

# Antiemetik İlaçların Etkileşimleri



**Prof. Dr. Ahmet Özet**



## **BULANTI ve KUSMA**

- ◆ **Kanser tedavisinin en önemli yan etkisi,**
- ◆ **Palyatif ve küratif tedavinin ertelenmesi,bazen tedaviye son verilmesi**
- ◆ **Hastanın günlük konforunu ve sosyal yaşantısını olumsuz etkilemesi yönünden önemlidir.**

# BULANTI ve KUSMA

- ◆ Elektrolit bozuklukları,
- ◆ Dehidratasyon,
- ◆ Aspirasyon pnömönisi,
- ◆ Anoreksi,
- ◆ Malnütrisyon' a yol açabilir.

- 
- ◆ Bir ilacın diğer bir ilacın metabolizması üzerine etkisi sonucu ilaç yan etkileri ortaya çıkar ve ~~potansiyel olarak toksite veya~~ tedavide yetersizlik gelişir.
  - ◆ Birçok durum ilaç etkileşimine yol açabilir.
  - ◆ Bu nedenle tedavi planlanması aşaması en önemli süreçtir.
  - ◆ Bu bölümde antiemetiklerin ilaç etkileşimleri gözden geçirilecektir

# ◆ Sitokrom P450 Enzim Sisteminin Temel Özellikleri:

## ◆ Sistem özellikleri

- ◆ ● Baskın olarak hepatositlerde ve ince bağırsak hücrelerinde yerleşmiştir.
- ◆ ● Pek çok çeşit ilaç için ilk biyotransformasyon fazını (başlıca oksidasyon bunun yanında hidroksilasyon, demetilasyon ve dealkilasyon da yapar) gerçekleştirir
- ◆ ● CYP (sitokrom 450) izoenzimleri olarak adlandırılan sistem 30'dan fazla bileşenden oluşur; her izoenzim daha sonra normal rakamlar ile gösterilen bir aile ve, alt aile (büyük harf) ve gen (normal rakam) olarak tanımlanır
- ◆ ● İlaç metabolizmasının yükünü çeken ve klinik olarak en önemli izoenzimler CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4'dür.

## ◆ İlaç metabolizmasını etkileyen faktörler

- ◆ Bu kritik izoenzimlerden biri veya daha fazlası ile ilişkili bir ilaç (kendisi dahil) pek çok ilacın biyotransformasyonunu etkileyebilir.
- ◆ İlaçlar P450 enzim aktivitesini indükleyebilir ya da inhibe edebilir.
- ◆ Bir bileşik karaciğere kan akımını artırır ya da daha fazla P450 sentezini indüklerse induksiyon ortaya çıkar
- ◆ Bir ilaç bir diğer substrat veya substrat grubu ile enzimin aktif bölgesine bağlanmak üzere yarışır ya da daha ender olarak bir ilaç enzimi enzime bağlanmadan inaktive ederse inhibisyon ortaya çıkar.

# CYP Substratları

- ◆ 5HT3 antagonistleri ile yarışa dayalı inhibisyon ile etkileşebilir, biri veya her ikisinde klirensi etkilenir.
- ◆ 5HT3 reseptör antagonistlerinin çoğunun inhibitör aktivitesi çok azdır ya da yoktur.
- ◆ Ancak Ondansetron bu yollarla metabolize edilen diğer ilaçların klirensini düşürebilir.

# Substratlar

- ◆ Amitriptilin\*
- ◆ Astemizol
- ◆ Benzodiazepinler
  - ◆ Alprazolam
  - ◆ Midazolam
  - ◆ Triazolam
- ◆ Kalsiyum kanal blokerleri
- ◆ Karbamazepin
- ◆ Sisaprid
- ◆ Deksametazon
- ◆ Eritromisin
- ◆ Etinil östradiyol
- ◆ Glibürid
- ◆ İmipramin
- ◆ Ketakonazol
- ◆ Lovastatin
- ◆ Nefazodon
- ◆ Proteaz inhibitörleri
  - ◆ İndinavir
  - ◆ Nelfinavir
  - ◆ Rifonavir
  - ◆ Sakuanavir
- ◆ Sertralin
- ◆ Terfenadin
- ◆ Testosteron
- ◆ Teofilin\*
- ◆ Venlafaksin
- ◆ Verapamil



