

**T.E.B. 4. BÖLGE
ADANA ECZACI ODASI**

“İL AÇ ETKİLEŞİMLERİ”

Prof. Dr. Fazilet AKSU

**Medya Ajans
Ağustos 2001**



Değerli Meslektaşlarım

Bilimsel bir eğitimin somut bir sonucu olan “Eczacılık”; Ülkemizin koşullarından da kaynaklı bilimsel formasyonun gittikçe azaldığı, nitel anlamda eczacılık hizmetinin yavaş yavaş kaybedilmeye çalışıldığı bir süreci yaşıyor.

Adana Eczacı Odası tutarlı bilimsel bir programın ilaç ve eczacılık hizmetini istenilen düzeye taşıyacağına inanmaktadır. Bu anlamda odamız meslek faaliyetlerimize yön veren meslek politikalarımı bilimsel kaynaklardan üretmeye özel önem gösterir.

Bizler ilaç ve eczacılık dünyasının bilgi süreçlerini incelemeye ve tahlil etmeye gereksinim duyan kadrolarız. Nasıl bir ilaç ve nasıl bir eczacılık hizmeti sorularını sorgulayan odamız; eczacılarımızın bilimsel yanını geliştirmek, nitelikli bir eczacılık hizmeti oluşturmak için bilim komisyonumuzun öncülüğünde sürekli meslek içi eğitim programı düzenleyen, bilgiye ve bilgilenme sürecine ait tüm olguları meslektaşlarımızın dikkatine sunmaktadır. Elinizdeki kitap bu anlamda bir eksikliği giderecek, sizleri bilgiye taşıyacaktır. Bu bilgileri derleyip bizimle paylaşan değerli hocamız Prof. Dr. Fazilet Aksu'ya (Ecz.) teşekkür ediyorum.

Bilgiyi baştaacı etmemiz bilime olan inancımızdandır. Bilime, bilgiye, üretime ve projelere açık olan odamız yenilikleri sizlerle paylaşmaya devam edecektir. böylesine bir kitabı sizlere kazandırmaktan mutluyuz. Nice kitaplara....

T.E.B. 4. Bölge Adana Eczacı Odası
Yönetim Kurulu Adına Başkan
Ecz. Erdoğan ÇOLAK

BİLİM KOMİSYONU ÜYELERİ:

Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK
Uzm. Ecz. Volkan ZAIMOĞLU
Uzm. Ecz. Eda KARABAL
Uzm. Ecz. Sinem GÖKTÜRK
Ecz. Filiz MALKOÇ
Ecz. Derya RENDE



SUNUŞ

Dünyada herşey paylaştıkça küçülüyor, bilgi ise tıpkı sevgi gibi paylaştıkça büyüyor.

Ülkemizin ve mesleğimizin geldiği bu noktada paylaşmaya ve bilgiye daha fazla ihtiyaç duyuyoruz. Milenyumum yeni ekonomisinde yapılacak işler fizik gücünden çok beyin gücüne bağlı olacak. Beyniyle çalışanlar, elleriyle çalışanların önüne geçeceklerdir. Dolayısıyla yapabileceğimiz en iyi şey sürekli öğrenmek ve değişimlerle başa çıkabilmektir. Bunu ne kadar ve çabuk yapabilirsek bireyler ve kurumlar olarak o kadar sağlıklı ve başarılı oluruz. Bilgi internet ve bilişim teknolojileri sayesinde dünyayı dolaşiyor. Başarılı olanlar bilgiye ulaşan ve onu kullanabilenlerdir. Bugün en çok konuşulan konulardan birisi yaşam boyu öğrenmedir. Bu konuda hepimizin aceleci olması gerekiyor.

Bu anlamda bizlere paylaşmanın mutluluğunu yaşatan ve çalışmasını bizlerle paylaşan Prof. Dr. Fazilet AKSU'ya binlerce teşekkürler.

BİLİM KOMİSYONU



Adana Eczacı Odası'nın uzun süredir uyguladığı Meslek İçi Eğitim Programları hızla ilerleyen ve her geçen gün yeni bilgilerin katıldığı Eczacılık bilimine önemli bir katkıda bulunmakta, meslektaşların bilgiyi izlemesine destek olmaktadır. Bu kitapçığın hazırlanması, bu programların konferans düzeyinden çıkıp sadece dinleyene değil, bir nedenle konferansa katılmayan tüm eczacılara ulaşması açısından önemli bir adımdır.

İlaç Etkileşmeleri sağlık alanında hizmet veren tüm meslek üyelerinin, özellikle hekim ve eczacıların her an hatırdta tutmaları gereken önemli bir konudur. Günümüzde kullanılan çok sayıda ilaç olduğu çoğu durumda birden fazla ilacın birarada kullanıldığı göz önüne alınırsa böyle bir kitapçığın yararlı olacağı ortaya çıkmaktadır.

