



Sık Rastlanan Ciddi **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

Dr. Şule GÖK

Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Farmakoloji Abd



**İlaç etkileşimlerini akılda tutmak
neredeyse imkansız!**

- Elektronik medikal kayıtlar
- Sofistike bilgisayar programları


www.mhc.com/Cytochromes

www.aafp.org

www.herbmed.org


www.lifebalm.com

www.meds.queensu.ca



İlaç etkileşimlerini önlemek kolay mı?

- *Fenelzin (MAOI) ile tedavi edilmekteyken meperidin verildikten birkaç saat sonra ölen 18 yaşındaki Libby Zion'un öyküsü literatürde çok iyi bilinmesine rağmen MAOI leri ile etkileşimler bitti mi?*



Ölümcül etkileşime neden olan ilaçları pazarda bırakmak doğru mu?

- **Mibefradil** (kalsiyum kanal blokörü) en az 26 ilaçla ölümcül etkileşime girdiği gösterilince bir yıl sonra eczanelerden toplatıldı.
- **Terfenadin** için durum aynı değil!
Monografına uyarı konması yeterli mi?

Terfenadin'in 1985 de pazara girmesinden 5 yıl sonra ölümcül ilaç etkileşimlerine yol açtığı anlaşıldı; monografına uyarılar kondu, hekimler ve halk devamlı eğitildi ama... yetmedi! 12 yıl sonra **ABD'de ve Türkiye de pazardan çekildi!**

- **İngiltere'de pazarda ! (BNF 2004)**



- *Bütün ilaç etkileşimlerini bilmek imkansız ama sık reçete ettiklerimizi ve ciddi sonuçlara yol açanları bilmek mümkün*

İlaç-İlaç Çifti Etkileşim Sınıflandırması

I	DDE çiftinin kontrendike olduğu en az bir referansla veya ürün paketinde belirtilmiş	Sildenafil – Nitrat Ritonavir – Kinidin
II	Mümkünse kombinasyondan kaçınılır; yarar riskinden fazla değilse	HMG CoAs – Gemfibrozil Klonidin – Beta-bloker
III	DDE aynı sınıftan bütün ilaçlarla olmayabilir. Aynı sınıftan bir başka ilaç kullanılabilir	HMG CoA- Makrolid AB Varfarin – Sulfonamidler
IV	İlaçlardan en az biri düzenli serum düzey izlemi gerektirir; doz ayarı gerekebilir.	Digoksin – Loop diüretik Varfarin – Amiodaron
V	DDE bir ilacın düzeyini artırabilir, azaltabilir toksisite bulguları veya tedavinin eksikliği değerlendirilir	Verapamil – Beta-bloker Rifampin – Oral kontrasep
VI	Terapi başlatıldığında veya sonlandırıldığında etkileşme olasılığı arttığı için izlem gerekir; doz ayarı gerekli olabilir	Varfarin – Tiroid ilaçlar Digoksin – Propafenon

Ciddi ilaç - ilaç etkileşimi gösteren ilaçlar...

Antihistaminikler

Terfenadin
Astemizol

QT uzaması

+

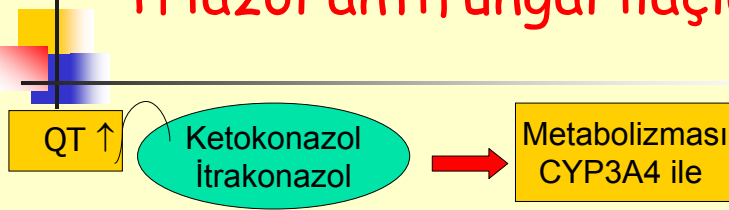
CYP3A4
inhibitörü ilaçlar

kinidin benzeri etki
↓
torsades de pointes
Fatal aritmi

Ketokonazol, itrakonazol
Simetidin
Eritromisin, klaritromisin
Nefazodon, fluvoksamin, fluoksetin
Omeprazol
Yüksek doz kinin(>430 mg/gün)
Greyfurt suyu

**Azitromisin ve
Flukonazol ile
önemli etkileşim
olmaz**

Triazol antifungal ilaçlar



Siklosporin → Siklosporin düzeyi ↑

Flukonazol + Teofilin → Önemli teofilin toksisitesi

Ketokonazol+Teofilin → Teofilin ↑↓, değişmez

QT'yi uzatan ilaçlar

Antiarritmik ilaçlar (alanların %1'inden azında)

