

İlaçların etki şekilleri ve etkileri
İlaçlar arasında etkileşme
İlaçların etkisini değiştiren faktörler
İlaca direnç-bağımlılık
İlaçların istenmeyen etkileri

Prof.Dr. Emine BAYDAN

- **Farmakodinami (PD)**

- İlaçların vücuda yaptığı etki/Vücudun ilaçlara cevabı
- İlaçların etkileri ve etki mekanizmaları hakkında bahseden farmakolojinin bir alt dalı
- İlaçların vücuttaki etkilerini biyokimyasal, fizyolojik ve moleküler düzeyde açıklar
- Bu terim hedef doku/dokularda ilaç-reseptör bağlanması sonucu belli bir ilaç dozundan elde edilen terapötik cevabı karşılar. Bu durumda doz/konsantrasyona bağlı olarak farmakoloji ve toksikolojik cevaplardan bahsedilir

- **İlaçların vücutta cevap oluşturmaları;**

İlaçlar vücutta etkilerini reseptörler aracılığıyla veya reseptörlerden bağımsız gösterebilir. İlaç etkisini hücre düzeyinde veya hücre dışı ürünler düzeyinde gösterir. Hücre düzeyinde etkilerini hücre dışı, hücre zarı veya hücre içi düzeyde gösterir. Hücre dışı olarak en güzel örnek, şelat yapıcı maddelerin (dimerkaprol, penisillamin vb) metallere bağlanmasıdır.

Daha geniş olarak ilaçların etkileşime girebileceği dört temel protein hedefi vardır;

1. Enzimler (örn. neostigmin ve asetil kolinesteraz),
2. Membran taşıyıcıları (örn. trisiklik antidepresanlar ve katekolamin alımı-1),
3. İyon kanalları (örn. nimodipin ve voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları) ve
4. Reseptörler

Reseptör düzeyindeki cevaplar;

- Reseptöre bağlanma
- Reseptör sonrası etkiler ve
- Biyokimyasal etkileşimlerle ilgilidir

- **Reseptör (Almaç)**
- «Belirli bir nörotransmitere, hormona, antijene veya başka bir maddeye spesifik olarak yanıt veren bir doku bölgesi veya hücre zarındaki bir **molekül**».
- **İlaçların reseptörlere bağlanması**

İlaçlar reseptörlere hidrojen bağı, kovalent bağ, Vander Waals bağı gibi bazı kimyasal bağlarla bağlanırlar. İlaç-reseptör etkileşmelerinde kovalent bağ örneği azdır.

İlaçların reseptörlere bağlanmasını reseptöre olan afinite ve intrinsik aktivite belirler. Agonist ilaçlar her iki özelliğe de sahiptir.

- **Reseptörlerin sınıflandırılması**

- Ligand kapılı iyon kanalları reseptörleri; asetilkolin reseptörleri
- Tirozin kinaz-bağlı reseptörler; sitokin-reseptör ailesi
- İntrinsik enzimatik aktiviteye sahip reseptörler; guanilat siklaz, reseptör tirozin fosfatazlar
- G proteine bağlı reseptörler (GPCR); epinefrin, serotonin vb

- **İLAÇ-RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİ**

- Spesifik
 - Doza bağımlı ve
 - Doyurulabilir
-
- Denge ayrışma sabiti olan KD, basitçe belirli bir reseptör popülasyonunun yarısını kaplayan bir radyoligand konsantrasyonu olarak tanımlanabilir. KD in vitro ilaç konsantrasyonudur. Ancak, klinik olarak hastaya verilen ilacın kütlesi/dozu ifadesini karşılar. Diğer yandan KD, bir ilacın reseptör için affinitesinin (ligand-reseptör etkileşiminin gücü) ölçüsüdür ve deneysel olarak belirlenir.

- İLAÇ-RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİ

- AGONİST İLAÇ

- Agonist bir ilaç uygun reseptöre bağlanarak reseptör sonrası olayları başlatıp, cevap oluşturur. Örg Adrenalin α ve β reseptörler üzerinden cevap
 - Cevap üretme yeteneği «**efikasite**» olarak adlandırılır.
 - Bir cevabın üretildiği doz aralığı ise «**potens**» olarak adlandırılır. Potensin (Güç) belirlenmesi ilaç karşılaştırmaları şeklinde olur. ED50, doz-cevap eğrisinden belirlenen bir agonistin maksimum cevabın %50'sini oluşturan ilaç dozu olarak tanımlanır.

