Clopidogrel

- ممكن في واحد يكون ماشي على ال Clopidogrel مدى الحياة وهو دواء مضاد لتجمع الصفائح الدموية (P2Y12 blocker) فيحمي من الجلطة
- ولو هذا المريض اجت له قرحة او حموضة الطبيب سيكتب له omeprazole

(وفي سيناريو ثاني ان الطبيب اول ما يكتب دواء ضد الجلطة يكتب جنبه omeprazole علا طول لأنه من الطبيعي عندما تأخذ ال Clopidogrel لفترة طويلة تزيد قابلية النزوف المعدية لأنك تأكل شيء قاسي وهذا الشيء ممكن يخدش جدار المعدة ويحصل نزيف طويل الأمد لأنك اخذت دواء مميح للدم اسمه Clopidogrel ← لذلك الطبيب يكتب ال omeprazole كوقاية لأنه يقلل افراز حمض ال HCl فلا يحدث هجوم على منطقة الجرح ولا تحصل قرحة شديدة)

طيب الكلام هذا يبداوا منطقي بس هذا الكلام غير سليم لان ال omeprazole يثبط انزيمات الكبد وال Clopidogrel هو عبارة عن prodrug فعشان يشتغل ضروري يتحول بإنزيمات الكبد الى الشكل الفعال ← فلما تجيب omeprazole ← ال omeprazole حيثبط هذه الانزيمات ← وبالتالي ال Clopidogrel لن يتحول الى الشكل الفعال ولن يشتغل وهنا سيكون المريض معرض للجلطات

إذا التداخل هنا ان ال omeprazole يقلل فعالية ال Clopidogrel

طبعاً اغلب عائلة ال PPI تعمل هذا التداخل لكن ال **pantoprazole** ← لم يثبت عليه انه يعمل هذه المشكلة ولم يثبت عليها انها تثبط انزيمات الكبد فما حياثر على ال **Clopidogrel** فالطبيب لازم يكتب ال **pantoprazole** للوقاية من القرحة.

عايزك تركز في هذا التداخل بالذات لان احنا متعودين ان أي دواء يثبط انزيمات الكبد الدواء الثاني يزيد تركيزه وتزداد سميته لكن **هنا بالعكس** ال **omeprazole** لما تثبط انزيمات الكبد ما تحول ال **prodrug** الى الشكل الفعال فقلت فعاليته

٣. Ketoconazole + Terfenadine

- هنا مرأة تأخذ دواء الفطريات " **Ketoconazole** " مع دواء الحساسية **Terfenadine** ال ketoconazole حيثبط انزيمات الكبد بالتالي ← ال **Terfenadine** زاد تركيزه في الدم وعمل تباطء في القلب ← أدى الى ظهور حالة مرضية اسمها **Torsade De Point** في النهاية سحب هذا الدواء من الأسواق واستبدل ب **fexofenadine**

٤. Fluconazole + Atorvastatin

هذا المثال اخذناه للحالة اللي كان عمره ٧٦ سنة كان يأخذ الدوائيين مع بعض ال **fluconazole** تثبط انزيمات الكبد ← وانت قدك حافظ ان ال **fluconazole** و ال **ketoconazole** مشاكلهم كثيرة يثبطوا انزيمات الكبد بقوة وخاصة الانزيم الأشهر في تكسير الادوية اللي اسمه **3A4**

↓

وهنا ال **Atorvastatin** سيتراكم ← ولما يتراكم حيعمل ← **rhabdomyolysis** " تحلل للعضلة الهيكلية" و التحلل يؤدي الى ← تكون المايجلوبين في الدم ← وينتقل الى الكلية ← ويسد الانابيب الكلوية ← ويعمل فشل كلوي حاد.

نأخذ نبذة عن الانزيمات

انزيم CYP 3A4

- انزيم ال **CYP 3A4** يعتبر اشهر انزيم يكسر الادوية ويكسر ما يقارب **نصف** الادوية.

