

Bazı İlaç Grupları Arasında Etkileşmeler

Prof. Dr. Gül BAKTİR*

Çok değerli meslektaşlarım hepiniz hoş geldiniz.

Gül Hanım ilaç etkileşmelerinin temelinde yatan mekanizmalardan, enzim indüksiyonundan, enzim inhibisyonundan bahsetti. Gerçekten de klinikte önemli ilaç etkileşmelerine baktığımız zaman şunu görüyoruz: Etkileşmeler daha çok farmakokinetik kaynaklı.

Enzim indüksiyonu yapan ilaçların çok çeşitli terapötik ilaç gruplarına ait olduklarını görüyoruz. Mesela antibiyotik grubundan rifampisin, griseofulvin ve anti epileptik ilaçların çoğu enzim indüksiyonu yapar. Barbitüratlar, hidantoinler — bunun en önemli üyesi difenilhidantoin veya fenitoin— güçlü indüktörlerdir. Karbamazepin, antiromatizmal bir ilaç olan fenilbutazon, antihistaminik bir ilaç olan difenhidramin enzim indüksiyonu yaparlar. Oral antidiabetik ilaçlardan tolbutamid ve karbutamid kas gevşetici bir ilaç olan karisoprodol ve psikoak-

*İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

tif ilaçlardan klorpromazin, imipramin, triflupromazin ve meprobamat da enzim indüktörüdürler.

Enzim İndüksiyonu Yapan İlaçlar

İndüktör	İlaç Grubu
Rifampisin	Antibiyotik
Griseofulvin	"
Barbituratlar	Antiepileptik
Hidantoinler (fenitoin)	"
Karbamazepin	"
Fenilbutazon	Antiromatizmal
Difenhidramin	Antihistaminik
Tolbutamid	Oral antidiyabetik
Karbutamid	"
Karisoprodol	Kas gevşetici
Klorpromazin	Psikoaktif
İmipramin	"
Triflupromazin	"
Meprobamat	"

İndüktör	Diğer İlaç	Etki
Fenobarbital	Kumarin türevi	Antikoagülan etkide azalma
Griseofulvin	"	"
Karbamazepin	Oral kontraseptif	Gebelik tehlikesi
Griseofulvin	"	"
Fenobarbital	"	"
Rifampisin	"	"
Fenobarbital	Griseofulvin	Etkide azalma
Fenobarbital	D vitamini	Raşitizm

Kuşkusuz, ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkmasında enzim indüksiyonu yapma gücü çok önemlidir. Bazen iki enzim indüktörü ilaç bir arada verildiği zaman, enzim indüksiyonu yapma gücü daha fazla olan ilaç diğ erinin metabolizmasını da önemli ölçüde değiştirebilir.

Peki, enzim indüksiyonu sonucunda tedavide nasıl bir istenmeyen etki, ya da toksik etki, ortaya çıkabilir? Mesela, fenobarbital veya griseofulvin gibi güçlü indüktörler kumarin türevi oral antikoagülanlarla birlikte kullanıldıkları zaman, antikoagülan etkide bir azalma görülebilir. Karbamazepin, griseofulvin, fenobarbital, rifampisin gibi indüktörlerle birlikte oral kontraseptifler kullanıldıkları zaman, istenmeyen gebelik tehlikesi ortaya çıkabilir. Kadın oral kontraseptifleri güvenerek alıyorken, hiç beklemediği bir zamanda gebe kalabilir. Bu da hiç istenmeyen bir durumdur. Fenobarbital iki şekilde örnek verilebilir. Bu indüktör griseofulvin ile birlikte alındığı zaman, griseofulvinin etkisinde bir azalma görülür. D vitaminiyle birlikte alındığı zaman ise, raşitizm ortaya çıkabilir.

Enzim inhibisyonu yapan çok çeşitli ilaçlar var. Hangi ilaçlar hangileriyle birlikte kullanıldığı zaman hangi istenmeyen etkileşmeye yol açarlar?

Kloramfenikol ve simetidin enzim inhibisyonu yaparlar. Yine oral antikoagülanlarla birlikte alındıkları zaman oral antikoagülanların serum düzeylerini arttırdıkları için, kanama eğilimi görülebilir.

Enzim İnhibisyonu Yapan İlaçlar

Inhibitör	Etkilediği İlaç	Etki
Kloramfenikol ⇒ Simetidin ⇒	Kumarin türevleri ⇒ Kumarin türevleri ⇒	Kanama eğilimi Kanama eğilimi
Kloramfenikol ⇒ Kumarin türv. ⇒	Tolbutamid ⇒ " ⇒	Hipoglisemi "
Kumarin türv. ⇒	Klorpropamid ⇒	"
Kloramfenikol ⇒	Fenitoin ⇒	Ataksi gibi toksisite belirtileri
Simetidin ⇒ Kumarin türv. ⇒ İzoniazid ⇒ Sultiam ⇒	" ⇒ " ⇒ " ⇒ " ⇒	" " " "
Simetidin ⇒	Diazepam ⇒	Etkinin şiddetlenmesi ve uzaması
" ⇒ " ⇒	Propranolol ⇒ Metoprolol ⇒	" "

Kumarin türevleriyle birlikte kullanılan kloramfenikol ve simetidin gibi inhibitörler kanama eğilimi yapar. Yine kloramfenikol ve kumarin türevi oral antikoagülanlar bir tek madde- nin tesirini değiştirebilir —mesela tolbutamide bağlı hipogliseminin daha şiddetlenmesine sebep olabilir. Yine inhibitörlerden kumarin türevi oral antikoagülanlar klorpropamid ile birlikte verildiklerinde hipogliseminin şiddetlenmesine sebep olabilir. Antiepileptik olarak çok sık kullanılan difenilhidantoin veya fenitoin, kloramfenikol, simetidin, kumarin

türevleri, izoniazid ve sultiam —bazı ülkelerde hala kullanılan bir antiepileptik— fenitoinin düzeylerini enzim indüksiyonu nedeniyle arttırmak suretiyle fenitoine ait toksik tesirlerin daha çabuk, daha şiddetli ortaya çıkmasına yol açabilirler. Bu toksisite belirtilerinden bir tanesi de ataksidir. Simetidın, enzim inhibisyonu yoluyla diazepam, propranolol, metoprolol gibi ilaçların etkilerinin şiddetlenmesine ve uzamasına sebep olabilir.

