İlaç etkileşmeleri: Farmakokinetik görünüm

Farmakokinetik

- Absorpsiyon (A)
- Dağılım (D)
- Metabolizma (M)
- Eliminasyon (E)

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

- **Bir ilaç diğer bir ilacın absorpsiyon hızını ve/veya derecesini artırabilir/azaltabilir.**

- **Hızlı etki etmesi istenen ilaçlar için absorpsiyon hızı önemlidir (Ör. analjezikler, hipnotikler).**

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

- Mide boşalma hızını ve barsak geçiş süresini etkileyen bir ilaç diğer bir ilacın emilim hızını değiştirebilir.
  - **Antikolinerjikler**
  - **Antihistaminikler**
  - **Trisiklik antidepresanlar**
  - **Opioidler**
  - **Prokinetik ilaçlar**
  - **Magnezyumlu antiasidler**
  - **Proton pompası inhibitörleri**

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

Propantelin, difenhidramin	**Sulfonamidler, parasetamol (abs. hızında azalma)**
Metoklopramid	**Parasetamol** **siklosporin** **Diazepam** **L-DOPA (abs. hızında artma)**

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

- Mide veya barsak lümeninde bir ilaç,
  - diğer ilacı bağlayabilir
  - diğer ilaçla kompleks (şelat) yapabilir

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

Mekanizma	Etkileyen	Etkilenen
Şelasyon	**Antiasidler**	**Kinolonlar,**
	Demir /Antiasidler	**Tetrasiklinler**
	Antiasidler	**Demir preparatları**
	Antiasidler	**Digoksin**
	Demir	**Metildopa**
	Sukralfat	**Fenitoin, Varfarin**
Bağlama	**Kolestramin**	**Pravastatin**
	Kolestipol	**Tiroid hormonları**
	Kaolin	**Varfarin**
	Pektin	**Piroksikam**

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

Mekanizma	Etkileyen	Etkilenen
Mide suyu pH artışı	**Proton pompası inh., H_2 res. antagonistleri Antiasidler**	**Ketokonazol, itrakonazol, B12 vitamini (abs. azalma)**
	Antasidler	**Enterik kaplı prep. (abs. artışı)**

Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler

- Absorpsiyon düzeyinde etkileşen ilaçların dozları arasında 2-3 saatlik bir zaman aralığının bırakılmasıyla bu etkileşimlerin çoğu önlenebilir veya azaltılabilir.

Taşıyıcı proteinlere bağlı etkileşmeler

- Barsakta bulunan ve sekresyondan sorumlu taşıyıcı proteinlerin inhibisyonu, ilaçların emilim oranını artırabilir.

Taşıyıcı protein	Substrat	İnhibitör
• P-glikoprotein	Digoksin Talinolol	Kinidin Verapamil Greyfurt suyu

Taşıyıcı proteinlere bağlı etkileşmeler

- Barsakta bulunan ve absorpsiyondan sorumlu taşıyıcı proteinlerin inhibisyonu ilaçların emilim oranını azaltabilir.

Taşıyıcı protein	Substrat	İnhibitör
• OATP	Feksofenadin	Greyfurt suyu
		Portakal suyu

Taşıyıcı proteinlere bağlı etkileşmeler

- Barsakta bulunan ve sekresyondan sorumlu taşıyıcı proteinlerin indüksiyonu, ilaçların emilim oranını azaltabilir.

İndüktör	**Atılımı artan ilaç**
Rifampisin	Digoksin
St. John’s wort	Digoksin
St. John’s wort	Siklosporin

Dağılım düzeyindeki etkileşmeler

- Plazma proteinlerine bağlanma düzeyindeki ilaç etkileşmeleri
- Taşıyıcı proteinlere bağlı ilaç etkileşmeleri

Dağılım düzeyindeki etkileşmeler

- Plazmada dağılım düzeyindeki etkileşmenin klinik önemini artıran koşullar:
  - Kovulan ilacın sanal dağılım hacminin küçük ve tedavi indeksinin dar olması.
  - İlacın plazma proteinlerine bağlanma oranının yüksek olması (%90'ın üstünde).
- Ör: oral antikoagülanlar, tolbutamid, metotreksat, fenitoin.

