

İlaç Etkileşiminin Esasları

Prof. Dr. Yağız Üresin

İstanbul Tıp Fakültesi

Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji

Anabilim Dalı



İlaç İstenmeyen Etkileri

- Yılda 2 milyonun üzerinde ciddi olgu
- Yılda 100,000 ölüm
- 4. önde gelen ölüm nedeni

Institute of Medicine, National Academy Press, 2000
Lazarou J et al. JAMA 1998;279(15):1200-1205
Gurwitz JH et al. Am J Med 2000;109(2):87-94



İlaç Etkileşimleri

- Önlenebilir İlaç İstenmeyen Etkilerinin %3-5'ini oluşturur
- ABD'de 6. önde gelen ölüm nedenini oluşturur

Leape LL et al. JAMA 1995;274(1):35-43

Raschetti R et al. Eur J Clin Pharmacol 1999;54(12):959-963



| Çekilme | Ruhsat | İlaç Adı | Kullanım alanı | Risk |
|-----------|--------|-----------------------------------|----------------------|---|
| 1998 | 1997 | Mibefradil (Posicor) | Hipertansiyon/Angina | İlaç-İlaç Etkileşimi, torsades de pointes |
| 1998 | 1997 | Bromfenac (Duract) | NSAID | Akut Karaciğer Yetersizliği |
| 1998 | 1985 | Terfenadine (Seldane/Seldane-D) | Antihistaminik | Torsades de pointes, İlaç-İlaç Etkileşimi |
| 1999 | 1988 | Astemizole (Hismanal) | Antihistaminik | Torsades de pointes, İlaç-İlaç Etkileşimi |
| 1999 | 1997 | Grepafloxacin (Raxar) | Antibiyotik | Torsades de pointes |
| 1999 (NA) | | Drug A | | Torsades de pointes, İlaç-İlaç Etkileşimi |
| 2000 | 2000 | Alosetron ^b (Lotronex) | İrritabl kolon | İskemik kolit, konstipasyon |
| 2000 | 1993 | Cisapride (Propulsid) | Özofajit | Torsades de pointes, İlaç-İlaç Etkileşimi |
| 2000 | 1997 | Troglitazone (Rezulin) | Diyabet | Akut Karaciğer Yetersizliği |
| 2001 | 1997 | Cerivastatin (Baycol) | Dislipidemi | Rabdomiyoliz, İlaç-İlaç Etkileşimi |
| 2001 | 1999 | Rapacuronium bromide (Raplon) | Anestezi | Bronkospazm |
| 2001 (NA) | | Drug B | İlaç-İlaç Etkileşimi | |



İlaç Etkileşimleri Terminolojisi

| Drog | Yanıt | |
|-------|-------|--------------|
| A | 5 | |
| B | 5 | |
| A + B | 10 | [Sumasyon] |
| A + B | 50 | [Sinerjizm] |
| A + B | 2 | [Antagonizm] |



Drog = Etken Madde

İlaç = Tıbbi kullanım için
geliştirilmiş etken madde



İlaç Antagonizmi

Biyokimyasal : Fenobarbital + Simetidin

Fizyolojik: Alkol + Kafein

Kimyasal : Kolestiramin + Dikumarol

Farmakolojik : Asetilkolin + Atropin



FARMAKOLOJİK İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

FARMASÖTİK



Genellikle parenteral yolla verilen drogların aynı anda verilmesiyle(çökme vs.)

FARMAKOKİNETİK



EMİLİM, DAĞILIM
METABOLİZMA, ATILIM

FARMAKODİNAMİK



Farmakolojik etki düzeyindeki etkileşimler
(sinerjizma-antagonizma)



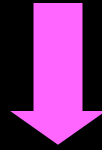
FARMASÖTİK



ÖR.:Gentamisin ve asilü Reidopenisilinlerin
aynı solüsyon içinde verilince
çökmeleri



FARMAKOKİNETİK



- EMİLİM: Mide pH sında, mide/bğ. boşalma süresinde değişiklik, kimyasal girişimler ör.: Tetrasiklin + demir
- DAĞILIM: Plazma proteinlerine bağlanma ör.: OAD, OAK.
- METABOLİZMA: Enzim indüksiyonu-inhibisyonu
- ATILIM: Hepatik klirens, böbreklerden atılım
- P-glukoproteine bağlı etkileşimler



İlaç Metabolizmasının Sonuçları

- İnaktif ürünler
- Aktif metabolitler
 - Ana drog'a benzer
 - Ana drog'dan aktif
 - Yeni etki
 - Toksik metabolitler



Mikrozomal Enzimler

- Cytochrome P450
- Flavin mono-oxygenase (FMO3)



Drug Metabolizmasının Fazları

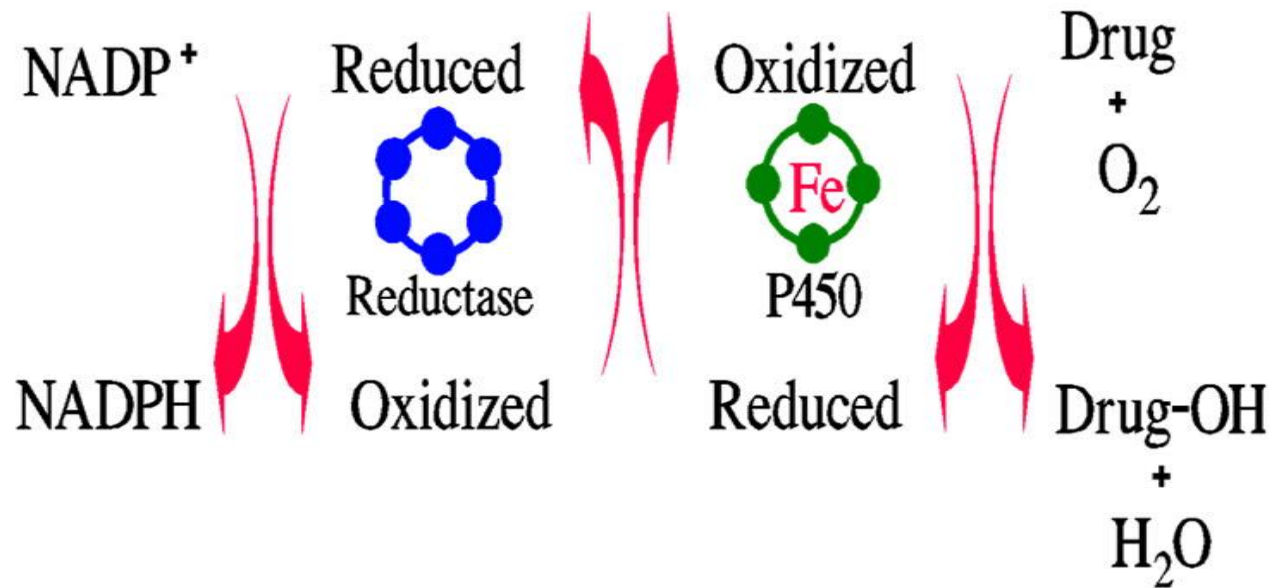
- Faz I
 - Oxidation/Reduction/Hydrolysis
- Faz II
 - Conjugation



