

İLAC - İLAC ETKİLEŞİMLERİ

Anne Lee ve Ivan H. Stockley

• Giriş • Epidemiyoloji • Mekanizmalar • Sonuç

I. GİRİŞ

İlaçlararası etkileşimler ilk defa 100 yıldan fazla bir zaman önce farkedilmişti. Bir ilaç etkileşimi, bir hastanın bir ilaca verdiği tepki bir başka ilacın, yiyeceğin, içkinin ya da çevresel kimyasal etkenin varlığına göre değiştiği durumlarda oluşmuş kabul edilir (Stockley 1999). Kombinasyonun net etkisi şunlardan biri olabilir:

Sinerji veya bir veya daha fazla ilaçta katkı maddesi etkisi

- Bir veya daha fazla ilaçta antagonizma etkisi
- Bir veya daha fazla ilacın etkisinde değişiklikler veya kişiye özel sonuçların ortaya çıkması.
- Birçok bilinen ilaç etkileşimi bilinçli olarak tedavi amaçlı kullanılsa da, ilaç etkileşimleri gittikçe sık rastlanan biçimde ters ilaç reaksiyonlarının (TİR) nedenini oluşturmaktadırlar. Buna katkıda bulunan olgular, karmaşık hareket mekanizması ve çoklu etkileri olan çok sayıda yeni tedavi maddelerinin olması ve birden fazla ilaç kullanımının yaygınlaşmasıdır. Piyasaya sürüldükleri anda, bu ilaçların güvenlik profilleri her ne kadar olabildiğince tam olarak tanımlansa da, ters reaksiyon potansiyelleri bariz olmayabilir. Bu, yakın zamanda kalsiyum kanal blokleri mibefadrilin dünya çapında sürümün-

den birkaç ay sonra gelen ciddi ilaç reaksiyon raporları sonucunda, piyasadan çekilmesinde örneklendirilmiş bir gerçektir (Li Wan Po & Zhang 1998). İnsan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) enfeksiyonunun ilaç tedavisindeki son gelişmeler bir başka örnek teşkil eder; şu anki yaklaşım, viral plazma yükünü belirgin biçimde azaltmak için antiviral kombinasyon tedavisinin erken aşamada kullanılmasıdır. Kombinasyon halinde seçilen ilaçların sinerjistikleri veya ek aktiviteleri mevcuttur –bu, ilaç-ilaç etkileşimine olumlu bir örnektir. Ancak, kullanılan bazı ilaçlar –özellikle proteaz inhibitörleri, sitokrom P450 enzimini inhibe ederler ve sonuçta önemli ilaç etkileşimlerine yol açma potansiyelleri yüksektir.

Medikal literatürde binlerce ters ilaç etkileşim raporu mevcuttur. Bunların göreceli olarak sadece küçük bir bölümü klinik açıdan önemlidir. İlaç etkileşimlerinin klinisyen hekim için önemi, öncelikle potansiyel bir etkileşimin hasta için ciddi sonuçları olacak durumlarda, onları önceden bilmek veya tahmin etmektir. Bunlar ortaya çıktığında, klinisyen hekim ters reaksiyonu minimize edecek adımları atmali. Bu, örneğin, kombinasyon riskini engellemek için alternatif tedavilere yönelmek, dozda ayarlamalar yapmak veya hastanın durumunu yakından takip etmek yoluyla gerçekleştirilebilir. Aynı anda

uygulanan iki veya daha fazla ilacın muhtemel sonuçlarını öngörebilmek için, klinisyen hekimin, ilaç etkileşimlerinde olan farmakolojik mekanizmalar, daha fazla risk taşıyan ilaçların hangisi olduğu ve en hassas hasta gruplarının kimler olduğu konularında pratik bilgi sahibi olması şarttır. Klinisyen hekimler, ayrıca, reçete ile verilmeyen ilaçların işe karışma ihtimalleri karşısında da uyanık olmalıdırlar. Hastaların kendi kendilerini, reçetesiz alınabilen ilaçları kullanarak tedavi etmeye çalışma oranlarında artan bir seyir vardır. Bu ilaçlar bitkisel ilaçları, bazı besinleri –özellikle greyfurt suyu- de içerir ki bunların ilaç etkileşimlerine neden olmaları son zamanlarda dikkat çekmiştir (Spence 1997; Fuhr 1998).

Bu ünite bazı temel ilaç-ilaç etkileşimlerini gözden geçirecek, bunlara klinik açıdan önemli olan örnekler verecek ve bu durumların nasıl değerlendirilip, yönetilebileceği konusunda önerilerde bulunacaktır. Odak noktası ters klinik sonuçlara yolaçabilecek ilaç etkileşimleridir –tedavinin avantajına kullanılabilecekler değil. Farmasötik uyumsuzluk ve besin ve alkolle olan ilaç etkileşimleri de kapsam dışında tutulacaktır.

II. EPİDEMİYOLOJİ

İlaç etkileşim insidansları konusunda keins bir tahmin yapmak zordur çünkü yayımlanmış çalışmalar sık olarak tanım için farklı kriterler kullanmışlardır (özellikle klinik olarak anlamlı olan ve olmayan etkileşimler arasında). Erken çalışmalardan bazıları eleştirel olmayan bir biçimde reçete ile verilen ilaçları mümkün ilaç etkileşimleri ile karşılaştırmış ama bunu yaparken klinik açıdan potansiyel anlamlılıklarını gözönüne almamıştır. Boston Ortak İlaç Takip Programı (The Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP 1972) 83 000 ilaç maruz kalımında 3600 raporlanan TİR olduğunu (%4.3) açıkladı. Bunlardan 234 tanesi (%6.5)

ilaç etkileşimlerine atfedilmişti. Hastanede yatan hastalara verilen ilaçların tarandığı çalışmalardan çıkan sonuç %5'inin ilaç etkileşimi potansiyeli olan kombinasyonlar kullandığı idi. Ancak, çoğu potansiyel reaksiyonun hasta için ters yankılanı olmaz. Hastaneye yatmalardaki ilaç-ilaç etkileşiminin epidemiyolojisine bakan dokuz çalışma incelendiğinde, raporlanan insidans 0 ile %2.8 arasında bir aralıkta olmuştur (Jankel ve Fitterman 1993). Ancak, yazarlar tüm çalışmalarda bir yere kadar hatalar olduğunu gözönüne aldılar.

Ters olayların incelendiği Harvard Medikal Pratik Çalışması'nda, akut hastane hastalarında rastlanan olayların %20'si ilaçlarla ilgiliydi. Bunların %8'inin ilaç etkileşiminden kaynaklandığı düşünüldü –bu da ilaç etkileşimlerinin bu hasta grubundaki ters vakaların %2'sinden daha azında sorumluluğu olduğu anlamına gelir (Leape v.d. 1991). Daha yeni bir Avustralya çalışmasından çıkan sonuç hastaneye kaldırılmayla sonuçlanan tüm TİR'lerin %4.4'ünün kaynağının etkileşimler olduğuydu (Stanton v.d. 1994). Toplumdaki ilaç-ilaç etkileşimlerinin sayısını tespit etmeyi deneyen çalışma sayısı azdır. ABD'deki bir çalışmada %4.1 etkileşim insidansı ortaya çıktı (Rupp v.d. 1992). İsveç'te benzer bir çalışmada oran %1.9'du (Linnarson 1993). Ters ilaç etkileşimlerinin toplamdaki oranları muhtemel olarak oldukça düşük de olsalar (<1%), yine de, global çapta riske maruz olan hastaların sayısı, morbidite ve mortalite ihtimalleri gözönüne alınırsa önemli bir problemdirler.

