



## *Farmakojagoletzaren orokortasunak*

# 11. Ikasgaia

## Elkarrekintza farmakologikoak

# AURKIBIDEA 11. IKASGAIA

1. Kontzeptu orokorrak
2. Elkarrekintzaren arrisku faktoreak
3. Oinarri farmazeutikoko elkarrekintzak
4. Oinarri farmakodinamikoko elkarrekintzak
5. Oinarri farmakozinetikoko elkarrekintzak
  - 5.1. Xurgapena
  - 5.2. Banaketa
  - 5.3. Metabolismoa
  - 5.4. Iraizketa

# 1. KONTZEPTU OROKORRAK

Farmako baten erantzuna beste **farmako, sendabelar edo elikagaiekin** agertu daitezkeen elkarrekintzek baldintzatu dezakete.

MEK-en %5-10a elkarrekintzei zor zaie.

Ohikoak dira ospitaletan (farmako ugari hartzen dituzten pazienteak baitira: **polifarmazia**) eta arrisku talde batzuetan (*ad. kanporatze murriztuta duten zaharrengan*).

Garrantzizkoak dira **tarte terapeutiko estua/malda handiko kontzentrazio-erantzun kurba** duten farmakoentzat.

**Mekanismoaren** arabera bereizi egiten dira:

- Elkarrekintza farmazeutikoak
- Elkarrekintza farmakodinamikoak (kontzentrazio plasmaticoaren aldaketarik gabe)
- Elkarrekintza farmakozinetikoak (kontzentrazio plasmaticoaren aldaketak)

## 2. ELKARREKINTZAREN ARRISKU FAKTOREAK

### Tratamenduarekin erlazionatutako faktoreak

Bi farmako mota bereizten dira: **eragilea** eta elkarrekintzaren farmako **objektua**, MEK-a eragingo duena.

Orokorrean, hurrengo faktoreek elkarrekintza farmakologiko bat errazten dute:

### Farmakoen ezaugarriak

- Farmako **eragileak**:
  - Proteina plasmaticoekiko afinitate altua
  - Induktore/Inhibitzaile entzimatikoa
  - Giltzurrun funtzioa aldatzen duten
- Farmako **objektu**:
  - Konzentrazio (dosi)-eragin kurbaren malda handia
  - Tarte terapeutiko estua
  - Metabolismo induzigarri edo saturagarria (*ad. fenitoína*)

## 2. ELKARREKINTZAREN ARRISKU FAKTOREAK

Eragina daukate baita:

### Jarraibide posologikoa

- **Dosia:** Elkarrekintzaren arriskua handiagoa izango da dosi handiekin.
- **Tartea:** Zenbat eta dosien arteko tartea txikiagoa izan, arrisku handiagoa.
- **Iraupena:** Tratamenduaren iraupena handia izan ahala, arrisku handiagoa.

### Administrazio bidea eta forma farmazeutikoa

Elkarrekintzarako arriskua handiagoa izango da bide berdinetik administratzean.

*Ad. Maila gastrointestinalean farmakoen xurgapena oztopatzen duten beste farmakoak*

Kontuz askapen atzeratu edo jarraituko formulaziekin.

### Erabilitako farmako kopurua

### Farmako objektu aipagarriak

Tarte terapeutiko estua edo malda handiko dosi-eragin kurbak dauzkatelako:

- Antitronbotikoak
- Antikoagulatzaileak
- Antiepileptikoak
- Litio
- Digoxina
- Teofilina
- Aminoglukosidoak
- Immunokentzaileak

### Pazientearekin erlazionatutako faktoreak

- Adina
- Gaixotasunak: **giltzurrun eta gibel funtzioaren** asaldurak
- Asaldura genetikoak
- Pazientearen ohiturak: zigarroen kontsumoa, dieta ohiturak, kimikoen esposizioa
- Tratamendu **kronikoa** duten pazienteak:

Tratamendu kroniko bat jarraitzen den bitartean beste farmako bat preskribitzen bada, elkarrekintza arriskua egon daiteke.

- Gaixotasun akutueterako farmakoak (*ad. AIEEak, antibiotikoak*)
- Kontuz preskrinitu gabeko farmakoekin (*ad. anabolizatzaile, sildenafil*), sendabelarrak

# 3. OINARRI FARMAZEUTIKOKO ELKARREKINTZAK

- Bateriaezintasun **fisiko-kimikoengatik** gertatu ohi da.
- Orokorrean **organismotik kanpo** gertatzen dira bi farmako ezberdin elkartzean.
- **Liseri aparatuan** gertatu daitezke baita.

