İlaçların etkisini değiştiren faktörler

Bir ilacın aynı dozu aynı yolla iki ayrı kişiye uygulandığında elde edilen sonuç farklı olabilir. Buna yol açan nedenlerin belli başlıları şunlardır:

* **Vücut ağırlığı:** İlacın vücuttaki konsantrasyonu, ne büyüklükteki bir hacme dağıldığı ile ilişkilidir. Bu ise vücut ağırlığıyla ilişkilidir. Bu nedenle özellikle **Güvenlik aralığı** dar olan ilaçların dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmalıdır.

**Güvenlik aralığı:** Bir ilacın toksik etkilere yol açan doz (Minimum toksik doz) ile yararlı etkilere yol açan doz (Minimum etkin doz) arasındaki aralıktır. Bir ilacın güvenlik aralığı dar ise yani toksik etkilere yol açan konsantrasyonu yararlı etkilere yol açan konsantrasyonuna yakınsa ilacın plazma konsantrasyonundaki bir artış kolayca toksik etkilerin ortaya çıkmasına yol açar.

* **Yaş:** İlaçlar başlangıçta çoğunlukla genç ve orta yaşlı erişkinlerde test edilirler, bu nedenle çocuklar ve yaşlılardaki etkileri çok daha az bilinmektedir. Çocuklar ve yaşlılarda ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiği orta yaşlılardan belirgin olarak farklı olabilir ve bu nedenle dozlarının ayarlanması gerekebilir.
* **İlacın veriliş yolu:** İlaçlar farklı yerlerden uygulandığında biyoyararlanımları farklı olabileceğinden ilacın veriliş yoluna göre dozları farklı olabilir.
* **Böbrek yetmezliği:** Vücuttan metabolik atıkların ve toksinlerin atılmasında en önemli organlardan biri olan böbrek (diğeri karaciğer) aynı zamanda bir çok ilacın vücuttan atılmasını da sağlar. Eğer bir ilaç böbrekler aracılığıyla vücuttan atılıyor ve ilacın kandaki ve dokulardaki yüksek konsantrasyonu zararlı etkilere yol açıyorsa, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda dozun azaltılması gerekir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun derecesi genellikle kreatinin klerensiyle değerlendirilir.
* **Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer, metabolizma ve safrayla atılma yoluyla, ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar. İlk geçiş etkisine çok uğrayan ilaçların oral biyoyararlanımı artabilir ve kan düzeyleri yükselebilir. Karaciğer fonksiyonunu ölçen testler kandaki ilaç konsantrasyonundaki artışı öngörmek için ne yazıkki kreatinin klerens kadar başarılı değildir. Bu nedenle doz ayarlaması için klinik yanıt ve eğer ölçülebiliyorsa ilacın plazma konsantrasyonu kullanılır.
* **Şok:** Şok durumunda böbrek, karaciğer ve deri kan akımı azalır. En önemli ilaç eliminasyon organları olan böbrek ve karaciğerin kan akımının azalması ilaçların yarı ömründe ve vücuttaki miktarlarında artış ile sonuçlanabilir. Deri kan akımının azalması ise deri altına uygulanan ilaçların emilimini geciktirebilir.
* **İlaç-ilaç etkileşimi:** Bazı ilaçların birlikte uygulanması etkilerinde belirgin değişikliklere yol açabilir. Bu etkileşimler ilaç etkisini toksik düzeylere çıkarabilir veya ilaç etkisini azaltarak hastanın ilaçtan yarar görmesini engelleyebilir. Hastanın kullandığı bütün ilaçları öğrenmeye çalışmamızın nedenlerinden biri budur. Bitkisel ilaçların içinde bulunan kimyasal maddeler de ilaç-ilaç etkileşimine yol açabilir. Bu nedenle bu gibi bitkisel ilaçlar ve besin desteklerininin kullanılıp kullanılmadığı da sorgulanmalıdır. İlaç etkileşimleri farmakokinetik veya farmakodinamik olabilir.

**Farmakokinetik ilaç etkileşimi:** Bir ilacın diğer bir ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması veya atılmasını değiştirerek kan ve doku konsantrasyonunu değiştirmesidir.

**Farmakodinamik ilaç etkileşimi:** Bir ilacın diğer bir ilacın etki mekanizmasıyla etkileşerek onun yanıtlarını arttırması (sumasyon, sinerji, potansiyalizasyon) veya azaltmasıdır (antagonizma).