Bazı hastalar etkileşim risklerine açıkları artan biçimde vardır. Birden fazla ilaç kullanımı yaygındır ve hasta ne kadar fazla ilaç kullanıyorsa TİR ihtimali artar. Bir hastane çalışmasına göre 6 ile 10 ilaç kullanan hastalarda %7 olan TİR, 16-20 arası ilaç kullanan hastalarda %40'a çıkmaktadır (Smith v.d. 1969). Bu

üstel artış kısmen ilaç etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. İlaç etkileşimleri özellikle yaşlı veya ciddi hastalıkları olan hastalarda ciddi sonuçlara yolaçabilir. Özellikle risk altında olan hastalar hepatik veya renal hastalıkları olanlar, kronik hastalıklardan dolayı uzun vadeli tedavide olanlar (AIDS, epilepsi, diyabete), yoğun bakımda olanlar, transplant alıcıları, karmaşık ameliyatlar olanlar ve birden fazla reçete yazan doktoru olanlardır (Zarowitz v.d. 1985; Brodie & Freely 1988; Cardeux 1989). Kritik durumdaki olanlar ve yaşlı hastalar sadece daha fazla ilaç kullandıkları için değil, normalde istenmeyen bazı etkileri yokedebilecek homeostatik mekanizmalara sahip olmadıkları içindir. Etkileşimler bazı bireylerde ortaya çıkar; bazılarında çıkmaz. İlaç metabolizmalarını içeren etkileşimlerin etkisi bir hastadan diğerine çok değişebilir. Bu değişkenlik ilaç metabolizmalarının ilk hızlarındaki ve mikrozomal enzim indüksiyondaki bireysel farklılıklardan kaynaklanır. Belli ilaçlar sık sık ilaç etkileşimlerine kanışır ve dikkat gerektirirler (Tablo 15.1); bunların arasında dar tedavi indeksleri olan maddeler, dik doz-tepki eğrileri olanlar ve kendini indükleyen veya satüre olabilen metabolizmalar olanlar sayılabilir.

Tablo 15.1 Yüksek etkileşimi riski taşıyan bazı ilaçlar

<i>Konsantrasyona bağımlı toksisite</i>	<i>Terapötik etkiye bağlı hasta</i>
Digoksin	İmunosupresif ajanlar Örneğin:amikosporin, takrolimus
Lityum	Glukokortikoid
Aminoglicosid	Doğum kontrol hapları
Sitotoksik maddeler	Antiepileptikler
Varfarin	Antiaritmikler
<i>Dik doz tepki eğrisi</i>	
Verapamil	<i>Satüre olabilen hepatik metabolizma</i>
Sulfonilüre	Fenitoin
Levodopa	Teofilin

III. MEKANİZMALAR

İlaç etkileşimlerinde sık görülen mekanizmalar farmakokinetik bazları olanlar ve farmakodinamik bazları olanlar diye ayrılabilir. İlaç etkileşimlerinde çoğunlukla birden fazla mekanizma söz konusudur.

III.a. Farmakokinetik Etkileşimler

Farmakokinetik etkileşimler, bir veya daha fazla farmakokinetik süreç sırasında ilacın hareket alanına ulaşması ve orada eliminasyonundan (yani absorbe edilmesi, dağıtılması, metabolize edilmesi ve dışarı atılması işlemlerinden) oluşur. Bu etkileşimler hareket sahasındaki ilaç konsantrasyonlarında değişikliğe neden olabilirler. Bunun sonucunda da toksisite ya da azalmış etkinlik meydana gelebilir.

III.a.1. Absorpsiyon

Çoğu ilaç gastrointestinal yolların muköz membranları yoluyla emilmek üzere ağızdan verilir. Absorpsiyon birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında ilacın pKA'sı ve lipid çözünürlüğü, formülasyonun özellikleri, pH, gut'taki bakteriyel flora ve kan akışı sayılabilir. İlacın absorpsiyon hızı ve derecesindeki değişiklikleri ayırtetmek önemlidir. Örneğin sadece absorpsiyon hızındaki bir değişiklik, ağızdan alımdan sonra konsantrasyon-zaman eğrisinin şeklini değiştirecektir ama ortalama ya da kararlı durum ilaç konsantrasyonunu değiştirmeyecektir. Ancak bu değişimler ilaçların tek tek verildiği durumlarda ve ilaç etkilerinin konsantrasyonunda bir eşik noktası mevcutsa (örneğin ağrı kesicilerde) önemli olabilir. Bu durumlarda absorpsiyonda bir gecikme, özellikle ilacın eliminasyon hızı yüksekse, başarısız tedaviye yolaçabilir.

Tablo 15.2 Bazı ilaç absorpsiyon etkileşimleri**Gastrointestinal pH'ta değişimler**

Antasitler, histamin H_2 antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri itrakonazol ve ketakonazol absorpsiyonunu düşürür.

Kompleks formülasyon

Antasitler, antibakteriyellerin –azitromisin, kinolon, rifampisin, tetrasiklin absorpsiyonunu düşürür.

Kloestiramin digoksin, tiroksin ve varfarinin absorpsiyonunu düşürür.

Sukralfat fenitoin, kinolon ve tiroksinin absorpsiyonunu düşürür.

Gastrointestinal motilite üzerine etkiler

Metoklopramid ve sisaprid siklosporin, diazepam, lityum, parasetamolün absorpsiyonunu artırır.

Opiyoid analjezikler, parasetamolün absorpsiyon hızını düşürür.

Antikolinergik diazepam, levodopa ve parasetamolün absorpsiyon hızını düşürür.

Gastrointestinal yol üzerine etkiler

Sisplatından oluşan sitotoksik kemoterapi ajanları ve antrasiklinler, fenitoin'in Cisplatından oluşan sitotoksik kemoterapi ve antrasiklinler, fenitoinin absorpsiyonunu düşürür.

Gut florasında değişiklikler

Geniş spektrumlu antibiyotikler (örneğin penisilinler, tetrasiklinler gut florasını harap edebilir. Bu da şunlara yolaçar:

Plazma digoksin seviyelerinde artış, doğum kontrol haplarının, azalan enteroheptik sirkülasyondan dolayı, etkilerinin düşmesi

III.a.1.1 Gastrointestinal pH'ta değişiklikler

Bir ilacın muköz membranda absorpsiyonu ne kadar iyonlaşmamış, yağda çözünen formda mevcut

olduğuna bağlıdır. İyonlaşma durumu ortamının pH'sine, ilacın pKa'sına ve formülasyon faktörlerine bağlıdır. Zayıfça asitli ilaçlar –salisilat gibi düşük pH seviyelerinde daha iyi absorbe edilirler çünkü iyonlaşmamış form daha fazladır. Bu yüzden gastrik pH'sinde, antasit, histamin H_2 -antagonistleri ya da proton pompa inhibitörü kaynaklı bir değişiklik diğer ilaçların absorpsiyonunu etkileme potansiyeline sahiptir. Gastrik pH'te antasit-kaynaklı değişikliklerin klinik önemi kesin olarak bilinmemektedir çünkü midede göreceli olarak çok az ilaç absorpsiyonu olur. Gastrik pH'teki değişiklikler toplam biyoyararlanımdan ziyade absorpsiyon hızını etkilerler (ilaç asite dayanıksız olmak koşulu ile). Teorik olarak, antasitler bu mekanizma yoluyla diğer ilaçların absorpsiyonunu oldukça fazla etkileyebilirler. Ancak pratikte çok az klinik olarak anlamlı örnek mevcuttur. Antasitler, histamin H_2 -antagonistleri ve omeprazole, önemli ölçüde ketakonazol ve itrakonazolun biyoyararlanımı azaltabilir çünkü bu ikisi de optimal absorpsiyon için gastrik asiditeye ihtiyaç duyarlar (Sadowski 1994). Ancak flukonazolun absorpsiyonu gastrik pH değişimlerinden önemli ölçüde değişmez. Antasitlerin gastrointestinal trakt üzerindeki alkali etkisi geçicidir ve etkileşim potansiyeli antasit ve etkileşim potansiyeli olan ilacın alınımına arasına 2-3 saat koyarak minimize edilebilir.

