

Farmakojagoletzaren orokortasunak

9. Ikasgaia

A Motako Medikamentuen Eragin Kaltegarrien Mekanismoak

AURKIBIDEA 9. IKASGAIA

1. Kontzeptu orokorrak
2. Oinarri farmazeutikoa
3. Oinarri farmakozinetikoa
4. Oinarri farmakodinamikoa

1. KONTZEPTU OROKORRAK

A Motako MEK-en ezaugarriak

- **Gehiegizko erantzuna** izan ohi da, baina medikamentuaren farmakologiatik ondoriozta daitekeena.

Ad. Bradikardia β -adrenohartzaileen antagonistekin

Ad. Odoljariora antikoagulatzaileekin

Ad. Zorabioa bentzodiazepinekin

- MEK **dosi-menpekorrak** dira.
- Ohikoak dira: **intzidentzia eta erikortasun altuak**, baina **hilkortasun baxua**.

Arrisku faktoreak

- Tarte terapeutiko estua duten farmakoak.
- Elkarrekintza bat sortu dezaketen farmakoen elkarketak
- Asaldura farmakozinetiko eta farmakodinamikoak

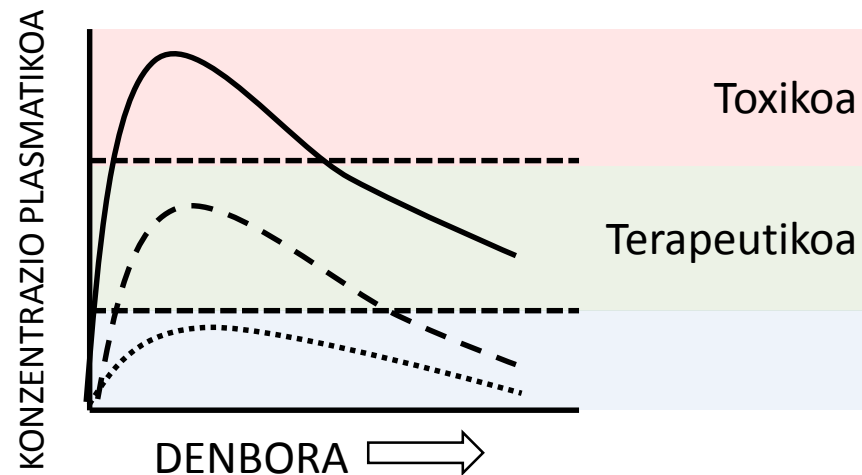
A Motako MEK baten oinarria izan daiteke:

- **Dosi supraterapeutikoa**
- **Gaindosi erlatiboa:** Farmakoa dosi normaletan administratzen da baina ohikoak baino kontzentrazioa plasmatico handiagoak eragiten ditu
- **Alboko eragina**
 - Bere **eragin terapeutikoari lotzen zaion ekintza farmakologikoengatik**, baina beste organo edo sisteman
 - Ad. D2 antagonistekin agertzen diren erreakzio estrapiramidalak*
 - Bere **eragin terapeutikoarekin erlaziorik ez daukan** ezaugarri farmakologikoengatik
 - Ad. Antidepressiboen eragin antimuskarinikoak*
 - Ad. Zimetidinaren eragin antiandrogenikoak*
- **Eragin sekundarioa:**

Funtsezko ekintzaren ondorioa

Dosi supraterapeutikoen toxikotasuna

Farmakoaren kontzentrazio plasmaticoako leihho terapuetikoaren muga gainditzen duenean.



Medikazioaren akatsengatik: preskribitzean, dispensatzean edota administratzean.

Ad. Kirurgia pediatrikoko unitatean 7 aste eta 2,6 kg-ko ume bati iztondoko etenaren ebakuntza baten ondoren, pediatrik preskribitu egiten dio:

Zain-barneko parasetamola 19,5 6 orduro.

Erizainak Parfalgan® (parasetamol) 10 mg/ml-ko 19,5 ml administratzen ditu → 75 mg/kg.

Pediatrik preskribitu behar izan lukeena baino 10 aldiz handiagoa da (7.5 mg/kg).