Plazma Proteinlerine Bağlanma Bölgelerinden Uzaklaşma

Fenilbutazon ⇒	Fenprokumon ⇒	Kanama
Klofibrat ⇒	" ⇒	"
Fenilbutazon ⇒	Tolbutamid ⇒	Hipoglisemi
Salisilatlar ⇒	" ⇒	"
Salisilatlar ⇒	Bilirubin ⇒	Yeni doğanda kernikterus
Sulfonamidler ⇒	" ⇒	"

Yine farmakokinetik kaynaklı önemli bir etkileşim mekanizması da, Gül Hanımın da bahsettiği gibi, bir ilacın başka bir ilacı plazma proteinlerine bağlanma bölgelerinden uzaklaştırması şeklinde olabilir. Fenilbutazon ve klofibrat, fenprokumonun proteine bağlanma bölgelerinden uzaklaştırarak kandaki veya plazmadaki seviyesini artırır ve farmakolojik etkide önemli olan ilacın serbest düzeyi olduğuna göre, serbest düzeyi artan fenprokumonun etkileri de şiddetlenir; dolayısıyla kanama eğilimi artar, kanama görülebilir.

Yine aynı mekanizmayla fenilbutazon ve salisilatlar tolbutamidi plazma proteinlerine bağlanma bölgelerinden uzaklaştırmak suretiyle, hipogliseminin şiddetlenmesine yol açabilirler. Salisilatlar ve sülfonamidler —bu ilginç bir etkileşme— endojen bir madde olan bilirubini proteinlere bağlandığı bölgelerden uzaklaştırarak bilirubin düzeyinin aşırı derecede artmasına sebep olur; yeni doğanda biyotransformasyon ve ıtrah mekanizmaları tam olarak gelişmemiş olduğu için, hiperbilirubinemiye bağlı olarak kernikterus görülebilir.

Antiepileptik İlaçlar Arasındaki Etkileşmeler

<u>Etkileşmeden Sorumlu ilaç</u>	<u>Plazma Düzeyi Artan İlaç</u>
Valproik asid	Fenitoin, Fenobarbital, Lamotrigin, Primidon,
	<u>Plazma Düzeyi Azalan İlaç</u>
Karbamazepin	Fenitoin, Valproik asid, Lamotrigin
Fenitoin	Primidon, Diazepam, Lamotrigin
Fenobarbital	Klonazepam, Lamotrigin
Primidon	Karbamazepin, Lamotrigin
Klonazepam, Diazepam	Fenitoin (bazı kişilerde artar, bazılarında düşer)

Şimdi enzim indüksiyonu ile çok yakından ilgili bir konuya geçmek istiyorum. Antiepileptik ilaçların sebep olduğu etki-

leşmeler. Antiepileptik ilaçlara baktığımızda şunu görüyoruz: Antiepileptik ilaçlar hem kendi aralarında etkileşirler, hem de başka ilaçların etkilerini değiştirebilirler. Bu etkileşmeler daha ziyade indüksiyona, enzim indüksiyonuna bağlıdır.

Birinci gruba, yani antiepileptik ilaçların kendi aralarında etkileşmelere baktığımızda, şunları görüyoruz: Etkileşmeden sorumlu ilaç —valproik asid— fenitoin, fenobarbital, primidon ve yeni bir antiepileptik ilaç olan lamotriginin plazmadaki düzeyini arttırır; dolayısıyla plazmadaki düzeyi artınca, bu ilaçların etkilerinde bir şiddetlenme olur. Bunun yanı sıra, yan etkilerinin ve toksik etkilerinin ortaya çıkma sıklıklarında da bir artış meydana gelir. Karbamazepin fenitoinin, valproik asidin ve lamotriginin plazma düzeyini azaltır. Fenitoin ise, primidonun, diazepamın ve lamotriginin plazma düzeyini azaltır. Fenobarbital, klonazepamın ve lamotriginin; primidon, karbamazepin ve lamotriginin plazma düzeyini azaltır. Klonazepam ile diazepam, fenitoinin plazma düzeyini bazı kişilerde arttırır bazılarında azaltır.

Hepimizin bildiği gibi, antiepileptik ilaçlar genellikle kombine halinde kullanılır. Dolayısıyla bu ilaçları yazan hekimlerin ve eczanelerimizde satan siz değerli meslektaşlarımızın, antiepileptik ilaçlarla ilgili etkileşmeler konusunda biraz bilgi sahibi olması gerekiyor.

Antiepileptik ilaçlar, diğer ilaçların plazma düzeyinlerinde de bir azalma meydana getirebilirler. Çünkü enzim indüksiyonu yaparlar. Burada birkaç örnek vermek istiyorum.

Antiepileptik İlaçların Diğer İlaçların Plazma Düzeylerini Azaltmaları

<u>Etkileşmeden Sorumlu İlaç</u>	<u>Etkilenen İlaç</u>
Fenitoin	Kortikoidler, Deksametazon, Oral kontraseptifler
Fenobarbital	D vitamini, Griseofulvin
Primidon	Fenilbutazon, antipirin
Karbamazepin	Oral antikoagülanlar, Oral kontraseptifler (düşük doz), Doksisiklin
Fenitoin, Fenobarbital	Furosemid

Fenitoin kortikoidlerin, deksametazonun, oral kontraseptiflerin plazma düzeylerinde azalma yapar —özellikle oral kontraseptifler için önemli bir sonuç ortaya çıkar. Epilepsili bir kadın nasıl oral kontraseptif kullanacak? Tabii, istenmeyen bir gebeliğin olmaması için dozun veya ilacın değiştirilmesi lazım.

