

# Factors That Modify Drug Actions and Drug Interactions

Prof. Dr. Öner Süzer  
Cerrahpaşa Medical Faculty  
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
[www.onersuzer.com](http://www.onersuzer.com)

Last updated: 08.06.2011

## Contents

- Factors modifying drug actions
- Drug interactions

## Factors modifying drug actions

- Application route
- Application time (chronopharmacology)
- Body weight
- Age
- Disorders of eliminating organs
- Sex
- Genetic factors
- Tolerance
- Presence of other drugs in human body ...

3/28

## Factors that modify gastrointestinal absorption

- **Factors dealing pharmaceutical preparation:**
  - Absorption of a solution is faster than a suspension.
  - Solid pharmaceutical should disintegrate and dissolve before absorption.
  - The rate of these events affect on absorption rate.
  - Disintegration and dissolution can be tested in vitro.

4/28

## Factors delaying stomach emptying

- Solid, fatty, hot food, ulcer, exercise, excitement, standing, some drugs (anticholinergics, ganglion blockers, nicotine, morphine,  $\beta$ -adrenergic agonists).

5/28

## Factors accelerating stomach emptying

- Cold, liquid food, drinking high amount of water, fasting, light exercise, laying position, cigarette smoking, some drugs (e.g. metoclopramide).

6/28

## Factors altering intestinal absorption of drugs

- Stomach pH, and emptying, intestinal movement, particule size, foods, posture, exercise, disorders reducing absorption area (e.g. Crohn disease), intestinal microflora, drugs causing vasoconstriction decrease intestinal absorption.
- Shock, hypotension, congestive heart failure, mixedema and arterial occlusion decreases perfusion and thus decreases absorption rate.
- Bile secretion can increase the absorption of some sparingly water soluble drugs such as, diazepam, griseofulvin, spironolacton
- Some drugs should be taken on an empty stomach to increase absorption (e.g. ampicilline, tetracyclines, levodopa, methotrexate, penicillamine, isoniazide).
- Concomitant drinking a glass of water can increase absorption.

7/28

## First pass effect

- It can occur in intestine, liver or lungs.

8/28

#### Bağırsak mukozasında ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçlar

- Dietilstilbestrol
- İsoptererenol
- Klorazepat
- Klorpromazin
- Levodopa
- $\alpha$ -metildopa
- Progesteron
- Testosteron
- Tiramin

#### Bronşial mukozada ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçlar (inhalasyonla uygulanan ilaçlar için)

- İsoptererenol
- Nikotin

#### Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçlar

- Amitriptilin
- Aspirin
- Budesonid
- Dekstropoksifen
- Dopamin
- İmipramin
- İsosorbit dinitrat
- Klormetiazol
- Klorpromazin
- Kortizol
- Labetalol
- Levodopa
- Lidokain
- Meperidin
- Metoprolol
- Morfin
- Narkotik analjezikler ve antagonistleri
- Nitritler
- Nitroglicerol
- Nortriptilin
- Oksiprenolol
- Östradiol
- Pentazosin
- Prazepam
- Progesteron
- Propranolol
- Salbutamol
- Serotonin
- Verapamil

9/28

## Enterohepatic circulation

- Some drugs are eliminated via bile after conjugation.
- They can be hydrolyzed (e.g. by  $\beta$ -glucuronidase or sulfatase) in the intestine and reabsorbed.

10/28

### Enterohepatik sirkülasyona giren bazı ilaçlar

- |                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| • Digitoksin    | • Klorpromazin            |
| • Fenitoin      | • Morfin                  |
| • Fenolftalein  | • Östrojenler             |
| • Karbamazepin  | • Rifampisin              |
| • Karbenoksolon | • Steroid yapıllı ilaçlar |
| • Kloramfenikol | • Tiroksin                |

11/28

## Membrane transporters

- For drugs that cannot pass membranes freely there are transport systems in intestine, blood brain barrier, and kidney tubules.
- These systems play role in pharmacokinetics and even in the actions of drugs.
- P-glicoprotein system is one of the most important on drug action.

12/28

### P-glikoproteinini substratı olan başlıca ilaçlar

- Amprenavir
- Deksametazon
- Digoksin
- Doksorubisin
- Eritromisin
- Etoposid
- Feksofenadin
- İndinavir
- Kinidin
- Kortizol
- Loperamid
- Nelfinavir
- Ondansetron
- Paklitaksel
- Sakinavir
- Siklosporin
- Takrolimus
- Terfenadin
- Vinblastin

13/28

## Protein binding and other factors that affect on transport of drugs in blood

Tablo 2.3: Plazma albuminine bağlanan bazı ilaçlar.

