



# دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتری داروسازی

موضوع:

بررسی تداخلات دارویی در بیماران سرپایی مراجعه کننده به داروخانه

شماره ۴ بنیاد شهید

012524

اساتید راهنما

جناب آقای دکتر محمد عبدالهی

جناب آقای دکتر عباس کبریائی زاده

نگارش:

سید ابوالقاسم هر دورود هاشمی

۳۵۷۲۱

شماره پایان نامه: ۴۱۵۸

سال تحصیلی: ۷۹-۸۰

## فهرست

صفحه

## فصل اول

- ۱- کلیات تداخلات دارویی ..... ۱
- ۱-۱- تعریف ..... ۱
- ۲-۱- تاریخچه تداخلات دارویی ..... ۲
- ۳-۱- طبقه بندی تداخلات دارویی ..... ۲
- ۱-۳-۱- بر حسب نوع اثر ..... ۲
- ۱-۳-۱-۱- تداخلات مفید ..... ۲
- ۱-۳-۱-۲- تداخلات مضر ..... ۲
- ۲-۳-۱- بر حسب مکان تداخل ..... ۲
- ۱-۳-۱-۱- خارجی ..... ۲
- ۱-۳-۱-۲- داخلی ..... ۳
- ۳-۳-۱- بر حسب شدت ..... ۳
- ۱-۳-۳-۱- تداخلات شدید (*Major*) ..... ۳
- ۲-۳-۳-۱- تداخلات متوسط (*Moderate*) ..... ۳
- ۳-۳-۳-۱- تداخلات ضعیف (*Mainor*) ..... ۳
- ۴-۱- عوامل ایجاد کننده تداخلات دارویی ..... ۳
- ۱-۴-۱- اثرات فارماکولوژیکی متعدد داروها ..... ۳
- ۲-۴-۱- تعدد تجویز کنندگان ..... ۴
- ۳-۴-۱- استفاده از داروهای بدون نسخه (*OTC*) توسط بیمار ..... ۴
- ۴-۴-۱- عدم رعایت صحیح مصرف دارو توسط بیمار ..... ۴

۲۵۷۲۱

## فهرست

صفحه

فصل اول

- ۴-۴-۵- سوء استفاده دارویی..... ۴
- ۵-۱- عوامل مؤثر بر بروز تداخلات دارویی..... ۵
- ۵-۱-۱- عوامل مربوط به دارو..... ۵
- ۵-۱-۱-۱- مصرف چند دارو..... ۵
- ۵-۱-۱-۲- ترتیب تجویز دارو..... ۵
- ۵-۱-۱-۳- طول درمان..... ۵
- ۵-۱-۱-۴- مقدار کافی دارو..... ۶
- ۵-۱-۱-۵- شکل دارو..... ۶
- ۵-۲- عوامل مربوط به بیمار..... ۶
- ۵-۲-۱- سن..... ۶
- ۵-۲-۲- عوامل ژنتیکی..... ۶
- ۵-۲-۳- حالات مرض..... ۷
- ۵-۲-۴- کار کلیوی..... ۷
- ۵-۲-۵- کار کبد..... ۷
- ۵-۲-۶- تنوعات فردی..... ۷
- ۶-۱- اهمیت کلینیکی تداخلات دارویی..... ۸
- ۷-۱- مکانیسم‌های تداخلات دارویی..... ۸
- ۷-۱-۱- تداخل داروها بر مبنای فارماکودینامیک..... ۹
- ۷-۱-۱-۱- جذب..... ۹

## فهرست

### صفحه

### فصل اول

- ۱۱ ..... ۱-۷-۱-۲- توزیع
- ۱۲ ..... ۱-۷-۱-۳- متابولیسم
- ۱۴ ..... ۱-۷-۱-۴- دفع
- ۱۵ ..... ۱-۷-۲- تداخل داروها بر مبنای فارماکودینامیک
- ۱۵ ..... ۱-۷-۲-۱- سینرژیسیم
- ۱۵ ..... ۱-۷-۲-۲- آنتاگونیسم
- ۱۶ ..... ۱-۷-۲-۳- سیستم‌های انتقال سلولی
- ۱۶ ..... ۱-۷-۲-۴- اثرات غیر مستقیم که با واسطه گیرنده اعمال می‌شود
- ۱۶ ..... ۱-۷-۲-۵- اختلال تعادل مایعات و الکترولیت‌ها
- ۱۷ ..... ۱-۷-۲-۶- مسمومیت ترکیبی یا سمیت توأم
- ۱۷ ..... ۱-۷-۲-۷- تغییر حساسیت گیرنده‌ها
- ۱۷ ..... ۱-۸-۱- چگونگی برخورد با تداخل‌های دارویی
- ۱۷ ..... ۱-۸-۱- پزشکی
- ۱۷ ..... ۱-۸-۲- دارو ساز
- ۱۸ ..... ۱-۸-۳- پرستار

