



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt:2 Sayı:3
Mart 2015

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı ve İlaç Tedarik Yönetimi Dairesi

Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.

www.akilcilac.gov.tr

EDİTÖR	Yayın Kurulu	Danışma Kurulu
Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL	Prof. Dr. İrfan ŞENCAN	Prof. Dr. Ahmet AKICI
ÇEVİRİ	Prof. Dr. Özkan ÜNAL	Prof. Dr. Ayşe GELAL
Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI	Dr. Ali ALKAN	Doç. Dr. Kutay DEMİRKAN
DÜZELTMEN	Ecz. Mesil AKSOY	Yrd. Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU
Uzm. Dr. Kubilay ORANSAY	Dr. Dyt. Pınar GÖBEL	
	Sağ. Mem. Yasin KINDAP	

İLETİŞİM ADRESİ: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
PK 06520 Çankaya/ANKARA

Tel:+90 (312) 218 30 00 F:+90 (0312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İçindekiler

Editörün Önsözü	3
İlaç Etkileşimleri: İlkeler ve Uygulama	4
Ben D Snyder, Thomas M Polasek, Matthew P Doogue (Aust Prescr 2012;35:85–8)	
Çeviren: Uzm. Dr. Ali Boray BAŞCI	

Editörün Önsözü

İlaç etkileşimleri, hastada zararlı etki oluşturabilir. Ancak bu, önlenebilen bir durumdur. Zararlı etki, ilaç etkisinin artışı ile ortaya çıkan toksisite veya ilaç etkisinin azalması sonucu oluşan terapötik yetersizlik şeklinde görülebilir. İlaç etkileşimleri, hem semptomların ayırıcı tanısında; hem de reçetede yapılan değişikliklerde olası etkileşimler riski açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Birçok olası ilaç etkileşimi, klinik farmakoloji ve iyi klinik bakım ilkeleri uygulanarak tespit edilebilmektedir. Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Mart 2015 sayısında çevirisi yapılmış olan makalede, ilaç etkileşimlerinin öngörülmesi ve önlenmesi için dikkat edilmesi gereken hususlar ele alınmıştır.

İlaç Etkileşimleri: İlkeler ve Uygulama

(*Australian Prescriber* dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

[Ben D Snyder, Thomas M Polasek, Matthew P Doogue, Drug interactions: principles and practice Aust Prescr 2012;35:85–8](#)

<http://www.australianprescriber.com/magazine/35/3/85/8>

Özet

İlaç etkileşimleri, hastada zararlı etki oluşturabilen, ancak önlenabilir bir durumdur. Bu zararlı etki, ilaç etkisinin artışı ile ortaya çıkan toksisite veya ilaç etkisinin azalması sonucu oluşan terapötik yetersizlik şeklinde görülebilir.

İlaç etkileşimleri, hem semptomların ayırıcı tanıları açısından (gerçekleşmiş etkileşimler için) hem de reçetede değişiklikler yapıldığı zaman (olası etkileşimler için) dikkate alınmalıdır.

İlaç etkileşimlerini kontrol etmek amacıyla kullanılan yazılımlar yaygın olarak mevcuttur; ancak, bu yazılımların klinik yararları kısıtlıdır.

İlaç etkileşimlerinin hasta üzerindeki zararlı etkileri:

- Kişisel ilaç listesi oluşturulması ile - az ilaç kullanarak ve kullanılan her ilacı iyi bir şekilde bilerek,
- Etkileşimlerin temel sorumlusu olan ilaçların bilinmesi ile,
- Etkileşimlere yatkın olan dar terapötik aralıklı ilaçların bilinmesi ile,
- Klinik farmakoloji ilkelerinin uygulanması ile

azaltılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: ilaç etkileşimleri, hasta zararı, farmakodinamik, farmakokinetik, terapötik aralık

Giriş

İlaç etkileşimi; besinlerin, besin desteklerinin, formülasyondaki yardımcı maddelerin, çevresel faktörlerin, diğer ilaçların veya hastalıkların, hastanın ilaca olan yanıtını değiştirmesi sonucu meydana gelmektedir. İlaçlar arası etkileşimler (ilaç-ilaç etkileşimi) yararlı veya zararlı olabilmektedir. Hastaneye yatış gerektiren advers ilaç reaksiyonlarının % 10-20'sine neden olması ve bu durumun önlenemez olması nedeni ile zararlı ilaç-ilaç etkileşimleri önemlidir.¹ İleri yaş ve reçete edilen ilaçların sayısı ile olası ilaç-ilaç etkileşimlerinin sıklığı arasındaki güçlü ilişkiden dolayı özellikle yaşlı hastalar bu duruma daha duyarlıdır.² İlaç-ilaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi, klinik uygulamanın önemli bir bölümüdür.

