İlaç Etkileşmelerine Akılcı Yaklaşım

The Rational Approach on Drug Interactions

Canan ULUOĞLU[a]

[a]Tıbbi Farmakoloji AD,
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Canan ULUOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD,
Ankara, TÜRKİYE
culuoglu@yahoo.com

ÖZET İlaç etkileşmeleri, diğer ilaçlarla olabileceği gibi, ilaçlarla birlikte gıda, sigara, alkol, bitkisel ürünler, vitamin, gıda takviyeleri ile de olabilir. Bu etkileşmelerin yarattığı ekonomik yükten ya da hastaneye yatışlara neden olabilmesinden çok daha önemlisi ölümle sonuçlanabilme olasılığıdır. Birçok etkileşme, ilaç kullanımında akılcı önlemler alınabilmesi ile gerçekte önlenebilmektedir. Bu derlemede, ilaç etkileşmelerinde risk faktörleri, etkileşme türleri gözden geçirilmiş ve ilaç etkileşmelerini önleme konusunda izlenmesi gereken akılcı yol hakkında öneriler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İlaç etkileşmeleri; akılcı ilaç kullanımı

ABSTRACT Drug interactions can not only be with drugs but also with foods, cigarettes, alcohol, herbal, vitamins and food supplements. These interactions may lead to hospitalization and economic burden but mostly importantly death. In fact, many interactions can be avoided by the rational use of medicines. In this review, risk factors and types of drug interactions are revised and some rational suggestions are proposed for preventing drug interactions.

Key Words: Drug interactions; rational drug use

Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2015;3(1):65-73

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ NELERDİR?

İlaç etkileşmeleri, bir ya da daha fazla ilacın ya da ilaç dışı aktif bir maddenin birlikte kullanımı sonucu ortaya çıkan ve ilaç etkililiğinde ya da güvenliliğinde farklılıklara neden olabilen olaylar olarak tanımlanabilir. Bu olayların yarattığı ekonomik yükten ya da hastaneye yatışlara neden olabilmesinden çok daha önemlisi ölümle sonuçlanabilme olasılığıdır.[1] Birçok hasta, özellikle yaşlılar, kronik hastalıklarından dolayı (hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, osteoartrit gibi) birden fazla ilaçla tedavi edilmekte ve bu durum da ilaç etkileşmelerine neden olabilmektedir. Önlenebilir advers olaylarla hastaneye yatışın en çok kardiyovasküler ve diyabet ilaçları ile meydana geldiği belirtilmiştir. Polifarmasi durumunda görülen advers ilaç etkilerinin %5-20'sinin ilaç etkileşmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.[2] Terfenadin, mibefradil, astemizol ve sisaprid gibi bazı ilaçlar farmakolojik olarak etkili ve tedavi değeri olan ilaçlar olmasına karşın, bunlarla birlikte kullanıldığında ölümcül etkileşme potansiyeli olan diğer ilaçların reçetelenmesi önlenemediği için piyasadan çekilmeleri gerekmiştir. Bu gibi nedenlerle ölümcül ad-

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

vers ilaç reaksiyonlarının yaklaşık %30'unun ilaç etkileşmelerinin sonucu olduğu düşünülmektedir.[2] Hatta daha da ileri giderek statin tedavisi sırasında gözlenen ciddi advers olayların yaklaşık %50'sinin ilaç-ilaç etkileşmelerine bağlı olduğu bildirilmiştir.[3] Aslında esas üzücü olanı tüm advers ilaç reaksiyonlarının aslında önemli bir kısmının önlenebilir olmasıdır. Hastane içinde bile önlenebilir advers ilaç olaylarının %3-5'ini ilaç etkileşmeleri oluşturmaktadır.[4] İlaç etkileşmelerinin önemli bir kısmı önlenebilirdir çünkü hem ilaç kullanımında akılcı tedbirler alınabilir hem de etkileşmelerin altında çoğu zaman "uygunsuz ilaç kullanımı" yatmaktadır. "*Beers kriterleri*" olarak ilk kez tanımlanan uygunsuz ilaç kullanımı, özellikle yaşlılarda kullanımı uygun olmayan ilaçları tanımlamıştır.[5] Bu ilaçların potansiyel zararlı etkilerini kolayca görünür hale getirebilecek diğer ilaçlarla birlikte kullanımları her zaman sorun yaratmıştır.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ HER ZAMAN ZARARLI MIDIR?

İlaç etkileşmeleri hemen her zaman olumsuz olarak düşünülse de, bazen tedavinin bir parçası olarak istenen bir sonuç da olabilir. Hatta bu amaçla hazırlanıp satışa sunulmuş ilaç kombinasyonları vardır. Örneğin, birlikte kullanım ile aditif yönde etkililiği artan, buna karşın plazma potasyum düzeyi üzerine yaptıkları zıt etkiler nedeni ile advers etkileri azalan tiazid diüretiği ile anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kombinasyonu içeren antihipertansif ilaçlar buna örnek verilebilir. Benzer şekilde parkinson hastalarında L-DOPA ile birlikte kullanılan DOPA-dekarboksilaz inhibitörü benserazid, L-DOPA'nın periferik metabolizmasını inhibe ederek akılcı ve yararlı bir ilaç kombinasyonu oluşturur. Diğer bir yararlı etkileşme toksisite durumlarında kimyasal antagonizma amacıyla kullanılan ilaçlardır.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİNDE RİSK FAKTÖRLERİ NELERDİR?