### فصل دوم روش مطالعه، نتایج، بحث و نتیجه گیری

- ۲۰ ..... ۱-۲- روش مطالعه
- ۲۰ ..... ۲-۲- روش نمونه‌گیری
- ۲۰ ..... ۳-۲- تعیین حجم نمونه

## فهرست

صفحه

فصل دوم

- ۲۱ ..... ۲-۳-۱- روش جمع آوری نمونه
- ۲۱ ..... ۲-۴- روش بررسی تداخلات
- ۲۲ ..... ۲-۵- روش تجزیه و تحلیل آماری
- ۲۲ ..... ۲-۶- موارد مورد بررسی
- ۲۲ ..... ۲-۷- نتایج
- ۲۴ ..... ۲-۸- بحث و نتیجه گیری
- ۲۷ ..... ۲-۹- دارو درمانی الکوی مصرف دارو
- ۴۹ ..... ۲-۱۰- منابع

# فصل اول

## کلیات تداخلات دارویی

## ۱-۱- تعریف

تداخل دارویی به حالتی گفته می‌شود که یک دارو موجب تغییر اثر داروی دیگر می‌شود. این تغییر می‌تواند کاهش یا افزایش اثر یک یا هر دارو را شامل شود.

اصطلاح *Adverse Drug Reaction* یا بطور ساده *Drug Interaction* عارضه تداخل دو یا چند دارو را در تغییر اثر درمانی این داروها و یا سمیت آنها نشان می‌دهد (۷). تداخلات فارماکولوژیکی، تداخلاتی هستند که هنگام مصرف همزمان در دو یا چند دارو در یک ارگانیسم به وقوع می‌پیوندند. (۱۵)

## ۱-۲- تاریخچه تداخلات دارویی

بیش از ۱۰۰ سال است که از شناسایی تداخلات دارویی می‌گذرد، لیکن انتشار گزارشاتی مبنی بر وقوع تداخلات دارویی از دهه ۱۹۴۰ آغاز شده است. اولین گزارش مربوط به کاهش دفع توپولار و افزایش غلظت پلاسمایی سالیسیلات‌ها توسط پارآمینوبنزوتیک اسید می‌باشد. در طول دو دهه بعد گزارش‌های بسیاری از نتایج مطلوب و نامطلوب ناشی از مصرف چند دارو در نشریات علمی منتشر گردیده به دنبال این مسئله و وجود تداخلات مفید و مضر، تفکیک این دو دسته تداخل، ضروری به نظر می‌رسید. سپس در دهه ۱۹۶۰ انتشار گزارشات کلینیکی مهمی ناشی از تداخلات دارویی آغاز شد. در این مقالات سعی بر این بود که تداخلات دارویی به عنوان یک مسئله مهم کلینیکی مطرح شوند و روش‌هایی برای رفع مشکل آنها طراحی شود. طی چند سال بعد کوشش‌هایی جهت کمک به داروسازان برای حل مشکلات دارویی به عمل آمد. تلاش‌هایی انجام گرفت تا داروسازان بتوانند تداخلات دارویی را بر حسب اهمیت آنها طبقه‌بندی نمایند. در این ارتباط *Block* فهرستی شامل عواملی که می‌توانند سبب بوجود آمدن تداخلات دارویی گردند، تهیه کرده بود، با توجه به سوالاتی که از بیمار می‌شد و انطباق پاسخ‌های بیمار با این فهرست، پزشک یا داروساز می‌توانست احتمال وقوع تداخل دارویی را در آن بیمار تخمین بزند. آقای *Whiting* یک دیسک کامپیوتری تهیه کرده بود و آقای *Hansten* یک سیستم چارت دیواری برای کمک به داروسازان در یافتن تداخلات دارویی طراحی کرده بود. در طول دهه ۱۹۷۰ چندین مونوگراف

برای استفاده داروسازان به عنوان راهنمای پیشگیری از تداخلات نامطلوب دارویی به چاپ رسید.