# CYP İnhibitörleri

- ◆ 5HT3 reseptör antagonistlerinin klirenslerini düşür,potansiyel olarak toksisiteye neden olabilirler. Ancak çok az etkileşim bildirilmiştir.
- ◆ Bu 5HT3 antagonistlerinin geniş güvenlik özelliginden olabilir.
- ◆ Ayrıca bazı 5HT3 antagonistleri birçok farklı yollarla temizlenir. Yani tek bir yolun inhibisyonunu toksik düzeylerle sonuçlanmamaktadır.
- ◆ CYP inhibisyonu, özellikle CYP2D6 ile metabolize olan tropisetron için en önemlidir. Bu nedenle tropisetronla yapılan çalışmalara gereksinim vardır

# ◆ İnhibitörler

## ◆ Antidepresanlar

◆ Nefazodon>Fluvoksamin>fluoksetin>sertralin

◆ Paroksetin

◆ Venlafaksin

◆ Azol antifungalleri

◆ Ketakonazol>itrakonazol>Flukonazol

◆ Simetidin

◆ Klaritromisin

◆ Diltiazem

◆ Eritromisin

◆ Proteaz inhibitörleri

# CYP uyarıcılar

- ◆ Bunlar 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerinin kleransini arttırabilir ki bu antiemetik etkiyi yok eder.
- ◆ •Rifampin ve rifabutin CYP3A yı tetikleyerek Ondonsetron konsantrasyonunu azaltabilir. Enzimi tetikleyen antikonvülsanların (barbituratlar, carbamazepine, phenytoin) benzer şekilde etkileşecekleri beklenir.
- ◆ • Rifampin ve phenobarbital gibi enzim tetikleyicileri CYP2D6 yı aktive ederek tropisetronun plazma konsantrasyonunu azaltabilir.
- ◆ İlaç metabolizmasını arttıran durumlarda doz artırımı gerekebilir. Zayıf olanlarda gerekli değildir. Bunun ondonssetron ve dolasetron içinde uygun olduğu tahmin edilmektedir.

# İndükleyiciler

- ◆ Karbamazepin
- ◆ Deksametazon
- ◆ Fenobarbitol
- ◆ Fenitoin
- ◆ Rifampin
- ◆ Ritonavir
- ◆ Troglitazon

# 5 HT3 Reseptör Antagoistleri

- ◆ Halen tüm dünyada yedi 5HT3 reseptör antagonisti kullanılmaktadır.
- ◆ Ülkemizde ise bunlardan üçü ONDONSETRON, TROPİSETRON, GRANİSETRON bulunmaktadır.
- ◆ Bunların farmakodinamikleri benzer olmasına karşın , sitokrom (CYP) P450 enzimleriyle olan etkileşimleri yönünden farmakokinetikleri farklılık göstermektedir.

# ONDONSETRON:

- ◆ Bir çok yolla metabolize edilmektedir. CYP1A2, 2D6, 3A ve 2E1.
- ◆ Bu yollardan herhangi biri baskın değildir.
- ◆ İnvitro çalışmalarda ondonsetron CYP1A2 ve 2D6 yı inhibe etmektedir.
- ◆ Bu inhibisyon klinik olarak (özellikle CYP2D6) bağlantılıdır.