III.a.1.2 Gastrointestinal traktta kompleks formasyon

Belli ilaçlar gastrointestinal traktta diğer ilaçlarla etkileşime geçerek, absorbe edilmeyen şelatlarla ve komplekslere yol açabilir. Örneğin, kinolonun serum seviyeleri, alüminyum ve magnezyum içeren antasitlerin ardarda verilmesi sonucu, dramatik biçimde azaltılabilir (Stockley 1999). Bir çalışmada, alüminyum magnezyum hidroksit antasit, siprofloksasinden 2 saat önce veya 6 saat sonra verildiğinde herhangi bir etki oluşmadığı görülmüştür. Etkileşimin mekanizmasının kinolon moleküllerinin 3-kar-

boksi ile 4-okso fonksiyonel grupları ile ilaçlar arasında arasında şelasyon içerdiğine inanılmaktadır. Bu etkileşim antibiyotik antasitten en erken 6 saat sonra verilirse önlenir. Levodopa, levodopa/karbidopa kombinasyonları ve metildopanin absorpsiyonu, aynı anda demir ihtiva eden tamamlayıcı ajanların verilmesiyle azalır ve sonuç olarak etkinlik düşer (Campbell v.d. 1988; 1990).

Tetrasiklinlerin absorpsiyonu alüminyum ve magnezyum içeren antasitler tarafından önemli oranda azaltılır. Tetrasiklinler, belirli demir tuzlarındaki diğer iyonları şelat edebilirler ve sonuç olarak her iki ilacın da absorpsiyon seviyesi düşer. Bu etkileşim demir tuzlarını, tetrasiklinden ya 3 saat önce ya da 2 saat sonra vererek engellenebilir (Stockley 1999). Etidronat gibi bifosfonatlar, osteoporoz tedavisinde, kalsiyum ihtiva eden tamamlayıcı ajanları ile birlikte reçeteye yazılır. Eğer bunlar aynı anda alırsa, her ikisinin de biyoyararlanımı önemli oranda düşer, tedavinin başarısız olma ihtimali de söz konusudur (Fogelman v.d. 1986). Bunu önlemek için dozajlar arasında yeteri kadar uzun aralar uygulanabilir. Muhtemel bir çözüm, 12 haftalık bir tedavide, etidronatı iki hafta vermek ve kalsiyum ihtiva eden tamamlayıcı ajanları 10 hafta vermektir (Compston 1978).

Bazı ilaçların absorpsiyonu da, aktif kömür veya kaolin gibi abzorbanlar veya kloestramin ya da kolestpol gibi anyonik reçineler ile verilirlerse azalır. Propranolol, digoksin, varfarin, trisiklik antidepresan, siklosporin ve tiroksin absorpsiyonları kolestiramine azalabilir. Akarboz, diyabet mellitusunun tedavisinde kullanılan bir maddedir ve intestinal alfa glukosidazı inhibe eder. Bundan dolayı da nişasta ve sakarozun sindirimi ve absorpsiyonunu geciktirir. Vaka raporları bu ilacın, digoksindeki plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde düşürebildiğine

önermektedir. Akarboz kesildikten sonra digoksin seviyeleri tedavi aralığındaki seviyelere yükselmiştir (Ben-Ami v.d. 1999). Hem akarboz hem de digoksin alan hastalar bunların arasına en az 6 saat koymalıdır.

Çoğu şelasyon ve absorpsiyon etkileşimleri, etkilere geçen ilaçların alımları arasında birkaç saat konularak aşılabilir.

III.a.1.3 Gastrointestinal motilite

Gastrik boşalmayı veya gastrik motiliteyi etkileyen ilaçlar, diğerlerinin de absorpsiyonunu etkileyebilir. İlaçlar mideden ziyade küçük bağırsaktan daha hızlı biçimde absorbe edilirler. Gastrik boşalmanın hızını etkileyen maddeler aynı anda verilen diğer ilaçların absorpsiyonunu değiştirebilirler. Örneğin, levodopa, gastrik mukozla metabolize edilir ve gastrik boşalma geciktirilirse, absorpsiyon için değişime uğramış daha az ilaç mevcut olur (Rivera-Calimlim v.d. 1970). Penisilin gibi bazı ilaçlar gastrik asite maruz kaldıklarında degrade olabilirler.

İlaç absorpsiyon çalışmalarında parasetamol bir model olarak kullanılır çünkü zayıf bir asittir (pKa 9.5), hem gastrik hem de intestinal sıvılarda büyük bir ölçüde iyonlaşmaz ve insanlardaki absorpsiyon hızı doğrudan gastrik boşalmayla ilgilidir. Parasetamol absorpsiyonuna yol açacak kadar olmasa da propantelin gastrik boşalmayı geciktirir ve hızı düşürür (Nimmo v.d. 1973). Benzer şekilde etkilenen diğer ilaçlar arasında diazepam, propranolol, fenilbutazon ve lityum bulunur.

Antikolinergik ilaçlar gastrik boşalmayı geciktirebilir. Bunlar yaygın biçimde hareket bozukluklarını kontrol etmek için kullanılırlar. Ancak aynı zamanda levodopanin biyoyararlanımının %50'ye kadar düşürdükleri ve plazma klorpromazin konsantras-

yonlarını da önemli ölçüde azalttıkları gösterilmiştir (Quinn ve Day). Antikolinerjik etkileri olan ve gastrointestinal motiliteyi etkileyebilen diğer ilaçlar arasında trisiklik antidepressanlar, fenotiazinler ve antihistaminler sayılır.

Diamorfin, petidin ve pentazokin gibi opioidler gastrik boşalmayı güçlü biçimde engellerler ve parasetamolün absorpsiyon hızını çok düşürürler. Ancak kokainin parasetamol absorpsiyonuna anlamlı bir etkisi yoktur (Dpugall v.d. 1983). Morfin ve diamorfinin, miyokardial enfarktüsü olan hastalarda, meksiletan gibi antiaritmik ajanların absorpsiyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (Pottage 1978).

Gastrointestinal prokinetik madde olan metolopramid gastrik boşalmayı artırır ve parasetamolün absorpsiyon hızını artırır. Bu etki migren tedavilerinde avantaj olarak kullanılmaktadır. Sisapridin benzer bir etkisi vardır. Diazepamın maksimum plazma konsantrasyonunu önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (Bateman 1986). Metaklopramid ve sisaprid tarafından absorpsiyonları hızlandırılabilen diğer ilaçlar propranolol, meflokin, lityum ve siklosporindir. Siklosporinin absorpsiyonu sisaprid ile önemli ölçüde artırılabilir ve toksisite oluşmuştur (Finet v.d. 1991). Genelde, bu tür bir etkileşim nadir olarak klinik olarak anlamlıdır (Grieff & Rowbotham 1994).

III.a.1.4 Gastrointestinal traktta toksik etkiler

Bazı ilaçların absorpsiyonu küçük bağırsaktaki hasardan kaynaklanabilir. Bu, büyük ihtimalle sitotoksik tedavi sonrasında olur. Fenitoin ve verapamil absorpsiyonu, metotreksat, karmustin veya vinblastin gibi sitotoksik ilaçları, habis hastalıkların tedavisinde kullanılan hastalarda, %20-35 oranında azalabilir. Bu azalan absorpsiyonun yanısıra tedavi etkisi de kaybolur.

III.a.1.5 Gut florada değişimler

Bakteriyal flora büyük bağırsakta hakimdir; çok daha az sayıda midede ve küçük bağırsakta bulunur. Bu nedenler, küçük bağırsaktan absorbe edilen ilaçlar gut bakteriyal floradaki değişimlerden daha az etkilenme ihtimaline sahiptirler. Belli ölçüye kadar gut flora tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında sulphasalazin ve levodopa vardır. Kişilerin %10 kadarında, digoksin geniş ölçüde gut bakterisi tarafından metabolize edilir. Bu organizmaların, eritromisin, tetrasiklin ve diğer geniş-spektrumlu antibiyotikler gibi antibiyotikler tarafından inhibisyonu, digoksin plazma konsantrasyonunu iki katına çıkarır (Ilet v.d. 1990).