Hepatik Metabolizmaya bağlı İlaç Etkileşimleri

- Hemen tümü Faz I enzimleri düzeyindedir
- sıklıkla sitokrom P450 enzimleri... bazıları genetik olarak bulunmamaktadır

Faz I Drog Oksidasyonu



Sitokrom P450 İzoformları

- CYP1A2
- CYP3A
- CYP2C9
- CYP2C19
- CYP2D6



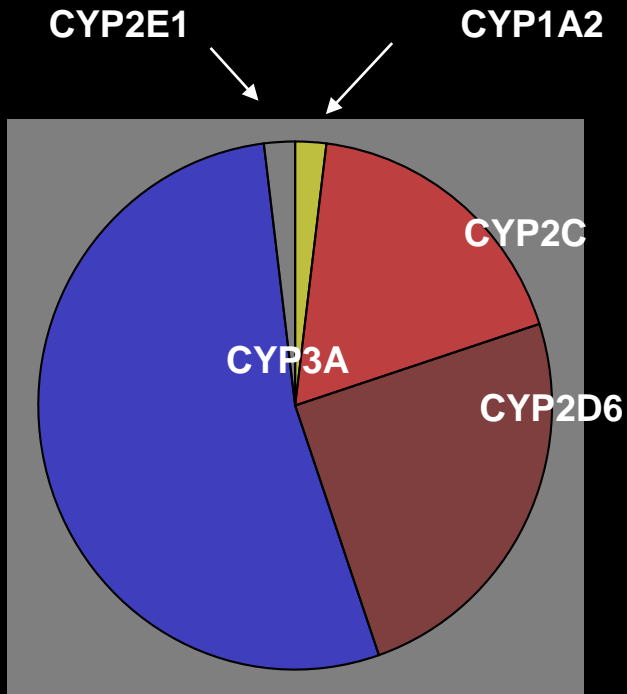
Sitokrom P450 Nomenclatürü, ör: CYP2D6

- CYP = cytochrome P450
- 2 = genetik aile
- D = genetik alt-aile
- 6 = spesifik gen

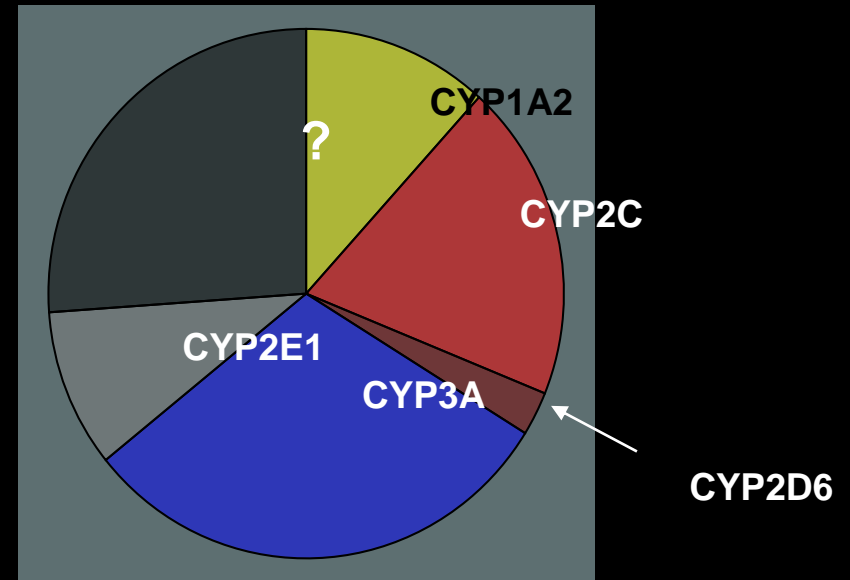
- Bu nomenklatur genetik bazlıdır, işlevsel özelliği yoktur

CYP450

Drog metabolizmasındaki önemi



miktarı



Sitokrom P450 3A

- Metabolizmasından sorumlu olduğu ilaçlar (substratları):
 - çoğu kalsiyum kanal blokeri
 - çoğu benzodiazepin
 - çoğu HIV proteaz inhibitörü
 - çoğu HMG-CoA-reductaz inhibitörü
 - siklosporin
 - çoğu non-sedatif antihistaminik
 - Sisaprid
- GI kanal ve karaciğerde bulunur



CYP3A Inhibitörleri

- Ketoconazol
- Itraconazol
- Fluconazol
- Simetidin
- Klaritromisin
- Eritromisin
- Troleandomisin
- Greyfurt Suyu



CYP3A İndükleyiciler

- Karbamazepin
- Rifampin
- Rifabutin
- Ritonavir
- St. John's wort



Sitokrom P450 2D6

- Kafkasların %7'sinde, kafkas olmayanların %1-2'sinde bulunmaz
- Dođu Afrikaluların %30'unda hiperaktiftir
- Metabolize ettikleri:
 - Kodeine
 - çoğu β -bloker
 - çoğu trisiklik antidepresan
- İnhibitörleri:
 - Fluoksetin
 - Haloperidol
 - Paroksetin
 - Kinidin



Sitokrom P450 2C9

- Kafkas ve siyahların %1'inde yoktur
- Metabolize ettikleri:
 - Çoğu NSAID (COX-2'ler dahil)
 - S-warfarin (aktif formu)
 - Fenitoin
- İnhibitörleri:
 - Flukonazol



Sitokrom P450 2C19

- Asyalıların % 20-30'unda, Kafkasların % 3-5% 'inde yoktur
- Metabolize ettikleri:
 - Diazepam
 - Fenitoin
 - Omeprazol
- İnhibitörleri:
 - Omeprazol
 - Isoniazid
 - Ketokonazol