## Mekanismoak

- Farmako objektuaren inaktibazioa pHaren aldaketa, hauspeatze edo erreakzio kimikoarengatik.
- Formulatura zegoen ontziari atxikitzeagatik.
- Xurgatu ezinezko konplexu handiak eratzeagatik:

*Ad. heparina + penizilina G, kaltzio + tetraziklinak*



# 4. OINARRI FARMAKODINAMIKOKO ELKARREKINTZAK

Mekanismo ugariren bidez gertatu daiteke:

- **Sinergismo:** Farmako objektuaren erantzuna handitzen da toxikotasunera heldu arte
- **Antagonismo:** Farmako objektuaren erantzunaren gutxipena, inaktibazioa barne
- Elkarrekintza onuragarriak (MEK-etan eraginik gabe)

## Sinergismoa

Ondorengoak elikarrekintza aipagarrienetariko batzuk dira:

### **Warfarinaren ekintza antikoagulatzailea potentziatzen duten**

#### **farmako/elikagaiak:**

- **Azido azetil salizilikoa:** plaketen funtzioa inhibitzeagatik
- **Zefalosporinak:** K bitaminaren erredukzioa murrizteagatik
- **Espekto zabaleko antibiotikoak:** K bit-ren bioerabilgarritasuna murrizteagatik
- **Kipula,** kantitate handian (60-70 g): eragin fibrinolitikoagatik

## 4. O. FARMAKODINAMIKOKO ELKARREKINTZAK

### Alkohol etilikoa + Bentzodiazepinak

Biek **Nerbio Sistema Zentraleko depresioa** eragiten baitute.

### Aminoglukosidoa + Furosemida

**Ototoxikotasun** arriskua handitzen da. Aminoglukosidoen arrisku ototoxikoari furosemidaren hipoakusia dosi-menpekorra gehituko litzaioke, barruko belarriko garraio ionikoa aldatzean.

### Aminoglukosidoa+ Blokeatzaile neuromuskularra

Aminoglukosidoek erreakzio ez-ohiko baina larria sortzen dute blokeatzaile neuromuskularrekin batera ematean: **blokeo neuromuskularragatiko paralisia** Los aminoglucósidos producen una reacción infrecuente pero grave: **parálisis por bloqueo neuromuscular**. Azetilkolinaren askapenerako beharrezko den kaltzio sarrera inhibitzeagatik gertatzen da.

## 4. O. FARMAKODINAMIKOKO ELKARREKINTZAK

### **MAOI + Tiramina**

**Krisialdi hipertentsiboa** monoaminen metabolismoaren inhibizioari, tiraminak eragindako monoaminen askapen handiagoa gehitzean..

### **Antagonismo**

#### **Warfarina + K Bitamina**

**Antagonismo fisiologikoa** litzateke. K bitaminan aberatsak diren elikagaiek (aza, tipulina eta zainzuriak) warfarinaren eragina antagonizatu dezakete.

#### **Naloxona + Morfina**

**Antagonismo lehiakorra** mu opioide hartzailearen antagonista eta agonista hurrenez hurren direlako.

#### **Azido folikoa + Metotrexato**

## 4. O. FARMAKODINAMIKOKO ELKARREKINTZAK

Aldi berean, oinarri farmakodinamikoko elkarrekintzak **zuzenak ala zeharkakoak** izan daitezke.

### Zuzenak

**Baturazko sinergismoa: Eragina hartzaile berdinarengan**

*Ad. Arnas depresioa **morfinazko** ohiko kirurgi dosiekin, **buprenorfinazko** txaplatak erabiltzen zituen pazientearengan*

**Potentziazio sinergismoa: Sistema fisiologiko berdin edo antzekoan eragiteagatik nahiz eta mekanismo ezberdinen bidez**

*Ad. Depresio zentralaren handipena: benzodiazepinak + antihistaminikoak H1*

### Zeharkakoak

**Aparteko eragin farmakologikoak batzean gertatzen den elkarrekintza:**

*Ad. Toxikotasun digitalikoa diuretikoek eragindako hipopotasemiagatik*

# 5. OINARRI FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

## Xurgapena

Garrantzizkoa da **xurgatze abiaduran eta xurgatutako kantitate totalan** ematen diren aldaketak bereiztea..