Parsiyal agonist: Bir ilaç reseptörlerle etkileşime giriyor, fakat maksimal etkiden daha az bir etki oluştuyorsa bu ilaç parsiyal agonisttir.

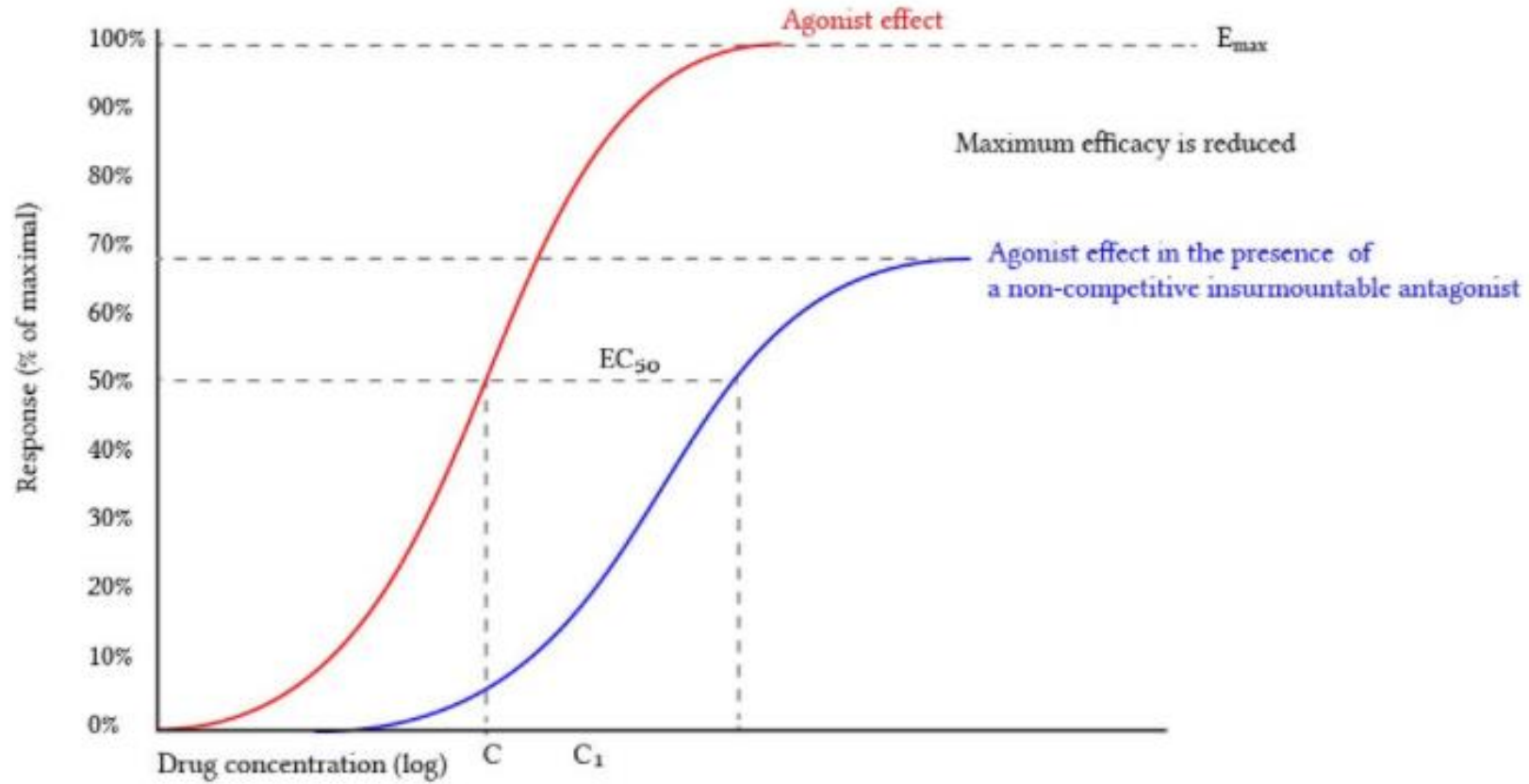
Ters agonist (Negatif antagonist) : Bir agonistle aynı reseptöre bağlanan ancak agonistin tersi bir farmakolojik tepkiye neden olan bir ilaçtır.