Dağılım düzeyindeki etkileşmeler

Serbest fraksiyonu artan ilaç (endojen madde)	Etkileyen ilaç
Varfarin	Fenilbutazon
Klorpropamid	Fenilbutazon
Fenitoin	Salisilat
Bilirubin	Sülfonamidler

Dağılım düzeyindeki etkileşmeler

- Taşıyıcı proteinin inhibisyonu sonucu, substrat ilacın dağılım profilinin değişmesi

• Kinidin	Loperamid (substrat)
• TPGS*	Ritonavir, sakinavir (substrat)
• Siklosporin	Rosuvastatin (substrat)

- d-alfa tokoferil polietilenglikol süksinat

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

- Bir ilacın biyotransformasyonundan sorumlu bir enzimin diğer bir ilaç tarafından indüksiyonu veya inhibisyonu sonucunda, ilk ilacın vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki konsantrasyonu değişebilir.

- Etkilenen enzimler genellikle sitokrom P450 (CYP) grubu enzimlerdir.

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

Enzim inhibisyonu

- Bazı ilaçlar biyotransformasyonda görevli bazı enzimlerin veya enzimatik sistemlerin sentezini azaltarak veya yıkılmalarını artırarak, bu enzimlerin substratı olan ilaçların metabolizmasının yavaşlamasına neden olabilirler.

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

- Allopurinol (ksantin oksidaz inh.)
  - Oral antikoagülanlar (etkide artış)
  - Azatiyoprin (Toksisite)
  - Merkaptopürin (Toksisite)
  - Siklofosfamid (Toksisite)
- Kloramfenikol
  - Fenitoin (Fenitoin metabolizmasında azalma)
  - Sülfonilüreler (Hipoglisemi)

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

- Simetidin
  - Benzodiazepinler
  - Karmustin
  - Ketokonazol
  - Fenitoin
  - Kinidin
  - Teofilin

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

Enzim indüksiyonu

- Bazı ilaçlar ve maddeler, biyotransformasyonda görevli bazı enzimlerin veya enzim sistemlerinin sentezini artırarak bu enzimlerin substratları olan ilaçların metabolizmasının hızlanmasına yol açarlar.

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

- Bir ilacın kendi metabolizmasında rol oynayan enzim sistemini indüklemesine otoindüksiyon denir.

Örnek: Fenobarbital, karbamazepin

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

P450	Substrat	İnhibitör	Muhtemel klinik sonuç
CYP1A2	Teofilin	Fluvoksamin	Teofilin toksisitesi
CYP2C9 CYP2C19	Fenitoin	Kloramfenikol	Fenitoin toksisitesi
CYP2C9	Tolbutamid	Sulfafenazol	Hipoglisemi
CYP2C9	Varfarin	Flukonazol	Hemoraji
CYP2E1	Etanol Parasetamol	Disulfiram	Etanol toksisitesi
CYP3A4	Siklosporin Takrolimus	Eritromisin Ketokonazol	Toksisite artışı

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

P450	Substrat	İndükleyici	Muhtemel klinik sonuç
CYP1A2	Teofilin	Sigara dumanı	Yetersiz tedavi
CYP3A4	Karbamazepin	Karbamazepin	Yetersiz tedavi
CYP3A4	Oral kontraseptifler	Rifampisin	Gebe kalma riski
CYP2C9	Varfarin	Fenobarbital	Yetersiz tedavi

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

- İndüktöre bağlı olarak plazmadaki düzeyi düşen ikinci ilacın dozu artırıldıktan sonra indüktör aniden kesilirse, ikinci ilacın plazma düzeyi minimum toksik düzeyi aşar, yan ve toksik etkiler ortaya çıkar.

