



Gözardı ettiklerimiz;
Kullandığımız ilaçların
Kontrendikasyonları ve ilaç etkileşimleri
Sülfonilüreler, Glinidler, Metformin ve Akarboz

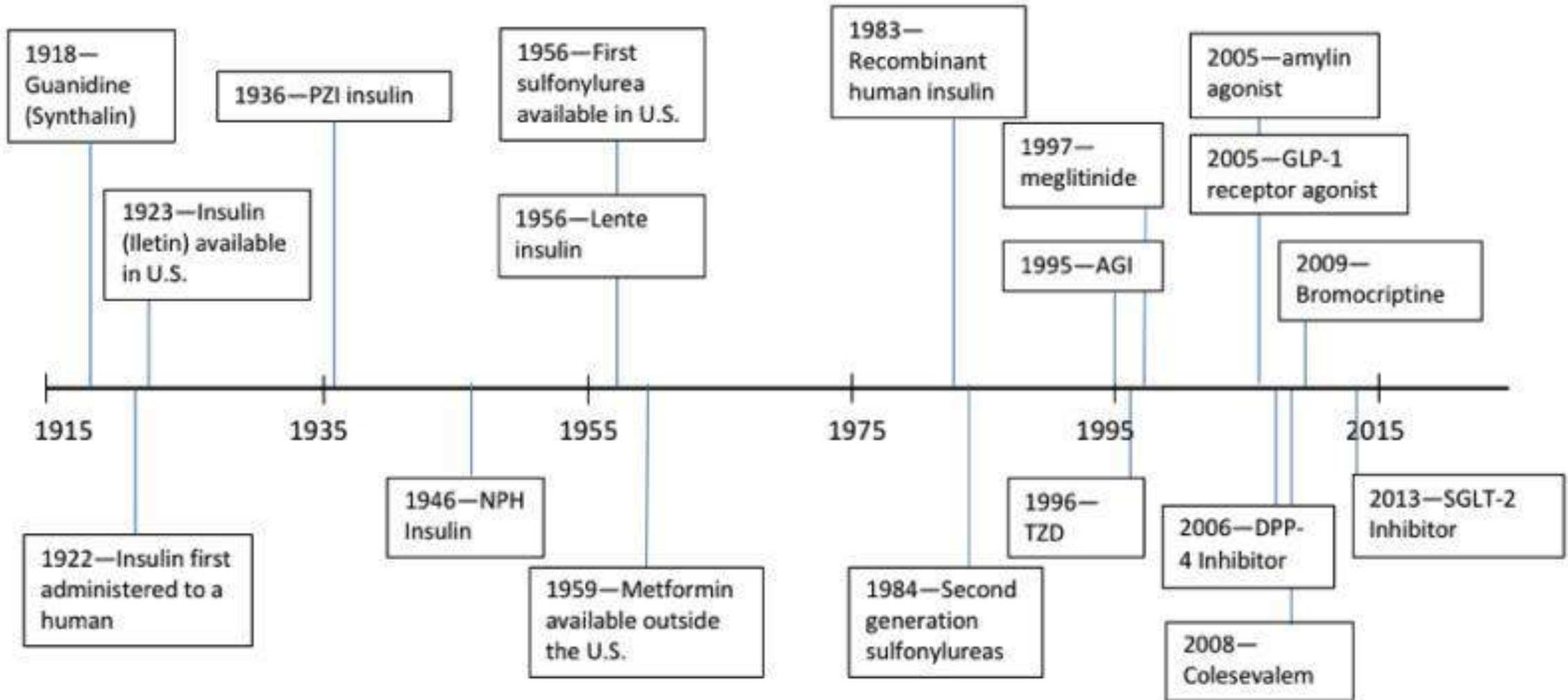
Dr. Metin Güçlü

