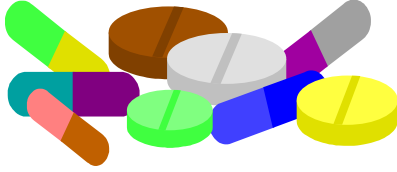


İlaç Etkileşmelerinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Temelleri

Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı



**ABD'de ilaç kullanımına ilişkin morbidite
ve mortalite 136 milyar dolar/yıl**

**>> Kardiyovasküler ve diabetik
hasta bakım masrafı**

Günde 360 ölüm
Yılda 140.000 ölüm } Advers ilaç olayı

%28'i ÖNLENEBİLİR!

ADVERS İLAÇ OLAYI

İlaç yan etkisi İlaç-ilaç etkileşimi

Önlenebilir ilaç etkileşimleri
tüm advers ilaç
olaylarının 1/3'ü !

İlaç etkileşmesi

İki veya daha fazla ilaç bir arada
kullanıldığında, bir ilacın diğerinin
etkisini *tedavide planlananın*
dışında azaltması veya artırması

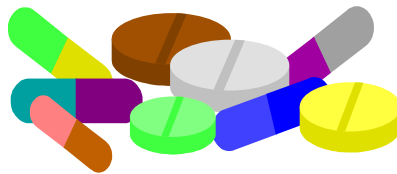
Olumsuz etkileşme ☹️

- İlaç etkisinde kayıp
- İlaç etkisinde beklenmeyen bir artış
- Toksikite

Olumlu etkileşme 😊

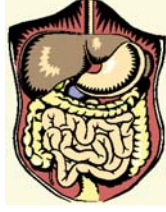
- İlacın terapötik etkinliğinde artış
- İlaç yan etkisinde azalma
- İlaç toksisitesinin tedavisi

-
- 👉 Farmakokinetik etkileşmeler
 - 👉 Farmakodinamik etkileşmeler



Farmakokinetik etkileşmeler

✓ Etkileşme ilaçların etki yerinden uzakta oluşur



Absorbsiyon
Dağılım
Metabolizma
Ekskresyon



Vücut sıvılarında ve etki yerinde
ilaç konsantrasyonu ↑ veya ↓



Absorbsiyon düzeyinde etkileşme

- Mide pH'sında artma
Proton pompa inhibitörleri
H₂ reseptör antagonistleri

Asidik ilacın
dissolüsyonunda
artış

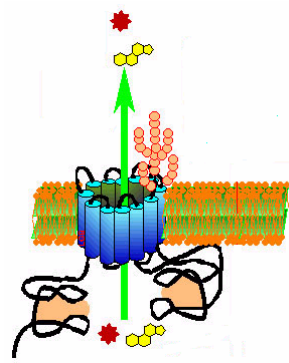
Diazepam
Aspirin
Furosemid
Enterik kaplı preparatlar

Emilim artar



Absorbsiyon düzeyinde etkileşme

- Barsakta P-glikoprotein ve CYP3A4 ile etkileşim



Barsak epitel hücresi
Böbrek epitel hücresi
Adrenal bez
Kan-beyin bariyeri
Kanser hücreleri



Verapamil
Kinidin
Siklosporin

İndükleyenler	İnhibe edenler
Rifampisin	Ketokonazol, itrakonazol, flukonazol
St John's wort	Eritromisin vb. makrolidler
	Fluvoksamin, fluoksetin, sertralin Nefazodone Kalsiyum kanal blokerleri (Verapamil) Omeprazol Greyfurt suyu

Siklosporin
Takrolimus

Terfenadin
Astemizol
Midazolam
Siklosporin
Digoksin
Sakinavir



Absorbsiyon düzeyinde etkileşme

- Intestinal floranın değişmesi

Antibiyotikler florada bakteri sayısını azaltır



Üst GIS'den tam emilemeyen ilaçlar
Enterohepatik sirkülasyona fazla girenler

Eritromisin X Digoksin



Absorbsiyon düzeyinde etkileşme

- Mide-barsak lümeninde kompleks oluşturma

Antasidler
Sukralfat
Demir sülfat

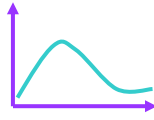
Flurorokinolonlar
Tetrasiklinler
İzoniazid
Kinidin
Fenotiazinler
Digoksin
H₂ reseptör antagonistleri

Emilimleri azalır

Kolestiramin
Kaolin
Pektin

Pravastatin
Varfarin
Piroksikam
Linkomisin
Digoksin
Tiroid hormonları

Emilimleri azalır



Dağılım düzeyinde etkileşme

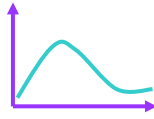
- Proteine bağlanma bölgesi için yarışma



