

İL AÇ ETKİLEŞMELERİ I

İlaç etkileşimleri (İE), iki veya daha fazla sayıda ilaç alındığında etkileşim sonucunda ilacın/ların etkililik veya toksisitesinde oluşan değişikliklerdir.

Bu etkileşimler, kullanılan ilacın toksisitesinin artmasından veya etkililiğinin azalmasından dolayı zararlı olabilir.

Ancak yararlı olan ilaç etkileşimleride vardır.

İE içinde klinik önemi olmayanlar da bulunmaktadır. Ancak etkileşimleri önemli olan ilaçlarda dikkatli olunmalıdır.

Etkileşim içinde olacak ilaçlardan en sık karşılaşılanları terapötik ve toksik doz aralığı dar olan ilaçlardır. Bunların, karaciğer enzimlerinin inhibe veya indüklenebildiği kombinasyonlarda dozlarının çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmeleri gerekir.

Aynı zamanda, reçetesiz satılan ilaçlar veya bitkisel ürünlerle de reçeteli verilen ilaçlar arasında etkileşim meydana gelir.

İE'nin etkisi ve ciddiyeti hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterebilir. Özellikle yaşı hastalar ve birden fazla ilaç alanlar ilaç etkileşimlerine yatkındırlar.

Etkileşimler, en çok etkileşen ilaç alınmaya başlandığında veya bu ilaç alımı sona erdirildiğinde görülür. Bununla birlikte etkileşimlerin zaman süreci ilacın yarılanma zamanı da dikkate alınarak değişiklik gösterebilir.

Etkileşime sahip ilaç başlamadan, potansiyel tehlikeler yararlılardan ağır bastığı takdirde mümkünse, alternatif bir ilaç seçilmelidir. Diğer yapılabilecekler, etkileşen ilaca başlanıldığında veya sona erdirildiğinde ilaçların dozunun ayarlanmasıdır. Hastanın izlenmesi de gerekli olabilir.

Özellikle kullanıma yeni giren ilaçlardaki şüpheli etkileşimler veya bilinen etkileşimleri de bildirmek son derece önemlidir.

GERÇEK ETKİLEŞİMLERDEKİ RİSK FAKTÖRLERİ

- Polifarmasi,
- Yaş,
- Genetik polimorfizmler.

İE MEKANİZMALARI

İE'leri, gösterdikleri mekanizmalara göre 3 ana grupta sınıflanmaktadır:

- 1. Farmakodinamik (FD) İE,**
- 2. Farmakokinetik (FK) İE,**
- 3. Farmasötik etkileşimler (geçimsizlikler).**

1. Farmakodinamik (FD) İE: Bir ilacın etkisinin, başka bir ilaç tarafından etki yerinde değiştirilmesidir. Bu etkileşimler üç alt gruba sınıflanırlar:

a) Reseptör fonksiyonunda direk etki,

b) Biyolojik veya fizyolojik kontrol işlemleri ile etkileşme,

c) Additif/Zıt farmakolojik etki.