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi

Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bölümü

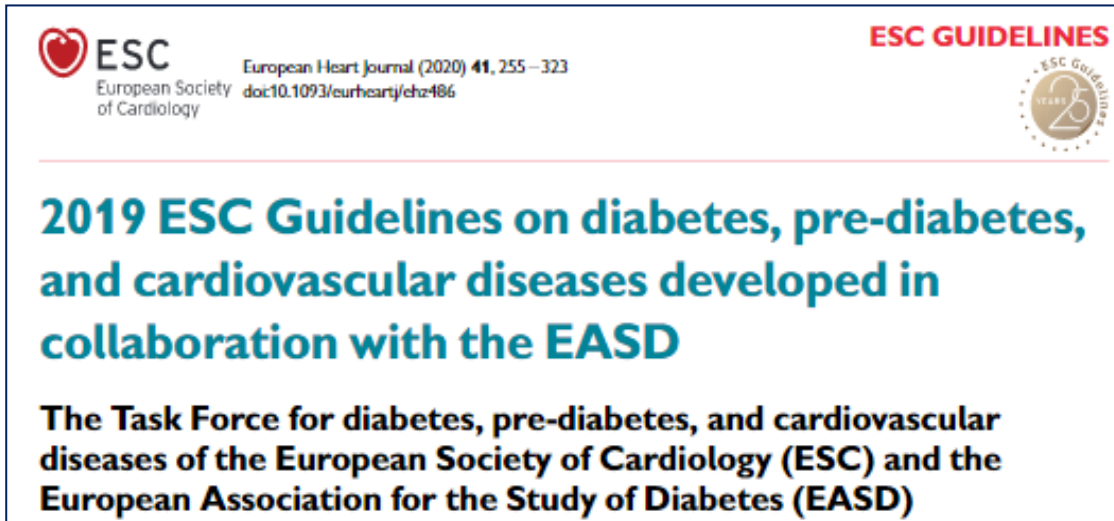
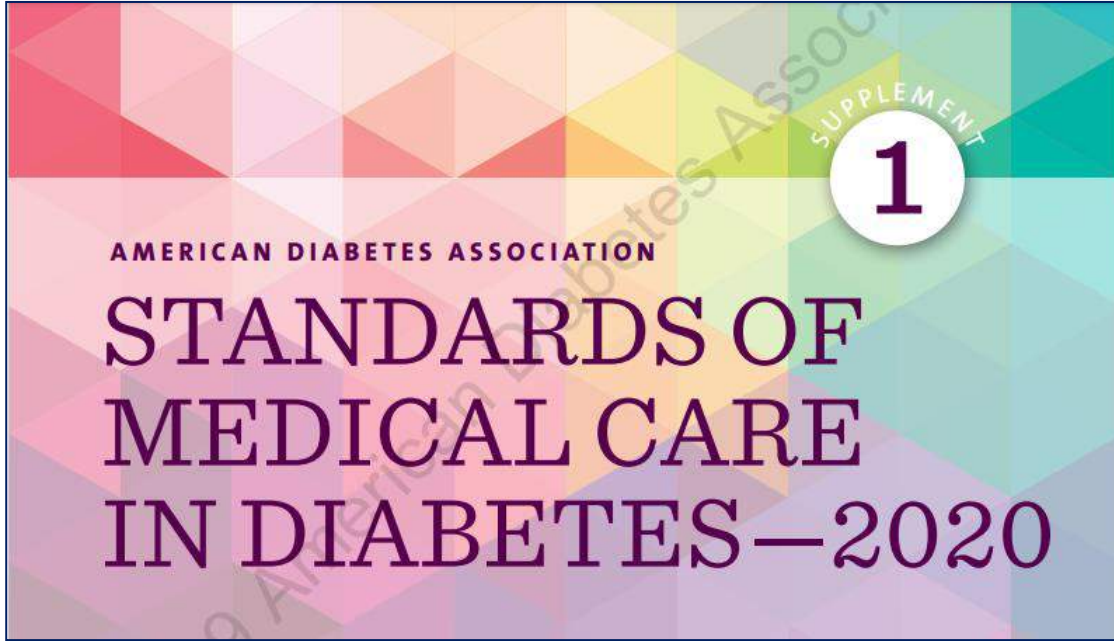
04.06.2021/BODRUM