Gaindosi Erlatiboengatiko Toxikotasuna

Asaldura farmakozinetikoengatik

Egoera patologikoak

Edemak: Farmakoaren banaketa bolumenaren aldaketa

Giltzurrun gutxiegitasuna: Farmako edo metabolito hidrosolugarrien kontzentrazioaren handipena

Bihotz gutxiegitasuna: Banaketa bolumenaren handipena eta xurgapen, metabolizazio eta iraizketaren murrizpena

Gibel gutxiegitasuna eta hepatopatiak: Metabolizazioaren aldaketa

Hipoalbuminemia: Frakzio askearen handipena, baina baita banaketa, metabolismo eta kanporaketa prozesuen handipena ere

Egoera fisiologikoak

Haurdunaldia: Banaketa bolumen eta gastu kardiakoaren handipena →

Dosiak igo eta administrazio-tarteak laburtu

Zahartzaroa

Polimorfismo genetikoak

Entzima metabolizatzaileen aldaketak gertatu daitezke eta farmakoen kontzentrazio plasmatikoak igo, MEK dosi-menpekorrak eraginez.

Ad. CYP2C9 entzimak Warfarinaren S enantiomeroa, ekintza antikoagulatzailearen arduraduna, metabolizatzen du. CYP2C9 isoenzimaren aldaera alelikoek S-warfarinaren metabolizazioa txikiagotzen dute eta warfarinaren A motako MEK-ekin erlazionatu egin dira.

Elkarrekintza farmakozinetiko eta farmakodinamikoa (11. Ikasgaia)

2. OINARRI FARMAZEUTIKOAK

Farmakoaren kantitatea

Medikamentu sorta batzuk farmako kantitate gehiago badaukate → **A motako MEK**

Kantitate gutxiago badaukate → **Eraginkortasun-eza**

Oso ez-ohikoa da, fabrikazioa Fabrikazio Egokiaren Arauek kontrolatzen bait dute.

Farmakoaren askapena

Baldintzatzen dute: Partikularen tamaina, eszipiente mota eta kantitatea, formulaziorako materiala.

Etengabeko askapeneko formulazioetan garrantzitsua:

Etengabeko askapeneko formulazioek osagai aktiboaren kantitate handiagoa euki dezakete, luzaroko eragina lortzeko.

Formulazioaren osotasuna apurtzen bada, edukia azkarrago askatuko da eta denbora laburragoan dosi handiagoa administratu izango da.

3. OINARRI FARMAKOZINETIKOAK

A motako MEK-en oinarri farmazeutikoek hurrengo prozesuak barne hartzen ditu:

- Xurgapena
- Banaketa
- Metabolismoa
- Iraizketa

Guzti hauetatik, **kanporaketa prozesuen** aldaketak (**metabolismoa eta iraiketa**)

A motako MEK-en oinarri garrantzitsuenak dira.

3. OINARRI FARMAKOZINETIKOAK

Xurgapena

Orokorrean **difusio pasiboz** hodi digestiboan zehar.

Asaldurak egon daitezke

➡ Xurgatutako farmako kantitatea

➡ Xurgatze abiadura

Xurgapena baldintzatzen duten faktoreak

- **Konplexuen osaketa**

- **Mugikortasun GI**

Ad. Heste meharraren mugikortasun gutxitzean → ↑ digoxinaren xurgapena

- **Mukosaren xurgatzen ahalmena**

Ad. gaixotasun zeliakoan

- **Elikagai eta farmakoen arteko elkarrekintza (11. ikasgaia)**

- **Eliminazio presistemikoa** (lehenengo iragaite efektua)

Ad. Bihotz gutxiegitasunean ↓ odol fluxu hepatikoa (argitzearen murrizpena) →

↑ Lidokainaren kontzentrazioa

Banaketa

Banaketa baldintzatzen duten faktoreak

- Proteina plasmatikoen lotura

Farmako azidoak → albumina

Basikoak → albumina + α_1 -glikoproteina azidoa

- **Hipoalbuminemia:** ↑ Farmako askearen kontzentrazioa

- **Elkarrekintzak proteina plasmatikoen loturan (11. ikasgaia)**

- Ehunen banaketa

Ad. Tetrziklinek eratu berria den hezurrarekin kelatoak osatu ditzakete → hazkuntza, koloregabetze eta desitxuratzea jaioberriengan

Ad. Amiodarona biriketan metatzen da → neumonitis interstiziala

Metabolismoa

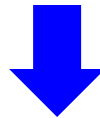
Batez ere gibelean ematen da:

- I Fasea: oxidazio, erredukzio eta hidrolisia
- II Fasea: glukuronidazioa, sulfatazioa, metilazioa, azetilazioa

A motako MEK-a eragin dezaketen aldaketa indibidualak

- Elkarrekintzak (11. ikasgaia)
- Metabolismoaren saturazioaren kontzeptua

Ad. Fenitoina eta salizilatoak: Gibelaren metabolizazio ahalmena saturatzen dute konzentrazio terapeutikoetan