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Çeşitleri

İlaçlar arasındaki etkileşimler, altta yatan mekanizmalara göre sınıflandırılabilir (bkz. Kutu):

- Davranışsal ilaç-ilaç etkileşimleri; bir ilacın, hastanın davranışını değiştirerek, başka bir ilaca olan uyuncunu artırması durumudur. Örneğin, antidepresan kullanan bir hasta semptomları düzeldikçe tedaviye daha iyi uyunc gösterebilir.³
- Farmasötik ilaç-ilaç etkileşimleri, uygulama öncesinde bir ilacın formülasyonun başka bir ilaç tarafından değişikliğe uğratılması ile meydana gelmektedir. Örneğin, sodyum tiyopental ile vekuronyumun intravenöz uygulama seti içinde birlikte kullanımı sırasında çökelti oluşması.
- Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri, bir ilacın, başka bir ilacın sistemik konsantrasyonunu değiştirerek etki yerinde "ne kadar miktarda" ve "ne kadar süre ile" bulunacağını etkilemesi sonucu meydana gelmektedir.
- Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimi; etkileşen ilaçların, ya aditif etki ile toplam etkiyi artırması ya da ters etki ile toplam etkiyi azaltması veya tamamen ortadan kaldırması durumlarında meydana gelmektedir.

Farmakokinetik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakokinetik, "vücudun ilaca ne yaptığı"dır. Bu tarz etkileşimler, bir ilacın (sorumlu), başka bir ilacın (hedef) konsantrasyonunu, klinik sonuçlar ortaya çıkaracak şekilde değiştirmesi ile meydana gelmektedir.

Biyoyararlanımın Değişimi

Bu durum, hedef ilacın sistemik dolaşıma ulaşan miktarının sorumlu ilaç tarafından etkilenmesi sonucu oluşmaktadır. Oral yol ile uygulanan ilacın biyoyararlanımındaki değişiklik, emilim ya da ilk-geçiş metabolizması düzeyindeki etkilere bağlıdır. Oral biyoyararlanımı düşük olan ilaçlar bu durumdan sık olarak etkilenirken, biyoyararlanımı yüksek olan ilaçlar daha az etkilenmektedir. Örneğin, alendronat ve dabigatranın oral biyoyararlanımları düşüktür. Alendronatın kalsiyum ile birlikte uygulanması biyoyararlanımını azaltmaktadır ve alendronatın hiç emilmemesi gibi bir durumla sonuçlanabilmektedir. Diğer taraftan, dabigatranın verapamil ile birlikte uygulanması biyoyararlanımı artırmakta ve bu durum kanama riskinde artış ile sonuçlanabilmektedir.

Kutu. İlaç Etkileşimlerinin Mekanizmaları

Davranışsal: uyuncu değişimi

Farmasötik: vücut dışında

Farmakokinetik: konsantrasyon değişimi

Biyoyararlanım: emilim veya ilk-geçiş metabolizması

Klerens: aktif ilacın metabolizasyonu ya da atılımı

Dağılım: hücre zarından etki yerine geçiş

Farmakodinamik: etki değişimi

Mekanizma: moleküler sinyal (örn. reseptör)

Etki türü: fizyolojik etki

Klerensin Değişimi

Bu durum, sorumlu ilaç tarafından, hedef ilacın metabolizması veya atılımı etkilendiği zaman meydana gelmektedir. Konsantrasyonlarındaki ufak değişimler bile klinik olarak önemli olabileceği için, dar terapötik aralıklı hedef ilaçlar (bkz. Tablo 1) bu etkileşime özellikle duyarlıdır. İlaç metabolizasyonuna güçlü şekilde etki ettiği bilinen sorumlu ilaçların (Tablo 2), diğer ilaçların konsantrasyonlarında büyük değişimlere ve bundan dolayı önemli klinik sonuçlara yol açma eğilimi daha fazladır.⁴ Farmakokinetik düzeyde ilaç-ilaç etkileşimine neden olma olasılığı bulunan sorumlu ilaçların bilinmesi önemlidir.