100 yılda diyabet tedavisinde çok yol alındı



İNSÜLİN SALGILATICILAR		İNSÜLİN DUYARLILAŞTIRICILAR	İNTESTİNAL EMİLİMİ AZALTANLAR
Direkt olarak pankreas β -hücreleri üzerinden	İndirekt inkretin sistem yoluyla	Direkt karaciğer ve periferik dokular üzerinden	
<ul style="list-style-type: none"> • Sülfonilüreler <ul style="list-style-type: none"> • Glizlazid • Glimepid • Glipizid • Glibenklamid • Meglitinidler <ul style="list-style-type: none"> • Nateglinid • Repaglinid 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral DPP IV inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> • Vildagliptin • Sitagliptin • Saxagliptin • Linagliptin • GLP-1 reseptör analogları <ul style="list-style-type: none"> • Exenatide • Liraglutide • Semaglutid • Dulaglutide • Albiglutide 	<ul style="list-style-type: none"> • Metformin • Pioglitazon • Rozigitazon 	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa glukozidaz inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> • Akarboz • Vogliboz • Colesevelam • Orlistat
		İndirekt kontr-regülatuar hormon yollarıyla	RENAL GLUKOZ ATILIMINI ARTTIRANLAR
		<ul style="list-style-type: none"> • Bromokriptin • Pramlintide 	<ul style="list-style-type: none"> • SGLT-2 inhibitörleri <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozin • Empagliflozin • Canagliflozin • Ertugliflozin
İNSÜLİNLER			
Kısa ve hızlı etkili insülinler	Karışım ve ko-formülasyon insülinler	Orta ve Uzun etkili insülinler	İnsülin-GLP 1 kombinasyonu
<ul style="list-style-type: none"> • Regüler insülin • Lispro • Aspart • Glulisin 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspart-NPA • Lispro-NPL • Regüler-NPH • Degludec-Aspart 	<ul style="list-style-type: none"> • NPH insülin • Glargin U-100, U-300 • Detemir insülin • Degludec 	<ul style="list-style-type: none"> • Lixinatide-Glargin

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar bu ilaçları nasıl kullanacağımızı özetledi

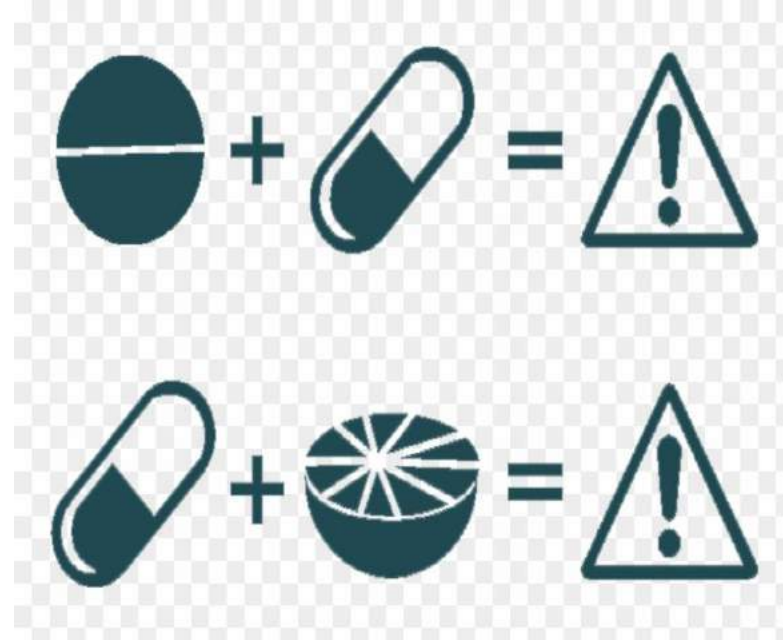


Ancak; sadece kan şekerini düşürmeye yönelik tedavi hedefi bazı şeyleri gözden kaçırmamıza yol açmaktadır