Bu kitapçık hazırlanırken Farmakoloji alanında başvuru kitaplarındaki tüm ilaçlar tek tek incelenerek, bunların etkileştiği diğer ilaçlar tespit edildi ve tablo haline getirildi. Kullanana pratikte yarar sağlayacağı düşünüülerek böyle bir ilk çalışmada eksikliklerin hoş görüyle karşılanması, bu eksikliklerin giderilmesi için eleştiri ve uyarıların yapılması dileklerle, kitapçığın hazırlanmasında emeği geçen Adana Eczacı Odasına ve Bilim Komisyonuna teşekkür ederim.

Prof. Dr. Fazilet AKSU



İLAC ETKİLEŞMELERİ

Bir ilaç tarafından diğer ilacın etkisinin kalitatif ve/veya kantitatif olarak değiştirilmesi iki ilaç arasında etkileşme olarak tanımlanır. Kural olarak etkileşme olması için iki ilacın etki yerinde aynı zamanda bulunması gerekir, ancak bazı durumlarda aynı anda vücutta bulunmasalar da etkileşme olabilir. Örneğin, ilaç vücutta imreversibl olarak enzim inhibisyonu yapıyorsa bu enzimle metabolize edilen diğer ilacın etkisini 1. ilaç vücuttan uzaklaştıktan sonrada değiştirebilir.

Tüm ilaç etkileşmeleri istenmeyen etkileşmeler değildir. Bazı etkileşmeler tek ilacın ulaşılmasını engelleyebilir veya yararlı etkileri elde etmek için planlanabilir. Örneğin; oral kontraseptifler, östrojen+progesteron (**sinerjizma,östrojen ovulasyonu inhbe eder, projestimler bu etkiyi arttırır**). Lokal anestezipler + adrenalin, probenesid + penisilin.

Öte yandan birçok etkileşme istenmeyen türdendir ve tehlikeli sonuçlara yol açabilir. Örneğin etil alkol ve barbitüratlar derin SSS depresyonu yaparlar. Aspirin ile varfarin ve diğer oral antikoagülanlar hemorajiye neden olurlar. MAO inhibitörleri (antidepresanlar) tiraminden zengin peynir yendiğinde peynir reaksiyonu denen bir reaksiyona neden olurlar.

İLAC ETKİLEŞMELERİNİN İNSİDANSI VE ÖNEMİ

Klinik önemi olan etkileşmeler teorik olarak mümkün olan etkileşme oranına göre daha azdır. Hastane dışı hastalarda etkileşme insidansını tahmin etmek güçtür. Hastanedeki hastalar arasında bu insidans % 0.5-2 arasında tahmin edilmektedir. Klinik önemi olan ilaç etkileşmeleri iki önemli özelliğe sahip olan ilaçlar arasında görülür.

1) Doz-cevap eğrisi dik olan ilaçlar: Bu durumda hedef yapıda veya dokudaki ilaç konsantrasyonundaki nispeten ufak miktardaki değişiklikler terapötik ya da yan tesirlerde önemli değişikliklere yol açar (Barbitüratlar; Kinidin-Digoksin)

2) Hayati fonksiyonlarda etkili ilaçlar: Kan basıncı, kan pıhtılaşması, solunumun kontrolü üzerine etkili ilaçlar.

Pratikte ciddi klinik etkileşmelere yol açan ilaçlar:

- a) Kumarin grubu oral antikoagülanlar
- b) Oral kontraseptifler
- c) Oral hipoglisemikler(tolbutamid, klorpropamid, glibenklamid)
- d) Kalp glikozidleri, antiaritmikler, antihipertansifler
- e) Antikonvülsanlar (fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin)
- f) Santral sinir sistemi ilaçları
- g) Aminoglikozidler (gentamisin, amikasin, kanamisin, neomisin, netilmisin, streptomisin, tobramisin)
- h) Sitotoksikler ve immunosupresanlar

SINIFLANDIRMA

ilaç etkileşmeleri, **FARMASÖTİK, FARMAKOKİNETİK,**



FARMAKODİNAMİK olarak 3 gruba ayrılır.

FARMASÖTİK ETKİLEŞMELER

Vücut dışında oluşan etkileşimlerdir. Geçimsizlik şeklinde ortaya çıkar. Kimyasal olarak geçimsiz bileşiklerin karıştırılması veya formülasyonu sonucu oluşur. Bu tür etkileşmeler genellikle ilaçlar aynı infüzyon solüsyonunda karıştırıldıklarında ortaya çıkar. Aminoglikozid+ Asilüreidopenisilinler çökme ile sonuçlanan geçimsizlik gösterirler. Aynı şekilde Tiyopental + Süksinilkolin de çökmeye neden olur.

FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞMELER

Bir ilacın absorpsiyon, dağılım (proteinlere bağlanma) metabolizma ve itirahının ikinci bir ilaç tarafından değiştirilmesi sonucu görülen etkileşmelerdir.

Absorpsiyon: Bir ilaç diğerinin uygulama yerinden absorpsiyonunu artırabilir, bu durumda ikinci ilacın etkisi artar, veya absorpsiyonunu azaltabilir, bu durumda ise ikinci ilacın etkisi azalır.

Lokal anesteziye çözücü olarak vazokonstriktör katılması istenilen bir etkileşmedir. Bu iki amaca yönelik olarak yapılır. **1) Lokal anesteziğin absorpsiyonu geciktirilerek anestezi süresi uzatılır. 2) Lokal anesteziğin sistemik yan tesirlerini önler.**

Tetrasiklinlerin absorpsiyonu divalan ve trivalan katyonlar (Ca^{+2} , Al^{+3} , Mg^{+2}) içeren antasitlerle kimyasal reaksiyon sonucu azaltılır. Süt ürünleri, demir preparatları, sukralfat gibi maddeler de tetrasiklinlerin absorpsiyonunu azaltır. Böyle bir kombinasyondan kaçınmak gerekir, tetrasiklinlerin terapötik etkileri azalır.

Gastrointestinal kanal düzeyindeki etkileşmeler :

• Mide-barsak motilitesinin değiştirilmesine bağlı etkileşmeler:

Antikolinerjik propanthelin parasetamolün absorpsiyon hızını azaltır.

Antiemetik metaklopramid mide-barsak motilitesini artırarak aspirinin absorpsiyon hızını artırır.

Mide pH 'sının değiştirilmesine bağlı etkileşmeler:

Simetidin H₂ reseptörlerini bloke ederek asid salgısını azaltır, sonuçta Pen G'nin absorpsiyonunu artırır.

Mide - Barsak kanalında fiziksel veya kimyasal kompleks oluşturmaya bağlı etkileşmeler (Tetrasiklinler - Ca , Al , Mg bileşikleri)

Aktif kömür ve kolestramin, parasetamolün absorpsiyonunu azaltır.

• Sublingual Absorpsiyon düzeyinde etkileşmeler

(Antikol inerjik ilaçlar (atropin) ağız kuruluğu yaparak dilaltı tabletlerin absorpsiyonunu önler

• Mide barsak kanalında absorpsiyonla ilgili mekanizmaların bozulmasına bağlı etkileşmeler

Aynı taşıyıcı ile taşınan iki ilaç birbiriyle yarışır, biri diğerinin

absorpsiyonunu azaltır.



Aminoglikozidler penisilinlerin absorpsiyonunu azaltır.

Bağırsak florasını bozarak etkileşme

Geniş spektrumlu antibiyotikler barsak florasını bozar, bunun sonucunda barsak florası tarafından sentez edilip absorblanan K vitamini miktarı azalır, böylece oral antikoagülanın etkisi güçlenerek kanamalara sebep olur.

Tetrasiklin ve ampisilin oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır. Mikroflora azaldığı için safra içinde barsağa gelen östrojen ve progesteron konjugatları hidroliz edilemez, enterohepatik dolaşımına girmez.

Dağılım : plazma proteini üzerinde aynı yere bağlanan ilaçlar arasında yarışma vardır . Afinitesi fazla olan ilaç, diğerini bağlanma yerinden kovarak serbest hale geçirir. Bu durumda ilacın plazma konsantrasyonu artar, etki gücü ve toksisitesi artar.

Sanal dağılım hacmi küçük ve plazma albumine bağlanma oranı yüksek ilaçlarda önemlidir.

Dikumarol % 99.6 oranında plazma albüminine bağlanır. İkinci ilaç bu oranı % 98'e düşürürse, serbest ilaç konsantrasyonu % $2 / \% 0.4 = 5$ misli artar .

Güvenlik indeksi küçük ilaçlarda serbest fraksiyonun yükselmesi tehlikeli olabilir .

Oral antikoagulanlar (varfarin , % 99 Vd 9lt) , oral hipoglisemikler (tolbutamid , %96 , 10 lt) , antipileptik fenitoin (%90, 35 lt) yukardaki kriterlere uyar .