- Sınıf I a (kinidin ve diğerleri)
- Sınıf I b (lidokain ve diğerleri)
- Sınıf III (amiodaron, sotalol ve bretilyum)

QT'yi uzatan ilaçlar

Kalp-ilacı dışındaki ilaçlar

- **Antihistaminikler:** terfenadin, misolastin, astemizol, ebastin, hidroksizin , feksofenadin, difenhidramine
- **Antipsikotikler:** Amisulpirid, atipik anstipsikotikler, haloperidol, ketiapin, pimozid, tioridazin, klorpromazin, sertindol
- **Antidepresanlar:** Amitriptilin, klomipramin, sitalopram
- **Antiinfektifler:** Makrolidler (eritromisin ve klaritromisin), telitromisin, spiramisin, grepafloksasin, moksifloksasin ve sparfloksasin, kinin, meflokin (hafif), klorokin, amantadin, ko-trimoksazol, nelfinavir, pentamidin .
- **Diğerleri:** Sisaprid, ketanserin, probukol, bepridil, lidoflazin, perilamin, papaverin (intrakoroner)

O halde;

*QT'yi uzatma olasılığı olan
yeni ilaçların
pazara girmesi önlenebilir mi?*

Teofilin etkileşimi

- CYP1A2 indüksiyonu yapan ilaçlar metabolizmasını artırır



Teofilinin etkisi azalır
Teofilin dozu artırılır, ilaçlar kesilince azaltılır

Barbitüratlar, karbamazepin, rifampisin metabolizmasını hızlandırır



Omeprazol
Sigara

Teofilin

Metabolizması
CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4

- CYP3 A4 inhibisyonu yapan ilaçlar



- Teofilin düzeyi ve toksisitesi ↑

Eritromisin+ Teofilin



Fatal toksisite

(düşük dozda 5-7 gün)

- Kinolonlarla konvülzyon riski artar
- Halotan-Aritmi riskinde artış



Omeprazol

- CYP3A4'ü inhibe eder
- Astemizol ve terfenadin ile fatal torsades de pointes
- Varfarinin etkisini artırır
- Siklosporin düzeyini ve toksisitesini ↑
- Teofilin toksisitesini ↑
- **Lansaprazol** daha güvenli bir alternatif



Varfarin

CYP3 A4 inhibitörleri varfarin metabolizmasını **inhibe ederek kanama riskini artırır**

Siprofloksasin
Klaritromisin, eritromisin
Metronidazol
Ko-trimaksazol

Antibiyotikler barsak florasını inhibe ederek **kanama riskini artırır**

Varfarin - NSAİİ Etkileşimi

Mekanizması

antitrombotik etki
gastrik mukozal hasar
antikoagülan kontrolde bozulma

Risk Faktörleri

65 yaş üzeri ↑
Peptik ülser öyküsü
Sistemik steroid tedavisi
Ağır sigara içici
Yüksek NSAİİ dozu

2-4 g/gün aspirin

Kanamama riski ↑

75-100 mg/gün aspirin ile
Minör kanamalar

Varfarin + Asetaminofen

- Günde 2 g↑- 1 Hf ↑
- Daha düşük dozlarda bile etkileşim

*Asetaminofen düşük dozda kısa süre için
Protrombin INR kontrolü ile birlikte alınabilir*

Antiepileptik- diğ er ilaçlar etkileş imi

Makrolidler	KBZ düzeyi ↑	KBZ toksisitesi, Gerekirse dozu ↓
Omeprazol	Fenitoin met.sı inh. Olur KBZ absorpsiyonu ↑	FNT toksisitesi bulguları varsa doz azaltılır
Varfarin	Antikoagö lan ↓	Yaşam tehditi

Olgu: Trigeminal nevralsisi olan 57 yaş ında bir erkek hasta

- karbamazepin (800 mg/kg, kan düzeyi 10.7 mcg/mL) kullanmakta iken GÖR nedeniyle omeprazol (20 mg/gün) reçete ediliyor. Bir hafta sonra yorgunluk, baş dönmesi ve diplopi geliş iyor. Gözlerinde zaman zaman titreme var... dört gün sonra hastada konfüzyon ve stupor geliş iyor, hastaneye götürülüyor*
 - karbamazepin düzeyi 19.5 mcg/mL (Dixit ve ark., 2001).*

Olay neye bağı lı?