İlaç	Terapötik konsantrasyonda bağlanma oranı (%)	Bağlanma bölgesini işgal oranı (%)
Diklofenak	99.5	<1
Diazepam	95-99	<1
Varfarin		
Amilriptilin	90-95	<1
Nortriptilin		
Klorpromazin		
İmipramin		
Desmetilimipramin		
İndometasin		
Sülfisoksazol	90-95	50-60
Tolbutamid		
Valproik asit		
Fenitoin	90	3
Hidralazin	85-90	<1
Kinin	70-90	<1
Lidokain	50	<1
Aspirin	50	50

Kaynak 13, 2. Baskı Tablo 4.1 temel alınarak hazırlanmıştır.

14/28

## Ion trapping

- Ion trapping effects on distribution of weak acids and bases.
- If there is an application/exposure of an overdose of a weak acid, alkalization the urine with bicarbonate, acetazolamide, citrate or acetate increases elimination via kidneys.
- If there is an application/exposure of an overdose of a weak base, acidifying the urine with  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ascorbic or mandelic acid increases elimination via kidneys.

15/28

**Tablo 2.5:** İlaç metabolizmasındaki genetik polimorfizmin bazı örnekleri. Klinik sonuçlar metabolizma defekti sonucunda oluşmaktadır.

Yetersizlik	İlaç (kullanımı)	Klinik sonuçlar
Ester hidrolizi	Süksinilkolin (nöromusküler bloker)	Uzun süren apne
N-asetilasyon	Hidralazin (antihipertansif)	Lupus eritematozis benzeri sendrom
	İsoniazid (antitüberküloz)	Periferik nöropati
N-demetilasyon	Etanol	Yüzde kızarma, ateş basması, kardiyovasküler belirtiler
O-demetilasyon	Omeprazol (ülser tedavisi)	Terapötik etkinliğin azalması
Oksidasyon	Bufuralol ( $\beta$ -bloker)	$\beta$ -blokajın şiddetlenmesi, bulantı
	Debrisokin (antihipertansif)	Ortostatik hipotansiyon
	Etanol	Yüzde kızarma, ateş basması, kardiyovasküler belirtiler
	Kodein (analjezik)	Analjezinin azalması
	Mefenitoin (antiepileptik)	Yüksek doz toksisitesi
	Sparteın (antiaritmik)	Oksitosik belirtiler
	S-varfarin (oral antikoagülan)	Kanama
Tolbutamid (hipoglisemik)	Kardiyotoksosite	

Kaynak 2 Tablo 4.4 temel alınmıştır.

16/28

## Pharmacokinetic interactions

- Drugs can interact at absorption, distribution, metabolism and elimination.
- These interactions can alter plasma concentration.
- This is particularly important for drugs having narrow therapeutic index.
- There are vast number of examples of drug interactions.
- In modern era these interactions are controlled with computer software.

17/28

### İlaç metabolizmasını arttıran ilaçlara örnekler

İndükleyici	Etkilenen ilaç
Benzo[a]piren	Teofilin
Klorsiklizin	Steroid hormonlar
Etklorvinil	Varfarin
Glutetimit	Antipirin, glutetimit, varfarin
Griseofulvin	Varfarin
Barbitüratlar (sekobarbital hariç)	Barbitüratlar, kloramfenikol, klorpromazin, kortizol, kumarin antikoagülanlar, desmetilimipramin, digitoksin, doksorubisin, östradiol, fenilbutazon, fenitoin, kinin, testosteron
Fenilbutazon	Aminopirin, kortizol, digitoksin
Fenitoin	Kortizol, deksametazon, digitoksin, teofilin
Rifampisin	Kumarin antikoagülanlar, digitoksin, glukokortikoidler, metadon, metoprolol, oral kontraseptifler, prednisolon, propranolol, kinidin

Kaynak 2, Tablo 4.5 temel alınmıştır.