* **Genetik:** İlaçları metabolize eden enzimlerdeki, ilaç taşıyıcılarındaki ve reseptörlerindeki farklılıklar ilaca verilen yanıtta önemli değişikliklere yol açabilir. Farmakogenetik ve farmakogenomik ilaca verilen yanıtlardaki farklılıkların altında yatan genetic farklılıkları araştıran bilim dalı.
* **Tolerans:** Bazı ilaçların bir süre kullanımından sonra hastalarda ilacın etkinliğinde bir azalma olmakta ve aynı etkiyi elde edebilmek için daha yüksek dozda ilaç kullanmak gerekmektedir. Farmokodinamik, farmokokinetik veya davranışsal olabilir. Bu tür ilaçların en önemli örneği morfin vb. narkotik analjeziklerdir.
* **Plasebo etkisi:** Hastanın tedaviden etki görme beklentisi nedeniyle ortaya çıkan ve ilacın hedef moleküllerle etkileşmesinden bağımsız olan etkilerdir. Örneğin nişastadan yapılmış bir tabletin baş ağrısına iyi gelmesi veya bulantı yapması.
* **Hasta uyumu:** Bir ilacın etkisini gösterebilmesi için hasta tarafından alınması gereklidir. Hipertansiyon, kolesterol vb. tedavisi gibi uzun süren tedavilerde hastane dışı uyunç oldukça düşmektedir. Bu ise reçete edilen ilaçlardan beklenen yararın alınamamasıyla sonuçlanmaktadır. Hasta uyumunun arttırlması için hastalar hastalıkları ve ilaçları hakkında bilgilendirilmeli ve uyunç izlenmelidir. Özellikle psikiyatrik hastalıklarda hastanın ilacı yuttuğundan emin olmalıdır.
* **Tanı yanlış olabilir:** Bir ilaçtan yarar beklememiz, ilacın etkili olduğunu bildiğimiz hastalığın hastada var olduğu varsayımına dayanır. Eğer tanı yanlışsa ilaçtan hiç bir yararlı etki bekleyemeyiz. Buna karşın ilacın zararlı etkileri klinik tabloyu daha da karıştırabilir.

İlaçların zararlı etkileri

İstenmeyen ilaç reaksiyonu, insanlarda tedavi, profilaksi veya tanı için kullanılan dozlarda görülen zararlı ve niyetlenilmemiş ilaç yanıtlarıdır.

**İlacın istenen farmakolojik etkisiyle ilişkili olan ve ilacın kandaki konsantrasyonunun artmasıyla veya hastanın ilaca duyarlılığının artmasıyla ortaya çıkan zararlı etkiler:**

Bu grup, istenmeyen ilaç reaksiyonlarının yaklaşık % 70-80’ini oluşturur. Bu grup reaksiyonlar, ilacın istenen etkilerinin doğrudan devamı olduğundan sıklıkla öngörülebilir ve önlenebilir. Bu gruba şunlar örnek verilebilir:

* Organ transplantasyonunun ardından alınan bağışıklığı baskılayan bir ilaç, hastada bir enfeksiyonun ortaya çıkmasına yol açabilir.
* Kanser hücrelerini öldürmek amacıyla kullanılan bir çok kemoterapötik ajan hızlı çoğalan hücreleri daha çok öldürür, hematopoetik hücrelerde hızlı çoğaldığından bu tür ilaçlar kemik iliğini baskılayarak kanamaya ve enfeksiyonlara eğilimi arttırır.
* Kanser hücrelerini öldürmek amacıyla kullanılan kemoterapötik ajanların bir çoğu DNA hasarı yaparak kanser hücrelerini öldürür. Ancak bu mekanizma sağlıklı hücrelerin ilerde kanserleşmesine de yol açabilir.
* Antihipertansif alan bir hastada aniden ayağa kalkmayla baş dönmesi-bayılma-düşme görülebilir (ortostatik hipotansiyon)
* Kalp yetmezliğinde kullanılan digoksin kalp hücrelerindeki kalsiyumu arttırarak kalbin kasılma gücünü arttırır. Yüksek digoksin konsantrasyonları hücre içindeki kalsiyumu daha da arttırarak aritmiye ve hatta fibrilasyona yol açabilir. Birlikte tiyazid diüretiklerinin kullanılması hipopotasemi yaparak aritmi riskini arttırır.
* Morfin ve diğer narkotik analjezikler yüksek dozlarında sedasyon, solunum depresyonu ve hatta ölüme yol açarlar.
* Diazepam ve diğer hipnotik-anksiyolitik ilaçlar yüksek dozlarında sedasyon, solunum depresyonu ve hatta ölüme yol açarlar.
* Derin ven trombozu gibi durumlarda kanın pıhtılaşmasını azaltmak için kullanılan heparin ve oral antikoagülan ilaçlar (ör. Varfarin) yüksek dozlarında kanamaya yol açar.
* Prostaglandin sentezini inhibe eden aspirin gibi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar aynı mekanizmayla kanama riskinde artışa, mide ülserlerine ve böbrek toksisitesine de yol açabilir.
* Yüksek kan şekerini tedavi etmek için kullanılan insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar yüksek dozlarında kan şekerinde aşırı düşme, koma ve ölüme yol açabilir.
* Hipopotasemi tedavisinde kullanılan KCl yanlışlıkla intravenöz bolus tarzında verildiğinde kalp durması sonucu ölüme yol açar. Potasyum replasmanı yapılacaksa oral yol tercih edilmelidir. İntravenöz yol kullanmak zorunluysa 20 meq/L’den daha düşük solüsyon içinde yavaş infüzyonla ve hasta izlenerek uygulanmalıdır.