Plazma proteinine fazla bağlanan
Sanal dağılım hacmi küçük
Terapötik indeksi dar



Etkilenen ilaç	Etkileyen ilaç
Varfarin	Fenilbutazon, Oksifenbutazon
Tolbutamid	Salisilat
Klorpropamid	Klofibrat
Metotreksat	Sulfonamid
Fenitoin	
Tiopental	



Dağılım düzeyinde etkileşme

Varfarin + Fenilbutazon

- Plazmada serbest ilaç artar, klinik etki artar?
- Vücut test tüpü gibi kapalı bir sistem değil!
- Bağlanmamış fraksiyon aynı zamanda metabolizma ve eliminasyona uğrar
- 4 yarı ömürden sonra bağlanmamış miktar önceki steady-state değere ulaşır!

Kovan ilaç aynı zamanda klirens inhibitörü ise anlamlı!
Esas mekanizma klirensin değişmesi



Metabolizma düzeyinde etkileşme

Karaciğer kan akımında değişme

Azalma
Simetidin
Propranolol

Akım ile kısıtlı eliminasyon gösteren ilaçlar

Karaciğer enzim kapasitesinde değişme

İnhibisyon

Simetidin
Kinidin
Ketokonazol
Eritromisin
Fluvoksamin
Metirapon
İndinavir

İndüksiyon

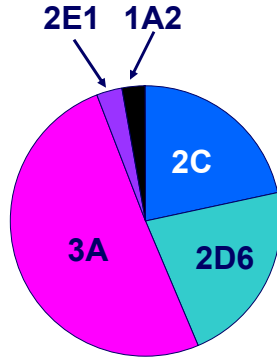
Rifampin
Fenitoin
Karbamazepin
Barbituratlar
Rifampisin
Deksametazon
Griseofulvin
Aminoglutetimid

Kapasiteyle kısıtlı eliminasyon gösteren ilaçlar

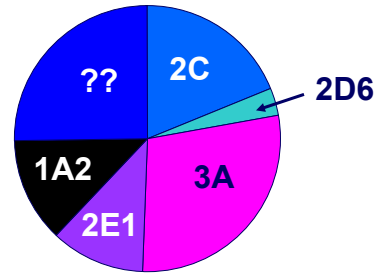


CYP450

İlaç metabolizmasında göreceli etkinlik



Karaciğerdeki miktar



CYP ailesi	İndükleyici	Metabolizması indüklenen
1A2	Karbamazepin Rifampin Fenobarbital Omeprazol Benzo[a]piren	Asetaminofen TSA'lar Klozapin R-Varfarin Haloperidol Teofilin
2C9	Barbituratlar Fenitoin Primidon Rifampin	Barbituratlar Fenitoin Kloramfenikol Doksorubisin İbuprofen Varfarin
2C19	Karbamazepin Fenitoin Fenobarbital	TSA'lar Fenitoin R-varfarin Topiramet
2E1	Alkol İzoniazid	Asetaminofen Etanol Halotan

CYP ailesi	İndükleyici	Metabolizması indüklenen
3A4	Barbituratlar Karbamazepin Fenitoin Rifampin Kortikosteroidler Troglitazon Aminoglutetimid	Anti-aritmikler Antidepresanlar, SSRI'leri Triazol türevi antifungaller Benzodiazepinler Kalsiyum kanal blokerleri Proton pompa inhibitörleri HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Östrojenler Siklosporin Doksorubisin Eritromisin Sisaprid Rifampin Sildenafil Tamoksifen Trazodon, nefazodon

CYP ailesi	İnhibitör	Metabolizması inhibe olan
1A2	Simetidin Makrolidler Greyfurt suyu Fluorokinolonlar	İzoniazid Zileuton Asetaminofen Klozapin Haloperidol Propranolol
2C9	Amiodaron Kloramfenikol İzoniazid Zafirlukast	Metronidazol Simetidin SSRI'leri Flukonazol Barbituratlar Kloramfenikol Doksorubisin NSAİ'lar
2C19	Omeprazol SSRI'leri	İzoniazid Ketokonazol TSA'lar Fenitoin
2D6 İndüklenmez!	Amiodaron Simetidin Antihistaminikler	Kinidin SSRI'leri Antidepresanlar Antiaritmikler β -blokerler Opioidler Debrizokin Nöroleptikler

