

İLAÇLARIN ETKİ ŞEKİLLERİ

Prof. Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji
Anabilim Dalı

İlaçların etki şekilleri
Doz-yoğunluk etki ilişkisi
İlaçlar arasındaki etkileşme
İlaçların etkisini değiştiren faktörler
İlaçları istenmeyen etkileri
İlaçların etki şekilleri

Hedef noktalar

- Enzim-enzim parçası
- Antimetabolit
- Reseptör
- İyon kanalları
- Taşıt proteinler

İlaç etkisine aracılık eden mekanizmalar

- Fiziksel kimyasal etki
 - Uçucu sıvı/gaz anestezipler, Osmotik iştiriciler, Tuzlu sürgütler
- Enzim etkinliğinin değişmesi
 - Enzim etkinliğinin önlenmesi
 - Neostigmin, fizostigmin-AkE
 - Teofilin, papaverin-fosfodiesteraz
 - Aspirin, indometazin-PG sentetaz
 - Enzim etkinliğinin artırılması
 - AS ve GS için
- Enzimle etkileşme
 - Vitamin D

- Yalancı substrat
 - Metildopa

- **Taşıma sistemleri**
 - Etkin taşıma
 - Na-K-ATPaz; Mg,Na,K-ATPaz

- **İyon kanalları**
 - Sodyum, potasyum, kalsiyum, klor
 - Tetrodoksın, saksitoksın, akrep zehiri Na kanalları

- **Diğerleri**
 - Kelasyon yapma (arsenik-lipoik asit)
 - Bir maddenin salıverilmesine yol açma

Reseptör

- Reseptör (alıcı), reseptör molekülü
 - Stoplazma zarının dış yüzeyinde (aminler, katekolaminler, peptidler...)
 - Stoplazma içinde (steroidler, vit D)
 - Çekirdekte (tiroksin)
- Kimyasal enerjiyi biyolojik enerjiye
- Etki katlanarak artar
- Sessiz reseptör (plazma proteinleri ...)
- Reseptör sayısında değişmeler
 - Agonist, antagonist

İlaç - reseptör bağları

Van der Waals

- Yakın temas sonucu dipoller ile
- 0.2-3 Kkal/mol enerji gerekir

Hidrojen

- Hidrojen ile elektronegatif grup arasında
- 1.5-7.5 Kkal/mol enerji gerekir

İyonik

- Zıt elektrik yüklü iki grup arasında
- 5 Kkal/mol enerji gerekir

Kovalent

- Elektron çiftleri paylaşımı
- 20 – 200 Kkal/mol enerji gerekir

İlaç reseptör etkileşmesi teorileri

—Reseptör işgali teorisi

- $I + R \longrightarrow I-R \longrightarrow \text{etki}$
- Etki işgal edilen reseptör miktarı ile doğru orantılı

—Değişik reseptör işgali teorisi

- İntrinsik etkinlik – alfa değeri
- Agonist– parsiyel agonist– antagonist

—Biyolojik uyarı (Stephenson) teorisi

- Efikasite değeri (e)
- $u = e \cdot R$
- Agonist– parsiyel agonist– antagonist– yedek reseptör

—Hız teorisi (Paton'un hız teorisi)

- k_2 önemli (çözünme hız sabitesi)
- Agonist– parsiyel agonist– antagonist

—Allosterik etkileşme teorisi

- OSS ilaçları ve bazı ilaçlar
- Linkomisin, eritromisin, kloramfenikol

—İki durum kalıbı

—Hareketli reseptör teorisi

- Reseptör–düzenleyici alt birim–enzim/iyon kanalı
- Agonist–reseptör birleşmesi
- Antagonist–reseptör birleşmesi

Agonist

- İlgı sabıtesı
- İnrınsık etkınlık
- Doruk efıkasıte
- Etkı gücü

Antagonist

- Yarıřmalđ (atropin–naloksan),
- Yarışmasız (süksınılkolin–dıbenamın)
- Dönüşümlü–dönüşümsüz
- Reseptör blokörleri
- Nöron blokörleri

Parsiyel agonist–antagonist

- Dualist

Reseptör tipine göre gelişen olaylar

- **Tip I reseptörler ve olaylar**
 - Peptid, glikopeptid, hormon
 - Adrenerjik, muskarinik,–kolinerjik, nöropeptid
 - İkici haberci
 - **G proteini**
 - Guanin (GTP, GDP)
 - Uyarıcı (Gs), Baskıcı (Gi)
 - α , β , χ alt birimleri
 - G proteini– Enzim sistemleri ve iyon kanalları
 - Fosfolipaz–fosfotidilinozitol sistemi (FLC)
 - İyon kanalları
- **Tip II reseptörler**
 - Ak–nikotinik;
 - Ak–Na,K ; GABA–Cl
- **Tip III Reseptörler**
 - Tirozin kinaz (insülin, gelişme faktörü, ...)
 - T ve B lenfositler, nöropeptid reseptörler
- **Tip IV Reseptörler**
 - Steroid hormonlar, vitamin D, tiroid hormonu