*Lowenthou* در سال ۱۹۷۰ یک برنامه *Fortran* برای ذخیره سازی و اصلاح اطلاعات در مورد ناسازگاری‌های درمانی منتشر نمود. *Bouchard* یک سیستم کامپیوتری شامل ۷۰۰۰ تداخل بین تستهای آزمایشگاهی و داروها و ۱۰۰۰۰ تداخل بین داروها طراحی نمود. در سال ۱۹۷۸ *Zellers* و *Greenlaw* گزارشی بنام *Pharmacy Automated Drug Interaction Screening (PADIS)* که شامل ۲۴۰۰۰ تداخل دارویی بود و هر ماه مطابق اطلاعات روز کامل می‌شد را منتشر کردند. (۱-۱۶)

### ۳-۱- طبقه بندی تداخلات دارویی

۱-۳-۱- بر حسب نوع اثر:

۱-۱-۳-۱- تداخلات مفید:

در این نوع تداخلات افزایش اثر درمانی و یا کاهش سمیت یک یا هر دو دارو دیده می‌شود. بطور مثال در داروی کوتریموکسازول از ترکیب تریمتوپریم و سولفامتوکسازول به علت داشتن اثر سینرژیستی اثر کوتریموکسازول از هر دو ترکیب بیشتر است (۱۹) در کتاب *Therapeutic Drugs* در منوگراف هر دارو علاوه بر تداخلات مضر، تداخلات مفید آن با داروهای دیگر نیز ذکر گردیده است. (۲)

۱-۳-۱-۲- تداخلات مضر:

این تداخلات باعث کاهش اثر درمانی و یا افزایش سمیت یک یا هر دو دارو می‌شوند. این تداخلات را نوعی واکنش‌های سوء دارویی یا *Adverse Drug Reactions* به حساب می‌آورند. این نوع تداخلات هنگامی خیلی اهمیت می‌یابند که در مورد داروهایی که همیشه باید با هم مصرف شوند، روی دهند. (۱۸)

۱-۳-۲- بر حسب مکان تداخل:

۱-۲-۳-۱- خارجی:

خارج از بدن یا *In vitro* ناسازگاریهای فیزیکی شیمیایی مختلفی در هنگام ترکیب داروها جهت انفوزیون وریدی، و یال‌های و غیره ایجاد می‌شود و یا در ظرف محتوی دارو نیز ممکن است بین ترکیبات مختلف ایجاد شود. نتیجه این ناسازگاریها غیر فعال شدن و ته نشین شدن ترکیبات و مواد متشکله دارو است که موجب کاهش اثرات



درمانی و گاهی افزایش سمیت می‌شوند. (۱۸ و ۱۶) بطور مثال، اگر جنتامایسین با کاربونی سیلین در فرآورده‌ها جهت انفوزیون وریدی مخلوط شود، جنتامایسین غیر فعال خواهد شد. (۱۸)

#### ۱-۳-۲-۲- داخلی:

داخل بدن یا *In vitro* این تداخلات گاهی می‌توانند قبل از جذب دارو در دستگاه گوارش با داروی دیگر یا حتی غذا ایجاد شدند (۴) یا بعد از جذب دارو با سیستم‌های خاص بدن (کبد- دستگاه گوارش و...) در نقطه‌ای از بدن یا محل اثر دارو (غشاء سلولی، ریسپتور، RNA, DNA و...) اتفاق افتند. (۱۶)

#### ۱-۳-۳-۱- بر حسب شدت:

##### ۱-۳-۳-۱-۱- تداخلات شدید (Major):

اهمیت کلینیکی زیادی دارند، در رابطه با آنها اسناد و مدارک مستندی در دست است. در این رابطه خطر در طی ۲۴ ساعت با شدت زیادی بروز می‌کند. این تداخل تهدید کننده زندگی است. (۳ و ۱۲)

##### ۱-۳-۳-۱-۲- تداخلات متوسط (Moderate):

اهمیت کلینیکی متوسط دارند و شدت تداخلات با تاخیر و بعد از ۲۴ ساعت بروز می‌کند. در این رابطه با این تداخلات نیازمند اسناد، مدارک و گزارشات مستند بیشتری هستیم. (۳ و ۱۲)