Fenobarbital, biraz önce de örneğini gördük, D vitamini ve griseofulvinin plazma düzeyini azaltır. Primidon, fenilbutazon ve antipirin; karbamazepin ise oral antikoagülanların ve oral kontraseptiflerin —ama düşük dozda hormon içeren oral kontraseptiflerin— plazmadaki düzeylerini azaltır. Karbamazepin ile oral antikoagülanlar ve oral kontraseptifler arasındaki etkileşme çok önemli; çünkü her iki durumda da tedavide hiç istemediğimiz ciddi sonuçlarla karşılaşabiliyoruz.

Antiepileptikler kendi aralarında da etkileşirler. Diğer ilaçların plazma düzeylerini genellikle azaltmak suretiyle etkileşimlere yol açarlar.

Bir üçüncü nokta da, kuşkusuz, diğer ilaçların antiepileptiklere ne yaptığıdır. Şimdi örneklerini vereceğim gibi, genellikle diğer ilaçlar antiepileptiklerin plazma düzeylerini arttırabilirler. Burada özellikle belirtilmesi gereken fenitoinin plazma düzeyini artıran oral antikoagülanlar, disulfiram, simetidin, izoniazid, kloramfenikol, sulfonamidler, sultiamdır. Bu ilaçlar genellikle —hepsi değil— enzim inhibisyonu yapan ilaçlar. Eritromisin, izoniazid, verapamil, diltiazem, dekstropropoksifen, viloksazin ve simetidin gibi ilaçlar da karbamazepinin plazma seviyelerini arttırırlar. İzoniazid, primidonun düzeyini arttırır. Alkol ise fenitoinin düzeyini azaltır.

Antiepileptik İlacın Plazma Düzeyinde Değişme

Plazma Düzeyi Artan İlaç

Fenitoin

Karbamazepin

Primidon

Fenitoin (düzeyi azalır)

Sorumlu İlaç

Oral antikoagülanlar, Disulfiram, Simetidin, İzoniazid, Kloramfenikol, Sulfonamidler, Sultiam

Eritromisin, İzoniazid, Verapamil, Diltiazem, Dekstropropoksifen, Viloksazin, Simetidin

İzoniazid

Alkol

Bu arada, alkolün önemli bir konumu var. Alkolün akut kullanımı —yani ilacı alırken içtiğimiz bir içki, bir kadeh içki olarak düşünürseniz— enzimleri, mikrozomal enzimleri inhibe eder. Kronik kullanımda ise —yani her gece az miktarda, bizim akşamcı olarak nitelendirdiğimiz şekilde alkol kullanma

sırasında— enzimlerde indüksiyon meydana getirir. Dolayısıyla fenitoin ve diğer ilaçlarla kronik alkol alınması durumunda meydana gelen etkileşmeler, genellikle enzim indüksiyonu tipinde bir mekanizmaya bağlı olarak gelişir — yani alkolle alınan diğer ilaçların etkisinde bir azalma meydana gelir.

Bu bölümde ilaç ve ilaç etkileşmeleri bakımından oldukça geniş bir yer kaplayan kardiovasküler sistem üzerine etkili ilaçları hep birarada incelemeyi planladım. Kalp-damar sistemi üzerine etkili ilaçlar, gerçekten de ilaç etkileşmelerine en çok sebep olan ilaçlardır. Aynı zamanda çeşitli kalp hastalıklarının tedavisinde bu grup ilaçlar ister istemez birarada kullanılıyorlar. Dolayısıyla, hem bir endikasyon için kullanılmaları sırasında kendi aralarında etkileşme var, hem de başka ilaçlarla, yani kalp hastalığı olan birinin başka bir hastalığı nedeniyle aldığı diğer ilaçlarla etkileşim söz konusu.

Kardiyovasküler sistem üzerinde etkili ilaç gruplarına baktığımızda, öncelikle kalp glikozidlerini görüyoruz. Kalp kasının kasılmasını kuvvetlendirici olarak konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan digoksin, digitoksin bu grupta.

Kalp-Damar Sistemi Üzerinde Etkili İlaçlar

- Kalp glikozidleri (Digoksin, Digitoksin)
- Antiaritmik ilaçlar: Kinidin, Amiodarom, verapamil, Beta-blokerler, vb.
- Kalsiyum antagonistleri: Diltiazem, Gallopamil, Verapamil, Isradipin, Nikardipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin vb.

- ACE-Inhibitörleri
- Beta-Blokerler
- Vazodilatörler (Nitritler, Nitratlar)
- Lipid düşürücüler
- Trombosit agregasyonunu önleyen ilaçlar
- Antikoagülanlar
- Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar
- Diüretikler

Antiaritmik ilaçlar çeşitli ilaç gruplarından olabiliyor. Mesela kinidin, amiodaron, verapamil, bazı beta-blokerler antiaritmik olarak kullanılıyor. Hatta fenitoin de antiaritmik olarak kullanılan bir ilaç. Kalp-damar sistemine etki eden ilaçlardan diltiazem, gallopamil, verapamil, isradipin, nifedipin gibi kalsiyum antagonistleri, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri —silazapril, kaptopril, enalapril gibi ilaçlar, beta-blokerler, vazodilatatör ilaçlar —nitritler, nitratlar ve diğer vazodilatörler— lipid düşürücüler (kalp hastası bir kişinin genellikle kullandığı bir ilaç grubu olduğu için bu sınıfa dahil ettim), trombositlerin agregasyonunu önlemek amacıyla kullanılan, hepiniz biliyorsunuz, aspirin, dipridamol gibi ilaçlar ve antikoagülanlar var. Kalp hastalıklarının tedavisinde —gerek angina pectoris, gerek konjestif kalp yetmezliğinde— hipertansiyonun da bir rolü olması nedeniyle, hipertansiyonun düşürülmesi gerekiyor. Yani tek başına hipertansiyon tedavisinde kullanılsa bile, başka bir kalp hastalığı durumunda kullanılan antihipertansif ilaçlar var. Kuşkusuz bir de diüretikler var.

Gördüğünüz gibi, kardiovasküler sisteme etkili ilaçlar oldukça geniş bir grup.