- Kontrendikasyonlar

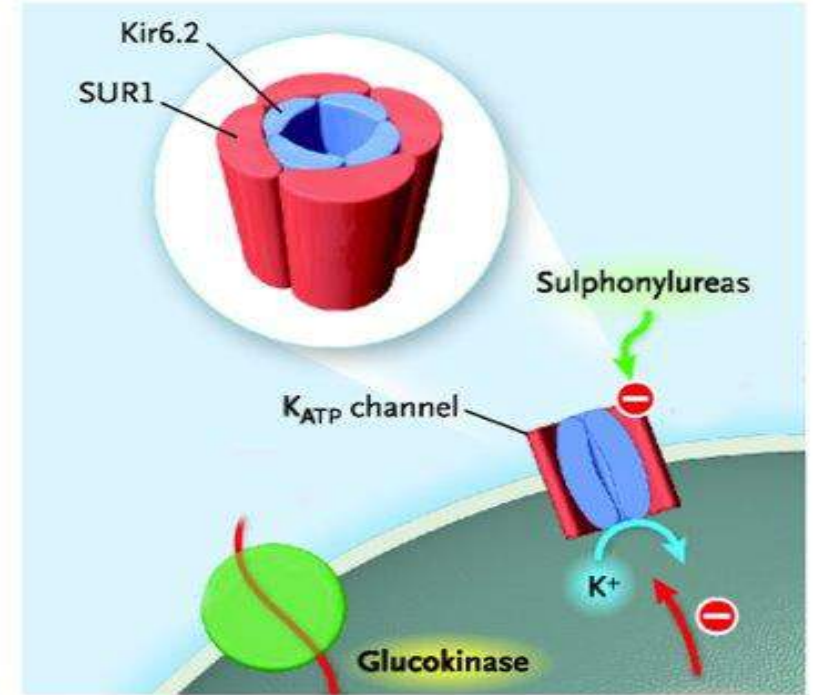
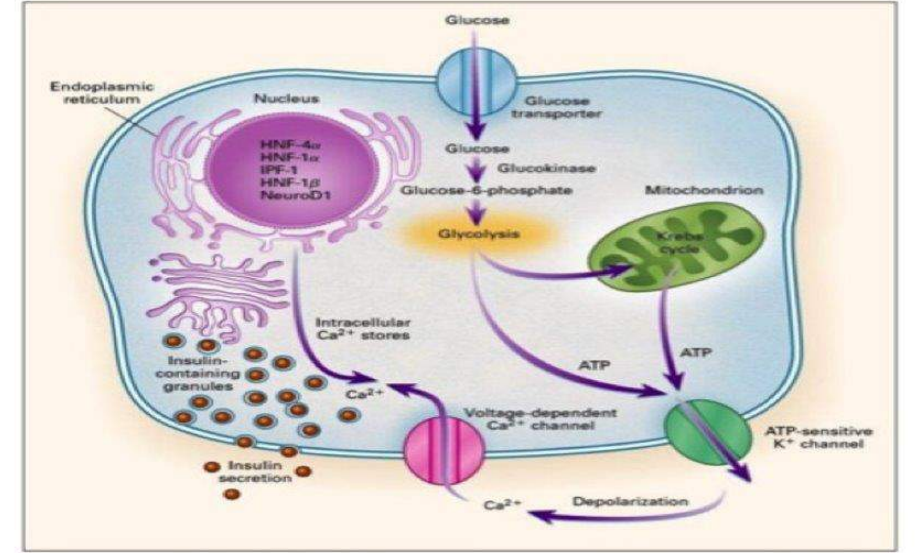


- İlaç ve besinlerle etkileşim



İnsülin sekretogogları

- Pankreas β -hücresi plazma membranı üzerindeki K_{ATP} kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır
- Sülfonilüreler
 - Kanalı uzun süreli olarak etkilerler
- Meglitinidler
 - Etki süreleri kısadır
 - APG üzerindeki etkileri zayıf olup PPG'yi düşürmekte daha etkindir



Sülfonilüreler

- Birinci jenerasyon

- Klorpropamid
- Tolbutamide
- Asetoheksamid

- İkinci jenerasyon

- Glibenklamid
- Glipizid
- Glimeprid
- Gliklazide

- Sülfonilüre direnci veya yetmezlik

- Primer yetmezlik; % 5
- Sekonder yetmezlik ; 10 yıl içinde oranı % 75'tir

- Sekonder yetmezlik nedenleri

- Kilo alma,
- İnaktivite,
- Stres,
- Enfeksiyon,
- Beta hücre fonksiyonu azalması,
- İnsülin direncinde artma,
- Glukokortikoid,
- Growth Hormon,
- Katekolamin kullanma,
- Hiperglisemi nedeniyle emilim bozukluğu

Sülfonilürelerin kontrendikasyonları

- Sülfü bileşiklerine hipersensitivitesi olanlar
- Tip 1 DM ve LADA ile ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır
- Pankreatik hastalıklara sekonder diyabet
- Diyabetik Ketoasidoz ve NKHS
- Dekompanse ve Kronik karaciğer hastalıkları
- İleri evre böbrek yetmezliği ve Kronik böbrek hastalıkları
- Gebelik
 - ABD'de gliburidin gebelikte kullanımı ile ilgili izin bulunmaktadır
- Emzirme dönemleri
- Ağır enfeksiyonlar
- Hipoglisemi riskinin arttığı ve algılanamadığı geriatrik hastalarda
- Serebral dolaşımda yetersizlik varsa
- Öncesinde SU ilişkili ağır hipoglisemi öyküsü olan hastalar
- Travma , stres ve cerrahi girişimler sırasında
- Yoğun alkol kullanım öyküsü varsa