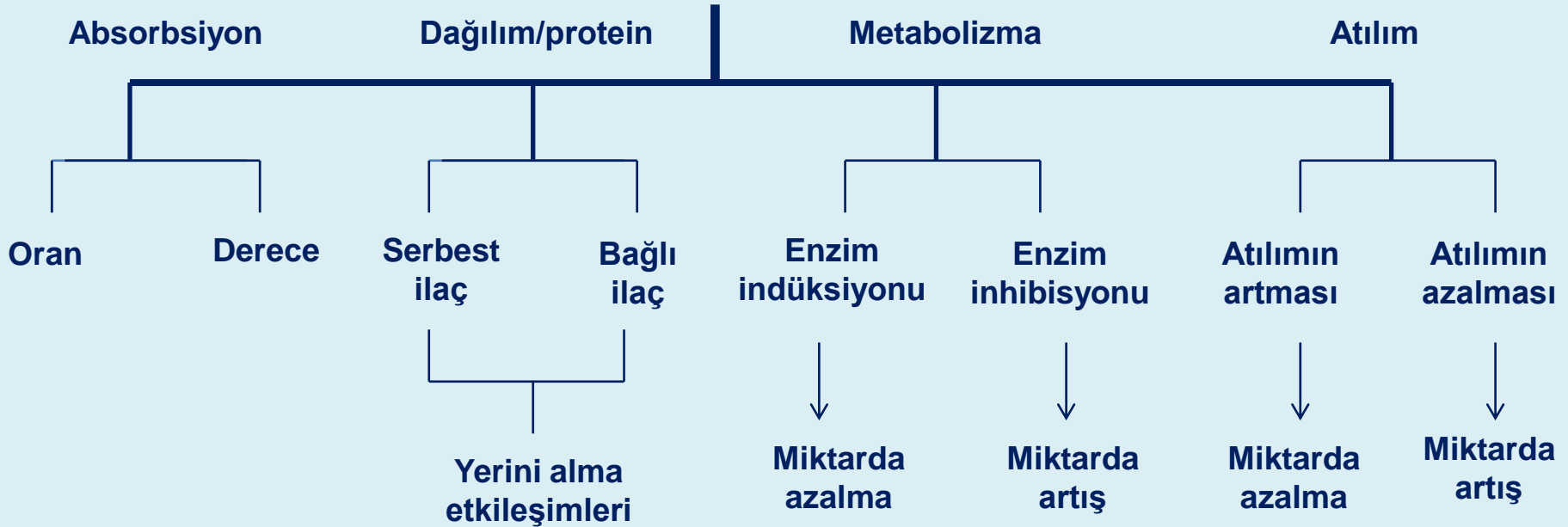
FD etkileşimler, reseptörde, çeşitli reseptörlerde ve spesifik olmayan etki yerlerinde oluşabilir.

Reseptör yerindeki etkileşimler: Bir çok ilaç etkisini, hücre membranlarında, sitoplazmada veya çekirdekte bulunan spesifik reseptörle etkileşerek gösterir. Spesifik reseptörler üzerine bağlanacak agonist veya antagonistik ilaçların beraber kullanımı sonucu etkileşim oluşur.

Ancak bu etkileşimlerin hastaya yararlı olduğu klinik durumlarda mevcuttur.

2. Farmakokinetik (FK) İE: Bu bölümdeki etkileşimler mekanizmalarına ve aşamalara göre 4 alt gruptan oluşur:


FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞİMLER



a) ABSORBSİYON: Kimyasal bağlanma ile absorpsiyonu düşüren, çözünmeyen kompleks oluşumu, GI pH'da değişiklikler, GI hareketlilikte değişiklikler, GIS'de hasar, ilaç taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu veya inhibisyonu, barsak florasının azalması.

Bağlanma:

Bazı antibiyotikler-

Florokinolonlar ve tetrasiklin  Fe, Ca, Kalsiyumca zenginleştirilmiş besinler, antiasitler.

SONUÇ: absorpsiyonun azalması ile tedavi başarısızlığı.

GI Motilite

GI motiliteyi hızlandıranlar: eritromisin, metoklopramid.

GI motiliteyi yavaşlatanlar: Opiyatlar veya antikolinerjikler.

pH'da Değişiklik (özafagus: 5-7, mide: 1-3, duodenum: 6.8)

b) DAĞILIM: proteine bağlanmada yerini alma, ilaç taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu veya inhibisyonu.

İlaçların dağılımı, total vücut suyuna, ekstrasellüler sıvıya, adipoz doku yüzdesine ve plazma proteinlerine bağlanma kapasitesine bağlıdır. Albumin ve alfa-1 glikoprotein ilaçların bağlandığı başlıca plazma proteinleridir. Bazı ilaç etkileşimleri bu proteinlere bağlanma yerine yarışmadan dolayı meydana gelir. Klinik olarak önemli etkileşimde, ilacın yüksek oranda (% 90'den fazla) proteine bağlı olması ve dar terapötik aralıklı olması görülür. Ayrıca, bu tip etkileşimlerin yaşlılarda sıklıkla görülen hipoalbuminemi, iyi beslenmeyenler ve karaciğer hastaları veya kronik alkoliklerde ortaya çıkması daha olasıdır.

c) METABOLİZMA: hepatik alım, ilaç taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu veya inhibisyonu gibi, enzim inhibisyonu, enzim indüksiyonu.

İlaçların çoğu karaciğerde sitokrom P450 (CYP450) enzimleri ile metabolize olmaktadır.