Paziente berberarengan eliminazio erdi-bizitza aldakorra izan daiteke (7-42 ordu fenitoinarentzat)

A motako MEK-ak eragin dezaketen aldaketa interindibidualak

(12. ikasgaia)

- Gibel gutxiegitasunean, Bihotz gutxiegitasunean (odol fluxu hepatiko gutxiago), edo zahartzaro eta haurtzaroan
- Oxidazio, erredukzio eta hidrolisirako entzimen polimorfismoak

Oxidazio mikrosomala

- Zitokromo P450: 12 familia → CYP1, 2, 3 eta 4: farmakoen metabolismoa
- 6 isoforma garrantzitsuenak: **CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eta CYP3A4**
- Elikagai, farmako eta alkoholarekin elkarrekintzarako prozesua (11. ikasgaia)
- Induktore diren farmakoetaz aparte, P450-ren aktibitatea induzitzen dute:
Tabakoa, txingarretan prestatutako janaria, alkohola kronikoki

Oxidazio mitokondrialak

Ad. MAO: Elkarrekintza Tiramina + MAO-ren inhibitzaileak

3. OINARRI FARMAKOZINETIKOAK

P450 zitokromoko entzima garrantzitsuenak eta metabolizatzen dituzten farmako batzuk

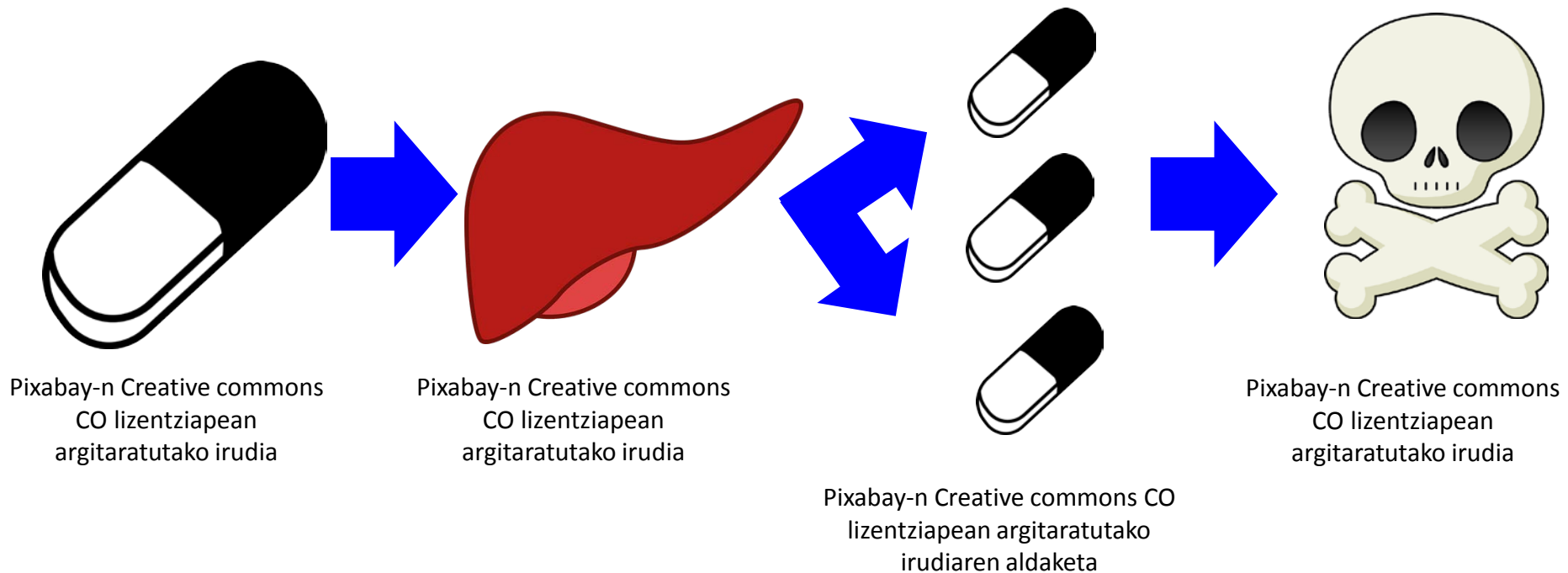
CYP1A2 Amitriptilina Klozapina Imipramina Tamoxifeno Teofilina	CYP2C9 Diklofenakoa Ibuprofenoa Losartan Fenitoina Warfarina Tolbutamida	CYP2C19 Zitalopram Klomipramina Diazepam Imipramina Omeprazol Propranolol
CYP2D6 Amitriptilina Kodeina Klomipramina Haloperidol Metoprolol Paroxetina Tioridazina		CYP3A4 Kodeina Ziklosporina Diltiazem Eritromizina Nifedipino Terfenadina Berapamilo