# GRANİSETRON

- ◆ Başlıca CYP3A tarafından metabolize edilip, ilaç metabolizmanında rol oynayan diğer CYP enzimlerini inhibe etmez.
- ◆ CYP verileri ulaşılabilir olan 5 ajandan sadece granisetron CYP2D6 etkisinden bağımsızdır.
- ◆ CYP2D6 substratları ilaç etkileşimi açısından önem taşıdığından bu klinik olarak önemlidir

# TROPİSETRON

- ◆ Başlıca CYP2A D6 enziminle metabolizma edilip, daha az CYP3A enziminle metabolize edilir.
- ◆ CYP2D6 enziminin zayıf bir inhibitörüdür. (Bu durum belirgin klinik önem taşımamaktadır)
- ◆ Antiaritmetikler:: Özellikle ventriküler aritmi riski nedeniyle birlikte dikkatle kullanılmalıdır.
- ◆ Beta blokerler :Ventriküler aritmi riski nedeniyle birlikte dikkatli kullanılmalıdır.
- ◆ Primidone ve rifampicin ve phenobarbital tropisetronun plazma konsantrasyonunu düşürür.
- ◆



## Yaygın 5-HT<sub>3</sub> Reseptör Antagonist Etkinliğinin Metabolize Edilmesinde Rol Oynayan Sitokrom P450 Enzimleri.<sup>a</sup>

	CYP1A1	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A3/4/5
<b>Granisetron</b>	-	-	-	+
<b>Ondansetron</b>	+ <sup>b</sup>	+	+	+
<b>Dolasetron</b>	-	-	+	+
<b>Tropisetron</b>	-	-	+	+ <sup>b</sup>

# CYP1A2 (ondansetron)

## ◆ **Onkoloji İlaçları**

- ◆ 5-Fluorourasil, flutamid
- ◆ **Kardiyovasküler İlaçlar**
- ◆ Amiadaron, teofilin, tiklopidin, verapamil, warfarin

## ◆ **Psikoaktif İlaçlar**

- ◆ Klomipramin, klozapin,
- ◆ fluoksamin, haloperidol,
- ◆ imipramin, pimozyd

## ◆ **Gastrointestinal İlaçlar**

- ◆ Simetidin, omeprazol
- ◆ **Diğer**
- ◆ Kafein

# CYP2D6

(ondansetron, dolasetron, tropisetron)

## ◆ **Onkoloji İlaçları**

- ◆ Doksorubisin, lomustin, tamoksifen, vinblastin, vinorelbin

## ◆ **Kardiyovasküler İlaçlar**

- ◆ Amiodaron, flekainid, meksiletin, kinidin

## ◆ **Psikoaktif İlaçlar**

- ◆ Klorpromazin, trisiklik antidepresanlar

## ◆ **Gastrointestinal İlaçlar**

- ◆ Simetidin, ranitidin
- ◆ Kodein

# CYP3A

## (ondansetron, dolasetron granisetron)

### ◆ **Onkoloji İlaçları**

- ◆ Siklofosamid,  
doksetel, etopozid, irinotekan,  
paklitaksel, tamoksifen,  
paklitaksel, vinkristin

### ◆ **Kardiyovasküler İlaçlar**

- ◆ Amiodaron, diltiazem,  
nifedipin, fenitoin, kinidin,  
sildenafil, simvastatin,  
verapamil

### ◆ **Psikoaktif İlaçlar**

sertralin, St. John's wort,  
trazodon

### ◆ **Gastrointestinal İlaçlar**

- ◆ Simetidin, finasterid

### ◆ **Diğer**

- ◆ İmmün modülatörler (örneğin,  
siklosporin ve takrolimus), proteaz  
inhibitörleri (örneğin, indinavir,  
ritonavir ve sakonavir), sisaprin,  
eritromisin, ketokonazol, linyokain,  
metadon, kinin

# Antineoplastik ajanlar

- ◆ **Yararlanımda değişiklik:** Ondonsetronun yüksek doz kemoterapi alan hastalarda cylophosamide ve cisplatinin sistemik etkisini azalttığı bildirilmiştir. CYP etkileşimi net olmamakla birlikte mekanizma tam olarak bilinmemektedir.
- ◆ **Toksisitede değişiklik:** Faz II çalışmalarında Ondonsetron zeniplatininin nefrotoksisitesini artırmıştır. Ondonsetron teorik olarak benzer şekilde cisplatin veya carboplatin ile de etkileşebilir.