İlaç etkileşmelerinin bazıları önceden tahmin edilemeyebilir ya da iyi bilinen bazı etkileşmeler de her zaman, her hastada görülmeyebilir. Bu durumun, hastadan veya ilaçtan kaynaklanan nedenleri olabilir. Genetik farklar, yaş, yaşam tarzı (özellikle diyet alışkanlıkları) veya altta yatan hastalıklar ya da, ilacın dozu, veriliş yolu, veriliş saati ve ilaçların birlikte kullanım süresi etkileşmenin boyutunu değiştirir. Bu nedenle hekimin ilaç etkileşme olasılığını değerlendirirken bu faktörleri dikkate alması yararlı olacaktır.

Diğer yandan, unutulmaması gereken bir nokta, her etkileşme klinik açıdan önemli de olmayabilir. Bu nedenle ilaç etkileşmelerinde risk faktörleri, (1) ilaçla ilgili özellikler ve (2) hasta ile ilgili özellikler başlığında ele alınmalıdır. İlaç etkileşmesini anlamlı kılan bu risk faktörleridir.

İLAÇLA İLGİLİ ÖZELLİKLER

1) Doz-cevap eğrisi dik olan ilaçlar: Bu ilaçlar aynı zamanda "terapötik penceresi dar" ilaçlar olarak da isimlendirilir ve bu ilaçların yer aldığı etkileşmeler ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Bir hekimin tüm ilaç etkileşmelerini bilmesi elbette mümkün değildir ancak, yaşamı tehdit eden etkileşmeler genellikle terapötik penceresi dar olan ya da toksik etkileri fazla olabilen ilaçlarla (terapötik penceresi çok dar olmasa bile tedavi dozlarında toksik etkileri fazla olabilen aminoglikozid antibiyotikler gibi) meydana geldiğinden, en azından bu ilaçları tanımakta yarar vardır. Bu ilaçları hekim kendi reçete etmiyor bile olsa, hasta bunlardan birini kullanıyor olabilir ve diğer hekimin reçete ettiği ilaçla etkileşebilir. Bu nedenle her hekimin, öncelikle reçete ettiği kendi bireysel ilaçlarını iyi tanımak kadar, en azından terapötik penceresi dar olan bu ilaçları da ismen bilmek gibi bir sorumluluğu olmalıdır. Tablo 1'de bu ilaçlardan örnekler verilmiştir.

Bir oral antikoagülan olan varfarin ile olan etkileşmeler özellikle önemlidir çünkü plazma konsantrasyonunun artması sonucu ciddi kanamalar görülmektedir. Önemli olabilecek örnekler olarak, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin hiperkalemi yapıcı etkisi, diğer hiperkalemi yapan ajanlarla artmaktadır. Digoksin toksisitesi, amiodaron ve verapamil ile artmakta, teofilin metabolizmasının inhibisyonuna neden olan ilaçlar ile taşiaritmiler oluşmaktadır.

TABLO 1: Terapötik penceresi dar ilaçların örnekleri.

Oral antikoagülanlar (Varfarin)
Dijital glikozidler (Digoksin)
Antimanik (Li)
İmmunsupresifler (Siklosporin, Takrolimus)
Astım/KOAH ilaçları (Teofilin)
Antiaritmikler (Kinidin vb.)
Antikonvülzanlar (Fenitoin vb.)
Oral hipoglisemik ilaçlar (Gliburid)
Antikanser ilaçlar (5-FU vb.)
Hormonlar (Levotiroksin vb.)

2) Non-lineer (0. derece) kinetik gösteren ilaçlar: Bu ilaçların yer aldığı etkileşmeler özellikle önemlidir. Çünkü ilacın dozu ile farmakokinetik olayın (absopsiyon, dağılım, metabolizma, itrah) hızı ve boyutu arasında lineer bir ilişki yoktur. Basitçe, ilaç vücuda girdiği hızla vücudu terk edemez. İlacın başına gelen farmakokinetik olaylar açısından herhangi bir yerde doygunluk meydana gelmesi, olayın hızını sabitler ve ilaç dozunun artması, ilacın kan konsantrasyonunu beklenenden çok yüksek hale getirir. Örneğin taşıyıcı protein açısından doygunluk meydana gelmesi, tübüler sekresyon ile atılan bir ilacın vücuttan atılımını geciktirir. Aktif transporta uğrayan ilaçlar böyledir. 0. derece kinetik gösteren ilaçlara örnek olarak heparin, alkol, fenitoin, salisilatlar, barbitüratlar, benzodiazepinler, dikumarol ve prednizolon verilebilir.

3) Etkililik açısından önem taşıyabilecek ilaçlar: Bu grupta yer alan ilaçlar terapötik penceresi dar ya da 0.derece kinetik göstermese de, ilaç etkileşmesine maruz kaldığında tedavi sonuçları açısından önemli olabilecek ilaçlardır. Örneğin oral kontraseptiflerin (OKS) biyoyararlanımlarında meydana gelecek bir azalma istenmeyen gebelikle sonuçlanabilecektir.

HASTA İLE İLGİLİ ÖZELLİKLER

Aşağıda yer alan hasta ile ilgili birçok özellik de ilaç etkileşmelerinde belirleyici rol oynayabileceği için akılcı tedavinin bir parçası olarak dikkatle değerlendirilmelidir.