Antibiyotikler de ilaçların eşleniklerinin, intestinal bakteriyal hidrolizi ile safraya ifraz edilmesini engelleyebilirler. Böylece aktif ana ilacın reabsorpsiyonunu düşürebilir. Bu şekilde, antibiyotikler doğum kontrol haplarındaki etinilestradiolün, enteroheptik sirkülasyonunu azaltabilir. Bu da östrojen seviyelerinde sirkülasyon düşüşüne yol açar ve tedavi başarısızlığı olasılığı artaya çıkabilir (Back v.d. 1988). Bu, çok ender rastlanacak bir etkileşimdir. Etinilestradiolün enteroheptik sirkülasyonu çoğu insanda muhtemelen çok az bir önem teşkil eder. Bu da ileostomisi olan kadınlarla ilgili veriler üzerinde bir gözlemdir (Grimmer v.d. 1986).

III.a.2. Dağıtım

Bir ilaç absorbe olduktan sonra harekete geçeceği alana dağıtılır ve bu süreç esnasında başka ilaçlarla etkileşime geçebilir. Pratik açıdan bu etkileşimlerin arkasındaki temel mekanizma protein bağlanma sahalarından displasmandır. Bir ilaç displacement etkileşimi, bir ilacın plazma protein bağlanma boyutunda bir azalma olarak tanımlanır. Bu azalmanın sebebi de aynı bağlanma sahaları için yarışan bir başka ilacın varlığıdır. Bunun sonucu yer değiştiren

ilacın konsantrasyonunda serbest veya sınırlanmamış artış oluşur. Birçok ilaç ve onların metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlıdır. Genel olarak, asidik ilaçlar çoklukla albumine bağlanır, ama bu aynı sahada olmak zorunda değildir. Trisiklik antidepressanlar, lidokain, disopiramid ve propranolol gibi bazik ilaçlar, akut-faz reaktant α -1-asit glikoprotein ve albumine bağlanırlar. Bu yer değişimi birçok ilaç için kolayca *in vitro* gösterilebilir ve geçmişte birçok klinik açıdan anlamlı etkileşimin altında yer alan önemli bir mekanizma olduğu düşünülmüştü. Yakın zamanda protein bağlanma displasman etkileşimleri daha yakından incelemeye tabi tutuldu. Bunlardan çıkan sonuç, birçoğunun klinik açıdan anlamlarının şüpheli olduğuydu (MacKichan 1989; Rolan 1994). Displasman, daha fazla serbest ilacın, glomerular filtrasyon metabolizması için kullanılabilir kıldığı ve yer değiştiren ilaç, normal olarak, plazma kompartmanından dağılabileceği için, ilaç konsantrasyonları çoğu zaman geçicidir. Bu yüzden, çoğunlukla, hastada değişim geçirmiş farmakolojik etkilere yol açmaz.

Fenilbutazonun, 1959 yılından beri, varfarinin pıhtılaşmayı engelleyen etkisini ortaya çıkardığı bilinmektedir. Daha sonra yapılan *in vitro* çalışmaların da doğruladığı gibi, fenilbutazon varfarini protein bağlanma sahasından yerinden ediyordu. Bu şekilde herhangi bir steroid içermeyen anti-enflamatuar NSAID'nin varfarinin pıhtılaşmayı engelleyen etkisini arttıracığı varsayılıyordu. Şimdi biliniyor ki, bu etkileşimin nedeni varfarin metabolizmasındaki bir stereoseçlektif inhibisyonudur (Sellers 1984). Varfarin, iki enantiyomerin rasemik karışımı olarak (R ve S) mevcuttur. Bunlardan S enantiyomeri, pıhtılaşmayı engelleyen bir maddeden beş kat daha fazla tesirlidir. Fenilbutazon, daha tesirli olan S varfarinin metabolizmasını inhibe eder; daha az tesirli olan R varfarinini tetikler ve plazmada oransal olarak daha

fazla S varfarin olmasına ve artan pıhtılaşmayı engelleyici etkilerine yolaçar. Şu anda net olarak biliyoruz ki NSAID'in çoğunluğu varfarin ile veya başka antikoajulanlarla etkileşime girmez. Güncel kanıtlar, çoğu ilaç için, bir displasman etkileşimi olursa, ilacın serbest konsantrasyonu geçici olarak artacaktır, ancak metabolizma ve dağılım serbest konsantrasyonu önceki seviyesine çekecektir. Bunun için gerekli olan zaman yerinden edilen ilacın yanlanma ömrüne bağlıdır. Bu kısa süreli serbest konsantrasyon artışının biyolojik önemi büyük olasılıkla azdır. Ancak, bu tip etkileşimlerin etkileri tedavi amaçlı ilaç izlenmesinde gözönünde bulundurulmalıdır. Örneğin, eğer fenitoin kullanan bir hastaya, bufenitoinin bir kısmını bağlanma sahaslarından gönderen bir ilaç verilirse, toplam (serbest artı bağlı) plazma fenitoin konsantrasyonu, serbest (aktif) konsantrasyon aynı kalsa da, düşecektir.

III.a.3 Metabolizma

Çoğu klinik açıdan önemli etkileşimde, etkilenen ilacın metabolizma hızında değişiklikler söz konusudur. Kullantılan çoğu ilaç yağda çözünüldür ve safra veya idrar yoluyla atılabilmeleri için suda çözünülür ürünlere çevrilmeleri gerekir. Diğer organlar da –böbrekler, akciğer, gut, deri ve plasenta gibi- işin içinde olmalarına rağmen, karaciğer ilaç metabolizmasının ana sahasıdır. İki temel metabolik süreç Faz I ve Faz II etkileşimidir. Faz I reaksiyonlarında oksidasyon, hidroliz veya azalma vardır. Faz II reaksiyonlarında ilacın konjugasyonu (ya da Faz I metabolizmasının bir sonucu), glukuronik asit, sülfat veya glisin gibi maddelerle olur. Faz I metabolizması genel olarak hepatik kanışık fonksiyon oksidaz sistem içerir, bunun içinde en önemlisi sitokrom (CY) P450 en önemlisidir. P450 geniş bir protein süper ailesidir ve bunlar bir gen süper ailesi tarafından kontrol edilirler. Bu enzimlerin birçok farklı izoformları olduğu için, bir isimlendirme sınıflan-

dırması geliştirilmiştir (Slaughter & Edwards 1995; Horsmans 1997).

P450 izoenzimlerinden dört tane alt-aile grubunun insanlarda sık kullanılan CYP1, CYP2, ve CYP3 ilaçlarının metabolizmalarının çoğundan (%90) sorumlu oldukları düşünülmektedir (Tablo 15.3). Bu aileler arasında, altı izoform (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, ve CYP3A4) ilaçların büyük bir kısmının metabolizmasında rol sahibidirler. Bu enzimlerin aktiviteleri genetik ve başka faktörler (örneğin yaş, etnik köken, beslenme, alkol ve sigara tüketimi) ve aynı zamanda patolojik durumlara göre hafifleyebilir. Bu metabolizmayı içeren etkileşimlerin oluşmasının neden kişiden kişiye büyük farklılık gösterdiğini açıklar.

Bu enzimlerin ilaç etkileşimleri için önemi şudur: enzim tetikleyicileri ve inhibitörleri seçici olarak belli bazı izoformları etkileyebilirler ve sonuç olarak belli ilaçların metabolizmalarını etkileyebilirler. Örneğin, omeprazol, 2C alt-ailesi tarafından metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe etmede yüksek potansiyele sahiptir. Ama aynı şeyi 1A (örnek: teofilin), 2D (örnek: propranolol) veya 3A (örnek: siklosporin) tarafından metabolize edilen ilaçlarda yapamaz.