# Kardiotoksik ajanlar:

- ◆ 5HT3 reseptör antagonistlerinin sağlıklı örneklemede kalp atım değişiklikleri ve PR, QRS ve/veya QTc sürelerinde uzamayı da içeren elektrokardiorafik (ECG) değişimlere neden olduğu bildirilmiştir .
- ◆ Sağlıklı örneklemede yapılan az sayıda karşılaştırmalı çalışmalar ECG etkisinin dolasetron > Ondonsetron > granisetron şeklinde olduğunu öne sürmektedir
- ◆ İstatistiksel olarak anlamlı QTc uzamasını dolasetron ve ondonsetronda görülürken granisetronda görülmemektedir. ECG etkileri geçici ve asemptomatiktir klinik olarak ilişkili bulunmamıştır.

Özellikle kardiyak hastalığı bulunan hastalarda 5HT3 antagonistleri (özellikle ondansetron,, tropisetron) potansiyel kardiyak etkileri düşünülmelidir

- Kardiyotoksik Kemoterapi (anthracyclines..... )
- QT süresini uzatan ilaçlar
- Hipokalemi yada hipomagneziye neden olan ajanları kullanıldığında,
- Bradikardiye ye neden olan ilaç kullananlarda,
- QT uzamasını kolaylaştıran ilaçlar.

- ◆ **SSRIs:** SSRI ile 5HT3 antagonistleri birlikte kullanıldığında serotonin yükselmektedir. Heriki ilaç arasında çift taraflı antagonist etki ortaya çıkar. Ondonsetron ve fluoxetine alan 3 hastada antiemetik etkinin kaybolduğu bildirilmiştir.
- ◆ **Tramadol:** (SSRI gibi) Ondonsetronun antiemetik etkisini antagonize etmektedir.



## ◆ **Kortikosteroidler:**

- ◆ Dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone ve prednisone CYP3 A tarafından metabolize edilmektedir.
- ◆ Bu nedenle CYP3 A tetikleyicileri ve inhibitörleri potansiyel olarak olarak klerenslerini etkileyebilirler.
- ◆ Diğer CYP3 A substratlarıylada kompetitif inhibisyon olabilir. Dexamethasone CYP3 A yı tetkikler ,
- ◆ Potansiyel olarak CYP3A ve/veya 2D6 substratlarının plazma seviyelerini düşürür.

# Dexamethasone

- 5HT3 reseptör antagonistleri. Etkileşim dokümantasyonu yok.
- Imanitip ( CYP3 A substat ). Özel çalışma yapılmamıştır.
- Irinotekan (CYP3 A substratı). Kortikosteroidlerle CYP etkileşimine dair belge yoktur. (Ancak , Non CYD etkileşiminde farmakodinamik etkileşim olabilir.)
- Taxanes ( CYP3 A substratı ). Bir çalışmada 5 günlük dexamethasone premedikasyonunun docetaxel farmakokinetiğini etkilememiştir.

# Kortikosteroidler Őunlarla etkileşebilir

- ◆ ● Antiasidler:Örneğin magnezyum trisilizate dexamethosonun oral biyoyararlanımı azaltmaktadır.
- ◆ ● Anti-diabetik ajanlar:
  - ◆ Kortikosteroidler kan glukoz seviyelerini yükselterek hipoglisemik ajanların etkilerini yok edebilirler. Doz ayarlaması gerekebilir.
- ◆ ● Aldesleukin, Kortikosteroid: T-Helper hücreleri inhibe ederek aldesleukinin antitümör etklisini antagonize edebilirler. Böylece T-Killer hücrelerini aktivitesi düşer. Birlikte kullanımda kaçınılmalıdır



- ◆ Antineoplastik ajanlar:

- ◆ Kortikosteroidlerin immunosüpresif etkilerinin kemoterapinin antitümör etkisini azaltabileceğine dair şüpheler bulunmaktadır. Bu klinik çalışmalarla gösterilmiştir ve kortikosteroidlerin kanıtlanmış antiemetik faydaları bu teoriden daha üstün gelmektedir.