Metabolizasyon

İlaç metabolizasyonundaki değişimler, beklenmeyen ilaç etkileşimlerinin en önemli sebepleridir. Bu durum, ilacın oral biyoyararlanımının veya klerensinin değişmesi ile meydana gelmektedir. İlaç metabolizasyonunda yer alan birçok enzim ailesi bulunmaktadır ve sitokrom P450 (CYP) enzim ailesi bunların en önemlisidir (Tablo 2).

Sitokrom P450 enziminin inhibisyonu, bazı ilaçların metabolizasyonunu azaltarak konsantrasyonunu yükseltmektedir. Örneğin; klaritromisin, CYP3A tarafından katalize edilen simvastatin metabolizasyonunun güçlü bir inhibitörüdür ve böylece miyopati riskini artırmaktadır.⁵ Sitokrom P450 enzimlerinin ilaç tarafından inhibisyonu aynı zamanda terapötik amaçla da kullanılmaktadır. Örneğin; CYP3A'nın kuvvetli bir inhibitörü olan ritonavir, diğer proteaz inhibitörlerinin metabolizasyonunu azaltmakta ve böylelikle bu ilaçların HIV tedavisinde etkililiklerini artırmaktadır ("ritonavir ile güçlendirilmiş" rejimler olarak da bilinir).⁶

Sitokrom P450 enziminin indüklenmesi, bazı ilaçların metabolizasyonunu artırarak konsantrasyonlarını azaltmaktadır. Örneğin; güçlü bir CYP3A indükleyicisi olan karbamazepin kombine oral kontraseptiflerin metabolizmasını arttırarak istenmeyen gebelik riskini artırır.⁷

Tablo 1. Çeşitli Dar Terapötik Aralıklı (hedef) İlaçları İçeren İlaç Gruplarına Örnekler

İlaç Grubu	Örnek
Antiaritmikler	Amiodaron
Antikoagülanlar	Varfarin
Antiepileptikler	Fenitoin
Antineoplastikler	Sunitinib
Aminoglikozid antibiyotikler	Gentamisin
İmmünosupresanlar	Takrolimus

Çoğu zaman, terapötik aralığın bilinmesi, tanımlanmasından daha kolaydır, çünkü hastaların hassasiyetleri doz-cevap ilişkisini etkilemektedir. Dar terapötik aralıklı bir ilacı belirlemek için faydalı klinik bir soru: bu ilacın dozunun yarıya indirilmesi veya iki katına çıkarılması hastada önemli bir etkiye neden olur mu?

Ön İlaçlar

Bazı ilaçlar, aktif formlarına dönüşmek için sitokrom P450 enzimlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu durum, genellikle tek bir enzim yolağına bağımlı olduğu için, ön ilaçlar metabolizasyondaki değişikliklere özellikle hassastır. Ön ilacın aktif ilaca dönüşümünün inhibe edilmesi, aktif ilacın konsantrasyonunun azalmasına ve terapötik başarısızlığa yol açabilmektedir. Örneğin; tamoksifen aktif formu olan endoksifene CYP2D6 enzimi ile metabolize edilmektedir ve tamoksifenin kuvvetli CYP2D6 inhibitörü paroksetin ile birlikte kullanımı, meme kanserinde mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir.⁸

Atılım

Bazı ilaçlar, aktif formlarında değişiklik olmadan, genellikle idrarla veya safra yolları aracılığıyla feçesle vücuttan atılmaktadır. Renal tübüler fonksiyonların veya idrar pH'sının etkilenmesi sonucu renal ilaç klerensinde değişiklikler meydana gelebilmektedir. Örneğin; probenesid, metotreksat ve penisilin gibi anyonik ilaçların renal klerensini azaltmaktadır.

Dağılımın Değişimi

Bu olay, ilacın, dolaşımdaki konsantrasyonunda mutlak bir değişim olmaksızın, etki yerindeki konsantrasyonun değiştiği durumda meydana gelmektedir. Bu durum, özellikle, hücre içini veya santral sinir sistemini hedefleyen ilaçlar için bir sorundur. Bazı ilaçlar, diğer ilaçların hücre zarından geçişinde anlamlı değişikliklere neden olmaktadır. Örneğin; verapamil, dışa atım (efflux) taşıyıcılarını (örn. P-glikoprotein) inhibe ederek digoksin ve siklosporin gibi substratların konsantrasyonunu artırmaktadırlar. Probenesid, anyon taşıyıcılarını (örn. OAT-1) inhibe ederek metotreksat ve penisilinler gibi substratların konsantrasyonunu artırmaktadır. Transport düzeyindeki ilaç etkileşimleri, metabolizasyon düzeyindeki ilaç etkileşimlerine kıyasla daha az anlaşılır bir durumdur.