III.a.3.1. Enzim induksiyonu

Enzim induksiyonu çoğu zaman birkaç gün ile hafta arasında oluşur. Bu süre doza, indükleyen ilacın farmakokinetik özelliklerine ve etkilenen enzimin kinetiğine bağlıdır. Etki genelde enzim-indükleyen maddenin kesilmesinden sonra benzer bir süre devam eder. Klinik kullanımdaki en kuvvetli enzim tetikleyicileri, karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin ve rifampisin (Tablo 15.4). Kısa yarılanma ömrü olan enzim indükleyen ilaçlar (örneğin rifaampisin), metabolizmayı, yarılanma ömrü daha uzun olan ilaçlara göre (örneğin:fenitoin) çok daha hızlı tetikleyecektir çünkü kararlı durum konsantrasyonlarına çok daha hızlı ulaşırlar. Enzim induksiyonu genelde kullanılan ilacın farmakolojik etkisinin azalmasına yolaçar. Ancak ilacın etkisinde aktif metabolitlerin sorumlu olduğu durumlarda ilacın etkisinin tersi de olabilir.

Tablo 15.4 Bazı enzim tetikleyicileri

Barbituratlar
Karbamazepin
Etanol (kronik)
Griseofulvin
Fenitoin
Rifabutın
Rifampisin
Tütün

Tablo 15.3 Temel sitokrom P450 izoformlarının bazı ilaç substratları, tetikleyicileri inhibitörleri

P450 izoform	Substrat	Tetikleyici	Inhibitör
CYP1A2	Teofilin, imipramin	Omeprazol, sigara dumanı	Fluvoksamin, furaflin
CYP2A6	Halotan	Fenitoin	Tranilspromin
CYP2C9	Diazepam, diklofenak	Barbiturates, deksametazon	Sufafenazol
CYP2C19	Sitalopram, omeprazol	Rifampisin	Tranilpromin
CYP2D6	Amitroptilin, kodein	Kinodin	
CYP2E1	Enfluran, halotan	Alkol (kronik), isoniazid	Disulfiram
CYP3A4	Amiodaron, terfenadin	Karbamazepin, fenitoin	Eritromisin
CYP4A1	Testesteron	Klofibrat	

Varfarinin metabolizması barbituratlar, fenitoin, karbamazepin ve rifampisin tarafından arttırılır. Bu mekanizma P450 izoformu CYP2C9'un indüksiyonunu içerir (Goldstein & De Morais 1994). Varfarinin stabilize edilmiş olduğu bir hastaya fenitoin verilirse, antikoagülan etkisi birkaç hata içinde azalır ve varfarin dozajının arttırılması, pıhtılaşma parametrelerini aynı seviyede koruyabilmek için, gerekebilir. Enzim indükleyen ilaç kesildiğinde, enzim aktivitesi normale döner. Ancak bu sırada hemoraj riskli, eğer varfarin seviyesi de aynı şekilde düşürülmezse, artabilir. Rifubutin, düşük CD4 sayımı hastalarda, mikobakteryum avium kompleks enfeksiyonlarına karşı profilaksis olarak kullanılan yeni tanıtılmış bir rifamisindir. Rifampisinde olduğu gibi hepatik enzimleri tetikler ve doğum kontrol hapları dahil olmak üzere bazı ilaçların etkinliğini düşürür. Oral yolla alınan antidabetik ilaç olan troglitazonun hem konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki ortalama alanı azalttığı hem de etinloestradiol ve noret-hindronun maksimum plazma konsantrasyonunu %30 azalttığı gösterilmiştir. Aynı sırada troglitazon ve doğum kontrol hapi kullanan kadınlarda, şiddetli kanamaya rastlanmıştır (Loi v.d. 1999). Buradan çıkarılan varsayım troglitazonun CYP3A4 aktivitesini arttırarak, hormonların plazma konsantrasyon seviyelerini arttırdığıdır.

Epilepsi için fenitoin eklendikten sonra simvastatine tepkinin azaldığı not edilmiştir (Murphy & Dominiczak 1999); kolesterol seviyesi 9.4 mmol/l'den 15.99 mmol/l'e çıkmıştır. Fenitoin kesildikten sonra seviye tekrar düşmüştür. Fenitoin CYP3A4 izoformunu tetikler; bu izoform statin metabolizmasında rol oynar. Buna benzer başka etkileşim tipleri 15.5 numaralı tabloda bulunabilir.

III.a.3.2 Enzim inhibisyonu

Birtakım ilaçlar mikrozomal enzimleri inhibit etme potansiyeline sahiptirler (Tablo 15.6). İlaç metabolizmasının inhibisyonu abartılı ve uzatılmış tepkile-re yolaçabilir, bunlarda toksisite riski de artmıştır. Enzim inhibisyonunun başlaması, çoğu zaman enzim indüksiyonuna göre daha hızlıdır. Karaciğerde yeterli miktarda inhibitör konsantrasyonu olduğu an başlar. Bu nedenle yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda, ilacın alınından sonra 24 saat içinde inhibisyon etkileri görülebilir. Uzun yarılanma ömrü olan ilaçlarda bu daha sonrasına kadar görülmez. Bu tip bir etkileşimin klinik açıdan önemi çeşitli faktörlere bağlıdır; (her iki ilacın da) dozajı, etkilenen ilacın farmakokinetik özelliklerinde değişimler (yarılanma ömrü gibi), ve hastalığın durumu gibi hastaya özgü özellikler bunlar arasındadır. Gene bu tip etkileşimler dar bir tedavi aralığı olan, teo-

Tablo 15.5 Enzim indüksiyon kaynaklı bazı etkileşim örnekleri

Etkilenen ilaç	İndükleyen madde	Klinik sonuç
Karbamazepin	Lamotrijin	Toksisteye yol açan, epoksit metabolitte yükselen konsantrasyonlar
Doğum kontrol hapları	Rifampisin Rifabutin Troglitazon	Doğum kontrol yönteminin klinik başarısızlığı Ek doğum kontrol önlemleri alınmalıdır
Siklosporin	Fenitoin Karbamazepin	Transplant reddedilmesine yol açma ihtimali olan siklosporin azalması
Parasetamol	Alkol (kronik)	Aşırı dozda, hepatoksisite daha az dozlarda olabilir
Kortikosteroidler	Fenitoin Rifampisin	Tedavi başarısızlığına yol açma ihtimali olan metabolizma artışı

Tablo 15.6 Etkileşimlerde sık yer alan bazı enzim inhibitörleri

<i>Antibakteriyaller</i> Siprofloksasin Eritromisin Isoniazid Metronidazol	<i>Kardiyovasküler ilaçlar</i> Amiodaron Diltiazem Kinidin Verapamil
<i>Antidepresanlar</i> Fluoksetin Fluvoksamin Nefazodon Paroksetin	<i>Gastrointestinal ilaçlar</i> Simetidin Omeprazol
<i>Antifungal ilaçlar</i> Flukonazol Itrakonazol Ketokonazol Mikonazol	<i>Rheumatolojik ilaçlar</i> Allopurinol Azapropazon Fenilbutazon
<i>Antiviral ilaçlar</i> Indinavir Ritonavir Saquinavir	<i>Diğer</i> Disulfiram Propoksifen Sodyum valproat

filin, siklosporin, oral antiakoagulanlar ve fenitoin gibi, ilaçları daha çok etkileme ihtimaline sahiptir. Metabolizmanın inhibisyonu abartılmış ve uzamış tepkilere yol açar ve toksisite riski de artar. Bir başka muhtemel sonuç da ilacın aktif metabolit seviyelerinde azalmadır.