❖ اغلب الادوية التي يكسرها هي:



- **CCB** → (Amlodipine – Nifedipine Verapamil – diltiazem)

- **Statin**→ (Atorvastatin – rosuvastatin

✓ هذه الادوية تثبط انزيم ال HMG co A reductase الذي كان يصنع الكوليسترول فلما يتثبط ماعد يتصنع وتنخفض نسبة الكوليسترول في الدم
 ✓ تعتبر من أكثر الادوية مبيعا في العالم وهي افضل ادوية ارتفاع الكوليسترول في الدم (الكوليسترول وليس الشحوم الثلاثية لان هذه لها ادوية افضل اللي هي عائلة ال **fibrate**)

- Second generation antihistamine
- **BZs**→ (Benzodiazepine – diazepam)

- **Cyclosporine**

يعتبر من أشهر ادوية مثبطات المناعة في امراض المناعة الذاتية زي روماتيزم القلب والمفاصل – الصدفية الذئبة الحمامية أيضا تستخدم بعد زراعة الأعضاء

- **HIV protease inhibitors**

ادوية شهيرة في علاج الايدز تثبط ال protease حق الفيروس مش ال protease حق البشر فيتثبط ال protease الي بالفيروس والذي يساعد في حياة الفيروس

هذه الادوية مش لحاله تتكسر بهذا الانزيم انما هي امثلة و ذكرتها لأنها خطيرة لأنها طالما تتكسر بهذا الانزيم ← اذا الانزيم ما اشتغل تزيد فعاليتها وتعمل سمية قاتلة وتعمل مشاكل على سبيل المثال ↓

الدواء	خطورته اذا لم يتكسر بالإنزيم
statin	قلنا لما تزيد عن حدها تعمل rhabdomyolysis
CCB	طالما عملها تبطئ نبضات القلب تراكمها حيسبب إيقاف للقلب cardiac arrest
antihistamine	قبل شوية لاحظت انه يؤدي الى لخبطة في القلب عند تراكمه سميهاها torsade de point
Benzodiazepine	انا قلت هي امنه لكن على الأقل لو زادت عن حدها حتعمل نوم شديد وطوال اليوم
Cyclosporine	لو زاد حيثبط المناعة تماما وهنا كارثة ويصاب بعدين ببكتيريا وفيروسات وراح فيها
والكثير من الادوية سحبت من الأسواق مثل (CCB) Terfenadine – Astimezole – mebifradile	

سؤال ← من هي الادوية المشهورة التي تنشط انزيم الكبد 3A4؟

Antiepileptic drug → (Carbamazepine – Phenytoin – Phenobarbitone)

سؤال ← من هي الادوية المشهورة التي تثبط انزيم الكبد 3A4 ؟

1. Antibiotic

(erythromycin – clarithromycin (the most two drug) – Chloramphenicol – Ciprofloxacin)

لاحظ ماكتبنا ال **azithromycin** لأنه ما يعمل تثبيط لإنزيمات الكبد

2. Antifungal

(Ketoconazole – fluconazole (the most two drug) –itraconazole)

3. Grapefruit

فاكهة مشهورة وموجودة في بلاد الشام والعراق يبدوا زي البرتقال لكن طعمه مختلف

ملحوظة: لو شفت دواء يعمل تداخلات زي ال **erythromycin** مثلا بس شفت الدواء اللي جنبه مثلا **paracetamol** او **vitamin C** هنا عادي لأنه حتى لو حصل تداخل وزاد مفعول الفيتامين سي ما في مشكلة او حتى ال **paracetamol** لو زاد نسبة بسيطة ما في مشكلة لكن انتبه لو الدواء الثاني خطير زي ال **digoxin** و **warfarin** هنا نخاف اكثر

فهنا عايزك تنتبه أكثر من الدواء اللي حيتأثر هل هو دواء قاتل وخطير ام دواء خفيف وامن

❖ من الأسرع الادوية التي تنشط انزيمات الكبد ام الادوية التي تثبط انزيمات الكبد؟

كما شرحنا من قبل عادة الادوية التي تثبط الانزيمات هي الأسرع وتبدأ من اول يوم لكن الادوية التي تنشط الانزيمات تحتاج أسبوعين الي ثلاثة ليصل الي مستوى كبير