Şimdi ben size bir fikir verebilmek için bir soruyla devam etmek istiyorum: Kalp hastası hangi ilaçları kullanır? Gerçi bu hastadan hastaya ve hastalıktan hastalığa değişir; ama ben çok fazla uzağa gitmedim. Annemin kullandığı ilaçlardan size örnek vermek istedim. Annemde angina pectoris var, koroner yetmezlik var. Yaşı 74. Bu nedenle zamanla kalp kasılma gücünden bir azalma olmuş. Aynı zamanda hipertansiyonu da var. Bütün bu faktörler şöyle bir reçete ortaya çıkarıyor: Digoksin kullanıyor, diltiazem kullanıyor —diltiazem kalsiyum antagonisti bir ilaç. İsosorbiddinitrat alıyor —biliyorsunuz, bu damar genişletici bir ilaç. Trombosit agresyonunu önlemesi amacıyla aspirin kullanıyor —düşük dozda, 150 miligram. Bunun yanında annemde romatizmal şikayetler de var. Bunun için diklofenak, yani Voltaren kullanmak zorunda. Üstelik annem bazen uyuyamıyor; uyuyamadığı için de bir uyku ilacı almak zorunda. Bu uyku ilaçları yeşil reçeteye satıldığı ve alışkanlık yaptığı için, bir antihistamin olan doksilamin (Unisom) kullanıyor.

Bu reçeteye baktığımızda, hastanın birçok ilacı birarada aldığını görüyoruz. Mesela diltiazem ve diklofenak, digoksinin serum düzeyini artırıyor. Diklofenak ve aspirin diltiazemin hipotansif etkisini azaltıyor. İki de nonsteroidal antiromatizmal ilaçlar olduğu için, bunların yan etkileri, sodyum ve su tutulmasına sebep olmaları dolayısıyla, diltiazemin hipotansif etkisini azaltıyorlar. İsosorbiddinitrat ise, diltiazemin hipotansif etkisinde bir artışa neden oluyor. Zira damarları genişletiyor. Dolayısıyla, bu iki etki, belki de kompanse ediliyor. Burada as-

pirine bakıyoruz. Diklofenakın serumdaki düzeyini azaltıyor. Kuşkusuz, bu iyi bir şey değil. İlacın etkisinde azalmaya sebep oluyor. Diğer taraftan aspirin ve diklofenak birarada alındıkları zaman, yan etkileri şiddetlenir ve gastrointestinal kanama ve ülser riskinde bir artış meydana gelir.

Doksilamin ise, bildiğim kadarıyla, klinik bakımdan önemli bir etkileşmeye sebep olmuyor; dolayısıyla, etkileşme bakımından bu ilaçlar arasında en zararsız diyebiliriz. Eminim, her gün bunun gibi yüzlerce reçeteye karşılaşıyorsunuz.

Digoksin oldukça fazla kullanılan bir ilaç. O bakımdan digoksinin meydana getirdiği etkileşmelere göz atmayı herhalde uygun bulursunuz. Digoksin, konjestif kalp yetmezliğinde, genellikle kardiovasküler sisteme etkili diğer ilaçlarla birlikte kullanılıyor. Mesela diüretiklerle, vazodilatatörlerle, antihipertansiflerle, kalsiyum antagonistleriyle, antiaritmik ilaçlarla.

Digoksinin Etkileştiği Kardiovasküler Sistem İlaçları

- Kalsiyum antagonistleri: Diltiazem, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin, Nitrendipin, Nimodipin vb.
- Diüretikler (potasyum kaybı nedeniyle)
- Antiaritmik ilaçlar: Kinidin, Amiodaron, Verapamil, Beta-blokerler, Fenitoin
- Lipid düşürücüler: Kolestiramin, Klostipol
- Reserpin (aritmi)
- Spironolakton, Amilorid (potasyum tutucu diüretiklerde, potasyum tutulmasına bağlı olarak digoksin ve digitoksin etkisinde azalma görülebilir).

Digoksin diüretiklerle kullanıldığı zaman, hepimizin bildiği gibi, bazı diüretiklerin sebep olduğu potasyum kaybı nedeniyle bir etkileşim meydana gelir. Bu bakımdan, eğer mutlaka diüretik kullanılması isteniyorsa, genelde potasyum tutucu diüretik kullanılması gerekir.

Antiaritmik ilaçlarla birlikte kullanıldığında da etkileşimler ortaya çıkabilir. Gül Hanım bahsetti, lipid düşürücülerle absorpsiyon düzeyinde bir etkileşim meydana geliyor; kolestiramin, kolestipol gibi ilaçlarla digoksinin absorpsiyonu azalır. Reserpinle birlikte kullanıldığı zaman, digoksinle ilgili aritmi tehlikesi ortaya çıkar. Spironolakton ve amilorid gibi genellikle tavsiye edilen potasyum tutucu diüretikler kullanıldığında da, potasyum tutulmasına bağlı olarak digoksin ve digitoksin etkisinde azalma görülebilir. Dolayısıyla bu diüretiklerle birlikte kullanıldığı zaman da, mutlaka periyodik aralıklarla potasyum seviyelerinin izlenmesi gerekir.

Digoksin - Digitoksin

- Potasyum kaybına bağlı olarak etkide artış:
 - Diüretikler (Furosemid vb. kıvrım diüretikleri, Tiazidler, Tiazid analogları)
 - Laksatifler
 - Glukokortikoidler
 - İnsülin
 - Amfoterisin B
- Kalsiyuma bağlı olarak etkide artış:
 - Parenteral kalsiyum tuzları

- Digoksin plazma düzeyinde artış (etki ve toksite artış):
Kinidin (dokulara bağlanma bölgelerinden uzaklaştırma, böbreklerden atılımın inhibisyonu)

Verapamil

Nifedipin

- Digitoksin metabolizmasında hızlanma:
Enzim indüktörleri
- Emilimin azalmasına bağlı etkide azalma:
Kolestiramin

Daha yakından baktığımız zaman şunu görüyoruz: Herşeyden önce, digoksin ve digitoksin gibi kalp glikozidleri kalsiyum ile sinerjist, potasyum ile antagonist etki gösterir. Bunu bildikten sonra, hangi durumlarda etkide artış ve azalma olduğunu öngörebilmek çok kolay.