CYP ailesi	İnhibitör	Metabolizması inhibe olan
3A4	Triazoller Metronidazol Eritromisin Klaritromisin Amiodaron Simetidin Siklosporin Fluorokinolonlar Omeprazol Kinin SSRI'leri Takrolimus Greyfurt suyu	Antiaritmikler Antidepresanlar, SSRI'leri Triazol türevi antifungaller Benzodiazepinler Kalsiyum kanal blokerleri Proton pompa inhibitörleri HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Östrojenler Siklosporin Doksorubisin Eritromisin Sisaprid Rifampin Sildenafil Tamoksifen Trazodon, nefazodon



CYP450

- Aynı ilaç hem inhibitör hem indüktör olabilir. **ALKOL**
- Aynı enzimin substratı olan ilaçlar enzimin katalitik bölgesiyle yarışır ve diğer ilacın metabolizmasını inhibe eder.
- Kinidin CYP 2D6'nın güçlü inhibitörü, kendisi CYP3A4 ile metabolize olur..
- Eritromisin CYP3A4 için hem substrat hem inhibitör!

İlaç dışı enzim inhibisyonu-indüksiyonu



Bir maddenin "doğadan gelmesi"
güvenilir olduğu anlamına gelmez!!



İnhibitörler	İndükleyiciler
Silibinin Sarımsak Nane (mentol) Greyfurt suyu Kırmızı şarap "Cranberry" suyu	St John's wort

DİKKAT!

İnhibisyon basitçe indüksiyonun tersi değil!

İndüksiyon



CYP miktarında artış olur
Karaciğerde ek CYP sentezi gerekir



İndüklenen ilacın kan konsantrasyonu
Etkilenen CYP'nin $t_{1/2}$



Klinik etki birkaç gün-haftada gözlenir

İnhibisyon



CYP miktarında azalma yok
Varolan CYP daha az etkili



İnhibisyon ilk dozda başlar
 $t_{1/2}$ 'e bağlı $\Rightarrow 4-5 \times t_{1/2}$
İnhibisyonun sona ermesi
 $\Rightarrow 4-5 \times t_{1/2}$



CYP450

**CYP450 inhibitörlerinin çoğu
azot içeren bileşikler!**



İmidazoller

Simetidin

Ketokonazol

Azotlu antifungaller



Kinolinler

Kinin

Kinidin



Piridinler

Metirapon

İndivanir

→ Nonmikrozomal enzimlerde de inhibisyon olur ←

MAO inhibitörleri

+

OTC ilaçlar içinde bulunan semptomimetik aminler



**Hipertansif reaksiyon
İntrakranial kanama**



**Başağrısı varsa
meperidin
VERME !!**

**MAO inhibitörleri
CYP2D6 inhibitörü**



İtrah düzeyinde etkileşme

→ **Önemli ölçüde değişmeden idrarla atılan ilaçlar** ←

- ✓ Plazma proteinlerine bağlanma
- ✓ Böbrek kan akımı-Glomeruler filtrasyon hızı
- ✓ İdrar pH'sı
- ✓ Proksimal tübül epitelinde P-glikoprotein

Glomerüler filtrasyon

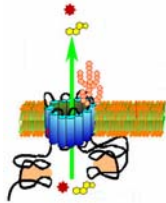
Tubuler sekresyon

Tubuler reabsorpsiyon

Kasyon transport sistemi	Anyon transport sistemi
Prokainamid	Penisilin G
Sisplatin	Probenesid
Simetidin	Siprofloksazin
Tetraetil amonyum	Sefalosporinler
	Riboflavin
	Para-aminohippurat

Tetraetil amonyum X Sisplatin

Probenesid X Penisilin-Sefalosporin



Digoksin böbreklerden P-glikoprotein pompası ile tubuler sekresyona uğrar



**Verapamil
Kinidin
Amiodaron**



**Digoksin
itrahı
azalır**



**Ketokonazol
İtrakonazol**



**Digoksin, Kinidin
plazma düzeyi
izlenmeli**

Zayıf asidik ilaçlar	Zayıf bazik ilaçlar
Varfarin vb. antikoagülanlar	Amfetaminler
Salisilat	Efedrin
Fenobarbital	Fenitoin
Sulfadiazin, Sulfamerazin	Klorpromazin
Tolbutamid	Amitriptilin
Nitrofurantoin	İmipramin
Nalidiksik asid	Meperidin
Tetrasiklin	Kinin, kinidin
	Teofilin