▪ كذلك الادوية التي تنشط الانزيمات هي الأخطر لسببين ذكرناها سابقا

✚ نفترض ان في واحد جاء الصيدلية ومعه دوانيين كتبهم له الدكتور وهم ال **verapamil – Clarithromycin**

▪ ال **verapamil** ممكن يستخدم للضغط او الجلطة او MI

▪ ال **Clarithromycin** مضاد حيوي يعالج الكثير من البكتيريا

اين الخطر في استخدام الدوانيين؟؟؟

الخطر عندما تشوف واحد ماشي بالدوائيين هو ان الدوائيين يتكسروا بنفس الاتزيم "3A4" وانت عارف ان ال Clarithromycin مثبط لانزيمات الكبد فال verapamil مايتكسر و بالتالي حيزيد تركيزه وهو أصلا بيطي ضربات القلب فلو زاد تركيزه يتوقف القلب ويسبب cardiac arrest

هل معقول ان واحد اخذ الدوائيين أسبوع أسبوعين وما حصل له شيء؟

نعم معقول بس ممكن يكون مثلا عنده مشاكل قلبية سابقة وياخذ الدوائيين وتحصل له مشكلة

نفترض إنك شفت مريض يستخدم دواء ال atorvastatin مع Phenobarbital ايش المشكلة؟

ادوية الصرع قلنا تزيد تنشيط انزيمات الكبد "3A4" لكن بعد أسبوعين ثلاثة فيعد هذه المدة وبتزداد الانزيمات وبتكسر ال atorvastatin ولما يتكسر يقل مفعولة وما يببط الكوليسترول فترفع الدهون ولو استمر اشهر على هذا الكلام ممكن يحصل تصلب شرياني وجلطات قد تكون قاتلة فانتبه لان هذه الادوية تستخدم مدى الحياة فعلى المدى الطويل حتظهر المشاكل.

لو شفت حد خرج بدواء اسمه diltiazem مع دواء اسمه carbamazepine



- ال diltiazem يعتبر CCB ويشغل على القلب اكثر
- ال carbamazepine مشهور بعلاج الصرع tonic clonic and partial epilepsy

ال carbamazepine منشط لانزيمات الكبد وبتكسر ال diltiazem ويفقد فعاليته وبالتالي لن يشتغل في تبطنه القلب ويحصل تسارع في النبضات ومشاكل قلبية.

بالمناسبة أكثر دواء للصرع ما يعمل تداخلات دوائية هو Levetiracetam وأيضا ال lamotrigine

واحد يشرب عصير grapefruit يأخذ هذا المشروب وهو يستعمل atorvastatin هل في مشكلة؟

نعم في مشكلة ال grapefruit ذكرناه سابقا انه يببط انزيمات الكبد برغم انه عصير طبيعي فلما يببط انزيمات الكبد 3A4 يزيد تركيز ال atorvastatin ويحصل rhabdomyolysis

نفرض ان واحد يشرب العصير في الصباح ويتناول الدواء في المساء هل في مشكلة؟

إذا كان التداخل على مستوى الكبد فموضوع الفصل في الوقت ماعد ينفع فحتحصل المشكلة

موضوع الفصل ينفع اذا كان التداخل على مستوى ال GIT لو واحد يقلل امتصاص الدواء الثاني وبتنفس بينهم واحد الصباح وواحد بالعصر اما لو التداخل بالكبد أصلا الانزيمات مع الاستمرار في الشرب بتكون مثبطة يعني اليوم شربت وبكره شربت وبعده شربت انزيمات الكبد تتبسط وتصبح مثبطة اغلب الوقت فماعد يجي بعد شهر مثلا الا وقد الانزيمات مثبطة فسواء اخذت الدواء في الليل او في النهار حيبي وقد الانزيمات مثبطة

إذا موضوع الفصل ينفع إذا كانت المشكلة في ال GIT وما ينفع إذا كانت المشكلة في الاستقلاب (الكبد)