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

- Etil alkolün kronik kullanımıyla mikrozomal enzimler indüklenir (örn. CYP2E1, CYP3A4).
- Etil alkolün akut kullanımı enzim inhibisyonu yapar.

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

Bitkisel preparat-ilaç etkileşmeleri

Bitkisel preparat	Etki yeri	Etki	Etkilenen ilaç
St. John's Wort	CYP3A4	İndüksiyon	Digoksin Siklosporin Karbamazepin Benzodiazepinler Ca^{2+} kanal blokerleri Proteaz inhibitörleri İrinotekan
	CYP1A2		R-Varfarin
	CYP2C9		S-Varfarin
St. John's Wort	P-glikoprotein	İndüksiyon	Digoksin Ca^{2+} kanal blokerleri Simvastatin

Metabolizma düzeyindeki etkileşmeler

İlaç-besin etkileşmeleri

Besin	Etki yeri	Etki	Etkilenen ilaç	Olası klinik sonuç
Greyfurt suyu Portakal suyu	CYP3A4	İnhibisyon	Simvastatin Lovastatin Siklosporin Ca^{2+} kanal blokerleri Karbamazepin Kortikosteroidler Proteaz inhibitörleri	Plazma ilaç düzeyinde artma

Enterohepatik siklusta bozulma yapan ilaçlarla olan etkileşmeler

- Bazı geniş spektrumlu kemoterapötikler enterohepatik siklusu bozar ve siklusa uğrayan ilaçların biyoyararlanımlarını azaltır.
  - Ampisilin
  - Amoksisilin
  - Tetrasiklin
  - Doksisiklin

Enterohepatik siklusta bozulma yapan ilaçlarla olan etkileşmeler

- Tetrasiklinler ve ampisilin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin bağırsak florasını bozması sonucu,
  - Oral kontraseptiflerin etkinliği azalabilir.

Atılım düzeyindeki etkileşmeler

Böbreklerden atılım

- **Glomerüler filtrasyon**
- **Tübüler sekresyon**

- **Tübüler reabsorpsiyonun engellenmesi (atılım)**

Tübüler sekresyon

- İlacın tübüler sekresyonunda rol oynayan başlıca iki transport mekanizması vardır:
  - Katyon transport sistemi: Prokainamid, sisplatin, simetidin, trimetoprim, TEA
  - Anyon transport sistemi: Penisilin G, probenesid, siprofloksazin, riboflavin, sefalosporinler

Tübüler sekresyon

- İlaçlar tübüler sekresyon sırasında proksimal tübül hücresindeki taşıyıcı molekül için aralarında yarışırlar.

- Probenesid Penisilinler
  Sefalosporinler

Aktif sekresyonun inhibisyonu sonucu kemoterapötiklerin atılımı yavaşlar.

Tübüler sekresyon

- Proksimal tübüllerde P-gp pompası ile atılım:

Etkileyen ilaç	Etki mekanizması	Etkilenen ilaç
İtrakonazol	P-gp inhibisyonu	Kinidin
Verapamil Amiodaron Kinidin	P-gp inhibisyonu	Digoksin

Atılım düzeyindeki etkileşmeler

- Zayıf asidik ilaçlar (pKa 3,5-7,5)
  - **Varfarin**
  - **Fenobarbital**
  - **Tolbutamid**
  - **Nitrofurantoin**
  - **Nalidiksik asid**

İdrar asidleştirilirse itrahları azalır (non-iyonik/ reabsorpsiyon)

İdrar bazikleştirilirse itrahları artar (iyonik/sekresyon)

Atılım düzeyindeki etkileşmeler

- Zayıf bazik ilaçlar (pKa 7,5-10)
  - **Amfetaminler**
  - **Efedrin**
  - **Klorpromazin**
  - **Kinidin**
  - **Teofilin**

İdrar asidleştirilirse itrahları artar

İdrar bazikleştirilirse itrahları azalır