Sülfonilüre ilaç etkileşimleri

- Diğer hipoglisemik ajanlarla birlikte kullanımda hipoglisemi riski artabilir
- Çok sayıda ilaç hiperglisemiye yol açarak sülfonilüre etkisine direnç geliştirebilir
- Sülfa bileşikleriyle ile cross-reaksiyon gösterebilirler
- 1. kuşak sülfonilüreler alkolle birlikte alındığında flushing ve hiponatremik etki gösterebilirler

Sülfonilürelerin glisemik etkinliğini deęiřtiren ajanlar

TABLO 7.3: Sülfonilüreler ile diğer ilaçların etkileşimleri

Hipoglisemi yapanlar	Hiperglisemi yapanlar
<i>Albumine baęlananlar:</i> Aspirin, Fibrat, Trimetoprim	<i>SU metabolizmasını artıranlar:</i> Barbitürat, Rifampin
<i>Kompetitif metabolik inhibitörler:</i> Alkol, H-2 reseptör blokerleri, Antikoagülanlar	<i>SU etkisini antagonize edenler:</i> β -blokerler
<i>Böbrek atılımını inhibe edenler:</i> Probenesid, Allopurinol	<i>İnsülin sekresyon/etkisini bloke edenler:</i> Diüretikler, β -blokerler, Kortikosteroidler, Östrojen, Fenitoin
<i>Kontrregülatuvar antagonistler:</i> β -blokerler, Sempatolitikler	-

Meglitinidler

- Repaglinid diğer oral ilaçlara göre daha potent
 - Karaciğerde sitokrom peroksidazlar (CYP3A4 & CYP2C8) tarafından elimine edilir
- Nateglinide daha hafif etkilidir
 - Plazma proteinlerine %98 yüksek oranda bağlandığından bu proteinlere bağlanan diğer ilaçlar ile etkileşimde bulunabilirler
- Sülfonilürelere benzer kontrendikasyon ve ilaç etkileşimi göstermektedirler
- **Gebelikte kullanılmamalıdır; Kategorisi C**
- **Emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir**

- Bilinen hipersensitivitesi olanlarda kullanılmamalıdır
- Tip 1 diyabetiklerde kullanılmaz
- Enfeksiyon veya cerrahi ilişkili ağır stres durumlarında
- Kronik renal yetmezlik durumlarında kullanılmamalıdır
 - **Repaglinid:** eGFR <30 ml/dk ise
 - **Nateglinid:** eGFR <15 ml/dk ise kontrendike, eGFR 15-30 ml/dk aralığında, tercihen %50 oranında doz azaltılmalıdır
- Ağır karaciğer hastalıklarında

Karaciğerde sitokrom peroksidazlar (CYP3A4 & CYP2C8) tarafından elimine edildiği için metabolizması repaglinid tarafından değiştirilebilen ilaçlar

- Gemfibrozil
- Klopidoğrel
- Ketokonazole
- Trimetoprim
- Siklosporin
- Rifampin
- Östrojen bazlı tedaviler
- Simvastatin
- Nifedipine
- Klaritromisin
- Greyfurt suyu

Nateglinide plazma proteinlerine bağlanan diğer ilaçlar ile etkileşimde bulunabilir

- Plazma proteinlerine bağlanan diğer ilaçlar nateglinidin hipoglisemik etkisini potansiyalize edebilirler
- Bu nedenle bu ilaçları alan hastalarda doz azaltılmalıdır

- NSAİD
- Salisilatlar
- MAO inhibitörleri
- Non selektif B-Blokerler
- Flukonazol
- Amiodorene
- Mikonazol
- Oksandrolone ve diğer anabolik hormonlar