Farmakodinamik İlaç-İlaç Etkileşimleri

Farmakodinamik, "ilacın vücuda ne yaptığı"dır. İlaçlar arasında oluşan bu etkileşimler aditif ya da karşıt etkiler şeklinde meydana gelmektedir. Beyin, farmakodinamik düzeydeki etkileşimler açısından en yüksek riske sahip organdır.

İlaçlar arasındaki aditif etkili farmakodinamik etkileşimler, antihipertansiflerin kombinasyonu gibi istemli bir şekilde veya selektif serotonin geri-alım inhibitörüne (SSRI) tramadol eklenmesi sonucunda meydana gelen serotonin sendromu gibi istemsiz bir şekilde meydana gelebilmektedir. Diğer taraftan, karşıt etkili ilaçların kombinasyonu, ilaç etkisinin kaybı ile sonuçlanabilmektedir; örneğin, beta₂ agonist, selektif olmayan beta blokör ile birlikte reçete edildiğinde bronkodilatasyonda azalma meydana gelir.⁹

İlaçların organ düzeyindeki etkilerini dikkate almak, farmakodinamik etkileşimleri tanımak için yararlı bir yoldur. Kendinize, bu ilaçlardan bazıları aynı organa etki edebilir mi (örneğin, beyin) diye sorun. Bu yaklaşım, size, antikolinerjik ve benzodiazepin gibi, farklı etki mekanizması olan ilaçlar arasındaki etkileşimleri dikkate alma olanağı sağlayabilir.¹⁰

Klinik Uygulamada İstenmeyen İlaç-İlaç Etkileşimleri Nasıl Önlenebilir

Bitkisel ürünleri ve reçetesiz ilaçları da (OTC*) içerecek şekilde hastanın tüm ilaç öyküsünün sorgulandığından emin olunmalıdır. (*ÇN: Türkiye’de OTC uygulaması yoktur; özgün metinden birebir çeviri yapıldığı için OTC olarak belirtilmiştir.) Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri, söz konusu ilaçların klinik etkileri ile ilgili bilgi sayesinde öngörülebilmektedir. Daha iyi bir farmakolojik bilgiye sahip olmak, durumu daha da kolaylaştıracaktır. Az ilaç reçete edilmeli ve bu ilaçların hepsi iyi bilinmelidir.

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerinin öngörülmesi daha zordur; çünkü bu tür etkileşimler söz konusu ilaçların klinik etkilerinden dolayı önceden tahmin edilememektedir. Dar terapötik aralıklı ilaçları (Tablo 1) ve farmakokinetik etkileşimlerde sorumlu önemli ilaçları (Tablo 2) bilmek, bu tür etkileşimlerin çoğunu tanımlamaya yardımcı olacaktır.

Klinik uygulamada olası ilaç-ilaç etkileşimlerini öngörmek ve önlemek için beş “kural” kullanılmaktadır:

1. Hastanın kullandığı ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim çoktan meydana gelmiştir. Bundan dolayı bu durum ayırıcı tanının bir parçasıdır.
2. İlaçların farmakolojik etkisi ve hastanın fizyolojisi ile ilgili bilgi, olası farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimlerinin tanınmasına olanak verir.
3. Dar terapötik aralıklı ilaçlar özellikle farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerine duyarlıdır (Tablo 1).
4. Az sayıda ilaç, farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerinin önemli “sorumlularıdır” (Tablo 2).
5. Bir ilaca başlamak ya da bir ilacı kesmek, ilaç etkileşimine neden olabilecek bir reçeteleme/tedavi kararıdır.

Hastaların ilaç toksisitesi veya ilacın etkililiğinin kaybı açısından izlemi, rutin sağlık hizmetinin bir parçasıdır. Reçetelemedeki değişimden hemen sonra semptomlardaki, ilaç etkisinin biyogöstergelerindeki veya ilaç konsantrasyonlarındaki değişimlerin kontrol edilmesi, ilaç etkileşimlerinin erken tanımlanmasına ve zararın azaltılmasına yardım etmektedir.