Mesela potasyum kaybına sebep olan ilaçlarla birlikte digoksin veya digitoksin alındığı zaman, etkide bir artış meydana gelir. Diüretikler, özellikle kıvrım diüretikleri dediğimiz furosemid gibi ilaçlar, tiazidler ve tiazid analogları olabilir. Laksatifler, kuşkusuz potasyum kaybına sebep olurlar ve bunlarla birlikte kalp glikozidleri alınmamalıdır. Glukokortikoidler potasyum kaybına yol açarlar; bunlarla birlikte alınmaması gerekir. İnsülin ve amfoterisin B ile birlikte alınmamalı. Eğer alınması gerekiyorsa, başka hiçbir yol yoksa, ne yapmak gerekir? Potasyum kaybını önlemek gerekir. Potasyum kaybının önlenmesi için çeşitli önlemler alınabilir. Mesela gıdalardan alınan potasyum miktarı arttırılabilir. Muz yenebilir. Portakal

suyunda da potasyum var; hergün bir bardak içilebilir. Bu şekilde bazı önlemler alınabilir. Ama bu yetmiyor ise, o zaman ağız yolundan ya da parenteral yoldan potasyum süstitüsüyonu gerekir.

Kalp glikozidleri ile kalsiyum arasında sinerjistik etki olduğunu söylemiştik. Dolayısıyla kalsiyum ile birlikte digoksin alındığı zaman, etkisinde bir artma görülür. Etkide bir artışa ve toksik tesirlere yol açmamak için, parenteral yoldan kalsiyum çözeltilerinin enjeksiyonundan mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir.

Diğer kalp ilaçları digoksinin plazma düzeyini arttırarak etkisini ve toksitesini arttırabilir: Mesela kinidin, verapamil, nifedipin. (Burada her etkileşmenin mekanizması üzerinde durmak istemiyorum. Bazı etki mekanizmaları kesinlikle belirlenmiş değil. Ayrıca bir etkileşme için birden fazla etkileşme mekanizması postüle edilmiş.)

Burada örnek olarak kinidini verelim. Dokulara bağlanma bölgelerinden digoksinin uzaklaştırılması ya da böbreklerden atılımın inhibisyonu söz konusu olabilir. Bunu niçin özellikle belirttim? Digoksin ile böyle bir etkileşme olurken, digitoksinle böyle bir etkileşme görülüyor. Oysa ikisi de kalp glikozidi. İşte burada farmokokinetik mekanizmaların ne kadar önemli olduğu ortaya çıkıyor. Digitoksin daha ziyade karaciğerde biyotransformasyon yoluyla elimine edildiği için, böbreklerden atımda meydana gelen bir etkileşme bu kadar fazla etkilemiyor digitoksini. Fakat digoksin çok fazla miktarda böbrek yoluyla elimine edildiği için, böbreklerden atılım sırasında meydana gelen bir etkileşme haliyle etkiliyor. Bu bakımdan önemli.

Peki enzim indüktörleri, enzim inhibisyonuna yol açan ilaçlar, hangisinin plazma düzeyini değiştirir? Digoksinin. Buna mukabil, biraz önce belirttiğim nedenle, bu ilaçların digoksinine bir etkisi olmayacaktır. Antiepileptikler, rifampisin ve ilk gösterdiğim saydamda enzim indüksiyonu yapan diğer ilaçlar digoksin metabolizmasında hızlanmaya yol açarlar ve bu şekilde bir etkileşim ortaya çıkabilir. Kolestiramin veya kolestipolden bahsetmiştik. Burada absorpsiyon düzeyinde bir etkileşme oluyor.

Absorpsiyon düzeyinde iki önemli etkileşmeden daha bahsetmek istiyorum. Digoksin ve digoksin ile birlikte antasid alınrsa, bu ilaçların absorpsiyonu azalır. Ya da birlikte antikolinerjiklerin alınması mide-bağırsak hareketlerini azalttığı için, emilimde bir değişme meydana gelebilir.

Bu arada, özellikle biyo-yararlılık ve biyo-eşdeğerlilik açısından önemli bir nokta var: Farklı hızda çözülen digoksin tabletlerinde antikolinerjiklerle etkileşme farklı oluyor. Nedeni şu: Mide-bağırsak hareketlerini hızlandıran bir ilaçla, bir antikolinerjikle alındığı zaman, mide-bağırsak kanalında zor çözülen tabletler daha az absorbe ediliyorlar. Mide-bağırsak hareketlerini geciktiren bir ilaçla birlikte alındıklarında, bu sefer yavaş çözülenler daha kolay absorbe edilebiliyorlar. Zira absorpsiyon için vakitleri kalıyor.

Bir başka nokta: Hipertroidi veya hipotroidi durumunda kalp glikozidlerinin kullanılması. Hipertroidizmde kreatinin klirensi, yani böbrek fonksiyonunu belirleyen bir test olan kreatinin klirensi artmış durumda. Hipotroidizmde ise, kreatinin klirensi azalmış durumda. Dolayısıyla, böbrek fonksiyonlarıyla

ilgili olarak hipertiroidli hastalarda kalp glikozidlerinin serum düzeylerinde bir azalma meydana gelir. Hipotiroidili hastalarda ise, kalp glikozidlerinin serum düzeyi artar. Bu da belki ilginizi çeken bir noktadır diye düşündüm.

Fenitoin ile digoksin arasındaki, dijital glikozidler arasındaki etkileşme de çok önemli. Fenitoin dijital glikozidlerinin yaptığı aritmileri artırabilir. Çünkü serum digitoksin düzeylerini azaltabilir. Bunun klinik olarak önemi pek fazla bilinmiyor ama diğer taraftan, dijitale bağlı olarak meydana gelen aritmilerin tedavisinde de fenitoin kullanılıyor. Bu da ilginç bir nokta.