- İlaç/Hormon – Reseptör ----- mRNA
- Makrokortin, kalsiyum bağlayıcı protein

Doz–yoğunluk etki ilişkisi

- EKEY – kan, plazma en küçük etkili yoğunluk
- Hücre için; 4×10^4 , 5×10^3
 - İlaç uygulaması
 - Dozun düzenlenmesi
 - Sağaltıcı doz - Vd
 - Doz aralığı - $t_{1/2}$
 - İlacın formülasyon şekli

Doz–yoğunluk ilişkisi

- İntersik etkinlik

İlaç–kan yoğunluğu eğrisi

- Tek doz uygulama
 - Damar içi
 - Damar dışı
 - EKEY, C_{max} , T_{max} , EAA, F değeri
- Tekrarlanan doz
 - Kararlı durum yoğunluğu, yükleme dozu, idame doz, D_i infüzyon, kararlı durum yoğunluğuna ulaşma hızı

Doz–cevap ilişkisi

- Kademeli doz–etki
 - Reseptör sayısı
 - Hiperbolik eğri, sigmoid eğri
 - Eşik değer
- Kuvantal doz etki
 - Hep ya da hiç prensibi
 - Normal dağılım eğrisi – frekans dağılımı
 - Aşırı duyarlı – dayanıklı
 - Sağaltım indeksi, mutlak güvenlik faktörü
 - Probit birimi

- Etki gücü

İlaçlar arası etkileşme

- Farmasötik
- Farmakodinamik
- Farmakokinetik

Farmasötik etkileşme

- Fiziksel geçimsizlik
- Kimyasal geçimsizlik
 - Yükseltgenme
 - İndirgenme
 - Terkip değişikliğine uğrama
 - Yeni bileşik şekillenmesi

Farmakodinamik etkileşme

- Aynı yönde (sinerjizma),
- Aksi yönde (antagonizma)

– Sinerjizma

- İlave etki (aditif etki, summasyon)
 - Alkol, barbitüratlar, uyku ilaçları
 - Linkomisin, klindamisin – kürar
- Etki güçlenmesi (potansiyalizasyon)
 - Sülfonamidler – trimetoprim
 - Ampisilin – sulbaktam
 - Amoksisilin– klavulonik asit

– Antagonizma

- Fizyolojik antagonizma
 - Alfa adrenerjik resp blokörleri – nitroprussid
 - MSS’ni uyaranlar – baskılayanlar

- Farmakolojik antagonizma
 - Yarışmalı (dönüşümlü)
 - Sülfonamidler – PABA; Vikamin K – dikumarol
 - Yarışmasız (dönüşümlü) farmakolojik etki zıtlığı
 - Fenoksibenzamin ile Adrenalin-NA
 - Ak – OF'lu bileşikler
- Kimyasal etki zıtlığı
 - Antidot
 - Birleşme tepkimeleri

Farmakokinetik etkileşmeler

- Emilme, BT, dağılım ve atılma
- **Emilme düzeyinde etkileşmeler**
 - Mide-bağırsak hareketleri
 - Parasepatolitikler emilmeyi artırır (sıvı ilaçlarda)
 - İçeriğin pH'sı
 - Taşınma
 - Fenitoin-folik asit; neomisin-glikoz-tiamin-demir
 - Bakteri topluluğunun etkilenmesi
 - Vitamin K-kumarin
 - Mikroflora – gebelik önleyiciler
 - Fiziko-kimyasal tepkime
 - Süt-yoğurt,peynir – tetrasiklinler
 - Besin bulunması
- **Dağılma düzeyinde etkileşme**
 - Dikumarol – aspirin;
 - Fenitoin,aspirin – kumarin
- **BT düzeyinde etkileşmeler**
 - Enzim etkinliğinin artması
 - Fenobarbital tipinde
 - PAH tipinde (3-metilkolantren)
 - Otoindüksiyon (alkol, barbitüratlar)
 - Enzim etkinliğinin azalması

- Kloramfenikol, simetidin, dikumarol, alkol
- Kodein, fenitoin, aspirin, varfarin – etki artar

– Atılma düzeyinde etkileşmeler

- Tubuler salgılama – geri çekilme
- Anyon – katyon taşıyıcıları
 - Penisilin – probenesid
 - Salisilik asit – probenesid
- Asitleştirme
 - Amonyum klorür, askorbik asit, metiyonin
- Bazikleştirme
 - Sodyum bikarbonat, sodyum laktat, asetzolamid