1) Yaş: 65 yaş ve üzeri olarak kabul edilen yaşlılık, santral sinir sistemi ve diğer organlarda fonksiyon azalması ile birlikte giden fizyolojik ve doğal bir süreç olarak tanımlanmakta ise de, yaşlılıkta ilaç etkisinde gözlenen değişimler, ilaç toksisitesi ve ilaç advers etkisi sıklığını artırmaktadır**.** Diğer yandan yaşlı popülasyon, toplam nüfusun %13'ünü oluşturmakta iken (2050 yılında dünya nüfusunun %22'sinin 65 yaş üzerinde olması beklenmektedir) reçete edilen ilaçların %33'lük bir kısmını kullanmaktadırlar.[1,6,7] Yaşlılarda gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik farklar ilaç etkileşmelerini kolaylaştırır.[8]

2) Cinsiyet: Cinsiyete bağlı olarak kadın ve erkeklerde ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğinde değişiklikler olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle ilaç etkileşmeleri de fark gösterebilir. Örneğin bir çalışmada kadınların kardiak repolarizasyonda uzama yaratan ilaçlar ile daha fazla "*torsade de pointes*" tarzı ventriküler aritmi geliştirdikleri bildirilmiştir.[9]

3) Polifarmasi: İlaç sayısı arttıkça etkileşme riski de, ciddiyeti de artar. İlaç etkileşmelerinin toplumda görülme sıklığı, çok farklı kaynaklarda, kullanılan ilaç sayısına göre %2-70 gibi çok değişkenlik göstermektedir. Türkiye'de 1433 yaşlı üzerinde yapılan bir çalışmada, 4 ve daha fazla ilaç kullanımının %38,2 olduğu izlenmiştir.[10]

4) İlaçların kullanım süresi: Tedavinin ve ilaçların kullanım süresi arttıkça etkileşme riski de artabilir. Özellikle tek doz ilaç kullanımında görülmeyen etkileşmeler kronik kullanımda belirgin olabilmektedir.

5) İlaç etkisini değiştirebilecek diğer hastalıkların varlığı: Bunlara kısaca "ilaç-hastalık etkileşmesi" de denilebilir.[1] Bunların başında elbette eliminasyon organlarında olabilecek sorunlar gelir. İlaçların metabolizması ve eliminasyonunda temel belirleyici olan karaciğer ve böbrek yetmezlikleri son derece önemlidir.

6) Genetik özellikler: İlaçların farmakokinetiğini (metabolizma enzimlerinin çalışma hızında değişiklik yaratacak polimorfizmler gibi) ya da farmakodinamiğini (reseptör polimorfizmleri gibi) değiştirebilecek genetik özellikler polifarmasi durumlarında daha büyük önem taşıyacaktır.[11]

İLAÇ ETKİLEŞMESİ OLDUĞUNU NASIL ANLAYABİLİRİZ?

İlaç etkileşmesi sonucu en sık ortaya çıkan bulgular senkop, aritmi, hipotansiyon veya hipertansiyon, hipoglisemi, kanama gibi bulgulardır. Bu bulgular hiç beklenmedik belirtiler olabileceği gibi, ilacın beklenen bir advers etkisinin artarak görüldüğü bir durum şeklinde de karşımıza çıkabilir. Bu nedenle, belirtilen bulguların meydana gelmesi ilaç etkileşmesini akla getirmelidir. Bu belirtiler içinde ölümcül olabilecek özel bir ritm bozukluğu olan ve "uzun QT sendromu" olarak da bilinen "*torsades de pointes*" bir aritmi türüdür ve antiaritmik ilaçların bir kısmı, eritromisin, levofloksasin, desipramin, sisaprid, klorpromazin gibi birçok ilaç buna yol açabilmektedir.[12] Bu ilaçların etkinliğini artırabilecek ikincil durumlar ise hipokalemi, hipomanezemi, ileri yaş, kadın olma, ilaç-ilaç etkileşmesi, genetik yatkınlık, kalp yetmezliği ve bradikardi olarak bildirilmiştir.[13]

Geriatrik popülasyonda ise daha atipik bulgular görülebilmektedir. Bunlar özellikle letarji, konfüzyon gibi birçok farklı ilacın yüksek dozlarda yapabileceği bulgular olup belli bir ilacı işaret etmeyebilir. O yüzden, yaşlılarda letarji ve konfüzyonda ilaç etkileşmeleri ilk olarak akla gelmelidir. Bunun yanı sıra düşme (olasılıkla hipo-

tansiyon ve letarjiye bağlı), hareketsizleşme ve idrar retansiyonu da yaşlılarda dikkate alınması gereken önemli bulgular olabilir.[6]

NE TÜR İLAÇ İLAÇ ETKİLEŞMELERİ OLABİLİR?

Farmakolojik açıdan ilaç etkileşmeleri, (I) farmasötik, (II) farmakokinetik ve (III) farmakodinamik olarak sınıflandırılır. Aşağıda bu konunun detayları örnekleri ile verilmiştir. Ancak bu noktada pratikte karşılaşılan önemli bir konuya da dikkat çekmek gerekir. Çünkü kimi zaman aynı aktif bileşene/etkiye sahip ilaçların yanlışlıkla birlikte alınması ile de (özellikle birisi tezgah üstü-reçetesiz ilaçlar olmak üzere) ilaç etkileri artmaktadır. Bazen de hasta belirtmemişse, iki ayrı doktor benzer ilaçları verebilmekte, hastalar da etken maddeleri tanımlayamayacakları için advers etkiler ciddi boyutlara çıkabilmektedir. Örneğin, soğuk algınlığı ve uyku ilaçlarının her ikisi de difenhidramin içerir ya da soğuk algınlığı ve ağrı kesiciler asetaminofen içerebilir. Bu nedenle hekimler ilaç etkileşmesi değerlendirmesi yaparken bu konuyu dikkate almalıdırlar.

Farmakolojik açıdan ilaç etkileşmeleri:

FARMASÖTİK ETKİLEŞMELER

Bu tür etkileşmeler "inkompatibilite-geçimsizlik" olarak da tanımlanabilir ve genellikle i.v tedaviler sırasında meydana gelir. Örneğin fenitoin dekstroz solüsyonunda, amfoterisin ise serum fizyolojik içerisinde çöker. Gentamisin, birçok beta laktam antibiyotik ile kimyasal olarak geçimsizdir ve etkinliğini kaybeder.