##### ۱-۳-۳-۱-۳- تداخلات ضعیف (Minor):

اهمیت کلینیکی کمی دارند و با احتمال ضعیفی امکان وقوع دارند. این تداخلات پتانسیل آهسته‌ای برای آسیب به بیمار دارند. اسناد، مدارک و گزارشات مستند در رابطه با آنها بسیار کم است، خطر این نوع تداخلات بسیار کم است. (۳ و ۱۲)

#### ۱-۴- عوامل ایجاد کننده تداخلات دارویی

تعدادی از عوامل و فاکتورها باعث ایجاد تداخلات دارویی می‌شوند که البته در هر تداخل ممکن است یک یا چند عامل دخیل باشند. در اینجا به ذکر این عوامل می‌پردازیم.

##### ۱-۴-۱- اثرات فارماکولوژیکی متعدد داروها:

مصرف همزمان و توام داروهایی که بر یک سازمان خاص بدن مؤثرند (یعنی بر محل یکسان اثر می‌کنند)

باعث ایجاد تداخل بین آنها می‌گردد.

#### ۱-۴-۲- تعدد تجویز کنندگان:

بعضی از بیماران نیاز دارند که با چند پزشک با تخصص‌های مختلف مراجعه نمایند، بعضی از بیماران علاوه بر مراجعه به پزشک به متخصصین دیگری که ممکن است دارو را تجویز نمایند (مثل دندانپزشک) نیز مراجعه نمایند. معمولاً برای یک پزشک مشکل است که از تمام داروهایی که توسط دیگران برای یک بیمار تجویز شده است، کسب اطلاع نمایند. لذا این احتمال وجود دارد که بین داروهای تجویز شده توسط دو یا چند پزشک بطور همزمان برای یک بیمار تداخلاتی وجود داشته باشد.

#### ۱-۴-۳- استفاده از داروهای بدون نسخه (OTC) توسط بیمار:

گزارشاتی وجود دارند که نشان می‌دهند در بعضی از موارد، مصرف همزمان داروهای OTC توسط بیماران با داروهایی که پزشک برای ایشان تجویز نموده است، باعث ایجاد تداخل گردیده است. حتی در مواردی مصرف با هم دو دارویی OTC نیز ایجاد تداخل می‌کند. مثلاً دیفن هیدرامین که یک آنتی هیستامین با اثر ساداتیوی می‌باشد، می‌تواند با داروهای دیگری که همین اثر را دارند ایجاد اثر سینرژیستی و خواب آلودگی نماید که باعث بروز خطراتی برای بیمار می‌شود.

#### ۱-۴-۴- عدم رعایت صحیح مصرف دارو توسط بیمار:

در این مورد، بیمار بدون توجه به دستورات پزشک و دارو ساز نحوه مصرف دارو را تغییر می‌دهد که در این صورت بیمار دستورات را با دقت عمل نکرده یا نادیده گرفته یا اشتباه نموده و یا عوض می‌نماید که این باعث ایجاد تداخلات دارویی می‌گردد.

مثلاً داروهایی که با غذا تداخل دارند و غذا باعث تغییر در آنها می‌شود، اگر با غذا مصرف شوند، تداخل بوجود آمده و اثر دارو تغییر می‌کند.

#### ۱-۴-۵- سوء استفاده دارویی :

تمایل برخی از افراد به سوء استفاده از داروها باعث افزایش احتمال وقوع تداخلات دارویی می‌گردد. بیشترین داروهایی که اغلب مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند: ضد دردهای مخدر، باربیتوراتها، بنزودیازپین‌ها، دی

فنوکسیلات، آمفتامین و یا حتی دکسترومتورفان می‌باشند. اگر بیمار از قبل نیز دارویی مصرف می‌کرده است، ممکن است با داروهای مذکور ایجاد تداخل و واکنش‌های سوء نماید. (۸)

### ۱-۵- عوامل مؤثر بر بروز تداخلات دارویی

#### ۱-۵-۱- عوامل مربوط به دارو:

۱-۵-۱-۱- مصرف چند دارو: از تمام فاکتورهایی که عامل واکنش‌های مفید دارویی هستند، درمان چند دارویی، بطور قابل قبول بیشترین سهم را دارا است. با تجویز دو دارو پتانسیل تداخل ۶ درصد، با تجویز ۵ دارو پتانسیل تداخل ۵۰ درصد و با تجویز ۸ دارو یا بیشتر پتانسیل تداخل ۱۰۰ درصد می‌شود (۱۴)