- Omeprazol **P-glikoprotein taşıyıcısının** işlevini bozar; karbamazepinin absorpsiyonu ve düzeyi ↑

Sildenafil (Viagra) etkileşimi



Sildenafil Etkileşimleri

- Metabolizması: Başlıca CYP3A4 ve CYP2C9

Nitratlar	Dramatik hipotansiyon ⇒ MI	Kesinlikle kontrendike
Nicorandil	Hipotansiyon	Kullanmaktan kaçın
Alfa blokör	Hipotansif etkide artma	4 saat boyunca kullanma
Simetidin, eritromisin, ketokonazol, itrakonazol, greyfurt suyu, ritonavir, indinavir, nelfinavir	Sildenafil düzeyi ↑	Sildenafil dozu 25 mg başlatılmalı

Statin Etkileşimleri

Lovastatin
Simvastatin
Atorvastatin
Serivastatin

Metabolizması

CYP3A4

Başlıca toksik etkileri
Transaminaz ↑,
myopati,
rabdomiyoliz, akut
böbrek yetmezliği

Fluvastatin

CYP2C9

Pravastatin

CYP yolunu
kullanmaz

- Etkileşime girebilecek bir ilaçla statin dozu 20 mg Lovastatin'e eşdeğer olmalı
- Hastalar kas ağrısı, duyarlılığı ve zayıflığı yönünden uyarılmalıdır

Statin etkileşimleri

Myopati riskini artıran ilaçlar

- CYP3A4 enzim inhibitörleri (Eritromisin, itrakonazol)
- Serivastatin + Gemfibrozil
- Niasin
- Nefazodon

Lovastatin+Varfarin

- Plazma proteinlerinden ayırır,
- Metabolizmasını inhibe eder
 - Varfarin etkinliği ↑

Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri



SSRI İlaç Etkileşimi

TAD (ilaca ve SSRI dozuna göre değişir)	TAD düzeyinde ↑ Aritmi Antikolinergic etkiler↑↑↑	TAD düzeyi izle, Gerekirse doz azalt
Lityum	Açıklanmamış nörotoksisite (Li ⁺ düzeyi N) Serotonin sendromu ve Li ⁺ düzeyi ↑	Li ⁺ düzeyi ve nörotoksisite izlemi
MAOI	Serotonin sendromu	

Serotonin Sendromu

Fatal ve hızlı gelişir

Mental durum değişiklikleri
Otonomik disfonksiyon
Nöromusküler anormallikler

SSRI

- Öfori
- Hızlı göz hareketleri
- Hızlı kas kasılmaları ve gevşemeleri
- Ajitasyon
- Terleme, Yüksek ateş
- Hipertansiyon
- Taşikardi
- Tremor, Rijidite
- Nöbetler

Komplikasyonları

DİK
Kardiyak disritmiler
Rabdomyoliz
Renal yetmezlik
Nöbetler
Koma ve ölüm

Serotonin Sendromu

- **En sık MAOI+fluoksetin**
- MAOI kesildikten 2 Hf sonra SSRI başlanabilir
- Fluoksetin kesildikten 5 Hf sonra, MAOI (moklobemid) başlanabilir
- Tek başına **Moklobemid** ile bildirilmemiş
- **Fluoksetin+Selejilin** (mani ve hipertansiyon)

SSRI İlaç Etkileşimi

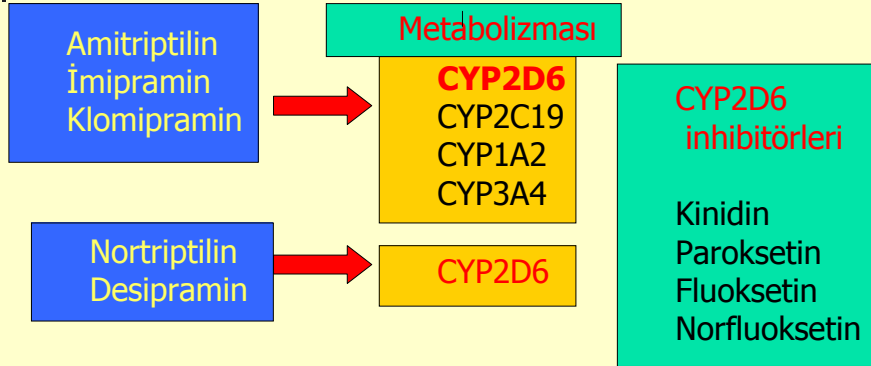
- Fluvoksamin
- Güçlü CYP1A2 inhibitörü- kafein ve teofilini yıkan enzim
- CYP3A4 inhibitörü