«Benzodiazepinlerin merkezi sinir sisteminde benzodiazepin reseptörü üzerindeki agonist etkisi sedasyon, anksiyoliz, kas gevşemesi ve konvülsiyonların kontrolü şeklindedir. Bu reseptöre bağlanan β -karbolinler adı verilen maddeler ise uyarılmaya, kaygıya, kas tonusunun artmasına ve konvülsiyonlara neden olur; **bunlar ters agonistlerdir**. Her iki ilaç türü de nörotransmitter γ -aminobütirik asidin (GABA) etkilerini düzenleyerek etki eder» (Kaynak: Mike Schachter and Munir Pirmohamed, 2012)

- **ANTAGONİST İLAÇ**

- Bir agonistin etkisini zayıflatan veya ortadan kaldıran ilaçtır. Antagonizma üç şekilde olur;
 - 1. Farmakolojik; Aynı reseptör üzerinden
 - 2. Fizyolojik; Farklı reseptörler (zıt etkili) üzerinden antagonizma (Histaminle oluşan kan basıncındaki düşmenin epinefrinle artırılması)
 - 3. Kimyasal antagonizma: Bir ilacın iki veya daha fazla molekülle kimyasal bağ oluşturarak birleşmesiyle gelişir. Genellikle zehirlerin etkisini antagonize etmede (Dimekraprol-Arsenik şelasyonu) gündeme gelir.
-
- 1. Farmakolojik antagonizma;
 - 1. Yarışmalı (Kompetitiv)...Örg Nalokson
 - 2. Yarışmasız (Non-kompetetiv/Dönüşümsüz)... Örg 1. Monoamin oksidaz tipi rekabetçi olmayan geri dönüşümsüz antagonistler. Noradrenalin (norepinefrin) ve serotoninini parçalayarak verici aktivitesinde bir artışa yol açarlar. 2. Ketamin...N-metil-D-aspartat reseptörü/NMDA

- 1.Yarışmalı antagonizmada aynı bağlanma yeri için antagonist yarışır. Agonist konsantrasyonunun artırılması antagonistin etkisini yenebilir
- 2. Yarışmasız antagonizmada agonistin reseptöre bağlanması üzerinde herhangi bir etki olmaksızın agonistin etkisini önleyebilir ve agonistin konsantrasyonu artırılrsa da etkilenmez. Reseptöre kovalent bağla bağlanan antagonistlerin etkisi dönüşümsüzdür.



Kaynak: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/pharmacodynamics/Chapter%20418/competitive-and-non-competitive-antagonists>

- **İLAÇLAR ARASINDAKİ ETKİLEŞME TİPLERİ**

- Bir hastalığı tedavi etmek için bazen iki ilaç bir araya getirilebilir. Böyle durumlarda ilaçlar arasında **aynı** veya **zıt (antagonist)** yönde etkileşimler ortaya çıkabilir.

1. İlaçlar arasında aynı yönde etkileşimler

- İlaçlar arasında aynı yöndeki etkileşimler; a) Additif b) Potansiyalizasyon c) Sinerjizma şeklinde gelişebilir.
 - a) **Additif:** İki ilaç bir araya getirildiğinde ortaya çıkan etki her birinin tek başına yaptıkları etki toplamına eşittir.
 - Örg $1 (\text{ilaç A}) + 1 (\text{ilaç B}) = 2$
 - b) **Potensiyalizasyon (Supra-additif):** Bir ilaç tek başına etki göstermezken kombine edildiğinde diğer ilacın etkisinin ortaya çıkmasına veya daha etkin (toksik) hale gelmesine neden olabilir.
 - Örg $0 (\text{ilaç A}) + 1 (\text{ilaç B}) > 1$
 - c) **Sinerjizma:** Bir araya getirilen iki ilacın farmakolojik etkisinin beklenenden (bireysel etkilerinin toplamından) daha fazla olması.
 - Örg $Örg\ 1 (\text{ilaç A}) + 1 (\text{ilaç B}) = 3 \text{ veya daha büyük}$

2. İlaçlar Arasında Zıt Yöndeki etkileşimler

İki ilaç bir arada kullanıldığında biri diğerinin etkisini zayıflatıyorsa ve etki toplamı her birinin tek başına yaptığından düşükse aralarında antagonsitik etkileşmeden bahsedilir.