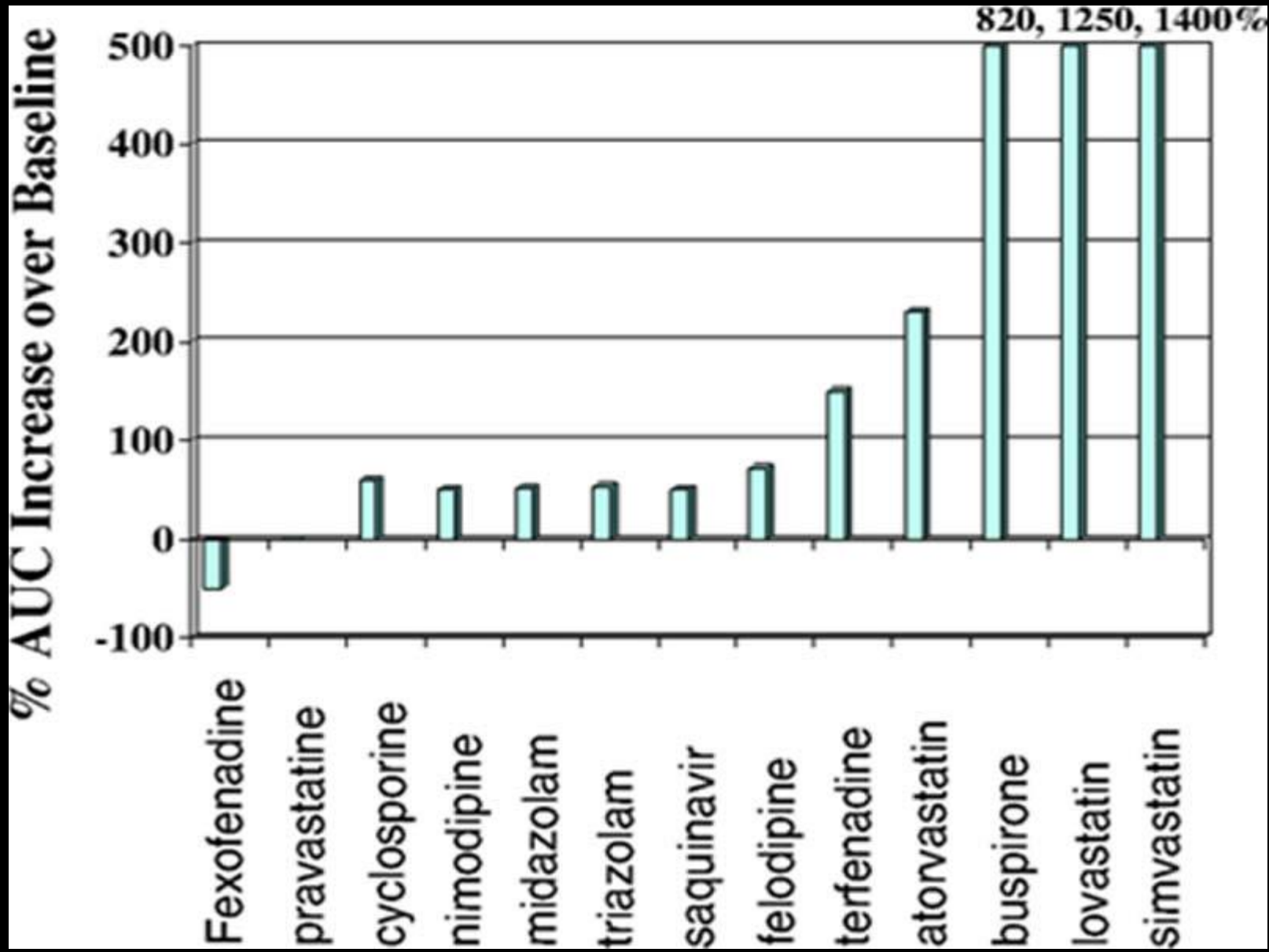
Sitokrom P450 1A2

- Tütün içimiyle indüklenir
- Metabolize ettikleri:
 - Theofilin
 - Imipramin
 - Propranolol
 - Klozapin
- İnhibitörleri:
 - çoğu florokinolon antibiyotik
 - Fluvoksamin
 - Simetidin

İlaç Metabolizmasının Klinik Yansımaları

- İlaçların çoğunun böbreklerle atılmadan önce metabolize olmaları gerekir
- Sitokrom P450 izozimleri sıklıkla reçetelenen bir çok ilacın metabolizmasında rol oynar
 - CYP3A4, CYP450'nin karaciğerde %60'ını bağırsaklarda ise %70'ini oluşturan önemli bir izozimidir
- Aynı enzim tarafından metabolize olan ilaçlar birlikte alındıklarında ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir





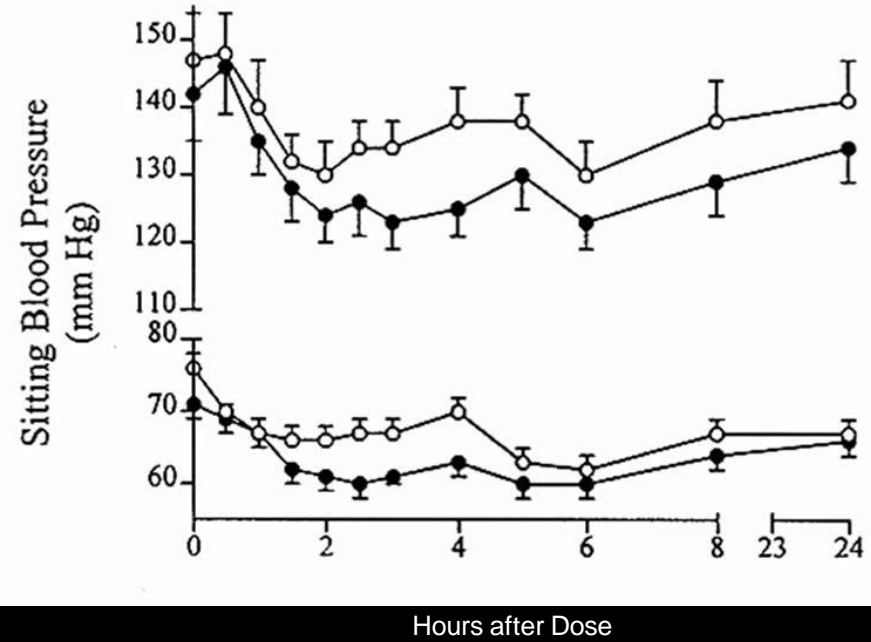
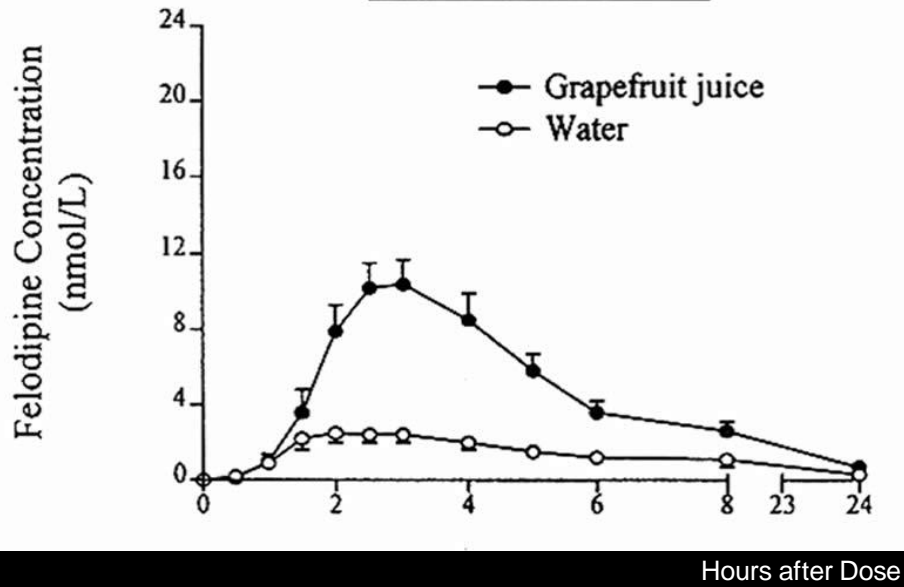
İlaç-Hastalık Etkileşimleri

- Karaciğer Hastalıkları
- Böbrek Hastalıkları
- Kalp Hastalıkları (karaciğer kan akımı)
- Akut myokard infarktüsü?
- Akut viral infeksiyon?
- Hipo- ya da hipertiroidizm?

İlaç-Besin Etkileşimleri

- Tetrasiklin ve süt ürünleri
- Varfarin ve K-vitamini içeren besinler
- Greyfurt Suyu

Single Dose Study



İlaç-Bitkisel İlaç Etkileşimleri

- St. John's wort - indinavir
- St. John's wort - cyclosporin
- St. John's wort - digoxin
- ? Bir çok başka etkileşim



THE LANCET

Volume 355, Number 9203 • Founded 1823 • Published weekly • Saturday 12 February 2000

EDITORIAL

509 Epidemic and pandemic 'flu

NEWS

553 Suspicions over breast-cancer-therapy trial

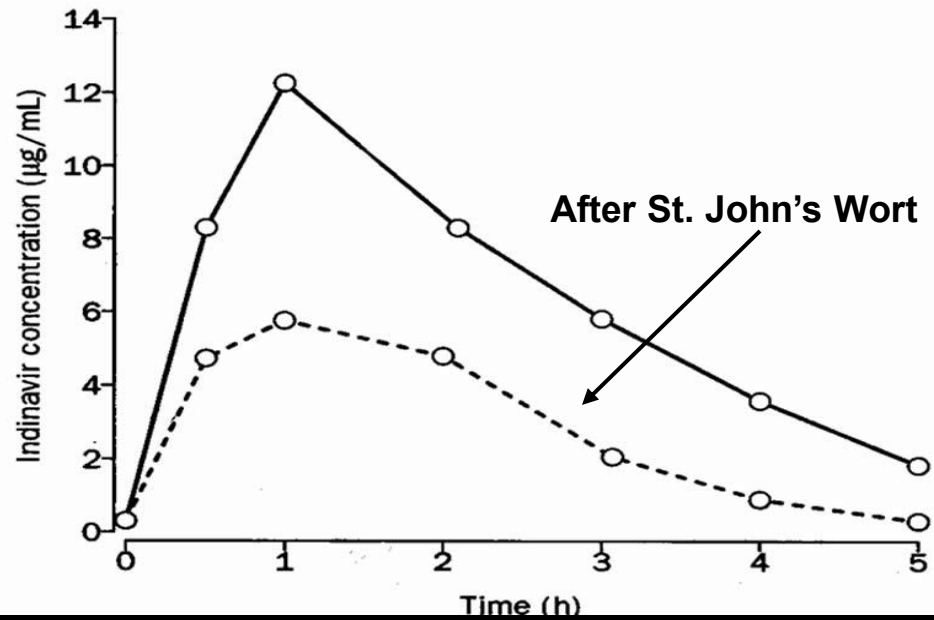
Indinavir concentrations and St John's wort

Stephen C Piscitelli, Aaron H Burstein, Doreen Chaitt, Raul M Alfaro, Judith Falloon

St John's wort reduced the area under the curve of the HIV-1 protease inhibitor indinavir by a mean of 57% (SD 19) and decreased the extrapolated 8-h indinavir trough by 81% (16) in

concomitant drugs metabolised via the CYP450 pathway, or had persistent diarrhoea or a history of malabsorption.