Enzim indüksiyonu: Bir ilaç tarafından enzimin indüklenmesi diğer ilacın etkililiğinin düşmesi ile sonuçlanabilir. Birkaç gün veya hafta alabilir. Reversibldır. İndükleyici alımı kesildikten sonra enzimin normal değerine gelmesi 2-4 hafta sürebilir.

Enzim inhibisyonu: Bir ilaç tarafından enzimin inhibe edilmesi diğer ilacın birikmesine ve toksik etkinin ortaya çıkmasına neden olabilir. İnhibitörün ilk dozundan sonra görülebilir ve inhibitör kararlı durum seviyesine ulaştığında maksimum inhibisyon oluşur.

Ancak genel olan bu indüksiyon ve inhibisyon sonuçları ön-ilaçlar için tersinedir.

CYP450 enzimleri alt aileleri olan izoenzimler tarafından bir bütündür. İlaçların metabolizmasında yer alan başlıca CYP izoenzimleri; CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP1A2' dir.

Her bir izoenzim, başlıca enzim olarak bir ilacın metabolizmasında görev yapar. Ancak bir ilacın metabolizmasında birden fazla CYP450 enzimi de rol alabilir.

CYP3A4/5: En yaygın olan ve etkileşimler açısından önemli olanıdır. Bu enzim ile metabolize olan bazı ilaçlar: atorvastatin, lovastatin, bupropion, imatinib, nifedipin, prednizon, sirolimus.....

İndükleyiciler: glukokortikoidler, rifampin, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin...

İnhibitörler: eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, verapamil, greyfurt suyu.....

Örn. Lovastatin- itrakonazol kombinasyonu: İtrakonazol, CYP3A4 inhibitörü olduğundan lovastatin plazma konsantrasyonu önemli ölçüde artar. Bu etkileşim sonucu rabdomiyolizise kadar gidebilen kas hasarı oluşabilir.

CYP2D6: İlaçların % 20-25'nin metabolizmasında görev yapar. Bu enzim ile metabolize olan bazı ilaçlar: trisiklik antidepresanlar, bazı SSRI'lar, beta blokörler, kodein, klozapin, metoprolol.....

İndükleyiciler: deksametazon, rifampin.

İnhibitörler: Bupropion, fluoksotin, paroksetin, duloksetin, simetidin, kinidin, amiodaron, sertralin, terbinafin, sinakalset,

CYP2C9:

Bu enzim ile metabolize olan bazı ilaçlar: ibuprofen, fenitoin, warfarin.....

İndükleyiciler: rifampin, rifabutin, karbamazepin....

İnhibitörler: Amiodaron, fluvoksamin, flukanozol.....

CYP2C19:

Bu enzim ile metabolize olan bazı ilaçlar: benzodiazepinler, sitalopram, TSA'lar, omeprazol, lansoprazol.....

İndükleyiciler: rifampin, karbamazepin, prednizon...

İnhibitörler: lansoprazol, esomeprazol, fluvoksamin, fluoksetin, tiklopidin.....

CYP21A2: Yaklaşık olarak ilaçların % 15'i bu enzim ile metabolize olur.

Bu enzim ile metabolize olan bazı ilaçlar: kafein, teofilin, TSA'lar.....

İndükleyiciler: karbamazepin, fenobarbital, rifampin, insülin, sigara dumanı....

İnhibitörler: Fluvoksamin, simetidin, siprofloksasin,

CYP450 enzimlerinin substratları, indükleyicileri ve inhibitörleri ile ilgili en kapsamlı ve güncel bilgiler için web kaynağı:

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>

d) ATILIM: Safraya hepatik sekresyon, ilaç taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu veya inhibisyonu, üriner pH değişiklikleri, aktif tubular sekresyon, tubular reabsorbsiyon, glomerular filtrasyon oranı.

İdrar pH'sını arttıranlar: sitrat tuzları, furosemid, sodyum bikarbonat, sodyum laktat.

İdrar pH'sını düşürenler: askorbik asit, lityum, topiramet (antikonvulzan).

Örn: Metotreksat-NSAI kullanımı: metotreksat seviyesinde yükselişe ve toksisite riskinde artışa neden olabilir.