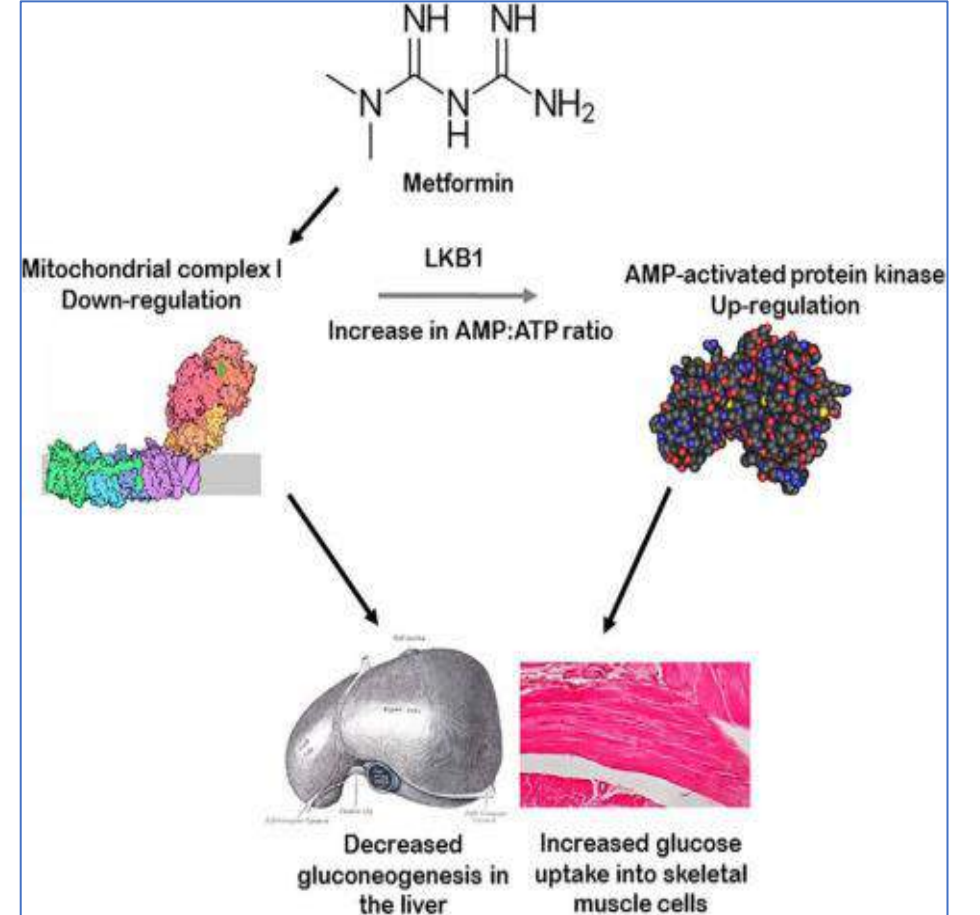
Bazı ilaçlar nateglinidin hipoglisemik etkisini azaltabilirler

- Bu hastalarda daha yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır
- Nateglinid kullanım sıklığı ve ya dozu arttırılabilir

- Tiroid ilaçları
- Sempatomimetikler
- Somatropin
- Rifampin
- Fenitoin

Metformin

- Diyabet tedavisinde ilk basamak ilaçtır
- Tüm dünyada en fazla kullanılan antidiyabetiktir
- Maliyeti ucuz, etkinliği yüksektir



Metformin kontrendikasyonları

- Hipersensitivite öyküsü olması
- Diyabetik ketoasidoz, diğer metabolik asidozlar ve laktik asidoz öyküsü olması
- Ağır hipoksi ve dehidratasyon
- Kronik alkolizm
- Hepatik yetmezlikler
 - Laktik asidoz riski artmaktadır
- Kronik kalp yetmezliği ve AKS
- Ağır KOAH olguları
- >80 yaşın üzerinde kullanımında dikkatli olunmalıdır
- Tip 1 DM olanlarda
- Gebelik ve laktasyon
- Major cerrahiler

- Renal yetmezlik
 - eGFR < 30 ml/dk/1.73 m² ise kontrendike
 - eGFR 30-45 ml/dk/1.73 m² ise ilk kez metformin başlanması önerilmiyor
 - Metformin almakta iken eGFR 45 ml/dk'nın altına düşen hastalarda kar zarar oranı gözden geçirilerek tedaviye devam kararı verilmelidir
 - Özellikle yaşlılarda aylık eGFR ve böbrek fonksiyon takipleriyle tedavi kararı verilmelidir
- Şok, sepsis veya akut koroner sendromlar sırasında gelişen renal bozukluklar

Metformin dikkatli kullanılmalıdır

- Kronik alkol alanlar
- Konjestif kalp yetmezliği
- Travmalar sonrası
- Ciddi dispeptik yakınmaları ve motilite sorunları olan hastalar
- Cerrahi girişimlerden 48 saat öncesinden kesilmelidir
- B12 Vitamin eksikliği olanlarda tabloyu ağırlaştırabilir
 - Uzun süreli metformin tedavileri sırasında B12 Vit düzeyi periyodik takip edilmelidir

Gebelik

- Gebelikte metformin kullanımına ilişkin çalışmaların sayısı artmakta
- Gebelikte kullanımı güvenli kabul edilmekle birlikte fetal ve perinatal sonuçlarda beklenen faydayı gösterememiştir
- Metformin plasentadan geçmekte ve metformin kullanan annelerin çocuklarında uzun döneme ait yeterli veri bulunmamaktadır.
- Fetal sonuçlarda hafif olumsuzluklar gözlenmiştir