Bu etkileşimlerin çoğu, ilaç metabolize eden sitokrom P450 enzimlerini içerir. Bir kısım ilacın enzimi sıkıca bağlayarak, aktif olmayan ve diğer maddelerin erişimini engelleyen bir kompleks oluşturma kapasitesi vardır. Buna ek olarak, birden fazla enzim inhibe edilebilir. Örneğin, eritromisin hem teofilin ve varfarini metabolize eden CYP1A2'yi inhibe eder; hem de astemizol, sisaprid, terfenadin ve triazolamın da aralarında bulunduğu birçok ilacı metabolize eden CYP3A4'ü metabolize eder. Bu tip bir etkileşimin klinik açıdan önemi etkilenen ilacın tedavi oranına ve inhibe edici ilaç verilmeden önceki, ilk plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Simetedin ok-

sidatif ilaç mekanizmasını inhibe eder ve fenitoin, nitrazepam, diazepam, varfarin ve teofilinin de aralarında bulunduğu birçok ilacın yarılanma ömrünü uzatır (Shinn 1992). Simetedin, %30-40 oranlarında teofilin klirensini azaltır. Bunun sonucu olarak serum seviyeleri üçte bir civarında artar (Vestal v.d. 1983). Ancak, bazı hastalarda artışlar çok daha fazla olmuştur. Etkileşim, konvülsiyon ve kardiyak aritmi gibi ciddi ters etkilere yol açabilir. Eğer teofilin alan bir hasta H₂-reseptör antagonistine ihtiyaç duyarsa ranitidin veya o sınıfın başka bir üyesi tercih edilmelidir. Eğer simetadin kullanırsa, teofilin dozu %30 ile %50 arasında azaltılmalı ve hasta yakın takip altına alınmalıdır.

Simetadinin metabolize eden enzimlere inhibör etkisi, sigara kullananlarda, sigara kullanmayanlara göre daha belirgindir; aynı şekilde karaciğer fonksiyonları yetersiz olan hastalarda da daha belirgindir. Enzim inhibisyonunun başlaması ve bitmesi hızlıdır ve doz ile ilgilidir. Simetadin molekülü bir imidazol halkasına sahiptir. Bu halkanın enzim inhibitör kapasitesinin belirlenmesinde kritik yapısal bir bileşke olduğuna inanılmaktadır. Diğer enzim inhibitörlerinde de -metronidazol ve azol antifungus gibi imidazol halkası vardır.

Makrolit antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin ve azitromisin dahil olmak üzere) sık sık etkileşimlerde rol alır. Bu en çok karaciğerdeki CYP3A4 enzim sisteminin ve enterositlerin inhibisyonu sonucu olur (Von Rosensteil & Adam 1995). Eritromisin karbamazepin, siklosporin ve teofilini inhibe eder; serum seviyelerini önemli oranda artırır. Ayrıca, toksisite özellikleri saptanmıştır.

Takrolimus kullanan hastalara klaritromisin ya da eritromisin verilmemelidir ve azol antifungallardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Bu maddeler

takrolimusun ve onun nefrotoksitesinin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir.

Bazı enzim inhibitörleri, makrolitler de dahil olmak üzere, elektrokardiyam (ECG) üzerindeki QT aralığını uzatma potansiyeli olan ilaçların birikimine neden olabilir (QT aralığı, ventriküler hareket potansiyeli ve ventriküler repolarizasyon ölçümü) (Thomas 1997). QT aralığının uzaması aritmiye neden olabilir; bunun en karakteristik versiyonu torsades de pointes'tir. Bu genelde kendi kendini sınırlayan bir aritmi olup baş dönmesi veya senkopa yolaçar. Ancak ventriküler fibrilasyon ve ani ölüme de gidebilir (Doig 1997). QT aralığını uzatabilecek temel ilaç grupları 15.7 numaralı tabloda yazılmıştır. Bunun temelini oluşturan mekanizmanın şunları içerdiği düşünülmektedir: repolarize edici potasyum kanallarında özellikle iç redreförlerde ilaç tarafından tetiklenen bir blok oluşması, bunun hareket potansiyelini ve süresini uzatması ve erken ard-depolarization.

1990'da torsades de pointes hem terfenadin, hem de ketokonazol almış olan bir hastada rapor edildi. Terfenadin hemen hemen tamamen karaciğerde aktif bir metabolite dönüşür. Şiddetli karaciğer hastalığı olan veya karaciğerin metabolizmasını inhibe eden ilaçlar kullanan hastalarda, ana ilacın plazma seviyeleri ventriküler repolarizasyonu altüst edecek kadar yükselebilir. Karaciğerde metabolize edilen ve sonra mideye giden enzim inhibitörleri eritrimisin veya ketokonazol metabolize edilmiş terfenadin

birikimine yolaçar. Feksofenadin –terfenadinin aktif metabolitidir- ile yapılan ilaç etkileşimi çalışmaları, ters etkilerin insidans sayısında artış veya ketakonazol veya eritromisin ile birleştirildiklerinde QTc uzaması insidans sayısında artış göstermemiştir (Pratt v.d. 1999). Astemizol ve sisapridin aynı mekanizma vasıtasıyla aritmiye neden olduğu gösterilmiştir. Enzim inhibe eden ilaçlar, terfenadin, astemizol veya sisaprid kullanan hastalarda kontraendikedir.

Siklosporinin metabolizması, diltiazem, verapamil, azol antifungal maddeler, eritromisin ve klaritromisin tarafından inhibe edilir ve sonucunda renal, hepatik, ve CNS toksite potansiyeli doğar. Bu etkileşimler organ transplant alıcılarında masraf azaltıcı bir araç olarak araştırılmışlardır. Burada amaç immunosupresyonu sağlamak için daha düşük dozda siklosporin kullanmaktır.

Mibefradil, piyasaya sürüldükten sonra bir yıl içinde, diğer ilaçlarla ciddi etkileşime girdiğine dair raporlardan dolayı, dünya çapında geri çekilmiş bir kalsiyum antagonistidir. Mibefradil CYP3A4'ün hareketini inhibe eder: bu bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte verildiği zaman. Bu inhibisyon sonucu bu ilaçların konsantrasyonlarının artması beklenir. İlaç etkileşimlerinin etkileri, etiketleme ve açık reçetelerle minimize edilebilir olsa da, ilaç şirketi bu bilginin karmaşıklığının uygulamada çok zor olacağına karar verdi (Li Wan Po & Zhang 1998).

Tablo 15.7 Bazı ilaçlar QT aralığını uzatma potansiyeline sahiptirler

Anti-aritmik ilaçlar	Amiodaron, sotalol, kinidin, dizopiramid
Antihistaminler	Terfenadin, astemizol
Anti-infektif ajanlar	Eritromisin, klorokin, pentamidin
Psikiyatrik ilaçlar	Trisiklik antidepresanlar, klorpromazin, haloperidol, sertindol, lityum, tioridazin, pimozid
Diğerleri	Sisaprid, takrolimus, probukol, terodilin

Proteaz inhibitörleri, HIV enfeksiyonunun yönetimi için kullanılan göreceli olarak yeni bir sınıf anti-retroviral ilaçlardır. İlaç etkileşim riskleri yüksektir çünkü CYP450-mediyahtı oksidatif metabolizmanın kuvvetli inhibitörleridir ve ayrıca HIV enfeksiyonunun optimal yönetimi, direnç oluşumunu geciktirmek için kombinasyon antiviral tedavi kullanımını gerektirir. Birçok hasta, ayrıca, hastalık belirtileri için farklı ilaçlara da ihtiyaç duyacaktır. Birçok potansiyel etkileşim vardır ve hangileri ile en çok ilgilenilmesi gerektiği, hangilerinin daha endişe verici olduğundan emin olmak zor olabilir. Ritonavir, indinavir, neflınavir ve sakuinavirin hepsi CYP3A4 izoenzimini inhibe eder (Barry v.d. 1997). Ritonavir, özellikle, izoenzim CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür; ayrıca CYP2D6 ve CYP2C9/10'u da inhibe eder; yüksek ciddi etkileşim riski ile ilişkilendirilir (Tseng & Foisy 1997; Hsu v.d. Malaty ve Kuper 1999). Sakuinavir, ritonavir veya indinavire göre, CYP3A4'ün çok daha düşük bir inhibitörüdür.

HIV hastaları tarafından kullanılan birçok ilacın proteaz inhibitörleri ile etkileşime potansiyeli yüksektir. Özellikle, non-nükleozit ters transkriptaz inhibitörleri, CYP450 tarafından da metabolize edilirler ve proteaz inhibitörleri ile etkileşime geçtikleri gösterilmiştir. Delavirdin CYP3A4'ün bir inhibitörüdür ama nevirapin ve efavirenz CYP3A4'ün tetikleyicisidir. Proteaz inhibitörleri kendi aralarında da etkileşime geçerler ve bu etkileşimlerin tedavi potansiyelleri araştırılmıştır.