On the morning of day 1, fasting participants received



Reseptör Etkileşimleri

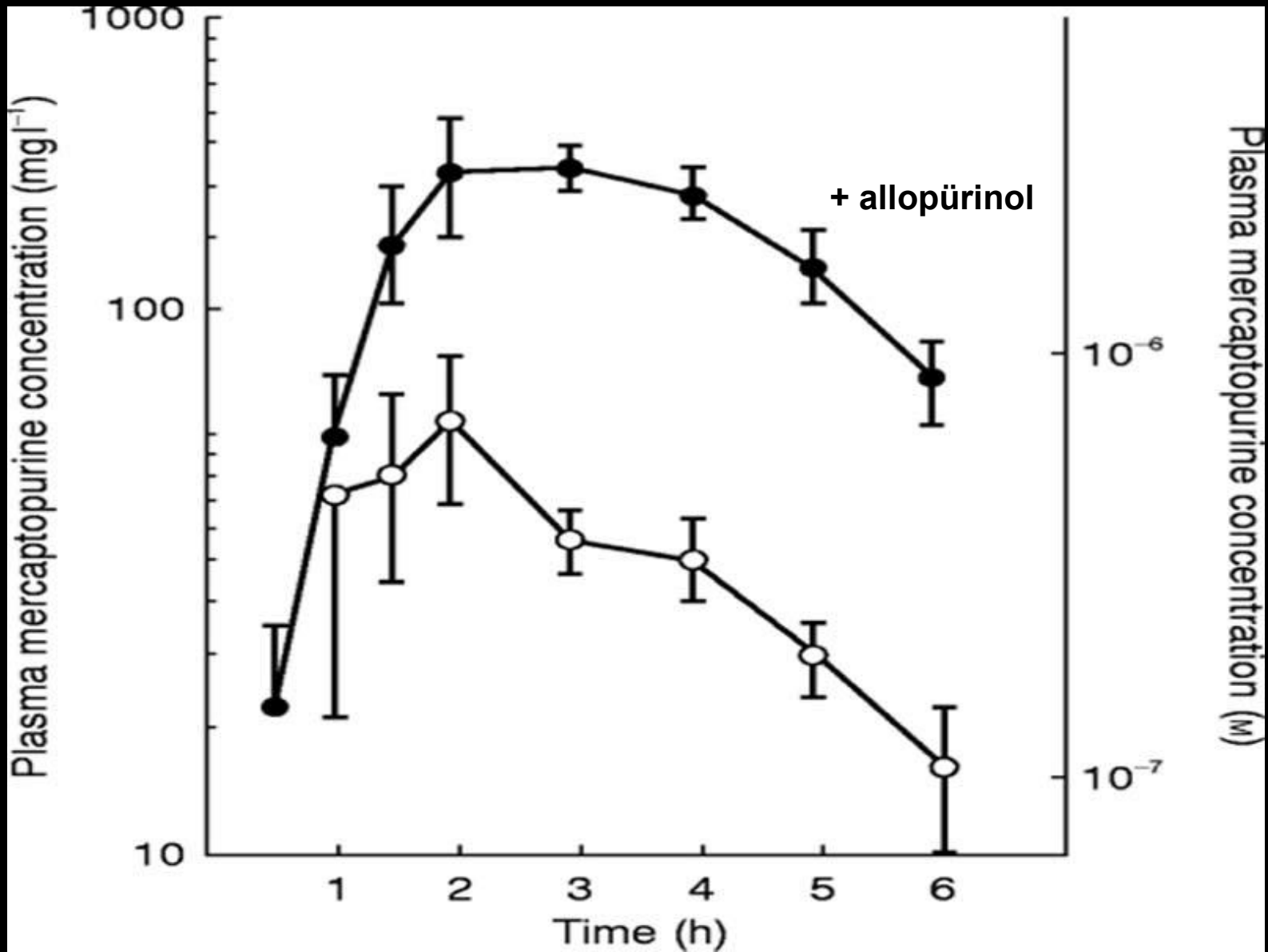
| Agonist | Antagonist | Etki |
|---------------|-------------|-------------|
| Asetilkolin | Atropin | Salivasyon |
| Norepinefrin | Prazosin | Kapillerler |
| Isoproterenol | Propranolol | Kalp |
| Fenobarbital | Amfetamin | Beyin |

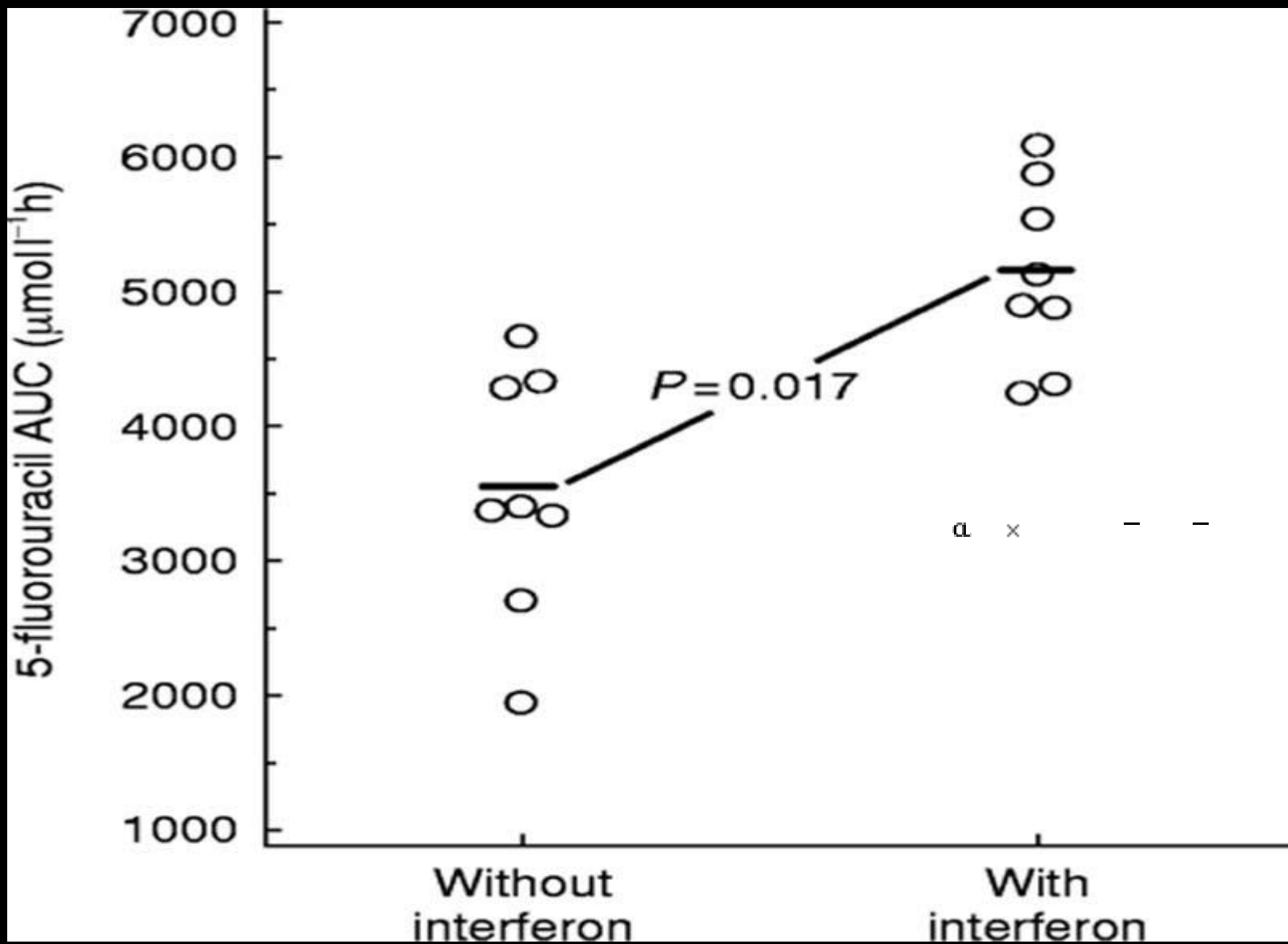
SSS depresanlarının (PB, alcohol & antihistamines) kombinasyonu
SSS depresyonunu potansiyalize eder.