Hipertansiyon tedavisine göz attığımızda şöyle bir durumla karşılaşırız: Hipertansiyonda bu gün geçerli tedavi yöntemlerini biliyorsunuz. Monoterapi yapılabilir; yani tek ilaçla tedavi yapılabilir. O zaman sorun yok. Ama fiili durum böyle olmaz; zira, hipertansiyonlu bir kişide genellikle başka hastalıklar da bulunur. Digoksin, veya kardiovasküler sisteme etkili ilaçların da birlikte alınması gerekebilir. Hipertansiyon tedavisinde ikili kombinasyonlar yapılabilir. Bir diüretikle birlikte kalsiyum antagonisti alınabilir. Ya da bir diüretikle beta-bloker alınabilir. Diüretikle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alınabilir. Diüretikle birlikte alfa-blokerlerden prazosin gibi bir ilaç alınabilir. Ya da hiç diüretik kullanmaya gerek yoktur. Kalsiyum antagonisti ile başka bir ilaç kombine edilebilir; beta-bloker ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü bir ilaç kombine edilebilir.

Üçlü kombinasyonlar da var ve sık kullanılıyorlar. Mesela hipertansiyonlu bir kişiye diüretik, beta-bloker, vazodi-

latör birlikte verilebilir. Ya da diüretikle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç ve kalsiyum antagonisti verilebilir. Diüretikle birlikte klonidin verilebilir; vazodilatör bir ilaç verilebilir. Görüyorsunuz, aynı endikasyonda bile ne kadar fazla ilaç birarada kullanılıyor.

Kalsiyum Antagonistleri

● DİLTIAZEM, GALLOPAMİL, VERAPAMİL

— AV-blok, kardiodepresan etkide artış, hipotansiyon:

Inhalasyon anesteziikleri,
antiaritmikler, beta-blokerler.

— Plazma düzeyinde azalma (etki: ↓):

Rifampisin

— Diğer ilaçların etkisinde artış:

Siklosporin, teofilin, karbamazepin,
kas gevşeticiler, digoksin.

● NİFEDİPİN, NİKARDİPİN, NİSOLDİPİN, NİTRENDİPİN, İSRADİPİN, NİMODİPİN

— Nifedipin plazma düzeyinde artış (hipotansiyon: ↑):

Simetidin, Ranitidin.

— Diğer ilaçların düzeyinde artış veya düşüş:

Digoksin: ↑

Teofilin: ↑ veya ↓

Kinidin: ↓

— Nimodipin (i.v.):

i. v. Beta-bloker: Dekompanse kalp yetmezliği

Aminoglikozidler, sefalosporinler + furosemid:

Nefrotoksisite ↑

Kalsiyum antagonistlerine baktığımız zaman, bunların çok çeşitli ilaçlarla etkileşime girdiğini görürüz. Özellikle kalsiyum antagonistleri antiaritmik başka bir ilaçla birlikte verildiği zaman, diltiazem ve verapamil gibi kalsiyum antagonistleri antiaritmiklerle birlikte alındığı zaman, atrioventriküler blok, kardidepresan etkide bir artış, hipotansiyonda bir şiddetlenme ortaya çıkabilir.

Aynı şey beta-blokerler için de geçerli. Zira, hipertansiyon tedavisinde kalsiyum antagonistleri ile birlikte bazen beta-blokerler de kullanılabilir. Başka bir kalp hastasında bu ilaçlar birarada kullanılabilir. Dolayısıyla etkileşme bakımından önemli bir nokta. Rifampisin ya da diğer enzim indüksiyonu yapan ilaçlar kalsiyum antagonistlerinin etkisinde bir azalma meydana getirebilir.

Buna mukabil, kalsiyum antagonistleri, digoksin, kas gevşeticileri, teofilin, karbamazepin, siklosporin gibi ilaçların etkisini arttırabilirler. Simetidin ve ranitidin, nifedipinin plazmadaki düzeyinde bir artma meydana getirebilir. Simetidin daha ziyade enzim inhibisyonuna yol açan bir ilaçtır. Ranitidinde böyle bir etki olmadığı söylenmekteyse de, belli bir oranda enzim inhibisyonu yapıcı etkisi vardır. Dolayısıyla birlikte kullanıldığı zaman, hipotansiyonda bir artış görülür.

Diğer ilaçların düzeylerinde artma veya azalma durumuna bakarsak: Kalsiyum antagonistleri digoksinin düzeyini artırır, teofilin düzeylerini artırır veya azaltır. Antiaritmik bir ilaç olan kinidinin düzeyini ise azaltır. Nimodipinin intravenöz yolla verilmesi sırasında, eğer bir beta-bloker de intravenöz yoldan verilmek zorunda ise, dekompanse kalp yetmezliği ortaya

çıkabilir. Bu bakımdan dikkat edilmelidir. Kalsiyum antagonistlerinden nimodipin ile sefalosporinler ve furosemid birarada verildiği zaman, nefrotoksisite artabilir.

Beta-blokerler, ismi üzerinde beta-reseptörleri aracılığıyla kalpte oluşan etkiyi antagonize eden ilaçlar ve sonuç olarak, çok kaba şekilde söylemek gerekiyorsa, kalpteki bütün fonksiyonları azaltan ve deprese eden ilaçlar. Aynı şekilde kardio-depresan etkisi olan diğer ilaçlarla —antiaritmikler, kalsiyum antagonistleri, verapamil, diltiazem ve genel anestezi ilaçları— birlikte kullanılmaları halinde, kuşkusuz bu depresör etkide bir artış meydana gelir.

Beta-Blokerlerle Etkileşmeler

- Kardio-depresan etkide artış: Anestezi ilaçları, antiaritmikler, kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)
- Hipoglisemi şiddetlenir ve uzar/hipoglisemi belirtileri maskelenir: İnsülin, Sulfonilüre türevleri.
- Beta-blokerlerin plazma düzeyinde artma (lipofilik, first-pass etkisi yüksek olanlar): Simetidin.
- Aşırı duyarlılık reaksiyonları şiddetlenir: Anafilaktik şok tehlikesi (karşı regülasyon azalması nedeniyle).
- Periferik dolaşım bozuklukları artar: Ergot alkaloidleri.
- Hipotansif etkide artış: Hipotansif ilaçlar, psikoaktifler, vazodilatörler.
- Bradikardide artış: Kalp glukozidleri, rezerpin, metildopa, klonidin gibi santral antihipertansif ilaçlar.