İlaç etkisini değiştiren faktörler

– Maruz kalma ile ilgili

- Uygulama yolu
- İlaç verilmiş zamanı

– İlaç ile ilgili

- Doz
 - Alkol – uyarıcı / baskılayıcı
 - Barbitüratlar – yatıştırıcı / uyku doğurucu
 - Levamisol – immun sistemi uyarıcı / antelmentik
- Farmasötik şekil / taşıt madde
 - Dissolusyon / disintegrasyon
 - Mineral yağ / hayvansal yağ
- İlacın fiziki durumu
 - Partikül büyüklüğü
 - Kristal şekli
 - Stabil – metastabil – amorf
 - Solusyon
 - Solvat – hidrat
- İzomer şekli
 - D- ya da L- şekli
 - Alfa, beta, sis, trans şekilleri

- Asit, baz, tuz şeklinde olması
 - Varfarin sodyum, sülfat, hidroklorür
- İlacın saflığı

– Canlıya ait faktörler

- Tür
 - Kürar, atropin, histamin, morfin, ada soğanı,
 - Kedi–köpek; aspirin, fenoller, fenitoin,
 - Gevişenlerde; tetrasiklinler, makrolidler,
 - Atlarda; enrofloksasin, makrolidler, linkozamid
 - Tavşanlarda; linkomisin
- Cinsiyet
 - Erkeklik hormonları– ME sentezini artırır
 - Dişilik hormonları – ME sentezini azaltır
- Vücut ağırlığı
 - Aminoglikozidler hücre dışı sıvıda
- Kalıtım
- Yaş
 - ME etkinliği
 - Sindirim sistemi emme yeteneği
- Irk
 - Collie – ivermektin
 - Şarole, brahman – OF
- Mizaç
 - Kloralhidrat
- Gebelik
 - Dağılım hacmi – plazma proteinlerine bağlanma
- Hastalık hali
 - Kalp–sindirim sistemi; karaciğer ; böbrek

– Diğer faktörler

- Isı
 - Kolşisin, karbon tetraklorür, sitriknin, atropin
- Işık
- Yükseklik

- Amfetamin, striknin, hegzobarbital
- Oksijen azlığı
 - İPT, digital, barbitüratlar
- Bazı fizyolojik durumlar
 - Oksitosin, ergot alkaloidleri
- Psikolojik durum
 - plasebo

İlaca direnç ve bağımlılık

– İlaca direnç (Tolerans)

- Direnç çeşitleri
 - Çapraz direnç
 - Bireysel direnç
 - Türe has direnç
- Direncin mekanizması
 - Farmakokinetik (biyokimyasal)
 - Farmakodinamik (hücresel)
 - İlaçların doz aralıkları / sürekli kullanımı
- Direncin şiddeti
 - Orta şiddette; Şiddetli
- **Taşiflaksi (akut direnç)**
- Duyarsızlaşma

– İlaca bağımlılık

- Psikik bağımlılık
 - Morfin, kokain, sigara, kahve, çay
- Alışma (itiyat, habitasyon)
- Fiziksel bağımlılık
 - Nöro - uyum; Yalancı denge
 - Yoksunluk belirtileri
- İptila (addiksiyon, toksikomani)
 - Öfori
 - İlaç suistimali

– Kötüye kullanılan maddelerin listesi

- Liste I (C-1)
 - Sağaltım amacıyla hiç kullanılmaz

- Heroin, LSD, morfin, dihidromorfin
- Liste II (C-2)
 - Psişik-fiziksel bağımlılık
 - Sınıf A narkotikler, uyku doğurucular, afyon...
- Liste III (C-3)
 - Hafif-orta fiziksel ve yüksek psişik
 - Nalorfin, etil morfin, anabolikler, ...
- Liste IV (C-4)
 - Zayıf psişik-fiziksel bağımlılık
 - Barbitol, fenobarbitol, diazepam, ...
- Liste V (C-5)

İlaçların istenmeyen etkileri

— Yararlı - Zararlı etki

— Zararlı etki

- Yan etki; Zehirli etki
- Yalın zararlı etkileri
- İlaç alerjisi
- İdiyosinkratik tepkimeler
- Yerel-sistemik etkiler
- Akut, subakut, kronik etkiler
- Dönüşümlü- dönüşümsüz etkiler