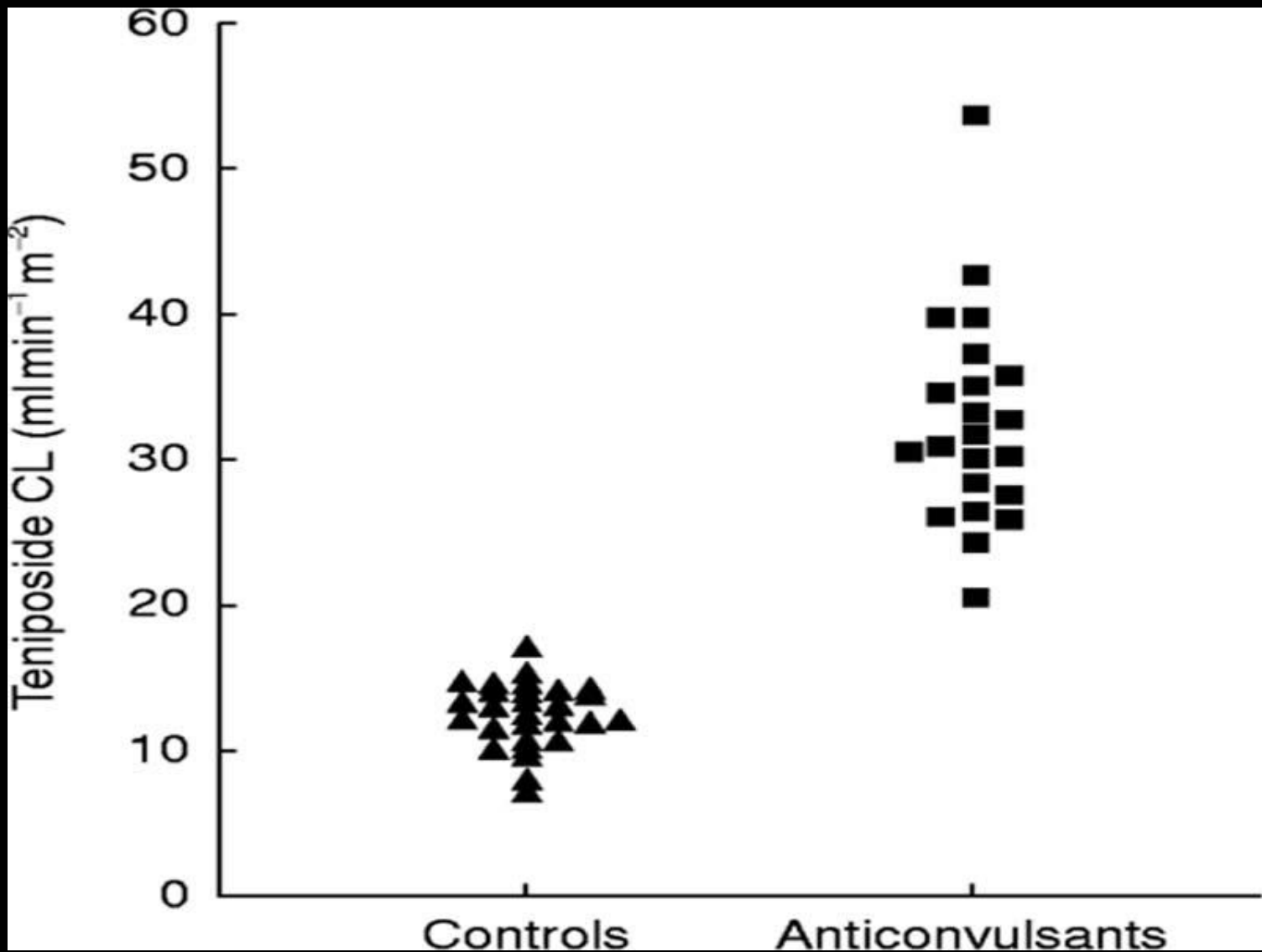


örnekler



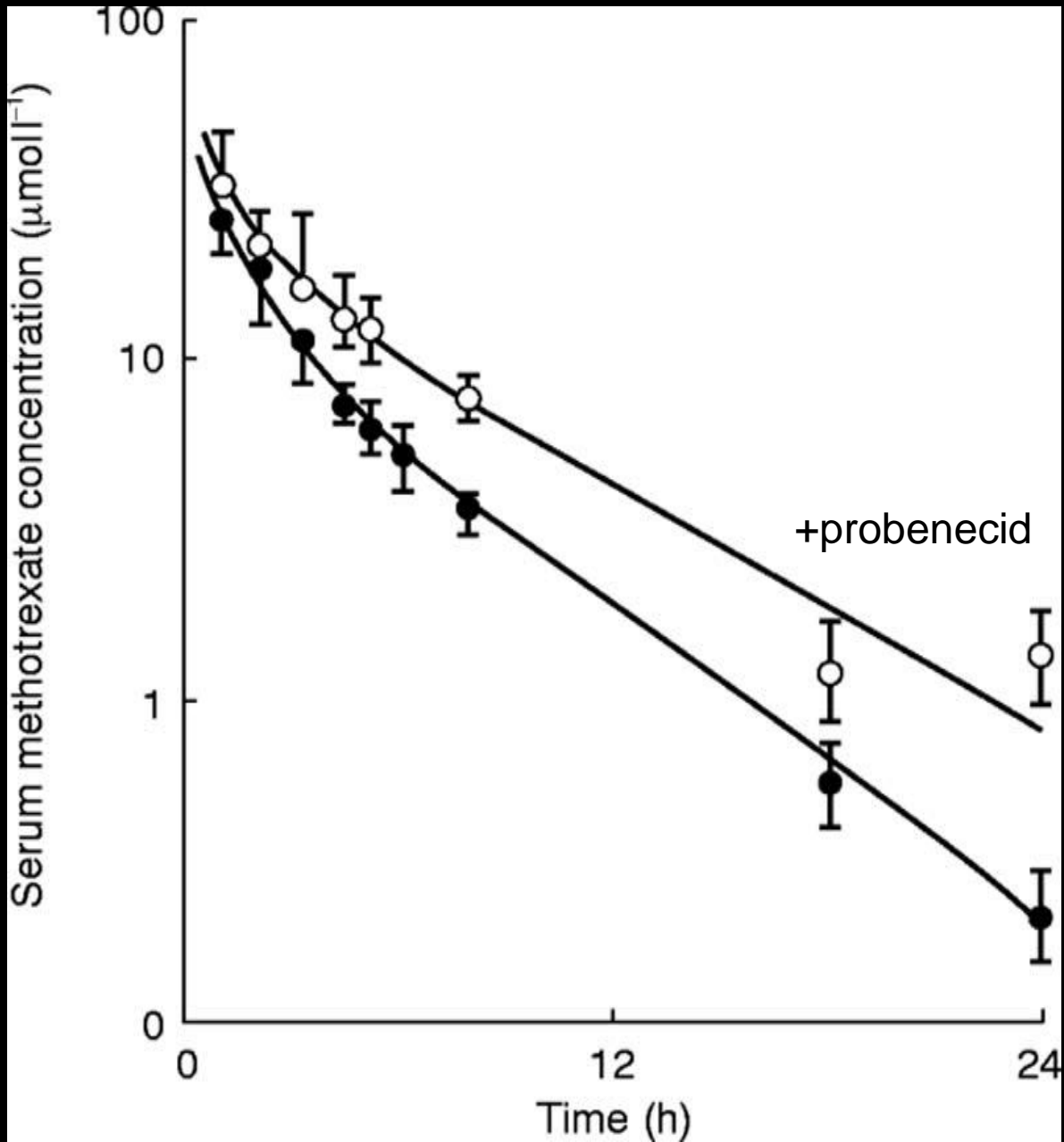






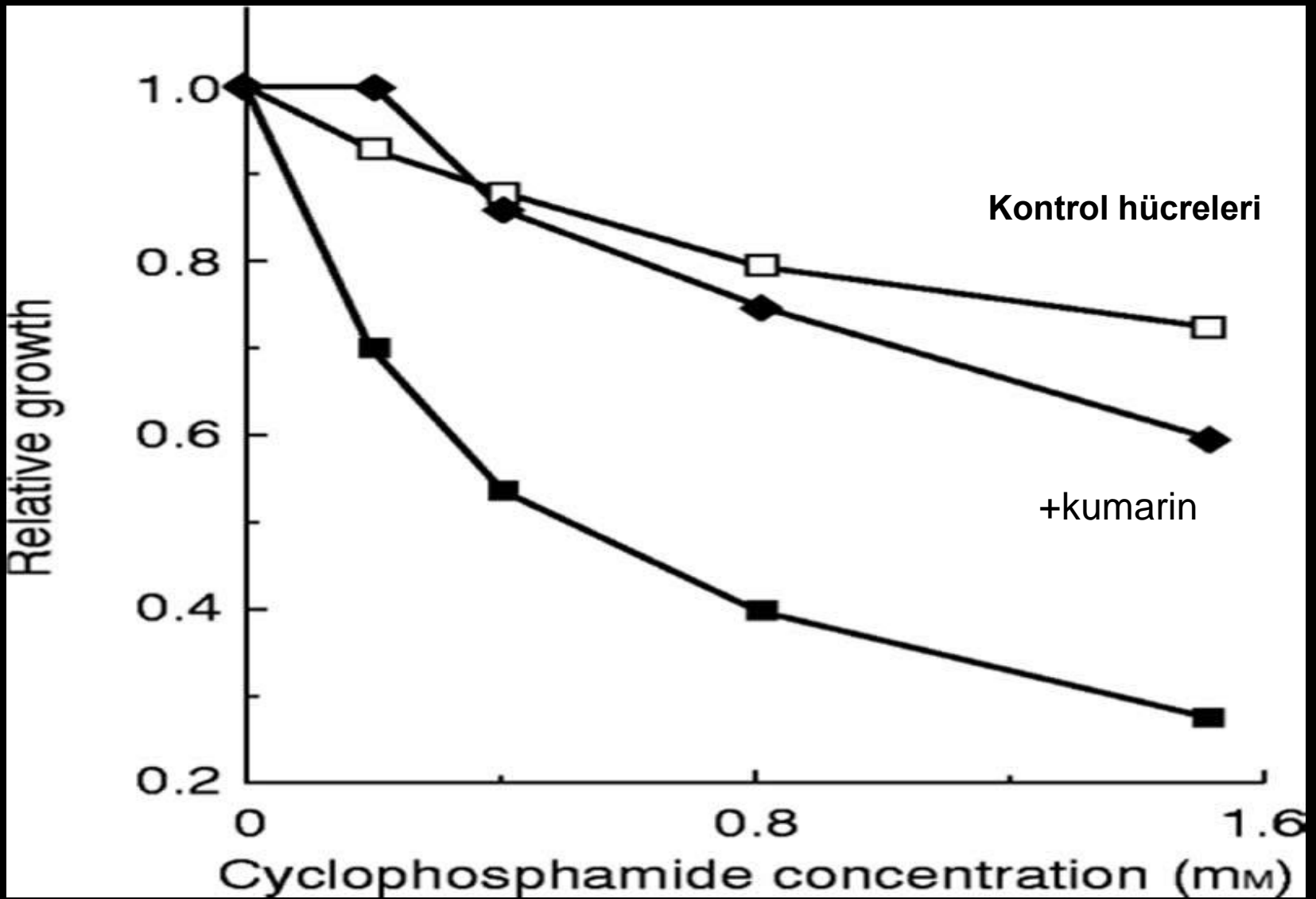
McLeod, Howard L.
 Clinically relevant drug-drug interactions in oncology.
British Journal of Clinical Pharmacology 45 (6), 539-544.
 doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00719.x





McLeod, Howard L.
Clinically relevant drug-drug interactions in oncology.
British Journal of Clinical Pharmacology 45 (6), 539-544.
doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00719.x