Laktasyon

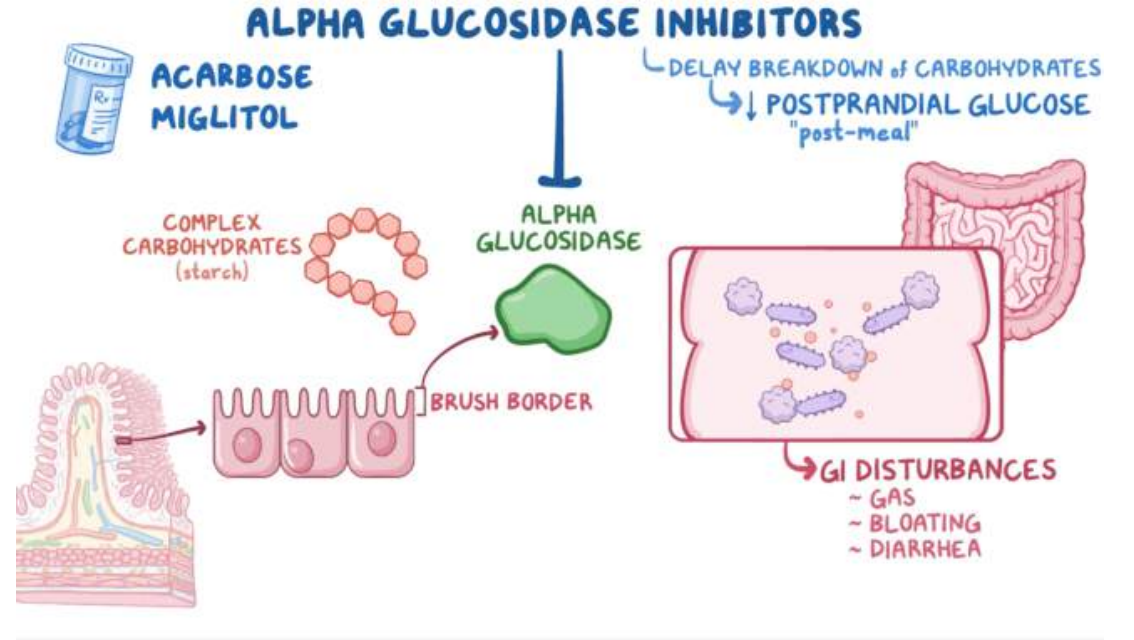
- Süte geçebildiği için laktasyon dönemlerinde kullanımı önerilmemektedir
- Laktasyon döneminde metformin alımından sonra 3-4 saat süre ile bebeğin emzirilmemesi önerilmektedir

Metformin ilaç etkileşimleri nadir

- Özellikle kontrastlı radyolojik incelemelerde kullanılan iyot içeren ajanlarla etkileşimi vardır
 - Bu nedenle ilacın en geç 24 saat öncesinde kesilmesi ve etkin hidrasyonun sağlanması önerilmektedir
 - İşlemden 48 saat sonra böbrek fonksiyonları normale yeniden başlanabilir
 - eGFR < 45 mL/dk/1.73 m² olan bireylerde dikkatli olunmalıdır
- Etanol
- Loversol

Alfa Glukozidaz inhibitörleri

- Alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ), intestinal α -glukozidazı ve pankreatik amilazı kompetitif olarak inhibe ederler
 - Akarboz
 - Miglitol
 - Voglifoz
- Sistemik etkilerinin olmaması bir avantajdır
- Polisakkaridlerin enzimatik degradasyonunu azaltır
- Karbonhidratların sindirimini ve absorpsiyonunu geciktirir
- Ülkemizde yalnızca akarboz bulunmaktadır