Teofilin	Teofilin düzeyi ↑ Kullanmaktan kaçın Teofilin düzeyi izle
Terfenadin ve astemizol Sisaprid	Fatal aritmiler

SSRI İlaç Etkileşimi

Propranolol Metoprolol	Propranolol düzeyi ↑ Ağır bradikardi ve EKG bozuklukları	-İzlem -Yerine Atenolol (CYP2 D6 Ø)
Varfarin (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin)	Kanama riski ↑ (SSRIlar tek başına da kanama riskini artırır)	INR ve kanama izlemi
Antiaritmikler	Aritmi riskinde artış	
Digoksin (Paroksetin)	Digoksin ↑ ↑	Digoksin düzeyi ve toksisite izle

Trisiklik Antidepresan (TAD) etkileşimi



- Fluoksetin + TAD kullanılmaz

TAD-MAOI etkileşimi

- Fatal olabilir: Deliryum, tremorlar, nöbetler, hiperpireksi
- MAOI kesildikten 2 hf sonra TAD başlanır
 - Klomipramin ve imipramin için 3 hafta
- TAD kesildikten 1-2 hf sonra MAOI'ü başlanır
 - Klomipramin ve imipramin için 3 hf
- **Moklobemid (MAOA inhibitörü)**
 - TAD sonlandıktan en az 1 hf sonra moklobemid başlanabilir

Olgu: TipII DM ve AF nu olan 72 Y kadın hasta

varfarin (kumadin) 5 mg/gün (INR=2.9) almakta iken nöropatik ağrısı için **amitriptilin** (50 mg/gün) eklenmiş. Mayor depresyonu için de **fluoksetin** (20 mg/gün) eklenmiş. Bunu izleyen 10 gün sonra artan baş dönmesi, ağız kuruluğu ve işyememe nedeniyle acil servise götürülüyor. Mesane kateterizasyonu sonucu 2 litre koyu renk idrar boşaltılıyor.
INR = 17.3 bulunuyor.

Bu hastada olay neye bağlı?

Varfarin metabolizması başlıca CYP 2C9 ile olur, Fluoksetin güçlü CYP2D6, orta derecede **CYP 2C9**, 2C19 ve 3A4 inhibisyonu yapar. Fluoksetin varfarin metabolizmasını inhibe eder- kanama

Amitriptilinin metabolizması 2D6, 3A4 ve 2C19'a bağlıdır. Fluoksetin ve aktif metaboliti norfluoksetin CYP2D6 inhibitörü, amitriptilin düzeyini artırır. Buna bağlı antikolinergic etkiler artar, işyememe ve mesanede distansiyon gelişir.

Lityum etkileşimi

Na dengesinin negatif olduğu durumlarda lityum toksisitesi ↑

Hipovolemi

- GIS kayıpları
- Diüretikler
- Tuzdan yoksul diyet
- Terleme
- KKY

Lityum etkileşimi

Tiazidler	Li ⁺ düzeyi ↑ (1 hf içinde)	Kullanmaktan kaçın Lityum düzey izlemi
Furosemid, Bumetanid, Spironolakton	Li ⁺ geri Emilimi ↑, Li ⁺ düzeyi ↑	Düzen izlemi Gerekirse doz ayarı
ADE İ	Li ⁺ geri Emilimi ↑ Li ⁺ düzeyi ↑	İzlem - Gerekirse doz ayarı
NSAİİ	Böbrekte PGE2, PGI2 sentezini ↓ Lityum düzeyi hızlı ve anlamlı artabilir	Düşük doz lityum Düzen izlemi Yerine aspirin, sulindak, parasetamol

Sonuç olarak
birden fazla ilaç reçetelemek Rus ruleti oynamaya
benzer!.

**Ölümcül etkileşime
yol açma olasılığı
olan yeni ilaçların
pazara girmesi
önlenebilir mi?**



Teşekkür ederim