#### ۱-۵-۱-۲- ترتیب تجویز دارو:

گاهی ترتیب تجویز دارو در بروز تداخل مؤثر است، بطوریکه اگر توالی مصرف دو دارو تغییر کند نتایج حاصله از تداخل نیز تغییر خواهد کرد. مثلاً اگر بیماری ابتدا تحت درمان با سایمتدین قرار گرفته و پس از مدتی وارفارین دریافت کند، تداخل معنی داری بین دو دارو دیده نمی‌شود ولی اگر سایمتدین پس از تثبیت مقدار وارفارین تجویز شود، می‌تواند اثر ضد انعقادی وارفارین را به میزان قابل توجهی افزایش دهد. در این حالت ممکن است نیاز به تعدیل مقدار وارفارین داشته باشیم (۱۹)

مثال دیگر می‌تواند تجویز همزمان داروی کلسترآمین یا پنی سیلامین با داروها و مواد حاوی املاح باشد که در صورت رعایت فاصله می‌توان به راحتی از این گونه تداخلات جلوگیری کرد (۱۹)

#### ۱-۵-۱-۳- طول درمان:

بعضی از تداخلات دارویی بلافاصله پس از مصرف توأم‌ها بروز می‌کند ولی برخی دیگر جهت ظهور اثر تداخلی، نیاز به مصرف دراز مدت دارند. (چند روز تا چند ماه). مثلاً بروز تداخلات ناشی از القاء کننده‌های آنزیمی و داروهایی که در کبد متابولیزه می‌شوند حدود یک هفته تا ۱۰ روز وقت لازم دارند. (۲۴ و ۵) بنابراین، تداخلات مربوط به مصرف طولانی مدت داروها در یک مطالعه کوتاه مدت قابل بررسی نیستند، مثلاً سمیت ناشی از مصرف توأم لیتیم و کاربامازپین تا چند روز پس از تجویز قابل مشاهده نیستند. (۱۹)

#### ۱-۵-۱-۴- مقدار کافی دارو:

بسیاری از تداخلات دارویی وابسته به مقدار مصرف هستند. مثلاً مقدار زیادی سالیسیلات (بیش از ۳ گرم در روز اسپرین) باعث آنتاگونیزه شده فعالیت اوریکوزوئیک پروبنسید می‌شود. ولی در مقادیر پایین تداخلی دیده نخواهد شد (۱۹)

#### ۱-۵-۱-۵- شکل دارو:

شکل داروی تجویز شده نیز در ایجاد، عدم ایجاد و حتی شدت تداخلات مؤثر است کما اینکه برخی از داروها در شکل خوراکی با داروهای دیگر تداخل داشته ولی در فرم تزریقی باعث بروز چنین تداخلاتی نمی‌گردند. (۸)

سفالوسپورین‌های تزریقی و آمینو گلیکوزیدهای تزریقی با یکدیگر تداخل دارند ولی این تداخل بین اشکال خوراکی و تزریقی آنها ذکر نشده است (۸)

#### ۱-۵-۲- عوامل مربوط به بیمار:

##### ۱-۵-۲-۱- سن:

در مسائل مربوط به تداخلات دارویی، سن یک عامل مهم بشمار می‌رود. در نوزادان به علت کامل نبودن سیستم آنزیمی متابولیزه کننده داروها و عدم تکامل کافی سیستم کلیوی که در دفع داروها و متابولیت‌های دارویی نقش بسزایی دارد، احتمال ایجاد تداخل بیشتر است.

گروه دیگری که تحت اثر مستقیم تداخلات دارویی از نظر سن قرار می‌گیرند افراد سالمند می‌باشند. این افراد به علت داشتن بیماریهای مزمن و زمینه‌ای، تحمل دارو را ندارند یا به علت مصرف داروهای زیاد برای بیماریهای مختلف، تداخلات بیشتری در این افراد رخ می‌دهد و نیز در سالمندان سیستم‌های بدن مثل کلیه‌ها، کبد و غیره کار خود را به خوبی انجام نمی‌دهند که این نیز عاملی برای ایجاد تداخلات می‌باشد.