- ◆ Cisplatin: Farelerde dexamethasone cisplatinin in vitro ya da in vivo da sitotoksik etkisini inhibe etmez.
- ◆ • Gemcitabine: İnvito çalışmada steroidlerin gemcitabine sitotoksitesine azalttığı öne sürülmüştür. Ancak klinik ilişkisi yoktur.
- ◆ • İrinotecan: Özellikle diabetes mellituslu veya glukoz intoleransı olan hastalarda irinotecanın hiperglisemiye yol açtığı bildirilmiştir. Dexamethasonun birlikte kullanımı yol açmış olabilir. Dexamethasone ayrıca irinotecanın tetiklediği Lenfositopeniyi artırır ancak ciddi enfeksiyonlar gözlenmemiştir. Diğer kortikosteroidlerinde benzer etkileşimleri olduğu düşünülmektedir.

# NK1 reseptör Antagonistleri:

- ◆ Aprepitant ilk yeni antiemetik sınıfıdır. P nörokinin (NK1) reseptör antagonistidir.
- ◆ Yakın zamanda kemoterapiye bağılı akut ve kronik kusma-bulantıdan korunmak için ABD de FDA onayı almıştır.
- ◆ Aprepitant 5HT3 reseptör antagonistleri ve kortikosteroidleri içeren antiemetik rejiminin parçası olarak 3 gün süreyle uygulanmaktadır.

- ◆ Aprepitant öncelikle CYP3A daha az CYP1A2 ve 2C19 yoluyla metabolize olur. Güçlü CYP tetikleyicileri (rifampin, carbamazepine veya phenytoin gibi) aprepitant'ın konsantrasyonunu düşürerek etkisini azaltabilir
- ◆ güçlü CYP3A inhibitörleri (ketaconazol, itraconazole, claritromycin,...) ile birlikte kullanımı klinik olarak belirgin etkileşime neden olabilir.
- ◆ Oral yolla uygulanan CYP3A substratları ile birlikte uygulanması klinik olarak belirgin etkileşime neden olabilir.

- ◆ Aprepitant ile birlikte kullanımları dexamethasone ve methylprednisolone düzeylerinde yaklaşık iki kat yükselmeye neden olur. Bu nedenle oral kortikosteroid dozu %50 düşürülmelidir.
- ◆ CYP3A aracılığıyla metabolize edilen benzodiazepinlerin (alprazidem, midazolom... ) aprepitant la kullanımında dozun azaltılması gerekebilir



# Metoclopramide Hydrochloride

- ◆ Amantadine : Birlikte kullanıldığında extrapramidal semptomlar artar.
- ◆ Antimuskarinikler : Metoclopramidin GİS aktivitesini artırmaktadır.
- ◆ Antipsikotikler : Ekstrapramidal yan etkileri artırır.
- ◆ Aspirin : Aspirinin absorpsiyonunu artırır.
- ◆ Atovaquone : Metpamidin plazma konsantrasyonunu düşürebilir.

- ◆ Bromocriptine: Metoclopramid bromocriptin etkisini antagonize eder.
- ◆ Cabergoline : Hipoprolactinemik etkiyi antagonize eder.
- ◆ Siklosporin : Siklosporinin plasma konsantrasyonunu artırmaktadır.
- ◆ Opioid Analjezikler: İntestinal aktivite antagonize edilir.
- ◆ Parasetamol : Parasetamolün intestinal absorpsiyonunu artırır.
- ◆ Pergolide : Anti parkinsonik etkileri antagonize eder.

## **Lexi-interact:İlaç etkileşimleri:**

**[http://www.utdol.com/crlsql/interact/  
monograph.html](http://www.utdol.com/crlsql/interact/monograph.html)**

<u>Risk derecesi</u>	<u>Yapılacak işlem</u>	<u>Tanım</u>
A	Etkileşim bilinmiyor	Spesifik ajanlar arasında farmakodinamik veya farmakospesifik ilişki gösterilmemiştir.
B	Herhangi bir girişim gerekmez	Her bir ajan birbiriyle etkileşebilir fakat birlikte kullanımda herhangi bir etkileşim tanımlamamıştır.
C	Tedaviyi takip et	Elde olan veriler göstermiştir ki spesifik ajanlar birbiriyle etkileşebilir. Bu iki ajanın birlikte kullanımından elde edilecek yarar daha fazladır.