Önemli bir etkileşme şekli de şu: Hipoglisemi, beta-blokerlerin etkisiyle şiddetlenir ve uzar. Ayrıca, beta-blokerler kullanıldığında, hipoglisemiye girişin belirtileri, özellikle sempatik sistemin aktivasyonuna bağlı belirtiler —kalp çarpması, taşikardi, terleme gibi bazı belirtiler— kuşkusuz maskelenir. Dolayısıyla, kişi aslında hipoglisemiye girdiği halde, kendisi bunun farkına varamaz ve önlemi zamanında alamaz. Alınmadığı için de, çok kötü sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu açıdan çok önemli. Simetidin ile birlikte alındığı zaman, simetidinin sebep olduğu enzim inhibisyonu nedeniyle, beta-blokerlerin plazma düzeyinde artış olur. Bu durum bütün beta-blokerler için değil, sadece karaciğerden ilk geçiş etkisi yüksek olanlar için sözkonusu.

Hipogliseminin belirtilerini maskeler demiştik. Aynı yönde bir etkileşim, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddetlenmesinde de sözkonusu. Beta-blokerlerin kullanımı nedeniyle sempatik sistemin karşı regülasyonu azaldığı için, anafilaktik şok tehlikesi bile ortaya çıkabilir. Yani aşırı duyarlılık reaksiyonlarında bir artış meydana gelebilir. Beta-blokerler ergot alkaloidlerle birlikte kullanılıyorsa, periferik dolaşım bozuklukları artabilir.

Beta-blokerlerin diğer hipotansif ilaçlarla, psikoaktif ilaçlarla, vazodilatörlerle birlikte kullanılması sırasında meydana gelen hipotansiyonun artışı da, aditif etkileşmeye veya summasiyona örnek olarak verilebilir.

Bradikardi meydana gelmesi, beta-blokerlerin kalp glikozidleriyle birlikte kullanılması sırasında görülebilir. Rezerpin, metildopa, klonodin gibi santral antihipertansif ilaçlarla birlikte

beta-blokerler kullanıldıkları zaman da bir etkileşme olur. Bradikardide bir artış meydana gelebilir.

Çok kısaca anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerine bakalım. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin önemli bir yan etkisi olan lökopeni meydana gelmesi şu ilaçlarla artar: İmmünsüpresanlar, sitostatikler, allopurinol, kortikosteroidler birlikte alındığında yan etkide artış görülür, etkileşim ortaya çıkar. Antiinflamatuvar ilaçlar, biraz önce söyledim sodyum ve su tutulmasına sebep oldukları için, bu ilaçların hipotansiyon yapıcı etkilerini azaltabilir. Birlikte alınmaları durumunda, alkolün etkisinde bir artış görülür. Lityumla birlikte alınırsa, lityum atılımında bir uzama olur.

ACE - İnhibitörleri

- Kan tablosu değişiklikleri artar (Örn. lökopeni):
İmmünsüpresanlar, sitostatikler,
allopurinol, kortikosteroidler.
- Hipotansif etkide azalma:
Antiinflamatuvar ilaçlar.
- Alkolün etkisi artar
- Lityumun atılımı uzar
- Potasyum tutucu diüretikler:
Potasyum düzeyi artar.

Oral Antikoagülanlar

Kardiovasküler sistem rahatsızlıklarının tedavisinde sık olarak kullanılan bir ilaç grubu da oral antikoagülanlardır.

- Aynı anda diğer ilaçların kullanılması, oral antikoagülanların etkisini arttırabilir veya azaltabilir.
- Her hastada *protrombin zamanı* periyodik olarak tayin edilmelidir (kanamaya eğilim veya tromboz riski)
- Oral antikoagülanların etkisini:

Arttıran ilaçlar

Allopurinol
Androjenler, Anabolizanlar
Kinidin
Kloramfenikol
Simetidin (fenprokumon -)
Klofibrat
Dekstrotiroksin
Dihidroergotoksin
Disulfiram
Feniramidol
Depo sulfonamidler
Nalidiksik asid
Nitroimidiazoller
Sülfipirazon
Tetrasiklinler
Tiamfenikol
Valproik asid
Eritromisin
Tiroid hormonları

Azaltan İlaçlar

Barbituratlar
Barbexaclon
Glukokortikoidler
Karbamazepin
Griseofulvin
Rifampisin

Kolestiramin (emilimi azalır)

Oral antikoagülanlar:

-Fenitoin düzeyini artırır
-Sulfonilüre türevlerinin etkisini artırır

Oral antikoagülan + NSAI

Antikoagülanların etkisi artar ve/veya mide kanaması riski artar

Birinci kural olarak şunu söyleyebiliriz: Oral antikoagülanlar —özellikle kumarin türevleri— birlikte kullanıldıkları

diğer ilaçların etkisinde ya bir artışa ya da bir azalmaya neden olurlar. Onun için, bir etkileşim belirtilmiş olsun ya da olmasın, bu ilaçlar kullanılırken kanama zamanının periyodik olarak mutlaka kontrol edilmesi gerekir. Protrombin süresinin tayin edilmesi gerekir. Bunu yaparsanız, oral antikoagülanların etkisindeki bir artışa bağlı kanama eğiliminden, ya da etkisindeki bir azalmaya bağlı tromboz riskinden kurtulduğunuza kesin emin olabilirsiniz.

Burada, oral antikoagülanların etkisini artıran ilaçlardan kinidin, kloramfenikol (genellikle lipid düşürücü olarak kullanılır); bunun yanında androjenler, anabolizanlar, kloramfenikol, simetidin, dekstrotiroksin, dihidroergotoksin, disulfiram, depo sulfonamidler, nalidiksik asid, nitroimidazoller, sülfipirazon, tetrasiklinler, tiamfenikol, valproik asid... Kısaca çok çeşitli ilaç grubundan çok çeşitli ilaç oral antikoagülanların etkisini artırır.