Xurgatze abiadura garrantzitsua izan daiteke farmakoaren eragina ikusteko atalase kontzentrazioa duten farmakoentzat (*ad. bakterizidak*) edota dosi bakarrean administratzen direnentzat. Hurrengo mekanismoak eman daitezke:

### **Aldatutako mugikortasun gastrointestinala**

- Hustuketa gastriko azkarra  Farmakoaren xurgapen azkarragoa
- Hustuketa gastriko motela (*ad. atropina*)  Farmakoen xurgapen gutxiago
- Hesteetako mugikortasun azkarra  Farmakoen xurgapen txarragoa, bereziki askapen atzeratutako formetan
- Hesteetako mugikortasun geldoa  Hesteetan metabolizatzen diren farmakoen xurgapen gutxiago (*ad. klorpromazina*)

### Elkarrekintza kimikoa

- **Kelazioa:** Hesteetako lumenean konplexu xurgaezinak eratzean.  
*Ad. kolestiramina (farmako kelatzailea) + warfarina edo digoxina;  
paracetamolaren intoxikazioetan erabiltzen den ikatz aktiboa*
- **pH-ren aldaketak:**  
*Ad. Tetrziklinaren xurgapena farmako azidoa izanik murriztu egiten da  
antiazidoak erabiltzen badira*

### Besteak

- Eragin **toxikoa** liseri hodian  
*Ad. koltxizina eta y xurgapen txarreko sindromea*
- **Heste-floraren** aldaketa  
*Ad. espektro zabaleko antibiotikoek antisorgailuen bioerabilgarritasuna  
murrizten dute antisorgailuen metabolitoak desglukuronizatzen dituzten  
bakterioak suntsitzean*

### Banaketa

#### Proteinekiko lotura

Baldintza normaletan, proteina plasmaticoei lotuta dagoen farmako objektua ordezkatzean **bere frakzio askea** handitu egiten da. Dena den, frakzio askearen handipena zuzendu edo orekatu egiten da banaketa bolumena edota bere kanporaketa edo argitzea handitzen direla kontutan harturik.

Proteina plasmaticoen mailan ematen den elkarrekintza aipagarria izateko, farmako objektuaren **proteina plasmaticoekiko lotura oso altua izan behar da** (>%90) eta bere **banaketa bolumena oso txikia**.

*Ad. fenitoina edo warfarina*

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

Proteina plasmatikoen mailan ematen diren elkarrekintzek **garrantzi kliniko**a dute:

### **Toxikotasun iragankorra**

*Ad. Sulfamidak edo kloral hidratoa ikterizia duten jaioberriengan. Sulfamidak eta kloral hidratoa dosi altuetan administratzen direnez bilirrubina ordezkatu dezakete, bilirrubina gongoil basaletan banatuaraziz.*

### **Dosi doiketa zaila**

*Ad. fenitoina. Konzentrazio plasmatico totala baxuagoa denez, dosia handitzeko beharra ondorioztatzen dugu, proteina plasmatikoen mailan gertatzen ari den elkarrekintza ahaztuz. Farmako eragilea kentzean, fenitoina dosia ez bada zuzentzen, handiegia izango da.*

### **Kanporaketa aldatuta**

*Ad. fenitoina eta balproatoa. Balproatoak fenitoina ordezkatzeko bere konzentrazio askea handituz. Fenitoinak bere metabolismoa saturatzean, bere kanporatzea zailagoa da.*



# 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

## Ehunetako sarrera edo irteera

**P glikoproteina zelulako kanporatze ponpa bat da.**

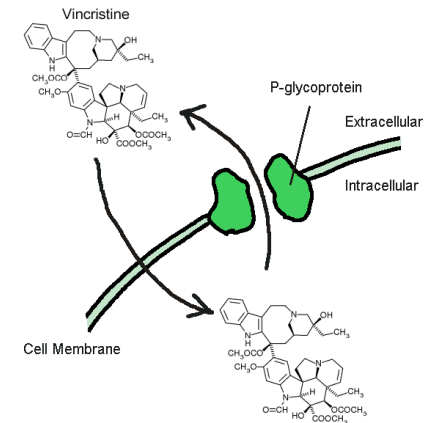
Heste-bilo, plazenta, giltzurrun, burmuin eta gibelean kokatzen da:

- Heste-bilotan: P glikoproteinak farmakoak kanpoaldera garraiatzen ditu  
↓ aho-bioerabilgarritasuna.
- Giltzurrunean: ↑ farmakoen jariapena giltzurrun tubuluetan.