<b>D</b>	<b>Tedavi modifikasyonunu düşün</b>	Her iki ajan birbiriyle klinik olarak önemli etkileşim yapabilirler, yararlı etkisinin beklenen toksiteden daha fazla olduğu düşünülen hastalarda yapılan uygulamalardır.
<b>X</b>	<b>Kombinasyondan kaçının</b>	Spesifik ajanlar birbirleriyle klinik olarak önemli etkileşim yapabilirler. Bu ajanların birlikte kullanımından elde edilecek yan etkisi, yarardan daha fazladır. Bu ajanlar genelde birlikte kullanılmamalıdır.

---

◆ **Metoclopramide:**

- ◆ B. Acetaminophen
- ◆ C. Cyclosporin
- ◆ D. Diazepam

---

◆ **Ondansetron:**

- ◆ A. Antionid
- ◆ B. Aprepitant
- ◆ C. CYP 3 ay uyarıcılar(Güçlü)
- ◆ C. Bitkisel ürünler(CYP 3 ay uyarıcılar)
- ◆ C. P Glikoprotein uyarıcılar
- ◆ C. P Glikoprotein inhibitörler
- ◆ C. Rifamycin ürünleri
- ◆ A. Temazepam
- ◆ A. Teofilin deriveleri

---

◆ **Granisetron:**

- ◆ A. Aprepitant
- ◆ C. Rifamycin ürünleri
- ◆ A. Teofilin ürünleri
- ◆ -

---

◆ **Dolasetron:**

- ◆ A. Aprepitant
- ◆ C. Rifampicin ürünleri
- ◆ A. Teofilin ürünleri

## ◆ **Dexamethasone:**

- ◆ B. Albendazole
- ◆ C. Aminoglutethimide
- ◆ D. Antacidler
- ◆ C. Antifungal ajanlar
- ◆ C. Aprepitant
- ◆ C. Barbituratlar
- ◆ C. Safra asid ürünleri
- ◆ C. Kalsiyum kanal blokerleri
- ◆ C. Sikloparin
- ◆ D. Echinacea
- ◆ C. Estrojen deriveleri
- ◆ C. Flucanazole

- ◆ D. İsoniasid
- ◆ D. Makrolid antibiyotikler
- ◆ C. P Glukoprotein uyarıcılar
- ◆ C. P Glukoprotein inhibitörleri
- ◆ C. P Glukoprotein ürünleri
- ◆ C. Primidone
- ◆ B. Progesteronlar
- ◆ C. Proteaz inhibitörleri
- ◆ C. Rufampicin deriveleri
- ◆ C. Salisilatlar
- ◆ X. Canlı aşular



## ◆ Aprepitant:

- ◆ C. Antifungallar
- ◆ C. Benzodiazepinler
- ◆ B. Clopidogrel
- ◆ C. Kortikosteroidler(sistemikler)
- ◆ C. CYP 3 ay (güçlü) uyarıcılar
- ◆ C. CYP 3 ay inhibitörler (orta)
- ◆ D. CYP 3 ay inhibitörler(güçlü)
- ◆ D. Oral kontroseptifler(estrojen)
- ◆ C. Rifampicin ürünleri
- ◆ A. Antiemetikler
- ◆ C. Warfarin