18/28

### İlaç metabolizmasını inhibe eden ilaçlara örnekler

İnhibitör	Etkilenen ilaç
Allopurinol	Antitripsin, dikumarol, probenesit, tolbutamid
Dietilpentenamid	Dietilpentenamid
Dikumarol	Fenitoin
Disülfiram	Antipirin, etanol, fenitoin, varfarin
Etanol	Klordiazepoksit (?), diazepam (?), metanol
Fenilbutazon	Fenitoin, tolbutamid
Greyfurt (suyu)*	Alprazolam, atorvastatin, sisaprid, siklosporin, midazolam, triazolam
İsoniazid	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid
Ketokonazol	Siklosporin, astemizol, terfenadin
Kloramfenikol	antipirin, dikumarol, prebeesit, tolbutamid
Nortriptilin	Antipirin
Oral kontrseptifler	Antipirin
Sekobarbital	Sekobarbital
Simetidin	Klordiazepoksit, diazepam, varfarin
Troleandomisin	Teofilin, metilprednisolon

\* Greyfurt suyu içeriği bağırsaklardan ilaçların atılımında rol oynayan P-glikoproteinlerin de inhibitörüdür ve siklosporin gibi bazı ilaçların biyoyararlanımını artırır.

Kaynak 2, Tablo 4.5 temel alınmıştır.

19/28

### Önemli ilaç etkileşimlerinden bazıları

Etkileşime yol açan	Etkilenen	Yorum
Allopurinol	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid	Metabolizmaları inhibe olur
Aminoglikozitler	Loop diüretikleri	Ototoksisite artışı
Antasitler	Demir, florokinolonlar, ketokonazol, tetrasiklinler	İlaç emiliminde azalma
Antimuskarinik ilaçlar	İnce bağırsaktan emilen ilaçlar	Mide boşalması geciktiği için etki başlamasının gecikmesi
Barbitüratlar (özellikle fenobarbital)	Antifungal azoller, antikoagülanlar, barbitüratlar, desmetilmipramin, digitoksin, doksorubisin, östradiol, fenilbutazon, fenitoin, kalsiyum kanal blokerleri, kinidin, kinin, kloramfenikol, klorpromazin, kortikosteroidler, kortizol, kumarin, testosteron, varfarin	Enzim indüksiyonu nedeniyle metabolizma artışı
β-blokerler	İnsülin	Hipoglisemik etkilerin artışı
	Prazosin	İlk doz senkobunun daha belirgin olması

20/28

Önemli ilaç etkileşimlerinden bazıları		
Etkileşime yol açan	Etkilenen	Yorum
Disülfiram, metronidazol, bazı sefalosporinler ve sülfonamidler, griseofulvin, klorpropamid, kloramfenikol	Etanol	Aldehit dehidrogenaz bloke olduğu için alkol alımı sonrası bulantı, kusma, baş ağrısı, hipotansiyon.
Eritromisin	Astemizol, sisaprid, terfenadin, teofilin	Etkilenen ilaç metabolizmasının inhibisyonuna bağlı toksisite riski artışı
Etanol	Sedatif, hipnotikler, opioidler, trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler	Santral sinir sistemi depresyonunda artış, ataksi, kaza yapma riskinde artış
Fenitoin	Doksisiklin, metadon, kinidin, oral kontraseptifler, verapamil	Enzim indüksiyonu nedeniyle metabolizma artışı
Fenilbutazon	Aminopirin, kortizol, digitoksin	Enzim indüksiyonu nedeniyle metabolizma artışı
H <sub>1</sub> -bloker antihistaminikler	Antimuskarinikler, sedatifler	Etki artışı
Isoniazid	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid	Metabolizmaları inhibe olur
Karbamazepin	Doksisiklin, östrojen, progesteron, haloperidol, teofilin, varfarin	Enzim indüksiyonu nedeniyle metabolizma artışı

21/28

Önemli ilaç etkileşimlerinden bazıları		
Etkileşime yol açan	Etkilenen	Yorum
Ketokonazol	Astemizol, sisaprid, terfenadin	Etkilenen ilaç metabolizmasının inhibisyonuna bağlı kardiyak aritmi riski artışı
	Siklosporin, lovastatin, varfarin	Metabolizmaları inhibe olur
Kinidin	Digoksin	Klirens azalmasına bağlı plazma digoksin seviyelerinde artış
Kloramfenikol	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid	Metabolizmaları inhibe olur
MAO inhibitörleri	Katekolamin salgılatanlar (amfetamin, efedrin)	Sinir terminallerinden noradrenalin salgılanmasında artış
	Tiramin içeren yiyecek ve içecekler	Hipertansif kriz
Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar	ACE inhibitörleri	ACE inhibitörü etkinliği azalması
	Antikoagülanlar	Trombosit agregasyonu azalmasına bağlı kanama riskinde artış
	Furosemid	Diüretik etkide azalma