Öğ $2 \text{ (ilaç A)} + 2 \text{ (ilaç B)} < 4$

- **İLAÇ ETKİ SÜRESİ**

- İlaç etkisinin sonlanması aşağıdaki işlemlerden birinin sonucuyla ortaya çıkar;

- Bazı ilaçların etkisi reseptöre bağlı oldukları sürece vardır, reseptörden ayrılmaları etkiyi de sona erdirir.
- Bazı ilaçlarda reseptörden ayrılma olsa da cevap devam eder, bu durum etki yerindeki bazı birleşme moleküllerinin hala aktif olmasıyla ilgilidir.
- Reseptörlere kovalent bağlanan ilaçlarda etki ilaç-reseptör kompleksi ortadan kalkana kadar veya yeni reseptör ya da enzimler sentezlenene kadar devam eder.
- Bazı reseptör-efektör sistemi, agonist moleküllerin uzun süre var olması durumunda aşırı aktivasyonu önlemek için duyarsızlaştırma mekanizmalarını içerir.

- **İlaçların vücuttaki etkileri;**
 - **Terapötik etki;** istenen tedavisel etki
 - **Retard etki (gecikmiş etki);** istenen tedavisel etkideki gecikme
 - **Plasebo etki;** Fiziksel özellikleri aktif maddeye benzeyen, fakat farmakolojik olarak inert/inaktif olan maddelerin etkisi
 - **Yan/İstenmeyen etki;** prospektüs/monograf bilgilerine uygun kullanıldığı halde ortaya çıkan istenmeyen etkiler
 - **Toksik etki;** genellikle doz aşımına ve/veye prospektüs/monograf bilgileri dışında kullanımı sonucu ortaya çıkan, ölümcül de olabilen hastadaki ağır etkiler

- **İLAÇ ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER**

- Temel faktörler;

- Hastalıklar (Genellikle hastalıklara bağlı ilaç emilimi ve atılımı azalır)
- Genetik
- Yaş
- Cinsiyet
- Beslenme durumu
- Hormonal durum (gebelik)
- Sirkadiyen ritm

İLAÇ BAĞIMLILIĞI, TOLERANS, TAŞIFLAKSİ

- **BAĞIMLILIK:** İlaç olarak kullanılmayan, ancak farmakolojik etkinlik gösteren, fizyolojik madde gibi davranan ve yokluğunda huzursuzluğa (yoksunluk belirtileri) neden olan maddeler
- **İatrojenik bağımlılık;** Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara bağlı gelişen bağımlılık
- **TOLERANS:** Bir maddeye sürekli maruz kalma sonucunda organizmanın ilaca daha az cevap vermesi ve aynı etkiyi sağlayabilmek için artan dozların kullanılması durumudur.
 - Doğuştan tolerans
 - Kazanılmış tolerans
- **TAŞIFLAKSİ:** Hızlı gelişen tolerans durumudur. Fakat, burada doz artırılrsa da sonuç değişmez.

İLAÇLARIN İSTENMEYEN (YAN) ve TOKSİK ETKİLERİ

- İlaçlar birbirleri ve hedef doku ile etkileşime girmelerinin yanısıra diğer doku ve organları da etkileyerek fonksiyonlarını değiştirebilirler. Yan etki ilaçların **sağaltım dozlarında bile** istenilen etkilerinin yanısıra gözlenen olumsuz etkilerdir. Yan etkisi olmayan hiçbir ilaç yoktur. Sadece bunların şiddet ve sıklığı ilaca ve bireye göre değişir. Atılma organları olan karaciğer ve böbrekler ilaçların istenmeyen etkilerinden en fazla etkilenen organlardır. İlaçlara bağlı olarak hepatotoksisite, nefrotoksisite gelişebilir.
- İlacın toksik etkisi, genellikle ilaçların farmakodinamik etkilerinin şiddetlenmesine bağlı gelişen olumsuz, hatta kimi zaman ölümcül olabilen etkilerdir.

- Toksik etkiler;
 - **Yalın** ve
 - **Özel toksik etkiler** (teratojen, mutajen, kanserojen) olarak ayrılır. Gebelerde talidomid de olduğu gibi yavrularda teratojenik etkiler görülebilir
- Yalın toksik etkiler doza bağımlı olarak gelişen toksik etkilerdir ve fonksiyonel (Fizyolojik etkiler), biyokimyasal ve yapısal toksik etkiler olarak ayrılır.
 - Aşırı duyarlılık reaksiyonları
 - Allerji
 - Anafilaktik şok
- **İdiyosinkrazi:** Bireye has hassasiyet