FARMAKOKİNETİK İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrah düzeyinde olabilir.[14] Absorpsiyon düzeyindeki etkileşme, absorpsiyon hızını veya absorpsiyon miktarını değiştirerek olabilir. İlaç kronik kullanılıyor ise (oral antikoagülanlar gibi) absorpsiyon hızı üzerindeki değişiklik çok önemli değildir, çünkü ilaç kararlı durum konsantrasyonuna gelmiştir. Eğer ilaç tek doz veriliyor ve hızlı etki bekleniyor ise (hipnotik, analjezik gibi) absorpsiyon hızı önem kazanır. Absorpsiyon düzeyindeki etkileşmeler, barsak kan akımını değiştirerek, gastrointestinal transit süresini değiştirerek, mide pH'sında değişiklik yaparak, şelasyon yaparak, absorpsiyon ile ilgili mekanizmaları, epitelin yapısını bozarak (malabsorpsiyon gibi), barsak florasını bozarak, barsak çeperinde p-glikoproteinleri ve CYP3A4'ü indükleyerek veya inhibe ederek olabilir. Bazı örnekler Tablo 2'de sunulmuştur. Bir diğer konu ise, hemen her ilacın aç olarak alınmasının absorpsiyonu artıracağı yanlış bilgisidir ve genellikle ilaçların bu nedenle aç alınması önerilir. Ancak nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), teofilin, lovastatin, kortikosteroidler, sefuroksim aksetilin tok alınması ile emilim artar. Buna karşın gıdalar azitromisin absorpsiyonunu %43 kadar azaltabilir.[15] Absorpsiyon düzeyinde olan bazı etkileşme örnekleri Tablo 2'de sunulmuştur.

TABLO 2: Absopsiyon düzeyinde etkileşme örnekleri.

Mekanizma	Etkileyen	Etkilenen		Sonuç (absopsiyondaki değişim)
Tükürük azalması	Antikolinerjikler	Dilaltı ilaçlar		↓
Şelasyon	Antasitler Demir preperatları, Süt Ca^{++}, Mg^{++}, Al^{+++}	Tetrasiklin Kinolonlar Azitromisin İzoniasid	Kinin/Kinidin/ Klorokin Klindamisin Klorpromazin Prednizolon	↓
Gastrik pH değişimi (Mide pH'sında artma)	Proton pompası inhibitörleri (Omeprazol, lansoprazol) H2 reseptör antagonistleri	Diazepam Furosemid Enterik kaplı preperatlar		↑
Bağlanma	Kolestiramin Kaolin, Pektin	Pravastatin Raloksifen Varfarin	Digoksin Nonsteroid antiinflamatuarlar (NSAİİ) Beta-bloker	↓
Mide boşalmasının hızlanması	Metoklopramid Magnezyumlu antiasidler	Digoksin Parasetamol Siklofosfamid		
Mide boşalmasının yavaşlaması	Antihistaminikler Opioidler Antikolinerjikler	Sülfonamid Parasetamol Tiyazid		İlaçların barsaktan geçiş süresini uzatırlar ve absorbsiyonunu arttırabilirler
Barsak florasını bozma	Tetrasiklin/ampisilin	K+ vitaminini Oral kontraseptifler (OKS)		K+ vitamininin sentez ve absorb. ↓, OKS etkisinde ↓

Dağılım düzeyindeki etkileşmeler, plazma proteinlerine fazla bağlanan, dağılım hacmi düşük olan ve terapötik indeksi dar olan ilaçlar için daha önemlidir. Örneğin albumine fazla bağlanan salisilat, sülfonamid gibi ilaçlar, yine albumine fazla bağlanan ancak terapötik penceresi dar olan, varfarin, tolbutamid, klorpropamid, metotreksat, fenitoin gibi diğer ilaçlarla yarışmaya girer. Etil alkol, lityum gibi bazı maddeler ise bağlanma özelliği göstermediği için bu tür etkileşmelere açık değildir. Dağılım düzeyinde olan bazı etkileşme örnekleri Tablo 3'te sunulmuştur.[16]