**P glikoproteinaren inhibitzaileak** dira: berapamilo, itrakonazol, ziklosporina.

*Ad. Berapamiloak zelula tumoraletan zitostatikoen irteera inhibitzen du, zitostatikoen eraginkortasuna handituz.*

Wikimedia commons-en argitaratuta  
(jabari publikoa)



### Metabolismoa

Ikuspuntu klinikotik elkarrekintza garrantzitsuenak **eliminazio prozesuetan (Metabolismo eta Iraizketa)** oinarritzen dira.

Metabolismoak I Fase eta II Faseko prozesuak batzen ditu.

Farmakoak izan daitezke: substratu, induktore eta inhibitzaileak.

Entzima garrantzitsuenak **zitokromo P450**-renak dira:

- **Bioeraldaketa oxidatiboa** egiten dute.
- Batez ere gibelean kokatzen dira, baita ere giltzurrun, birika, heste, azal eta plazentan.
- 6 isoformek: **CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eta CYP3A4** farmako gehienak metabolizatzen dituzte.

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

Farmako baten metabolismoa oztopatzeko mekanismoak: **indukzioa eta inhibizio enzimatikoa**.

### **Indukzio enzimatikoa**

Farmako induktoreak (eragilea) **metabolismo-isoentzimaren gainproduktzioa eragiten** du. Orokorrean, **CYP konplexuko isoentzimetan** gertatzen da.

Indukzio prozesua **dosi-menpekorra** da eta egunak edo asteak behar dira mekanismoa ezartzeko (isoentzimaren sintesia gertatzeko).

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

Indukzio entzimatiakoaren bidez, 3 emaitza posible daude:

- **Farmako objektuaren eraginkortasun eza** gehiegizko metabolismoagatik  
*Ad. Tolerantzia farmakozinetikoa: Farmakoak bere metabolismo propioa indutzen du (ad. karbamazepina) eta egun batzuen buruan beharrezkoa izan daiteke dosiaren doiketa eraginkortasun eza saihesteko.*
- **Toxikotasuna** metabolito toxikoak produzitzeagatik  
*Ad. paracetamol*
- **Erabilera terapeutikoa**  
*Ad. ikterizia duten jaioberrietan fenobarbitala erabiltzea bilirrubinaren metabolismoa indultzeko*  
*Ad. errifanpizina anfoterizina B-rekin batera administratzea nefrotoxikotasuna saihesteko*

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

Hurrengo taulan adibide gisa: farmako induktoreak, tarte terapeutiko estua edota malda handiko dosi-eragin kurba duten farmakoak, eta batera administratzearen ondorio klinikoa.

<b>Induktore entzimatiakoak</b>	<b>Metabolismo aldaketa jasaten duen farmakoa</b>	<b>Ondorio klinikoa</b>
Fenobarbital	Warfarina	Trombosisia
Fenitoina	Ahozko antisorgailuak	Nahi gabeko haurdunaldia
Karbamazepina	Kortikosteroideak	Transplantea ukatzea
Errifanpizina	Ziklosporina	

### Inhibizio entzimatikoa

Indukzio entzimatikoak baino **garrantzi kliniko handiagoko** prozesua da.

Batez ere, GIBaren kontrako TARGA terapian dauden pazienteengan: proteasaren inhibitzaileetaz (inhibitzaile entzimatikoak) gain, politerapia jarraitzen baitute.

Farmako batzuen metabolismoa geldotzean, 3 eragin posible:

- **Farmako objektuaren eragina handituta**

*Ad. terfenadina + antimikotiko imidazolikoa (CYP3Aren inhibitzailea)* 

↑ *takikardia*

- **Profarmakoen aktibazio eza**

*Ad. klopidoogrel + omeprazol (inhibitzailea)*

- **Erabilera terapeutikoa**

*Ad. azatioprina + alopurinol (xantina oxidasaren inhibitzailea)* 

↓ *merkaptopurinak (azatioprinaren metabolitoa) eragindako mielodepresioa*

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

Hurrengo taulan inhibitzaile entzimatiko diren farmako garrantzitsuenetariko batzuk agertzen dira.