Proteaz inhibitörlerinin dahil olduğu birçok ciddi ters etkileşimler tasvir edilmiştir. Sakuinavir alan bir hastada, midozalam kullanımı uzatılmış sedasyona neden olmuş ve bu flumazenil kullanılarak geri çevrilmek zorunda kalmıştır (Merry v.d. 1997). Ritonavir de içeren kombinasyon antiretroviral tedavi alan bir kadında, gastrik rahatsızlıktan dolayı ergo-

tamin içeren bir ilaç kullandığında, şiddetli bir ergotizm başgöstermiş ve hastanın ayak parmaklarının kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Mideye giren toplam ergotamin dozu günlük olarak tavsiye edilecek maksimum dozun bir hayli altındaydı. Ritonavir muhtemelen ergotaminin metabolizmasını inhibe etmiştir (Liaudet v.d. 1999). Ergot alkaloidler, ritonavir veya başka proteaz inhibitörleri kullanan hastalara verilmemelidir.

Ritonavir ve MDMA (metilendioksetamfetamin, ekstazi) arasında ölümcül bir etkileşim HIV-pozitif bir hastada rapor edilmiştir. Hastanın dediğine göre, daha önce MDMA'yı kötü bir sonuç olmadan birkaç kere almıştır. Ancak, düzenli ilaçlarına ritonavir içeren zidovudin ve lamvudin eklendikten birkaç hafta sonra, eğlence amaçlı MDMA aldıktan sonra saatler içinde kardiyorespiratuvar arrest nedeniyle ölmüştür. Toksikoloji, plazma MDMA konsantrasyonunun, alınan doza göre beklenilecekte on kat daha fazla olduğunu göstermiştir. MDMA metabolizmasının en temel yolu olan CYP2D6'nın ritonavir tarafından inhibisyonunun en muhtemel sebep olduğu düşünülmüştür.

Proteaz inhibitörlerinin, sildenafil (erektil disfonksiyon tedavisinde) ile etkileşime geçme potansiyelleri vardır. Sildenafil sitokrom P450 izoformları, CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilirler ve ayrıca CYP2D6'nın zayıf bir inhibitörüdürler. Olası bir etkileşimde, sildenafilin, baş ağrısı, kızarma ve düşük tansiyonu da içeren ters etkilerinin ihtimali artar (Nandwani & Gourlay 1999). HIV-enfeksiyonundan dolayı ritonavir ve sakuinavirle tedavi görmekte olan 47 yaşındaki bir erkek hastanın, erektil disfonksiyon için sildenafil aldığımda miyokardiyal enfarktüs geçirdiği raporlanmıştır. Çok fazla sigara içen hasta daha sonra ölmüştür. Bu potansiyel etkileşimi açıklığa kavuşturmak için

daha fazla veriye ihtiyaç vardır, ama bu zamana kadar sildenafil, proteaz inhibitörü alan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır. Reçete ile veriliyorsa, düşük bir başlangıç dozu verilmelidir.

Levodapanın etkisi HIV enfeksiyonu için indinavirin takdiminden sonra artmıştır (Caparros-Lefebvre v.d. 1999). Hasta, antiretroviral tedavinin başlangıcından bir ay sonra, en yüksek dozların verildiği aralıklarda şiddetli diskinezi geliştirdi. Antiretroviral tedavinin durdurulmasından 5 gün sonra diskinezi iyiyeye gitmeye başladı.

Belli bazı CYP450 isoenzimlerini inhibe etmenin yanısıra, ritonavir CYP1A2 ve hepatik glukuronidasyonu da tetikler. Ritonavir konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanı ve doğum kontrol hapı kullanan sağlıklı kadın hastalarda östrojen seviyesinin C_{max} değerini (-%32) önemli miktarda azalttı (%41) (Ouellet v.d. 1998). Mekanizma henüz tam olarak açık değildir ancak CYP hidroksilasyon ve/veya hepatik glukuronidasyonun tanıtılmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir). Östrojen seviyesinde benzer bir azalma, nelfinavirin etinilestradiol ile kombinasyon halinde verilmesiyle oluşmuştur. Ritonavir veya nelfinavir kullanan kadınlarda alternatif doğum kontrol yöntemleri gerekmektedir. Indinavir, nefrolitiyazın dozundan kaynaklanan bir risk ile ilişkilendirilmiştir; bu yüzden risk artan plazma konsantrasyonları ile sonuçlanan ilaç etkileşimlerinde artmaktadır.

Rifabutin proteaz inhibitörleri alan hastalarda konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan önemli ölçüde artmaktadır. Rifabutinin yüksek konsantrasyonları uveiti hareketine geçirebilir. Proteaz inhibitörü alan hastalarda alternatif antimikobakteryal tedavi düşünülmelidir.

Proteaz inhibitörleri ile ilgili deneyim göstermektedir ki ilaç etkileşimleri konusunda çok uyanık olunmalıdır. Bu, hem şimdiye kadar belgelenmiş etkileşimler hem de farmakokinetik profillerden tahmin edilebilecek etkileşimlerle konusunda olmalıdır. Birçok potansiyel ilaç etkileşimi tanınsa da, az sayıda çalışma bunların ebatlarını ölçmüş ve yönetimleri konusunda ele almıştır. Amerika'da hastaların kullandığı ilaçları geriye dönük inceleyen çalışmalar proteaz inhibitörlerini kullananlar arasında potansiyel ilaç etkileşiminin yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu etkileşimlerin birçoğu ciddi ya da hayati tehlike arzeden sınıflandırılmasında dahil edilmiştir (Malaty & Kuper 1999). Doktorlar ve eczacılar hastaların eşzamanlı kullandığı bütün ilaçları dikkatli değerlendirmeli ve hastaları bu ilaçlarla (bitkisel ve reçetesiz alınan ilaçlar da dahil olmak üzere) ve kullandıkları yasadışı maddelerle ilgili tüm detayları açıklamaya teşvik etmelidirler.

Yeni onaylanmış olan nonnükleosit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) efavirenz, CYP3A4'ün hem tetikleyicisi hem de inhibitörüdür. Hem efavirenz hem de sakunavir kullanan sağlıklı gönüllülerde, sadece sakunavir alanlara göre %60 oranında sakunavir konsantrasyon azalması gözlemlenmiştir. Ayrıca efavirenz konsantrasyonları da %10 azalmıştır.

III.a.4. Eliminasyon

Eliminasyon veya atılım içeren etkileşimlerin çoğu böbreklerde olur. Böbreklere giren kan tubüllerin glomerüllerine gider. Burada glomerüler membranının gözeneklerinden geçecek kadar ufak olan moleküler tubüllerin lümenlerinde filtrelenir. Daha büyük moleküller kalır. Daha sonra kan böbrek tübüllerinin diğer kısımlarına gider. Buralarda ilaçlar ve metabolitleri giderilir, salgılanır ya da aktif veya pasif transport sistemleri ile tübül filtratta yeniden absorbe edilir. İlaçlar böbrek tübül akışkan pH'ına, aktif transport sistemlere veya böbreğe kan akışına

karşırlarsa etkileşimler oluşur ve diğer ilaçların salgılanmasında değişiklikler meydana gelir.

III.a.4.1 Üriner pH'ta değişiklikler

Gut'taki ilaç aborsiyonunda olduğu gibi, ilaçların pasif aborsiyonu ilacın ne kadarının iyonlaşmamış, yağda çözünür formda mevcut olduğuna bağlıdır. Sadece iyonlaşmamış form yağda çözünürdür ve tekrar tubül hücre membranına yayılabilir. Yani, alkalın pH'ta, zayıf asitli ilaçlar (pKa 3.0-7.5) çoğunlukla iyonlaşmamış yağda çözünür olmayan moleküller halinde mevcuttur ve bunlar tubül hücrelere yayılmadıkları için idrarda kaybolurlar. Bu ilaçların renal klirensi, eğer idrar daha alkaline yapılırsa, artacaktır. Tam tersine, zayıf bazların (pKa 7.5-10) klirensi asit idrarda daha yüksektir. Kuvvetli asit ve bazlar hemen, idrar pH'ının fizyolojik aralığında hemen tamamıyla iyonize olurlar ve klirensleri pH değişikliklerinden etkilenmez.