Pharmacokinetic interactions

increased absorption

enhanced metabolism

impaired elimination

Example

allopurinol and 6-mercaptopurine/azathioprine

phenobarbitone and teniposide

probenecid and methotrexate

Pharmacodynamic interactions

improved target binding

decreased cellular activity

folinic acid and 5-fluorouracil

paclitaxel and carboplatin



Hepatic metabolism

CYP3A

etoposide
cyclophosphamide
paclitaxel
vinca alkaloids

dihydropyrimidine dehydrogenase
thiopurine methyltransferase

5-fluorouracil
6-mercaptopurine

Renal elimination

carboplatin
methotrexate

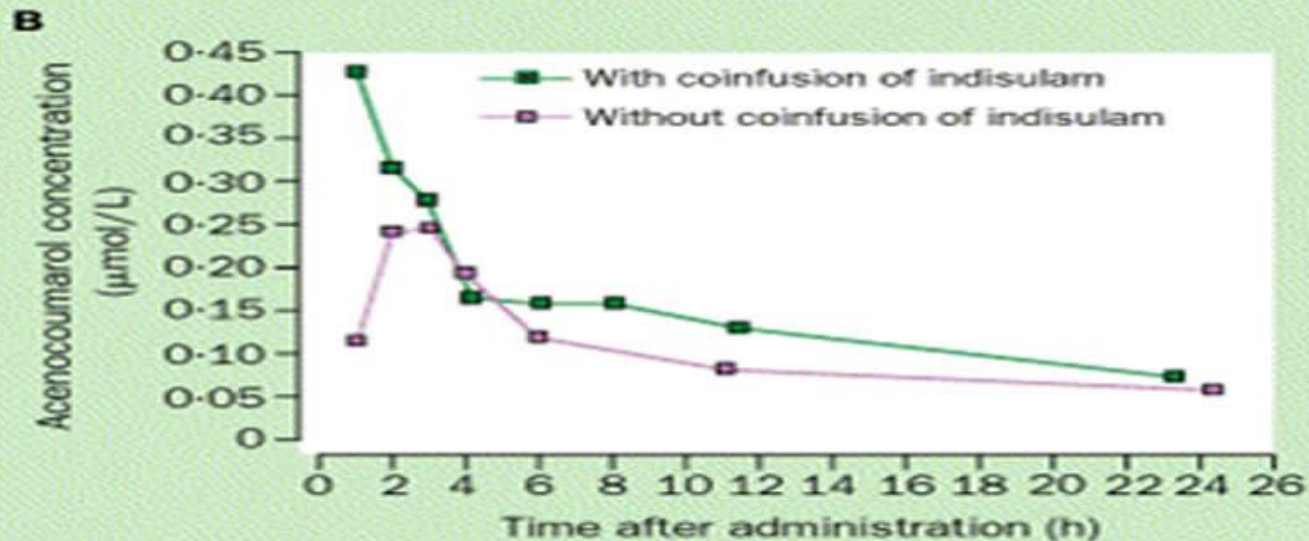
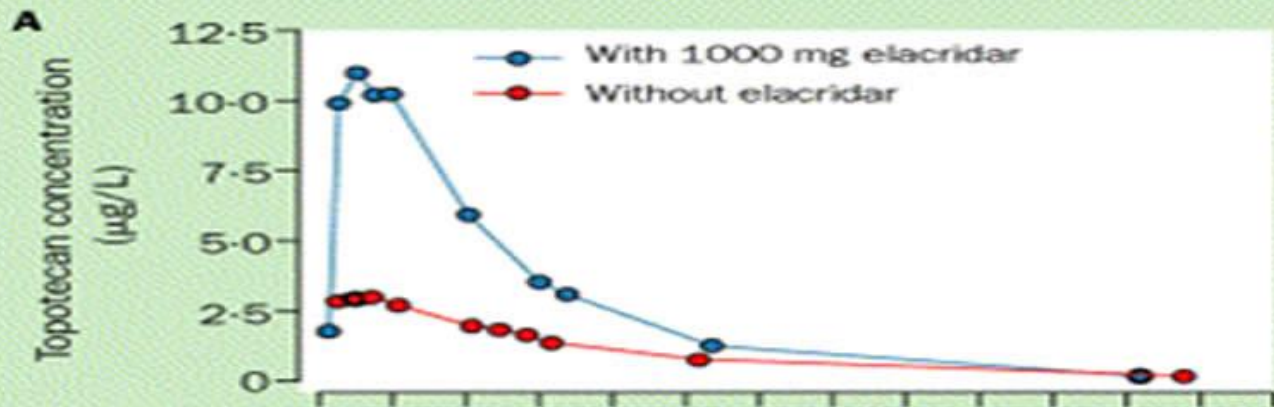


| Drug | Dose | Action | Interaction |
|-----------------------------|---------|---|-----------------|
| Paclitaxel | 300 mg | CYP3A4 and CYP2C8 substrate, P-glycoprotein on BCRP substrate | Pharmacokinetic |
| Ethanol | 25 mL | Irreversible CYP inhibition and induction | Pharmacokinetic |
| Polyoxyethylated castor oil | 25 mL | Emulgator, formation of micelles, P-glycoprotein inhibition | Pharmaceutical |
| Dexamethasone | 2×20 mg | CYP induction, CYP3A4 substrate | Pharmacokinetic |
| Clemastine | 2 mg | Sedating (with ethanol) | Pharmacodynamic |
| Cimetidine | 50 mg | Inhibition CYP3A4 and gastric alcohol dehydrogenase | Pharmacokinetic |
| Carboplatin | 550 mg | Thrombocytopenia (with taxol) | Pharmacodynamic |
| Granisetron | 1 mg | CYP3A3 and CYP3A4 substrate | Pharmacokinetic |

Drug interactions in oncology Prof Jos H Beijnen^{a, b} and Jan H M Schellens^{b, c}

^a Hospital pharmacist at the Department of Pharmacy and Pharmacology, Slotervaart Hospital, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands
^b Lecturers, Department of Biomedical Analysis, Division of Drug Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, The Netherlands
^c Medical oncologist in the Departments of Medical Oncology and Experimental Therapy, Antoni van Leeuwenhoek Hospital, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands





Drug interactions in oncology Prof Jos H Beijnen^{a, b, c} and Jan H M Schellens^{b, e}

^a Hospital pharmacist at the Department of Pharmacy and Pharmacology, Slotervaart Hospital, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands
^b Lecturers, Department of Biomedical Analysis, Division of Drug Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, The Netherlands^c
^d Medical oncologist in the Departments of Medical Oncology and Experimental Therapy, Antoni van Leeuwenhoek Hospital, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands





www.fda.gov/medwatch

www.drug-interactions.com

Arizona Center for Education and Research on Therapeutics and
The Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research