<b>Inhibitzaile entzimatikoak</b>	
Eritromizina	Propranolol
Zimetidina	Kloranfencol
Omeprazol	Metronidazol
Balproato	Fenilbutazona
Dextropropoxifeno	Disulfiram
Ahozko antisorgailuak	Ketokonazol

# 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

## P450 zitokromoren isoentzimak

- CYP1A2

Ad. **induktoreak**: *tabakoa eta antisorgailuak*

- CYP2C9

Entzima ugarienetariko bat da. > 100 farmako baino gehiago metabolizatzen ditu.

Ad. **substratua**: *warfarina eta azenokumarola*

**inhibitzaileak**: *Fluoxetina, Benlafaxina, Flukonazol*



Odol-jarioen  
arriskua  
handitzen da

- CYP2C19

Ad. **substratua**: *klopidogrel (proFarmako)*

**inhibitzailea**: *omeprazol*



Klopidogrelaren eragin  
antiagregatzailea murrizten  
dute

- CYP2D6

Ad. **substratua**: *tamoxifeno (endoxifenoren profarmakoa)*

**inhibitzaileak**: *fluoxetina, paroxetina*



Ugatz minbiziagatik  
hiltzeko arriskua  
(eragin eza)



## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

- **CYP3A4**

Gibel eta hesteko entzima ugariena.

Farmakoen %50a metabolizatzen du.

CYP3A4-k metabolizatutako farmako batzuk gainera, P glikoproteinak garraiatu ditzake.

CYP3A4ren induktore eta inhibitzaile batzuk.

Inhibitzaile	Induktoreak
Eritromizina	Errifanpizina
Erritonabir	Fenitoina
Berapamilo eta Diltiazem	Karbamazepina
Pomelo zukua	Hypericum

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

- CYP3A4

Ad. **substratua**: zerivastatina eta beste estatina batzuk

**inhibitzaileak**: pomelo zukua, gemfibrozilo



MEK agertzen da:  
miopatia eta  
rabortomiolisia

Ad. **substratua**: bentzodiazepinak (tarte terapeutiko zabala)

**inhibitzailea**: eritromizina



Sedazio  
luzea

### Giltzurrun irazketa

Elkarrekintza farmakologikoa 3 mailatan agertu daiteke:

#### **Tubuluetako jariapen aktiboa**

- Elkarrekintza lehiakorra **garraiatzaile azido eta basikoetan**

*Ad. MEK: metotrexatoren toxikotasuna salizilatoekin batera ematean (metotrexatoren irazketa murriztuta)*

*Ad. diuretikoaren eraginkortasun eza AIEE-kin batera ematean (AIEE-ak tubuluetan eragiten duten diuretikoaren irazketa tubularra oztopatzen dute)*

*Ad. erabilera terapeutikoa: probenezidek penizilinaren irazketa gutxitzen dute penizilinaren ekintza luzatuz*


- **P glikoproteinarekiko** lehiakortasuna

*Ad. P glikoproteinaren inhibitzaileak (berapamilo) eta digoxina*

## 5. O. FARMAKOZINETIKOKO ELKARREKINTZAK

### Difusio pasibozko birxurgapena

Gernuko pHaren aldaketek farmako azido eta base ahulen ionizazioa aldatzen dute

 farmakoen difusio pasiboa aldatzen dute (ez-ionizatuek barreiatzen baitira).

*Ad. Anfetamina eta metabolitoen (base ahulak) iraiketa handituta dago gernuko pHa azidoa denean (ionizatuta egongo liratekeelako)*

Garrantzi gutxikoa, farmako gehienak metabolizatu egiten baitira iraitzi baino lehenago.

Iraiketa handituta gernuko pH azidoetan	Iraiketa handituta gernuko pH basikoetan
Anfetaminak	Salizilatoak
Kinidina	Fenobarbitala
Prokainamida	Klorpropamida

### Diuresiaren aldaketak

*Ad. AIEEk prostaglandinak inhibitzean, ↓ giltzurrun fluxua eta ↑ litio-toxikotasuna*