↓
↓

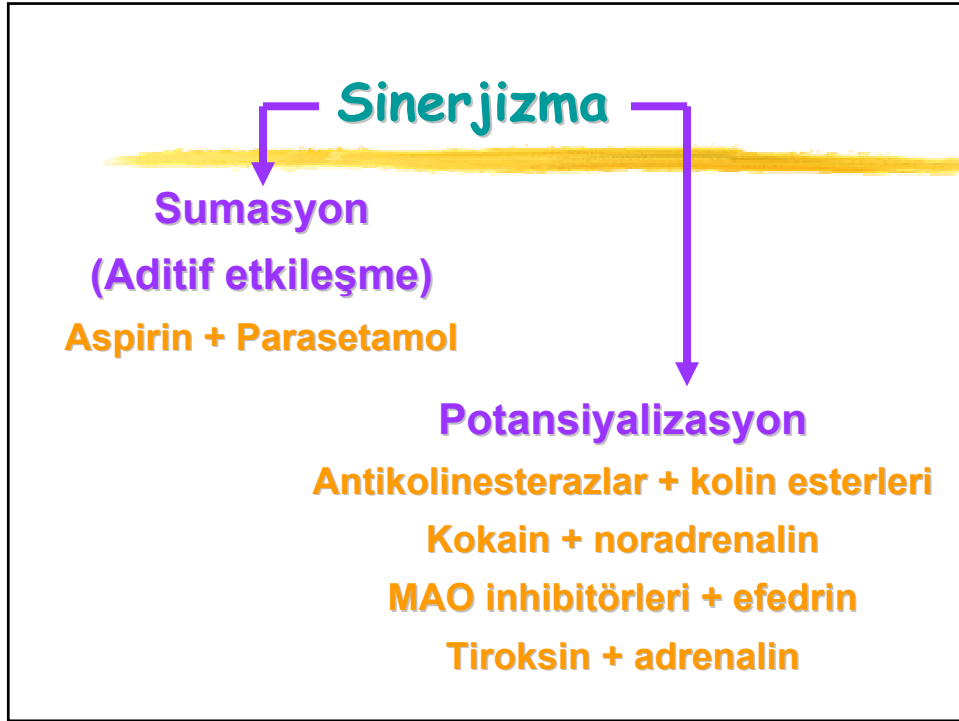
İDRAR ASİT ⇒ İTRAH ↓ **İDRAR ASİT ⇒ İTRAH ↑**
İDRAR BAZİK ⇒ İTRAH ↑ **İDRAR BAZİK ⇒ İTRAH ↓**

Farmakodinamik etkileşmeler

- ✓ İki ilaç etki yeri veya çevresinde etkileşir
 - ↓
 - Zıt veya aynı yönde etki oluşur
- ✓ İki ilaç arasında kimyasal birleşme olabilir

Sinerjizma veya Antagonizma

Vücut sıvılarında ilaç konsantrasyonu değişmez



SSS depresanları birbirinin etkisini potansiye eder!

Anestezikler	Metoklopramid
Opioidler	İskelet kas gevşeticileri
MgSO₄	β-adrenerjik blokerler
Antikonvülsanlar	Antihistaminikler
Benzodiazepinler	Antidepresanlar
Barbituratlar	

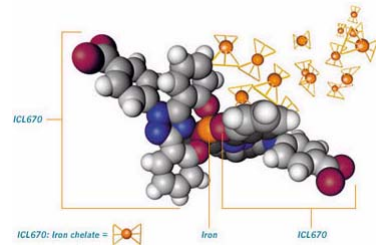
Kimyasal Antagonizma

Heparin \Leftrightarrow Protamin

Organik fosfatlı \Leftrightarrow Pralidoksim

Dimerkaprol \Leftrightarrow Ağır metaller

Digoksin \Leftrightarrow Digitalis-Antidot



Fizyolojik Antagonizma

İki ilaç ayrı reseptör mekanizma ile zıt yönde etkilidir !

Nitritler X Adrenalin

Barbituratlar X Kafein

Aspirin X Propranolol

İndometazin X Tiazidler

Estrojen X Oral antikoagülan

Farmakolojik Antagonizma

İki ilaç aynı reseptöre bağlanır!

Asetilkolin X Atropin

Morfin X Nalokson

Histamin X Antihistaminikler

Testosteron X Siproteron

Adrenalin X Fenoksibenzamin

Estrojen X Tamoksifen

İlaç etkileşmesini değiştiren faktörler

Metabolizma hızı

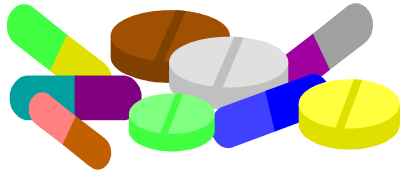
Hastalık varlığı

Diyet

Hastanın yaşı, ırk

Gebelik

İlaç dozu



Etkileşmeye yatkın ilaç özellikleri

Doz-yanıt eğrisi dik	Fenitoin Aminoglikozidler Vankomisin
Terapötik penceresi dar	Teofilin Digoksin
Doza-bağımlı kinetik	Fenitoin Aspirin
Ölçülebilir klinik etkili	Antibiyotikler Siklosporin