Oral antikoagulanlardan varfarinin etkisini aspirin, pırazolan türevleri (fenilbutanon vb.) ketoprofen, naproksen, vb NSAİ ilaçlar, oral antidiyabetikler, sulfonamidler artırır, sonuçta kanama meydana gelir. Sulfanomidler , salisilatlar tolbutamidin etkisini artırır, hipoglisemi koması olabilir.

Fenitoin zehirlenmesi; aspirin , sülfonamidler , kotrimoksazol, kumarin grubu oral antikoagulanlar, tolbutamid, valproik asid tarafından oluşturulabilir .

• Aspirin-Naprosken : Aspirin naproskeni plazma proteinlerinden ayırır. **Metabolizma** : Birçok ilacın etki şiddeti ve süresi onun biyotransformasyon hız ve derecesine bağlıdır. Bir ilaç diğerinin metabolizmasını iki şekilde değiştirir :

1. Enzim İndüksiyonu: Bir ilaç diğer ilacın biyotransformasyonunu yapan enzimin sentezini artırabilir, sonuçta etki azalma, tedavi yetersizliği olur.

2. Enzim İnhibisyonu : Enzim inhibitörü olan ilaç , o enzim tarafından inaktive edilen ilaçların etkisini güçlendirir , etki süresini uzatır, sonuçta intoksikasyon görülür.

Fenobarbital, fenitoin, pirimidon, karbamazepin, rifampisin, kronik etanol (günde 200 g.ın üstünde alkol), sigara içme ilaç metabolize eden enzimleri indükler. Bunun sonucunda bazı ilaçların yarlanması ömürleri



azalır. Enzim indüklenmesi haftalarca sürer ve ilaç kullanılması bitince de devam eder. Eğer bu sırada doz ayarlanması yapılmışsa ve ilerde 2. ilaç kesilirse 1. ilacın etkisi artar, zehirlenme olabilir, bu terapötik indeksi dar ilaçlarda önemlidir.

Fenitoin – oral antikoagülanlar.

Enzim indükleyiciler tarafından metabolizması azalanan ilaçlar oral antikoagülanlar ve oral kontraseptiflerdir.

Bu gruba ait önemli bir etkileşme oral kontraseptifler ve antibiyotikler arasındadır. Bir antibiyotik alırken aynı zamanda oral kontraseptif alan kadınlar arasında görülen istenmeyen gebelik bu etkileşmeye bağlı olabilir. Antibiyotikler normalde dekonjuge ve dolayısıyla reaktif olan oral kontraseptif steroidi karacığer de konjugasyonu inaktive eder.

Enzim İnhibisyonuna Bağlı Etkileşmeler :

MAO inhibitörleri, karaciğer mikrozomal oksidazlarını inhibe eden simetidin, kloramfenikol, eritromisin, ko-trimaksazol, dikumarol, dekstropropoksifen, disulfiram enzim inhibisyonu yapan ilaçlardır. **Toksitesi artan ilaçlar:** Alkol, fenitoin, aspirin, varfarin, dikumarol, karbamazepin.

Genel anestezikler MAOI alan bir hastaya uygulanmamalı. Eğer uygulamak gerekiyorsa MAOI kesilmeli, ancak bu hastanın doktoru ile görüşüldükten sonra yapılmalı. Eğer mutlaka gerekiyorsa hastanede ve sorumlu psikiyatr gözetiminde olmalı.

İTRAH :

Bir ilaç diğerinin itrahını azaltabilir, sonuçta etkide artıma görülür, veya bir ilaç diğerinin itrahını artırabilir, bunun sonucunda ise etkiye azalma olur.

İtrah hızı değişmelerinden etkilenen ilaçlar, vücutta fazla biyotransformasyona uğramadan böbreklerden değişmeden atılan ilaçlardır.

Zayıf asid ve bazların iyonizasyon oranları ilacın pKa değerine ve ortam pH sına bağlıdır. Asid ilaçlar filtrat pH sı azalırsa noniyonize durumda olurlar, itrah azalır (reabsorbe olur), etki güçlenir ve uzar. İdrar bazikleştirilirse asid ilaç daha fazla iyonize olur, itrah hızlanır, etki zayıflar. Bu etkileşmeden zehirlenmelerin tedavisinde ilacın atılmasını kolaylaştırmak için yararlanılır. Örneğin salisilat zehirlenmelerinde idrar alkali yapılarak salisilatın itrahı artırılır .

İdrarı bazikleştirmek için NaHCO₃ veya sodyumlaktat, asetazolamid kullanılır.

İdranı asidleştirmek için NH₄Cl, askorbik asid, metionin, meyva suyu kullanılır. Doping maddesi olarak kullanılan amfetamin, idrar asidleştirilerek itrahı artırılır.

İndometazin ve diğer antiinflamatuar ilaçlar Lityumun, itrahını azaltırlar.