Karaciğerde ve gastrointestinal sistemde bulunan sitokrom p450 (CYP) enzim sistemi, birçok ilacın metabolizmasından sorumludur. Bu nedenle sıklıkla ilaç etkileşmelerinde rol alırlar. Bu konudaki bazı örnekler Tablo 4'te sunulmuştur. İlaçlar ve bazı gıdalar, CYP sistemini indükleyebilir veya inhibe edebilirler ve böylece sitokrom p450 ile metabolize olan ilaçların kan konsantrasyonunu değiştirebilirler. CYP aktivitesinin artması, etkilenen ilacın kan konsantrasyonunu azaltırken, CYP aktivitesinin azalması ise, etkilenen ilacın kan konsantrasyonunun artması ile sonuçlanır. Karaciğer kan akımını azaltan β-blokör ve simetidin gibi ilaçlar veya siroz gibi hastalıklar, hepatik klerensi yüksek olan ilaçların karaciğerde metabolize olma hızını azaltır. Özellikle ilaç metabolizmasında majör rol oynayan bazı CYP izoformlarının (CYP3A, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6) indüktör ve inhibitörleri bilinmektedir. İlaçların büyük bir çoğunluğunun metabolizmasından CYP3A sorumlu tutulmaktadır. Etkileşme açısından bilmemiz gereken şey, sıklıkla reçete ettiğimiz kişisel ilaçlarımızın hangi CYP yolağının substratı olduğu ve bu enzimin de indüktör ve inhibitörlerinin ne olduğudur. İndüksiyonun belirgin etkisi 7-10 günde ortaya çıkmaktadır (çünkü karaciğerde yeni CYP sentezi olmaktadır), etkinin kaybolması da, indükleyen ajan kesildikten sonra benzer veya daha fazla süre almaktadır. İnhibisyonun etkisi ise daha kısa sürede (ilk dozla beraber) ortaya çıkar, çünkü varolan CYP'ler inhibe edilmiştir. Piyasada bulunan ilaçlardan hangilerinin indüktör ya da inhibitör olduğu hakkındaki güncel bilgilere bazı web sitelerinden ulaşmak mümkündür.[17,18] Diğer yandan, bir ilacın metabolik yolağında her zaman tek bir CYP izoenzimi de yer almaz. Farklı CYP izoformlarının ilacın total klerensindeki payı değişik olabilir. Bu nedenle hangi CYP izoformunun etkilendiği de önemlidir. Örneğin ketokonazol iyi bilinen CYP3A4 inhibitörü olan antifungal bir ilaçtır ve kısa etkili bir benzodiazepin türevi olan triazolam'ın kan konsantrasyonunu ciddi oranda değiştirirken, benzodiazepin agonisti olan zolpidemin konsantrasyonunu daha az oranda değiştirmektedir. Çünkü zolpidemin karaciğerden eliminasyonunda CYP3A4'ün payı sadece %60 civarındadır. Bir ilaç metabolizmasının indüksiyonu her zaman etkisizlikle de sonuçlanmayabilir. Parasetamol örneğinde olduğu gibi toksik bir metabolit de (N-asetil p-benzokinonimin) oluşabilir.

Itrah düzeyindeki etkileşme tübüler sekresyon veya reabsorpsiyon sırasında olan etkileşmeler şeklinde olabilir. Böbreklerden ilaçların tübüler sekresyon yolu ile atılımında, p-glikoproteinler, organik anyon ve katyon taşıyıcıları görev alır. Bu taşıyıcıların inhibisyonu bazı ilaçların renal eliminasyonunu değiştirir. Taşıyıcı sistem için yarışmanın iyi bir örneği proksimal tubülde aynı taşıyıcı için yarışan ve tubüllerden salgılanarak atılan pe-

TABLO 3: Dağılım düzeyinde etkileşme örnekleri.

İlaçlar	Mekanizma	Sonuç
Bilirubin + sulfonamidler ve türevleri (kıvrım diüretikleri)	Albumine bağlı bilirubini serbestleştirerek	Sarılık
OKS + fenitoin	OKS'ler su ve tuz tutulumu yaparak antiepileptiklerin dağılım hacmini ↑	Konvülsiyonlar
NSAİİ + OAK	Plazma proteinlerine bağlanmada yarışma	OAK yan etkilerinde artış

TABLO 4: Metabolizma düzeyinde etkileşme örnekleri.

CYP indüksiyonu yapan ilaç-Etkilenen ilaç	CYP inhibisyonu yapan ilaç-Etkilenen ilaç
Barbitürat-Varfarin/Teofilin	Eritromisin/Klaritromisin-Kortikosteroidler/Statinler
Rifampisin-Kortikosteroidler, OKS	Disülfiram (aldehit dehidrogenaz)-Alkol
Sigara-Haloperidol	Greyfurt suyu-CYP 3A4 ile metabolize olan birçok ilaç
	Kloramfenikol-Fenitoin
	Siprofloksasin-Teofilin

nisilinler ve probenesiddir. Probenesid, taşıyıcı proteinlere bağlanarak, penisilinlerin ve bazı asit yapıda ilaçların (sefalosporinler, metotreksat, salisilat, sülfonamid) salgılanmasını inhibe eder. Tübüler reabsorpsiyon sırasındaki ilaç etkileşmesinden ise zehirlenme tablosunda yararlanılmaktadır. Örneğin asid ilaçlarla zehirlenmede bikarbonat, bazik ilaçlarla zehirlenmede amonyum Cl, askorbik asid kullanılarak iyon tuzağı etkisi yaratılmaktadır. Asid ve alkali idrarda atılımı artan ilaç örnekleri Tablo 5'de sunulmuştur. Itrah düzeyinde etkileşmeye bir diğer örnek ise lityumdur. Lityum yapıca sodyuma çok benzer. Proksimal tubüllerden sodyum gibi ve aynı taşıyıcı ile reabsorbe edilir. Lityum ile birlikte diüretik kullanımı durumunda veya hiponatremi varsa vücutta sodyum ile birlikte lityum da tutulur ve lityum intoksikasyonu gelişebilir.

TABLO 5: Atılım düzeyinde etkileşme örnekleri.

Asid idrarda atılımı artanlar	Alkali idrarda atılımı artanlar
Amfetamin, Efedrin, Fenitoin	Varfarin, Salisilat, Fenobarbital
Klorpromazin, Amitriptilin, İmipramin	Fenilbutazon, Sulfadiazin, Tolbutamid
Meperidin, Kinidin, Teofilin, Nikotin	Tetrasiklin, Nitrofurantoin, Nalidiksik asit

TABLO 6: Agonistik etkileşme örnekleri.

1. İlaç	2. İlaç	Sonuç
Alkol	Hipnosedatifler, antihistaminikler	Artmış sedasyon
Benzodiazepin	Barbitürat	Artmış sedasyon
Nitrat	Sildenafil	Hipotansiyon
ACE inhibitörleri	K+ tutucu diüretikler	Hiperkalemi
Tiroksin tedavisi	Kalpte β-adrenerjik reseptör sıklığını↑	Katekolaminlerin etkisi ↑

FARMAKODİNAMİK İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Tablo 6'da örneklendiği şekilde agonistik bir etkileşme, aynı reseptörler üzerinden aditif veya farklı reseptörler üzerinden sinerjistik şekilde olabilir. Bazen de etkisiz bir madde, bir başka ilaç ile kombine edildiğinde beklenenden daha fazla bir etki gözlenebilir.