Tablo 2. Sitokrom P450 Düzeyindeki İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Önemli Sorumluları⁴

Enzimler	İnhibitörler*	İndükleyiciler
CYP1A2	siprofloksasin, fluvoksamin, etinil östradiol, interferon alfa-2b	fenitoin, rifampisin
CYP2C9	flukonazol	karbamazepin, rifampisin
CYP2C19	flukonazol, fluvoksamin, tiklopidin, fluoksetin, klaritromisin, vorikonazol, moklobemid	lopinavir/ritonavir, rifampisin, St.John's Wort (Sarı Kantaron)
CYP2D6	bupropiyon, fluoksetin, paroksetin, perheksilin, sinakalset, doksepin, duloksetin, flekainid, moklobemid, kinin, terbinafin	
CYP3A	<u>makrolidler</u> örn. eritromisin, klaritromisin <u>azol grubu antifungaller</u> örn. vorikonazol, itraconazol, ketokonazol, flukonazol, posakonazol <u>proteaz inhibitörleri</u> örn. indinavir, ritonavir, sakinavir, atazanavir, fosamprenavir <u>dihidropiridin dışı kalsiyum kanal blokerleri</u> örn. diltiazem, verapamil greyfurt suyu, aprepitant, simetidin, siprofloksasin, siklosporin, fluvoksamin, imatinib	karbamazepin, modafinil, fenitoin, fenobarbital, rifabutin, rifampisin, St. John's Wort (Sarı Kantaron)

*Koyu renk ile gösterilmiş olanlar güçlü inhibitörleri belirtmektedir.

İlaç-İlaç Etkileşimleri İçin Klinik Bilgi Kaynaklar

İlaç-ilaç etkileşimleri ile ilgili klinisyenlere yardımcı olmak için birkaç kaynak mevcuttur;

–Australian Medicines Handbook gibi formüllerlerdeki özgün ilaç monografıları, yeni ilaçlar hakkındaki bilgileri öğrenmek için yararlı bir başlangıç noktasıdır.

–Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerinde sorumlu önemli ilaçların tablo halindeki listelerine, Australian Medicines Handbook'tan veya internet üzerinden (www.pkis.org) ulaşılabilmektedir.

–İlaçların reçeteleme ve karşılanması ile ilgili yazılımlar, çoğunlukla ilaç grupları ile ilgili bilgilerin yer aldığı tablolardan uyarıları içerir. Harcanan zaman ve konu ile ilgili olmayan bilgilerin de edinimi, “uyarı başarısızlığı”na neden olabilmekte ve bu tür uyarıların klinik yararlarını kısıtlayabilmektedir. ¹¹

–İlaç bilgi servislerinin, Stockley’s Drug Interactions ve Micromedex gibi referans bilgi kaynaklarına erişimleri vardır.

Sonuç

Birçok olası ilaç etkileşimi, klinik farmakoloji ve iyi klinik bakım ilkeleri uygulanarak tespit edilebilmektedir. Klinisyenlerin ilaç değiştirme zamanlarında konu hakkındaki farkındalıklarının artışı, istenmeyen ilaç etkileşimlerinin belirgin zarara neden olmadan tanımlanma şansını artırmaktadır. İlaç etkileşimlerini öngörmek ve önlemek için, az sayıda ilacın tam olarak bilinmesi ve mevcut bilginin mantıklı kullanılması, sadece elektronik karar destek sistemlerine güvenilmesine oranla daha etkilidir.

Kaynaklar

1. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329:15-9.
2. Merlo J, Liedholm H, Lindblad U, Björck-Linné A, Fält J, Lindberg G, et al. Prescriptions with potential drug interactions dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: crosssectional study. *BMJ* 2001;323:427-8.
3. Katon W, Cantrell C, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med* 2005;165:2497-503.
4. Polasek TM, Lin FP, Miners JO, Doogue MP. Perpetrators of pharmacokinetic drug-drug interactions arising from altered cytochrome P450 activity: a criteria-based assessment. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:727-36.
5. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6.
6. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346:2039-46.
7. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141-4.
8. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, Duong-Hua M, Pritchard KI, Austin PC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
9. Fallowfield JM, Marlow HF. Propranolol is contraindicated in asthma [letter]. *BMJ* 1996;313:1486.
10. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781-7.
11. Isaac T, Weissman JS, Davis RB, Massagli M, Cyrulik A, Sands DZ, et al. Over rides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med* 2009;169:305-11.