Etkide azalmaya yol açanlar ise şunlar: Büyük bir bölümü mikrozomal enzim indüksiyonu yapan barbituratlar, barbexacolon, glukokortikoidler, karbamazepin, griseofulvin, rifampisin. Kolestiramin ise, emilimi azalttığı için oral antikoagülanların etkisini azaltıyor.

Peki oral antikoagülanlar diğer ilaçlara ne yapıyor? Oral antikoagülanlar fenitoin düzeyini artırır. Sülfonilüre türevlerinin etkisini artırır. Bu her iki etki de, büyük olasılıkla enzim inhibisyonuna bağlı.

Oral antikoagülanlarla antiromatizmal ilaçların birlikte kullanılması sırasında, antikoagülanın etkisi artar. Aynı zamanda mide kanaması meydana gelme riski de artar.

Oral Antidiabetik İlaçlar

- Sulfonilüre türevleri: Tolbutamid, Karbutamid, Klorpropamid, Glibenklamid, Glipizid, Gliklazid, Glibornurid, Gliquidon, Glymidin vb.
- Biguanidler: Metformin
- Diazoksid
- Sulfonilürelerin hipoglisemik etkisini arttıranlar: Aspirin, Salisilatlar, Kumarin türevi oral antikoagülanlar, Beta-blokerler, Guanetidin, Kloramfenikol, Siklofosfamid, İfosfamid, Fenilbutazon, Sülfipirazon, Sulfonamidler, Pentoksifilin, ACE - İnhibitörleri, Tetrasiklinler, mikonazol.
- Sulfonilürelerin hipoglisemik etkisini azaltanlar: Kortikosteroidler, Salüretikler, β 2 - Sempatomimetikler, biguanidler, Tiroid hormonları ()
- Metforminin (alkol toleransını düşürür) hipoglisemik etkisini azaltanlar: Klorpromazin, Kortikoidler, Nikotik asid türevleri, Salüretikler, Tiroid hormonları ve sempatomimetikler.
- Diazoksid, kumarin türevi oral antikoagülanların etkisini arttırır.

Oral antidiabetik ilaçlara örnekler vermek gerekirse, sulfonilüre türevleri ve biguanidler var. Sulfonilüre türevleri tolbutamid, karbutamid, glipizid, glibornurid, gliquidon gibi ilaçlar. Biguanidlerden ise en çok kullanılan metformin ve diazoksid var. Genellikle sulfonilürelerle etkileşim oluyor. Bu ilaçların hipoglisemi yapıcı etkilerini artıran bazı ilaçlar var — mesela aspirin, salisilatlar, oral antikoagülanlar, beta-blokerler,

kloramfenikol, siklofosamid, fenilbutazon, süflinpirazon, sulfonamidler, pentoksifilin, ACE inhibitörleri ve tetrasiklinler gibi. Hipoglisemik etkiyi azaltan kortikosteroidler, salüretikler, biguanidler oral antidiabetiklerin — fakat sulfonilüre türevi antidiabetiklerin— etkisini azaltıyorlar. Tiroid hormonları etkide ya bir artmaya ya da bir azalmaya sebep oluyor.

Hipoglisemiye Yol Açan İlaçlar ve Kombinasyonları

- I. Tek başına hipoglisemiye yol açanlar: Sulfonilüreler, Fenformin, Alkol, Salisilatlar.
- II. Kombinasyonlar:
 - İnsülin + Sulfonilüreler
 - İnsülin + Alkol
 - Sulfonilüre + Alkol
 - Sulfonilüre + Salisilat
 - Sulfonilüre + Fenformin
- III. Hipoglisemik ilacın etkisini arttıranlar:
 - A. SULFONİLÜRELERİN: Sulfizoksazol vb., Antikoagülanlar (dikumarol, bishidroksikumarin), Fenilbutazon, Kloramfenikol.
 - B. İNSÜLİNİN: Propranolol, Oksitetrasiklin, EDTA, Monoaminoksidaz inhibitörleri.
- IV. Diğer İlaçlar: Haloperidol, Propoksifen, Klorpromazin, Ouabain, Antihistaminikler (antazolin, tripeleennamin).

Biguanidler, alkol toleransını düşürüyor —metformin örneğinde önemli bir nokta. Metforminin etkisini azaltan ilaçlar: Salüretikler, klorpromazin, kortikoidler, nikotinik asid türevleri, tiroid hormonları ve semptomimetikler.

Diazoksid oral antikoagülanlarla birlikte kullanılırsa, antikoagülanın etkisinde bir artış meydana gelir.

Sonuç olarak oral antidiabetiklerle ilgili olarak şunlara dikkat etmek gerekir: Tek başına hipoglisemi yapanlar zaten: Sulfonilüre türevleri, fenformin, metformin gibi zaten kullanılan oral antidiabetikler. Bunun yanında alkol ve salisilatlar da bir miktar hipoglisemi yapar. Dolayısıyla şu kombinasyonlarda hipoglisemide bir artış meydana gelecektir: İnsülin + sulfonilüreler, insülin + alkol, sulfonilüre + alkol, sulfonilüre + salisilat ve sulfonilüre + fenformin.

Hipoglisemik ilacın etkisini artıranlar ise, özellikle dikkat edilmesi gereken sulfizoksazol ve bunun gibi sulfonidler, dikumarol ve bihidroksikumarin gibi antikoagülanlar, fenilbutazon ve kloramfenikol.

Oral antidiabetik değil ama, insülini de burada vermeyi uygun görüyorum. Monoaminoksidad inhibitörleri, propranolol, oksitetrasiklin, EDTA insülinin etkisini artırır.

Haloperidol, propoksifen, klorpromazin ve antihistaminikler (ama tümü değil, antazolin ve tripelennamin) ise, hipoglisemi yapabilen diğer ilaçlar.

Beni dinlediğiniz için çok teşekkür ederim.