Antagonistik yönde olan ilaç etkileşmelerinden ilki olan kimyasal antagonizma, bir ilacın başka bir ilaç ya da madde tarafından kimyasal olarak bağlanarak etkisiz hale getirilmesine denir. Genelde ilaç ve ağır metal zehirlenmeleri tedavisinde kullanılan maddeler bu konunun örneğidir. Örneğin infliksimab için TNF, asetaminofen için N-asetilsistein gibi.

Fizyolojik antagonizma, bir ilaç ya da maddenin etkisinin tamamen farklı reseptör veya mekanizmalar aracılığı ile tersine çevrilmesine denir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin antihipertansif etkilesinin NSAİİ'lar tarafından azaltılması, barbitüratın solunumu deprese edici etkisinin metilksantinler (kafein gibi) tarafından antagonize edilmesi veya insülinin hipoglisemik etkisinin steroid tarafından tersine çevrilmesi örneklenebilir.

Farmakolojik antagonizmada agonist ve antagonist tek bir tip reseptör üzerinden etkileşime girerler. Beta blokörü olan propranolol ile, beta agonisti salbutamolün birlikte kullanımı söz konusu olursa, aynı reseptör üzerinden birbirlerini antagonize edeceklerdir.

İLAÇLAR YALNIZCA İLAÇLARLA MI ETKİLEŞİR?

İlaç etkileşmeleri, ilaç-ilaç olabileceği gibi, ilaçlarla birlikte gıda, sigara, alkol, herballer (bitkisel ürünler), vitamin, gıda takviyeleri ile de olabilir. Akılcı tedavi sürecinde belki de en fazla gözden kaçan kısım burasıdır. Çünkü bitkisel ürünler ve benzeri kimyasallar hastalar tarafından çoğu zaman ilaç olarak kabul edilmediği için hekime de bilgi verilmez. Özellikle yaşlılarda herbal kullanımı yaygın olup mutlaka ilaç öyküsü içerisinde sorgulanmalıdır.[19] Herballer ve diyet ürünleri ile ciddi hepatotoksisite bildirilmiştir.[20] Gıdalar ile olabilecek etkileşmelerden sakınmak için ilaçların yemeklerden bir saat önce ya da yemekten 2 saat sonra alınması yararlı olacaktır. Özellikle kanser hastalarında diyet tamamlayıcı tedavi adı altında ürünlerin kullanımı yaygındır. Yapılan bir çalışmada 453 kanser hastasının %77'sinin kemoterapi, radyotreapi ve cerrahi tedaviler ile birlikte bitki ya da vitamin aldıkları belirlenmiştir.[21] Bazı ilaç dışı ürünler ve diyet değişikliği ile ilaç etkileşme örnekleri Tablo 7'de verilmiştir.[22-26]

EN ÖNEMLİ KABUL EDİLEN İLAÇ ETKİLEŞMELERİ NELERDİR?

Daha önce de sözü edildiği gibi, moleküler düzeyde meydana gelen her ilaç etkileşmesini klinik olarak gözlemlemek mümkün olmadığı gibi, gözlemlenen her etkileşme de korkulacak bir düzeyde olmayabilir. Bu nedenle bir diğer önemli konu hangi etkileşmelerin "önemli" olduğunu bilmek olmalıdır. Derlemenin başında "ilaç etkileşmelerinde risk faktörleri" konusu içinde terapötik penceresi dar ilaçlar ile olan etkileşmelerin önemli olduğu vurgulanmıştı. Bu başlık altında, terapötik penceresi dar ya da sonuçları açısından dikkate değer olabilecek ilaçların hangi ilaçlarla olan etkileşmelerinin önemli olduğu özetlenmeye çalışılmıştır. Tablo 8

TABLO 7: İlaç dışı ürünler ve diyet değişikliği ile ilaç etkileşme örnekleri.

Etken Madde	Mekanizma	Etkileştiği İlaç
Greyfurt suyu	CYP3A4 inhibisyonu	Kalsiyum kanal blokürleri
		Siklosporin, Takrolimus
		Statinler
		Astemizol
		Karbamazepin
		Midazolam
		Pekçok ilaç
Zencefil	Tromboksan sentaz inhibisyonu	Antikoagülanlar
Sarımsak	Antiplatelet aktivite artışı	Antikoagülanlar, NSAİİ
Brüksel lahanası, brokoli, lahana	CYP1A2 indüksiyonu	Haloperidol, teofilin
Kırmızı şarap	CYP3A4 inhibisyonu	Felodipin
Keten tohumu	Absorpsiyonu bozma	Östrojen agonist ve antagonistleri
Sarı kantaron (St Jhon's Worth, Hypericum perforatum)	Serotonin Geri Alım Engelleyicisi	Narkotik ve SSRI etkilerini artırır
	CYP indüksiyonu	İndinavir
		Siklosporin
		Digoksin
Sigara	CYP1A2 indüksiyonu	Klozapin
		Trisiklik antidepresanlar
		Melatonin
		Tamoksifen
Alkol	Kronik alkolizm ile CYP indüksiyonu	Pekçok ilaç
	Aditif santral sinir sistemi depresyonu	Hipnosedatifler
		Antikonvülzanlar
		Antidepresanlar
		Antihistaminikler
		Antipsikotikler
		Narkotik analjezikler
Düşük proteinli diyet	İdrar pH'sı alkali olur	Nitrofurantoin itrahı artar
Yüksek proteinli diyet	İdrar pH'sı asit olur	Amitriptilin gibi katyonik ilaçların itrahı artar
Tuz kısıtlaması	Lityumun tübüler reabsorbsiyonunun artması	Lityum toksisitesi
K vitamininden zengin diyet	K vitaminine bağımlı aktivite gösteren	Varfarinin antikoagülan etkisi azalır
	pıhtılaşma faktörlerinin sentezinde azalma	
Tiraminden zengin gıdalar (eski peynirler,	Katekolamin salıverilmesi	Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ) ile
fermente edilmiş sosis, sucuk, soya, bira v.b)		hipertansif kriz