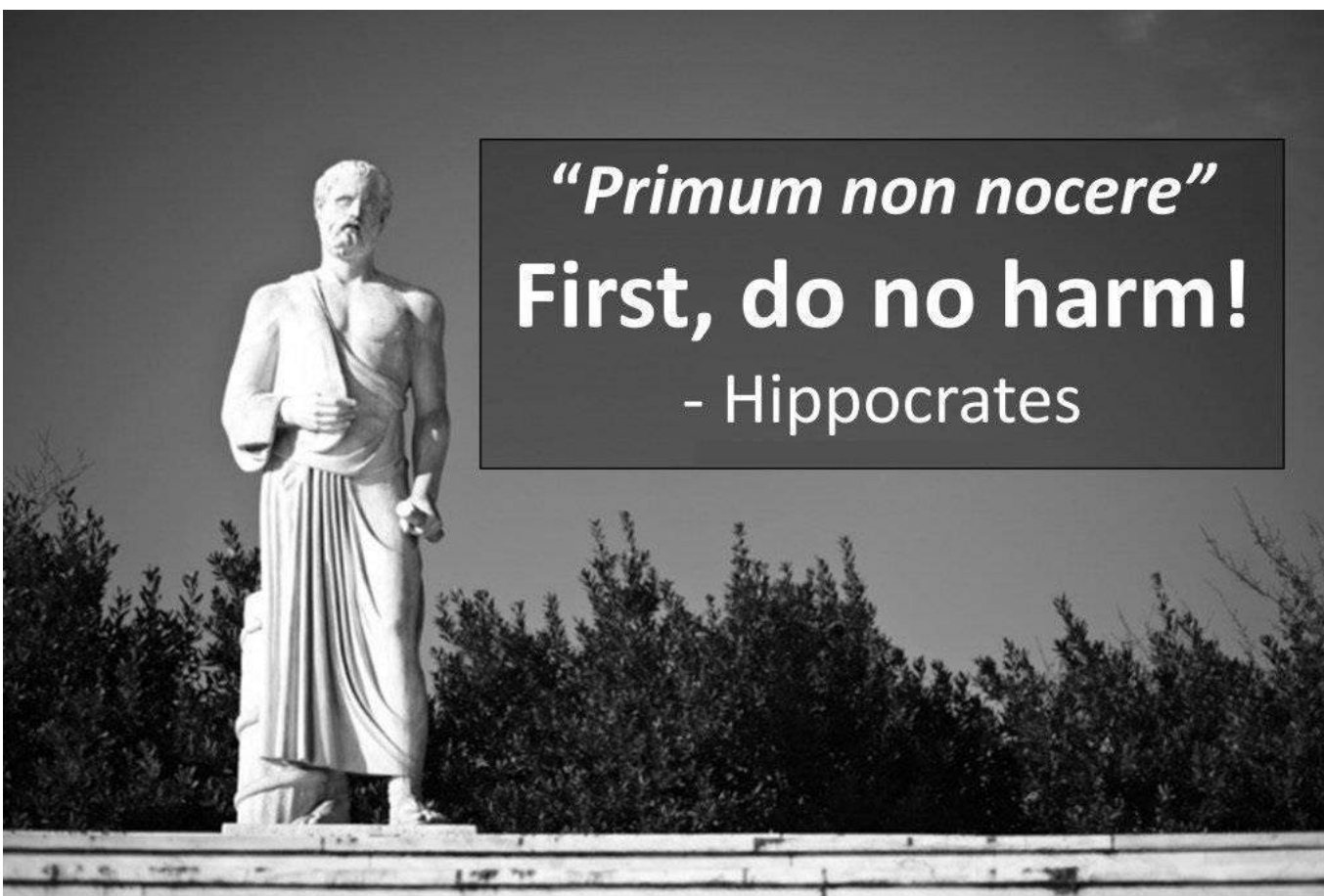


Akarboz kontrendikasyonları

- Hipersensitivitesi olanlar
- Diyabetik ketoasidoz
- Karaciğer sirozu
- Serum kreatinin >2 mg/dl böbrek yetmezliği olanlar
- İnflammatuar barsak hastalıkları
- Kolonik ülserasyon
- İntestinal obstrüksiyon
- Kronik barsak hastalıkları
- Malabsorbsiyon sendromlar
- Gebelik kategorisi B
- Emziren annelerde kullanımı önerilmiyor

Akarboz ilaç etkileşimleri

- Çok sayıda ilacın intestinal absorpsiyonunu azaltabilir
 - Digoxin
 - Valproik asit
- Diğer antidiyabetiklerle kombine kullanıldığında hipoglisemi riskini arttırabilir
 - Özellikle insülin ve sülfonilüreler ile kombine edilirse risk yüksektir
 - Bu nedenle kan şekeri dikkatle izlenmelidir
- Amilaz lipaz ve proteaz gibi sindirim enzimleri akarbozun etkinliğini azaltabilir
- İntestinal absorpsiyonda azalma nedeniyle, serum kalsiyum ve B vitamin düzeylerini azaltabilir



Önce zarar vermeyiniz !

Teşekkür ederim