**Önemli not:** yanlışlıkla yüksek dozda intravenöz uygulanması ölüme yol açabilecek KCl, morfin, insülin, heparin, adrenalin gibi ilaçlar diğer ilaçlarla birlikte depolanmamalıdır. Aynı çekmecede tutulduğu için dalgınlık sonucu lasix (bir diüretik) yerine KCl enjeksiyonuna bağlı ölüm bildirilmiştir.

**İlaç alerjisi:**

Tip I alerjik yanıtım nedeni bağışıklık sisteminin vucuttaki proteinlere bağlanan ilaç moleküllerini yabancı madde olarak tanıyıp onlara karşı yanıt oluşturmasıdır. Alerjik yanıt oluşturmada en çok suçlanmış olan ilaç penisilindir. Penisilinin yanında nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, tiyazidler, sülfanamidler, antikonvülzanlar, barbituratlar, iodin ve protein yapısındaki (aşılar, insülin, immün serum ve antikorlar) ilaçlar da görece olarak sık alerjik yanıtlara yol açabilmektedir.

**İlaç alerjisinin en ağır formu anafilaktik reaksiyondur.** Mast hücrelerinden aşırı miktarda histamin salıverilmesi sonucu kaşıntı, ürtiker, larinks ödemi, bronkospazm ve kan basıncında düşme görülür. İlk basamak tedavide hava yolu açılır, kan basıncı düzeltilir (hasta sırtüstü, ayakları biraz yüksekte olarak yatırılır; hastanın bilinci kapalıysa ya da bulantısı varsa ve kusmaya eğilimliyse yan pozisyonda yatırılır) ve **intramüsküler adrenalin enjeksiyonu** yapılır. Erişkin için 1 mg/ml’lik (1/1000) adrenalin solüsyonundan 0.5 mL (0.5 mg adrenalin) intramüsküler enjeksiyonla tercihan uyluğun dış yüzünün orta kısmına uygulanır. Adrenalin enjeksiyonu hastanın durumuna göre 5-20 dakikada bir uygulanabilir. Yüksek akış hızlı oksijen ve intravenöz sıvıların (izotonik NaCl vb) verilmesi de büyük önem taşır. Adrenalin enjeksiyonundan sonra yardımcı bir ek tedavi olarak klorfenamin gibi bir antihistaminik ilaç yavaş intravenöz enjeksiyonla veya intramüsküler enjeksiyonla verilebilir; nüksü önlemek için antihistaminik tedavisi üç güne kadar sürdürülür.

Hastanın solunumu kötüleşirse bronkodilatör (bronş genişletici) verilmesi gerekir (intravenöz yoldan ya da inhalasyonla salbutamol, inhale ipratropyum vb). Oksijene ek olarak solunum desteği ve acil trakeotomi gerekebilir.

Anafilaktik şokta intravenöz yolla uygulanacak bir kortikosteroidin etkisinin başlaması birkaç saati bulacağından, başlangıç tedavisinde ikinci derece önem taşırlar. Ancak ağır durumdaki hastalarda durumun daha da kötüleşmemesi için verilmelidir; alevlenmeleri önlemek için 3 gün ağızdan prednizolon uygulanır.

Anafilaktik reaksiyondan sonra kardiyopulmoner arrest gelişebilir; bu durumda hemen resüsitasyon yapılmalıdır.

**İlaçlara bağlı organ toksisiteleri**

* Kemik iliği toksisitesi - miyelotoksisite
* Karaciğer toksisitesi - hepatotoksisite
* Kalp toksisitesi - kardiyotoksisite
* Akciğer toksisitesi
* Böbrek toksisitesi - nefrotoksisite

**Teratojenik etki**

Bazı maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasentadan fötal dolaşıma geçerek fötusta deformasyonlara neden olurlar. Bu duruma teratogenez, teratogenez oluşturan etkene teratojen adı verilir. Teratojenik etkili olduğu bilinen ilaçlar şunlardır:

* Talidomid
* Antineoplastik ilaçlar
* Karbamazapin
* Fenitoin
* Valproat
* Varfarin
* Alkol
* Dietilstilbestrol
* Androjenler
* ADE inhibitörleri
* İzotretinoin (sivilce ilacı)
* İnorganik iyotlar
* Tetrasiklin
* Lityum

**İlaç bağımlılığı**

Morfin ve benzeri narkotik analjeziklerin, barbiturat, benzodiazepin gibi sedatif ilaçların ve amfetaminin bağımlılık yapıcı potansiyeli vardır.