## Aprepitant-Decadron-Dolasetron-Granisetron-Ondansetron-Metoclopramide aralarındaki etkileşim

### ◆ Aprepitant:

- ◆ C. Decadron
- ◆ A. Dolasetron
- ◆ A. Granisetron
- ◆ A. Ondansetron

### ◆ Decadron(Dexamethasone):

- ◆ C. Aprepitant
- ◆ C. Ondansetron

### ◆ Metpamid:

- ◆ Etkileşim yok

- ◆ Dolasetron:
- ◆ A. Aprepitant
- ◆
- ◆ Granisetron:
- ◆ A. Aprepitant

- ◆ Ondansetron:
- ◆ A. Aprepitant
- ◆ C. Decadron

## Antiemetiklerin yan etkileri:

<u>İlaç</u>	Derecesi	<u>Yan etki</u>
Antihisteminikler	En sık	Sedasyon, ağız kuruluğu, kabızlık
Difenhidramin	Daha az	Konfüzyon, görmede bulanıklaşma, idrar retansiyonu
Metocloopramide	Daha az	Extrapramidal etkiler, hipotansiyon nöroleptik sendrom, supraventriküler taşikardi
5HT3 Antagonistleri	Çok sık	Baş ağrısı, asemptomatik EKG interval uzaması
	Daha az	Konstipasyon, aneksi, sommalance, diare, ateş, tremor, ataxi, hafif baş ağrısı, sinirlilik, susuzluk, kas krampları, sıcak basması veya flashing

# Renal Fonksiyon Üzerine Antiemetiklerin Etkileri:

- ◆ Dolasetron :Renal fonksiyon bozukluęu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.
- ◆ Granisetron :Ciddi renal yetmezlięinde doz ayarlama gerektirmez.
- ◆ Ondansetron :Renal yetmezlikte doz azaltılması gerekmez.

# Karaciğer Bozuklukları:

- ◆ Dolasetron, Granisetron doz azaltması gerekmezken, Ondansetron için KC bozukluklarında günlük 8mg. doz aşılmamalıdır.

# Yaşlı hastalar

- ◆ Yaşlı hastalarda 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerindoz ayarlanması gerekmemektedir.

# Pediyatrik Hastalar:

- ◆ Bu grup hastalar bu ilacı daha iyi tolere ederler. Konvansiyonel kemoterapilere bağlı daha fazla yan etki görülür. 5HT3 reseptör antagonisti
- ◆ Dexamatazon uygulanımı önerilmekte ve iyi tolere edilmektedir.
- ◆ Dolasetron pediyatrik grupta iyi tolere edilmiştir.
- ◆ Granisetron pediyatrik grupta yan etki profili oldukça iyi, extrpromidal yan etkiler gözlenmeyen bir antiemetiktir.
- ◆ Ondansetron ile yapılan çalışmalarda pediyatrik grupta iyi tolere edilen bir antiemetiktir.



# Sonuç

Kanser hastalarında çoğu kez kombine kemoterapikler.

- ◆ İlaçların %53 CYP3A4, %25 CYP2D6, %10-15 CYP1A2 enzimlerince metabolize edilir. Bu üç enzim başlıca ilaç etkileşimlerinden sorumludur.
- ◆ **Kanser hastalarında uygulanan ilaçların güvenlik profili birlikte kullanılan pek çok ilaç, birlikte bulunan hastalıklar ve tedavileriyle nedeniyle önemlidir.**
- ◆ Ayrıca günlük 10 veya daha fazla ilaç kullananlarda ilaç etkileşim riski oldukça yüksektir. Bu nedenle kullanılan ilaçları etkileşimleri önceden bilinmesi ve buna göre tedavi planlaması yapılmalıdır.

# Sonuç :

- ◆ 5-HT-3 reseptör antagonistleri kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın tedavisinde son derece etkili olup, hastanın yaşam kalitesini düzeltirler.
- ◆ Bu ilaç grubunda klinik etkinlik bakımından farklılık olmayıp, Sit-p enzim metabolizmasındaki farklılıklardan dolayı, hem klinik etkinlikleri hem de ilaç etkileşimleri değişiklik göstermektedir.
- ◆ Hekimin görevi; CYP enzim sistemini iyi tanıyarak, muhtemel ilaç etkileşimini ve böylece doğabilecek yan etkileri önlemektir.