Oso polimorfikoak (12. ikasgaia)

Farmakoen %50a

Farmakoaren metabolitoek eragindako A motako MEK

- Metabolito aktiboen pilaketa
- Metabolito toxikoen pilaketa
- Bitarteko metabolito erreaktiboaren produkzioa



Iraizketa

Giltzurrun iraizketa

Iragazpen glomerularren okerragotzea

Giltzurrun gaixotasunean, zahartzaroan edo haurtzaroan

Iragazpen glomerularra (IG)	Dosien doiketa
IG= 50 ml/min	Digoxina, litio, aminoglukosidoak
IG < 50 ml/min	AEBI, β -blokeatzaileak, zefalosporinak

Birxurgapen tubularra

- **Pasiboa:** fluxu (\uparrow giltzurrun fluxua \uparrow eliminazioa)

eta **pH-aren** menpekota (frakzio ez-ionizatua birxurgatzen da)

- **Actiboa:** Garraiatzaile

*Ad. Furosemida \rightarrow hiponatremia eragiten du \rightarrow sodio eta litio birxurgatzea
giltzurrun hodietako garraiatzaile beraren bidez*

3. OINARRI FARMAKOZINETIKOAK

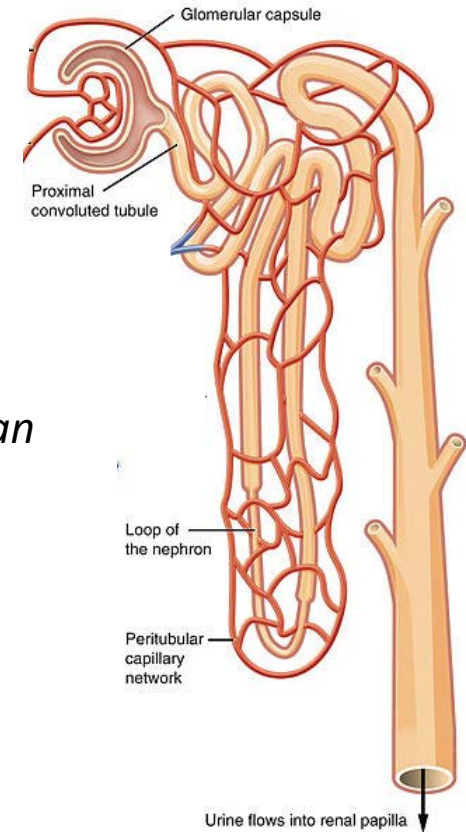
Jariaketa tubularra

- Jariaketa sistemengatiko lehiaketa

Ad. Berapamilo eta digoxina jariaketa aktibo mailan lehiatzean → ↑ *digitalikoen toxikotasuna*

Ad. Salizilatoa eta metotrexatoa jariaketa aktiboan lehiatzean → ↑ *metotrexato eta salizilatoen toxikotasuna*

Ad. Probenesid-ek penizilinen jariaketa inhibitzen du



Wikipedia-n argitaratutako irudia (Creative commons CO lizentziapean).
Autorea: OpenStax college

3. OINARRI FARMAKODINAMIKOAK

Hartzaileen asaldurak

Hartzaile kopuruaren aldaketak

Tolerantzia edo **Sentsibilizazio** prozesuak

Hartzaileen aktibitatearen aldaketak

Ad. ↓ Hartzaile β -adrenergikoen sentikortasuna adinarekin

Ad. ↑ BZD-ekiko sentikortasuna zaharrengan

Ad. Kumarina motako antikoagulatzaileekiko erresistentzia: ohikoa baino dosi 20 aldiz handiagoak behar dituzten pazienteak, K bitaminarekiko sentikortasuna handituta daukatelako.

Mekanismo homeostatikoen asaldurak

Ad. Atropinak takikardia eragin dezake indibiduo batzuegan baina ez guztiengan, genetikoki xedatutako tonu sinpatiko eta parasinpatikoaren arteko orekaren arabera.

Ad. Narriadura kardiako dutenek → basozabaltzaileek eragindako hipotentsiorako joera