22/28

Önemli ilaç etkileşimlerinden bazıları		
Etkileşime yol açan	Etkilenen	Yorum
Rifampisin	Antifungal azoller, digitoksin, glukokortikoidler, kinidin, kortikosteroidler, kumarin antikoagülanlar, metadon, metoprolol, oral kontraseptifler, prednizolon, propranolol, teofilin, tolbutamid	Enzim induksiyonu nedeniyle metabolizma artışı
Safra asidi bağlayıcı reçineler	Parasetamol, kardiyak glikozitler, tiazitler, tiroksin	Etkilenen ilacın emiliminde azalma
Salisilatlar	Heparin, varfarin	Kanama riskinde artış
	Kortikosteroidler	Gastrik mukozada aditif toksisite
	Metotreksat	Klirens azalması ve metotreksat toksisitesinde artış
	Sülfonpirazon	Ürikozürik etkinin azalması
Selektif serotonin reuptake inhibitörleri	MAO inhibitörleri	Serotonin sendromu: hipertansiyon, taşikardi, kas rijiditesi, hipertermi, konvülsiyon
Simetidin	Benzodiazepinler, lidokain, fenitoin, kinidin, teofilin, varfarin	Metabolizmaları inhibe olur
Tiazitler	Kardiyak glikozitler	Hipokalemiye bağlı toksisite artışı
	Lityum	Total vücut suyu azalmasına bağlı plazma lityum düzeylerinde artış

23/28

Önemli ilaç etkileşimlerinden bazıları		
Etkileşime yol açan	Etkilenen	Yorum
Troleandomisin	Teofilin, metilprednizolon	Metabolizmaları inhibe olur
Varfarin	Anabolik steroidler, aspirin, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, kinidin, tiroksin	Farmakodinamik mekanizmalara bağlı antikoagülan etki artışı
	Barbitüratlar, karbamazepin, rifampisin	Varfarini metabolize eden sitokrom P450 sistemi induksiyonuna bağlı antikoagülan etkinin azalması
	Simetidin, eritromisin, lovastatin, metronidazol	Varfarin metabolizması inhibisyonuna bağlı antikoagülan etki artışı

24/28

Sitokrom P-450 izoenzim substrat, inhibitör ve indükleyicileri				
İzoenzim	Substrat		Inhibitör	İndükleyici
CYP3A4/ 5	Alfentanil	Makrolidler	Dalfopristin	Aminoglutetimit
	Alprazolam	Metadon	Danazol	Barbitüratlar
	Amiodaron	Metilprednizolon	Delavirdin	Karbamazepin
	Amlodipin	Mibefranil	Diltiazem	Deksametazon
	Astemizol	Midazolam	Eritromisin	Griseofulvin
	Atorvastatin	Mifepriston	Etilil östradiol	Nafsilin
	Bepiridil	Mikonazol	Flukonazol	Fenitoin
	Bromokriptin	Nefazodon	Fluvoksamin	Rifampisin
	Dapson	Paklitaksel	Greyfurt (suyu)	Tiazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon)
	Deksametazon	Parasetamol	İtrakonazol	
	Diazepam	Prednizolon	Isoniazid	
	Dihidroergotamin	Progesteron	Ketokonazol	
	Dihidropiridinler	Rapamisin	Kinidin	
	Diltiazem	Ritonavir	Knupristin	
	Disopiramid	Sakuinavir	Klantrromisin	
	Doksorubisin	Serivastatin	Kloramfenikol	
	Ergotamin	Sertralin	Metilprednizolon	
	Etililöstradiol	Siklofosamid	Metronidazol	
	Etoposid	Siklosporin	Mibefranil	
	Felodipin	Simvastatin	Mikonazol	
	Fentanil	Sisaprid	Nefazodon	
	Finasterid	Spironolakton	Nifedipin	
	Flutamid	Sulfentanil	Nikardipin	
	Gestoden	Sülfametoksazol	Nortoksasin	
	Ifosfamid	Takrolimus	Oksikonazol	
	İndinavir	Tamoksifen	Prednizolon	
	İsradipin	Terfenadin	Ritonavir	
	Karbamazepin	Testosteron	Siklosporin	
	Kuertiapin	Tetrahidrokanna- binol	Takrolimus	
	Kinidin	Triazolam	Telitromisin	
	Kinin	Troleandomisin	Troleandomisin	
	Kokain	Verapamil	Verapamil	
	Kortizol	Verapamil		
	Lidokain	Vinblastin		
	Loratadin	Vinkristin		
	Losartan	Zonisamid		
	Lovastatin			

25/28

Thank you

26/28