— Yalın zararlı etkiler

- Aşırı doz / abartılmış farmakolojik etki
- Görevsel, biyokimyasal, yapısal, özel
- Görevsel zararlı etkiler
 - Doz fazlalığı / hastanın duyarlılığı
 - Atropin -tükürük salgısı / ağız kuruluğu
- **Biyokimyasal zararlı etkiler**
 - Enzim, elektrolitik denge, kan şekeri,...
- **Yapısal zararlı etkiler**
 - Şekil bozukluklarıyla
 - Ara ürünler (epoksitler, O2 radikallari)

–Karaciğer, böbrek, sonra kemik iliği

• **Özel zararlı etkiler**

–Karsinojenik, mutajenik, teratojenik

–Karsinojenik etki

- Başlama (dimetilbenzantren)
- Gelişme (forbol esterleri)
- Ön kanserojen – elektrofilik ara yapı – elektronca zengin yerlere bağlanır
- Sınıflandırma;
- Grup 1; insanlar için karsinojenik
- Grup 2; insanlar için muhtemel karsinojenik
- Grup 3; insanlar için olası karsinojenik
- Grup 4; İnsanlar için karsinojenik olmayan

–Mutajenik etki

- Mutasyon, genotoksik etki
- Fosforik asit – deoksiriboz – purin/primidin
- Baz çiftlerin değişimi
- Kromozom kırılması
- Mitoz sonucu kromozomların oğul hücreler arasında eşit dağılmaması
- Kalıp kayması

–Teratojenik etki

- Fötüs üzerindeki olumsuz etkiler
- Annedeki bozukluklar ile – yavruda bozukluğa
- Talidomid, lityum, fenitoin, albendazol,

–İlaç allerjisi

- Bir maddeye ikinci kez maruziyet sonucu
 - İşlenmiş antijen, haptan, yarım antijen
 - Önceden maruziyet varsa tepkime hızlı
 - Doza bağlı değil
- Tip I tepkimeler (anaflaktik tepkimeler)
–Hemen oluşur, aşırı duyarlılık tepkimeleri

- IgE tipi antikorlar
- Reajinik antikorlar, sitotropik antikorlar
- Histamin, seratonin, lökotrienler, sitokinler...
- Sindirim sistemi (besin alerjisi)
- Solunum sistemi, deri, damarlar
- Tip II tepkimeler (antijene bağımlı)
 - IgG ve IgM antikorları
 - Damar endoteli, kan hücre zarı
 - Komplementin, fagositik hücreler, katil hücreler
 - Hemolitik anemi, granülostopeni, lupus eritematosa, ...
- Tip III tepkimeler (Arthus tepkimesi,, serum hastalığı)
 - IgG (kısmen IgM)
 - Yerel (Arthus tepkimesi)
 - IgG antikorları
 - Kızarıklık; 12–24 saatte kanamalı doku ...
 - Antijen antikor birleşmesi– endoteline çökme komplement etkinleşmesi – mast hücrelerinin parçalanması – akyuvarların hücumu
 - Serum hastalığı
 - Damar endoteline sızma – Damar taban plağına oturma – komplement etkinleşmesi – damarlı organlarda sistemik tepki
 - Ürtikerli deri döküntüleri, kızarıklık, ödem,
 - Birkaç saat – 3 hafta; 6–12 gün
 - İyodürler, penisilinler, sülfonamidler
 - Stevens–Johnson sendromu
 -
- Tip IV tepkimeler (hücre aracılı tepkime)
 - Gecikmiş tip aşırı duyarlılık
 - T –lenfositleri– makrofajlar
 - Lenfokinler – 24 saatte kızarıklık
 - Alerjik temas dermatiti
 - Ekzemalı dermatit
- İdiyosinkratik tepkimeler
 - Genetik noksanlık – farklılık

- N-asetil transferaz - izoniazid
- UDP-glukronil transferaz - tiroid bezi yetmezliđi

—Alerjik olmayan tepkimeler

- Birinci zehirlilik / doz aşımı
- İkincil yan etkiler, metabolik değişiklikler

—Deride ilaçla yol açılan tepkimeler

- Alopesi (siklofosamid); vaskulit; renklenme (fenitoin); ürtiker (kurdeşen); makuler döküntüler; zehirli epidermal nekroz; eritema multiforme; Stevans -Johnson sendromu

—Kanda ilaçla ilgili bozukluklar

- Aplastik anemi (pansitopeni)
 - İlacın dozuna bağlı; idiyosinkratik tepkime; ilaç-metaboliti
- Agranulositoz
 - Olgun hücrelerde azalma;
- Megaloblastik anemi
 - Alyuvar öncüsü madde; DNA sentezinin doğrudan/dolaylı etkilenmesi; fenitoin, primidon, ...
- Hemolitik anemi
 - Yükseltgeyici anemi; genetik noksanlık, ...
- Trombositopeni
 - Kanser tedavisindeki ilaçlar, amrinon