##### ۱-۵-۲-۲- عوامل ژنتیکی:

اگر به علل ژنتیکی آنزیم‌های خاصی وجود نداشته یا غیر فعال بوده و یا فعالیت بیش از حد داشته باشند، ایجاد عوارض می‌نمایند و بطور مثال، ایزونیازید توسط عمل استیلاسیون در بدن متابولیزه می‌شود. بطور تصادفی در برخی افراد این مرحله سریعتر یا کندتر از معمول انجام می‌گردد که در این حالت تعیین مقدار مصرف ضروری

می‌باشد. حال در افرادی که عمل استیلاسیون انجام می‌دهند، با تجمع ایزونیازید در بدن و مصرف همزمان فنی توئین‌ها، ایزونیازید باعث مهار متابولیسم فنی توئین شده و ایجاد سمیت فنی توئین (نیستاگموس، آتاکسیا و خواب آلودگی) می‌نماید.

#### ۱-۵-۲-۳- حالات مرضی:

تعدادی از بیماریهای فرد بر روی پاسخ او به داروها اثر می‌گذارند. بطور مثال، در نقص کبدی و کلیوی بیشتر داروها بطور مؤثر و دقیق عمل ننموده، با هم تداخل می‌نمایند و باعث تغییر فعالیت یکدیگر می‌شوند. در مورد داروهایی که بطور وسیع به پروتئین‌های پلاسما اتصال می‌یابند و کسر کوچکی از این داروها بصورت آزاد بدون اتصال وجود دارند (که فعالیت دارویی دارند). در بیماران هیپوآلبومینمیا (کاهش آلبومین خون) با کاهش پروتئین‌های پلاسما مخصوصاً آلبومین مواجه هستیم، غلظت آزاد دارو افزایش یافته علاوه بر عوارض که به تنهایی می‌تواند ایجاد کند با داروهای مصرف شده دیگر هم می‌تواند تداخل نماید.

#### ۱-۵-۲-۴- کار کلیوی:

میزان فعالیت کلیه‌ها یکی از عوامل مهم مؤثر بر اثر داروهاست. هنگام تجویز دارو وضعیت کلیوی بیماران باید بررسی شود. خصوصاً در مورد داروهایی که راه عمده دفع آنها کلیه است. در نقص کار کلیه‌ها، تجمع داروها در بدن و دفع ناقص و طولانی آنها، ایجاد سمیت می‌کند. در این حالت احتیاج به تعیین مقدار مصرف دقیق وجود دارد. تغییر دفع کلیوی یکی از مکانیسم‌های ایجاد تداخل در مورد برخی از داروهاست. وقتی داروهایی با تداخل بالقوه در رژیم غذایی وجود داشته باشد باید احتیاط‌های لازم در نظر گرفته شوند.

#### ۱-۵-۲-۵- کار کبد:

بسیاری از داروها توسط کبد متابولیزه می‌شوند. در صورت نقص کار کبد، این داروها به مقدار کم و آهسته متابولیزه شده و اثر آنها در بدن طولانی می‌شود. در این مورد نیاز به تعدیل مقدار مصرف دارو باید بررسی گردد.

#### ۱-۵-۲-۶- تنوعات فردی:

در اغلب موارد در پاسخ به بیماران به داروها تفاوت زیادی دیده می‌شود که توجیه بعضی از آنها با توجه به عوامل ذکر شده قبلی، مشکل است. بطور مثال، گزارشاتی وجود دارد که افراد مختلف با مصرف داروهای ضد

افسردگی سه حلقه‌ای در دوره یکسان غلظتهای پلاسمایی متفاوتی نشان داده‌اند. وقتی چند دارو با هم مصرف شوند، پیش بینی اثر آنها مشکل تر از مصرف تنهای آنهاست (۸)

#### ۱-۶- اهمیت کلینیکی تداخلات دارویی :

مهمترین تداخلات دارو - دارو در مورد داروهایی رخ می‌دهد که مسمومیت با آنها به آسانی قابل شناخت است. به عبارتی دیگر، داروهایی که اندیکس درمانی پایین دارند، آنچنانکه تغییرات خوبی در اثر دارو می‌تواند عواقب سوء قابل توجهی داشته باشد. بنابراین تداخلات شدید در داروهای ضد انعقاد خوراکی، پایین آورنده قند خون خوراکی، آنتی بیوتیک‌ها، ضد صرع، ضد آریتمی و گلیکوزیدهای قلبی دیده می‌شود. (۲۵)

اطلاع از فارماکولوژی داروها، بسیاری از این تداخلات را پیش بینی و قابل پیشگیری نموده ولی علی رغم این واقعیت، برخی از آنها غیر قابل پیش بینی بوده و نمی‌توان از بروز آنها جلوگیری به عمل آورد. احتمال تداخل داروها در اثرات یکدیگر در همه جا ممکن است بروز نماید و لیکن تنها در موارد خاص واکنش زیان آور در بیماران ایجاد می‌نماید. هنگامی که داروی تازه‌ای تجویز می‌شود، احتمال بروز عوارض ناخواسته را بایستی بخصوص از بیماران مسن و افرادی که بیماری مزمن دارند مد نظر قرار داد.