en önemli ilaç etkileşmelerinden sadece bazı örnekleri içermektedir.[27] Diğer yandan, günlük pratikte çok sık kullanılan ve sonuçları açısından çok da önemsenmediği için gözden kaçan antibiyotik kullanımı sırasında karşımıza çıkan advers etkiler ve bu etkilerin artmasına neden olan ilaç etkileşmeleri de önem taşımaktadır. Örneğin makrolid ve kinolon antibiyotikler QT uzamasına neden olmaktadır. Kinolonlar aynı zamanda tendonit, tendon rüptürü yapabilmektedir. Amoksisilin/kalvulanat en çok hepatotoksisiteye neden olabilen antibiyotiktir ve tüm diğer hepatotoksik ilaçlarla etkileşir. Trimetoprim/sülfametoksazol agranülositoz, hemolitik anemi, hiperkalemi ve alerji yapmakta, varfarin ve metotreksatla bu nedenle ciddi ilaç etkileşmelerine girebilmektedir.[28]

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ KONUSUNDA NASIL BİR AKILCI YOL İZLENMELİDİR?

Tüm etkileşmeleri bilmek mümkün değildir, ancak ilaç etkileşmeleri konusunda önlem alabilmek mümkündür ve bu konuda akılcı öneriler şunlar olabilir:

TABLO 8: Önemli olabilecek ilaç etkileşme örnekleri.

İlaçlar	Sonuç
Varfarin + Siproflokasasin, klaritromisin, eritromisin, metronidazol, trimetoprim sülfametoksazol, asetaminofen, salisilik asid, NSAİİ, lovastatin	Varfarin etkisinde artış, kanama
Karbamazepin/Fenitoin/Fenobarbital + simetidin, eritromisin, klaritromisin, flukonazol	Karbamazepin/Fenitoin/Fenobarbital düzeylerinde artış
Karbamazepin/Fenitoin/Fenobarbital + rifampin	Karbamazepin/Fenitoin/Fenobarbital düzeylerinde azalma
Lityum + diüretik ya da NSAİİ	Lityum düzeyinde artış
OKS + rifampin/antibiyotikler/troglitazon	OKS etkinliğinde azalma
Sisaprid + klaritromisin, eritromisin, flukonazol, ketokonazol, indinazvir, ritonavir, Grup 1A-Grup 3 antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar (TAD), fenotiazin	QT uzaması
Sildenafil + nitratlar	Aşırı hipotansiyon
HMG-CoA redüktaz inhibtörleri (statinler) + niasin, gemfibrozil, eritromisin, itrakonazol	Rabdomiyoliz
SSRI + TAD	TAD etkinliğinde, advers etkilerde artış
SSRI + selejilin, non-slektif MAO inhibitörleri	Hipertansif kriz
SSRI + tramadol	Epilepsi mriskinde artış, serotonin sendromu
SSRI + naratriptan, sumatriptan	Serotonin sendromu

1) İki veya daha fazla ilaçla tedavide ya da ilaç ve diğer madde kullanımlarının olduğu durumlarda, ilaç toksisitesi veya etkisizlik görülürse "ilaç etkileşmesi" durumu gözden geçirilmelidir.

2) Her vizitte hastaların aldığı tüm ilaçlar, ilaç dışı ürünler ve yaşam tarzı ile ilgili değişiklikler sorgulanmalıdır (kullandığı bitkisel ürünler, vitaminler, alkol, sigara, vejeteryan beslenme, aşırı egzersiz, vb.).

3) İlaç etkileşmesine neden olabilecek hastadan veya ilaçtan kaynaklanan nedenler gözden geçirilmelidir. Genetik farklar, yaş, yaşam tarzı (özellikle diyet alışkanlıkları) veya altta yatan hastalıklar ya da ilacın dozu, veriliş yolu, veriliş saati, ilacı neyle içtiği (greyfurt suyu, süt vb. etkileşmeler açısından) ve ilaçların birlikte kullanım süresinin etkileşmenin boyutunu değiştireceği dikkate alınmalıdır.

4) Yüksek riskli olan hastalar (yaşlılık, polifarmasi, terapötik penceresi dar ilaçların kullanımı, eliminasyon organlarının bozukluğu gibi) hatırlanmalıdır. 4 ve daha fazla ilaç alanlarda ilaç etkileşmesi riski katlanarak artmaktadır.

5) Sık reçete edilen kişisel ilaçların olası etkileşmelere ait bir liste oluşturulmalıdır. Bu listede ilaçlar "kesin kontrendike, ciddi, önemli, minör-önemsiz" gibi sınıflanmalıdır.

6) Etkileşme potansiyeli düşük, olabildiğince güvenli ilaçlar tercih edilmelidir. Bunun için "temel ilaç listelerinden" yararlanılabilir.

7) Gereksiz ilaçlar tespit edilip, kesilmelidir. "*Reçete kaskadı*" oluşmuş ise düzeltilmelidir. Reçete kaskadı, bir ilacın advers etkisi için bir başka ilacın başlanması ve sonunda akılcı olmayan polifarmasi oluşmasıdır. Örneğin piroksikama bağlı gelişen ödem ve kan basıncı artışı sonrasında tiazid diüretik başlamak, tiazide bağlı gelişen hiperürisemi için de tedaviye gut ilaçları eklemek gibi.

8) Özellikle birden fazla hekim kontrolünde olan hastalarda, birden fazla ilaç kullanımı durumu olabileceğinden, hastaların tüm ilaçlarını aynı eczaneden almaları önerilmelidir. Hekimin bilgisi dışında olan potansiyel bir etkileşme durumu eczacı tarafından yakalanabilmektedir.

9) Etkileşme potansiyeli yüksek bir ilaçla tedavi yapıldığında kanda "terapötik ilaç izlemi" mümkünse yaptırılmalıdır.

10) Reçete yazıldıktan sonra hastalar kullanacakları ilaçlar hakkında iyi bilgilendirilmeli, beklenmedik bir bulgu oluştuğunda ya da yeni bir ilaç veya herbal kullanması durumu gündeme geldiğinde bunu hekimi ile paylaşması gerektiği mutlaka hatırlatılmalıdır.

11) Hastaların tedavisine yeni bir ilaç eklendiğinde "düşük başla ve yavaş git" prensibi uygulanmalıdır.

12) İlaç sayısının giderek arttığı günümüzde, ilaç etkileşmesine ait güncel bilgilere hızla ulaşmak da çok önemlidir. Bu nedenle ilaç etkileşmeleri konusunda "bilgi kaynakları" kullanılmalıdır. Bunlar, ilaçlara ait kısa ürün bilgileri (KÜB) ve "*TİK-6*" gibi kitaplar olabileceği gibi çeşitli internet siteleri ya da "*Micromedex*", "*RxMediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*" gibi bilgisayar programları da olabilir.[29-32]

KAYNAKLAR

1. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, et al. The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. Drug Saf 2012;35(1):73-87.
2. Rang HP, Dale MM, Rıtter JM, Flower RJ, Henderson G. Individual variation and drug interaction. Rang and Dale's Pharmacology. 7th ed .Toronto: Elsevier; 2012. p.692.
3. Finks SW, Campbell JD. Avoiding patient morbidity: Updated statin drug interactions and risks for patient harm. Nurse Pract 2014; 39(11):45-51.
4. http://www.fda.gov/drugs
5. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4): 616-31.
6. Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. Clin Exp Pharmacol Physiol 2013;40(5):320-5.
7. Katzung BG. Special Aspects of Geriatric Pharmacology. Basic and Clinical Pharmacology, 12th ed. NY USA: Lange, Mc Graw Hill; 2012. p.1051-60.
8. El Desoky ES. Pharmacokinetics-Pharmacodynamic crisis in the elderly. Am J Ther 2007;14(5):488-98.
9. El-Eraky H, Thomas SL. Effects of sex on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinidine. Br J Clin Pharmacol 2003;56(2):198-204.
10. Gokce Kutsal Y, Barak A, Atalay A, Baydar T, Kucukoglu S, Tuncer T, et al. Polypharmacy in the elderly: a multicenter study. J Am Med Dir Assoc 2009;10(7):486-90.
11. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. J Pharm Pharmacol 2006;58(7):871-85.
12. Beyazit Y, Güven GS, İskit AB. Uzun QT sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005;36(1): 43-48.
13. Trinkley KE1, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. Curr Med Res Opin 2013;29(12):1719-26.
14. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. J Res Med Sci 2013; 18(7):601-10.
15. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. Drugs 2002;62(10):1481-502.
16. Yamasaki K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Albumin-drug interaction and its clinical implication. Biochim Biophys Acta 2013;1830 (12):5435-43.
17. www.drug-interactions.com
18. http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis
19. de Souza Silva JE, Santos Souza CA, da Silva TB, Gomes IA, Brito Gde C, de Souza Araújo AA, et al. Use of herbal medicines by elderly patients: a systematic review. Arch Gerontol Geriatr 2014;59(2):227-33.
20. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther 2013;37(1): 3-17.
21. Cheng CW, Fan W, Ko SG, Song L, Bian ZX. Evidence-based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy. Explore (NY) 2010;6(5):324-9.
22. Tsai HH, Lin HW, Simon Pickard A, Tsai HY, Mahady GB. Evaluation of documented drug interactions and contraindications associated with herbs and dietary supplements: a systematic literature review. Int J Clin Pract 2012;66(11):1056-78.
23. Fujita K. Food-drug interactions via human cytochrome P450 3A (CYP3A). Drug Metabol Drug Interact 2004;20(4):195-217.
24. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. Phytother Res 2014;28(5):643-55.
25. Milić N, Milosević N, Golocorbin Kon S, Bozić T, Abenavoli L, Borrelli F. Warfarin interactions with medicinal herbs. Nat Prod Commun 2014;9(8):1211-6.
26. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther 2004;76 (2):178-84.
27. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. Am Fam Physician 2000;61(6):1745-54.
28. Wright J, Paauw DS. Complications of antibiotic therapy. Med Clin North Am 2013;97(4): 667-79.
29. Baxter K, Preston CL. Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. 10th ed. London: Pharmaceutical Press; 2013.
30. Kayaalp SO. TIK-6: TİK-6 2011-2012 Formüleri: Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu TİK-6 2011-2012 Formüleri. Pelikan Yayıncılık ve Ltd Şti; 2011.
31. Micromedex® 1.0 (Healthcare Series), (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. <http://www.micromedexsolutions.com/>
32. Üstünes L (Genel Ed.) "RxMediaPharma 2015 İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı <http://www.eczanet.com/>