هر چند که تعداد تداخلات دارویی چندان زیاد است که بخاطر سپردن همه آنها امکان پذیر نمی‌باشد ولیکن بایستی اذعان نمود که تنها موارد اندکی از آنها اهمیت بالینی اثبات شده دارند و بیشتر محدود به داروهایی است که شاخص درمان پایینی دارند. (۲۴)

(جدول ۱-۱-) و غالباً در موارد خاصی مشاهده می‌گردند. (جدول ۱-۲) (۲-۵)

#### ۱-۷- مکانیسم‌های تداخلات دارویی

چندین مکانیسم احتمالی جهت کنش‌های متقابل داروها در یکدیگر وجود دارد. اکثر داروهایی که ایجاد تداخل می‌کنند بیش از یک مکانیسم برای تداخل دارند (۲۶ و ۲۲) بهترین راه طبقه بندی تداخل داروها فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک می‌باشد. (۲۶-۲۲)

## ۱-۷-۱- تداخل داروها بر مبنای فارما کونینتیک:

این نوع تداخل عمل ممکن است در روندهای جذب، توزیع، متابولیسم و یا دفع داروها صورت پذیرد. به دلیل اختلافات فردی قابل ملاحظه‌ای که در این روندها وجود دارد، چنین تداخلاتی قابل انتظار بوده و لیکن میزان آن را نمی‌توان با دقت پیش بینی نمود. (۲۴)

### ۱-۷-۱-۱- جذب:

تداخلاتی که هنگام جذب گوارشی روی می‌دهند مکانیسم‌های متفاوت و نیز اهمیت کلینیکی متفاوتی دارند. تغییر در جذب دارو، ممکن است باعث تغییر فعالیت درمانی دارو گردد. کاهش در سرعت جذب یک دارو بندرت از نظر بالینی با اهمیت است و فقط برای داروهایی اهمیت دارد که سرعت شروع اثرات درمانی مورد نظر باشد. اما کاهش در مقدار جذب از نظر بالینی بسیار با اهمیت است. زیرا ممکن است منجر به غلظت‌های کمتر از سطح درمانی دارو در سرم گردد. همچنین آهسته شدن سرعت جذب ممکن است طولانی شدن اثر درمان را نیز در بر داشته باشد. مکانیسم‌های تغییر دهنده جذب شامل موارد زیر می‌باشد (۴)

### ۱- تداخلات فیزیکی شیمیایی شامل موارد زیر است:

#### الف - تغییر PH معده و روده:

بسیاری از داروها اسید ضعیف یا باز ضعیف می‌باشند. PH معده و روده در میزان جذب آنها مؤثرند. فرم غیر یونیزه داروها قدرت جذب بیشتری نسبت به فرم یونیزه دارد. داروهای اسیدی به فرم غیر یونیزه در PH پایین قابل جذب می‌باشند، حال اگر بوسیله دارویی مثل آنتی اسیدها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های  $H_2$  و PH معده بالا برود جذب این داروها با تاخیر همراه خواهد بود البته شاید بظاهر چنین تداخلی اثر مهمی نداشته باشد ولی طی تحقیقاتی اثبات شده است که چنین تداخلاتی ایجاد علائم بالینی مهمی را نموده‌اند که البته بیشتر توسط داروهای آنتی اسید با داروهای دیگر ایجاد می‌شود. (۲۶)

#### ب- ایجاد کمپلکس و تشکیل شلات

در این مورد در محیط معده یا روده دارویی به داروی دیگر پیوند خورده و ایجاد کمپلکس غیر قابل جذب می‌نماید. بدین ترتیب جذب یک یا هر دو دارو مختل می‌شود (۲۶) آنتی اسیدهایی که حاوی یون‌های منیزیم یا