Bu etkileşim mekanizmasının klinik önemi çok düşüktür çünkü çoğu zayıf asit ve bazlar hepatik metabolizma tarafından etkisiz hale getirilirler, renal atılım tarafından değil. Ayrıca, idrar pH'ında büyük değişikliklere yolaçan ilaçlar klinik olarak nadir kullanılırlar. İdrar alkalinizasyonu ilaç eliminasyonunu arttırmak için bir araç olarak kullanılabilir (Vale 1999). İntravenöz sodyum döngüsü zehirlenmesi, idrar pH'ını 7.5 ile 8.5 arasında tutmak için verilir; prosedür risksiz değildir ve sık biyokimyasal takip gerektirir. İdrarın asidifikasyonu amfetamin eliminasyonunu arttırmak için kullanılır ancak başka yöntemlerin daha etkin olması olasıdır.

III.a.4.2 Aktif renal tubül atılımında değişiklikler

Böbrek tubülünde aynı aktif transport sistemini kullanan ilaçlar atılım için birbirleriyle rekabet ede-

bilirler. Bu yüzden, bir ilaç, diğerinin renal atılımına karşı olabilir ve birikme ve toksisiteye neden olabilir. Bu inhibitör etkisinin başlaması ve durması çoğu zaman hızlıdır ve kompetitif doğasından dolayı, konsantrasyona bağlıdır. Bu tür ilaçlararası kompetisyon tedavi amaçlı kullanılabilir. Örneğin, probenesit, penisilin serum konsantrasyonunu, renal atılımlarını geciktirerek, arttırmak için kullanılabilir (Allen v.d. 1990). Metotreksat toksisitesinde, bazen hayati tehlike eden şekilde, arıtış, aynı anda salisiklatlar ve bazı diğer NSAID'le tedavi edilen hastalarda görülmüştür (Daly v.d. 1986; Johnson 1993). Toksikite oluşumu, yüksek dozda metotreksat ile tedavi gören ya da renal fonksiyonları zarar görmüş hastalarda daha muhtemeldir. Bu etkileşimin mekanizması çok farklı olabilir ama metotreksatın renal tübül dağılımını içermesi muhtemeldir. Eğer salisiklatlar veya NSAID, malignite için metotreksat tedavisi gören hastalarda vazgeçilmezse, metotreksat dozu yarıya indirilmelidir. Romatoid artrit için düşük doz kullanan hastalar aynı anda NSAID kullanabilirler ancak kemik iliği toksisitesi için yakın takip hayatidir (Brouwers ve de Smet 1994).

III.a.4.3 Renal kan akışında değişiklikler

Böbreklerin içinden kan akışı, renal damar genişletici prostaglandinlerin üretimi ile bir parça kontrol edilir. Bu prostaglandinlerin sentezi engellenirse (örneğin indometasin ile), lityumun renal atılımı serum seviyelerinde yükselme ile sonuçlanacak şekilde engellenir. Bu etkileşimde rol oynayan mekanizma tam olarak açık değildir. Zira serum lityum seviyeleri bazı kuvvetli prostaglandin sentetaz inhibitörlerinden (örneğin aspirin) etkilenmemektedir. Eğer lityum kullanmakta olan bir hasta NSAID verilecekse, serum seviyeleri yakından takip edilmelidir.

III. Farmakodinamik etkileşimler

Farmakodinamik etkileşimler genelde, aynı reseptörler veya fizyolojik sistemlere etki eden ilaçların, katkı maddesi, sinerjistik ya da antagonistik etki göstermesiyle oluşur. Bu etkileşimleri sınıflandırmak, farmakokinetik temelleri olanlara göre daha zordur. Oldukça sık görülürler ama her zaman tanınamayabilirler.

III.b.1 Antagonistik veya Karşıt Etkileşimler

Belli bir reseptör tipinde agonist aksiyona sahip bir ilacın, aynı reseptördeki antagonistlerle etkileşime geçmesi beklenir. Örneğin, salbutamol gibi bir seçici β -2 adrenoseptör agonistinin bronkodilatör aksiyonu, β -adrenoseptör antagonisti tarafından antagonize edilecektir. Peptik ülseri olan hastalarda, spironolakton, andosteron reseptöründeki bir etki vasıtasıyla, karbenoksolonun mineralokortikoid etkisini antagonize eder (Stockley).

Reseptör alanlarında oluşan etkileşimlerin birçok örneği vardır, bunların birçoğu tedavinin avantajına kullanılır. Antagonistler bir başka ilacın reseptör alanlarındaki etkisini tersine çevirmek için kullanılabilir; örnekler arasında opioid antagonist nalakson ve benzodiazepin antagonist flumazenil vardır. α -Adrenerjik agonistler –metaraminol ve methoksamin gibi-, fenolamin ve ilgili bileşkelelerin fazla α -adrenergik antagonizminden kaynaklanan priapizmi yönetmek için kullanılabilirler.

III.b.2 Katkı etkisi / Potansiyasyon/ Sinerji

Benzer farmakolojik etkileri olan iki ilaç beraber verilirse, etkileri aditif olabilir. Tam olarak ilaç etkileşimleri olmasa da mekanizma sık sık ters ilaç etkilerine katkıda bulunur. Örneğin, CNS depresan etkileri olan antidepresan, hipnotik, antiepileptik

Tablo 15.8 Bazı ek veya sinerjistik etkileşimler

Etkileşen ilaçlar	Farmakolojik etki
NSAID ve varfarin	Kanama riskinde artış
ACE inhibitörleri ve K-kurtarıcı diüretik	Hiperkalemi riskinde artış
Verapamil ve β -adrenajik antagonistler	Bradikardi ve asistol
Nöromusküler (NM) blokerleri ve aminoglisidler	NM blokajında artış
Alkol ve benzodiazepinler	Sedasyonda artış
Tioridazin ve halofantrin	QT aralığının uzaması riskinde artış
Klozapin ve ko-trimoksazol	Kemik iliği supresyon riskinde artış

ve antihistaminik gibi ilaçlar fazla uykuya yol açabilir. Ancak bu tip kombinasyonlara sık rastlanır. Aritmojenik potansiyeli olan, antiaritmikler, nöroleptikler, trisiklik antidepresanlar ve elektrolit dengesizliği yaratan ilaçlar, ventriküler aritmiyaya yol açabilir ve bunlardan kaçınılmalıdır. Diğer örnekler aşağıdadır:

III.b.3 İlaç Transport Mekanizmalarındaki Değişikliklerden Kaynaklı Etkileşimler

Bir ilaç, diğerinin uptake'ine ve intrasellüler hareket alanlarına taşınmasına müdahale edebilir. Guanetidin ve debrisoekin gibi adrenerjik nöron-bloke eden ilaçların antihipertansif etkiler, trisiklik antidepresanlar tarafından engellenebilir. Ancak bu antihipertansifler zaten artık çok nadir kullanılmaktadırlar. Adrenerjik nöron blokerlerinin farmakolojik hareketi, noradrenalin ve diğer sempatomimetik aminlerin nöronal alımına benzer bir mekanizmaya dayanıyor gibi gözükmektedir. Bu alım 1 olarak bilinir. Amfetaminin tedavi dozları, pseudoefedrin, fenotiyazin ve trisiklik antidepresanlar, adrenerjik nöron blokerlerinin düşük tansiyon etkisini inhibe

edebilirler. Bunu, onların noradrenalin depolama sahalarına ulaşmalarını engelleyerek yaparlar (Crock ve Nyes 1978).

III.b.4 Sıvı ve elektrolit dengelerinde bozulmalardan kaynaklanan etkileşimler

Elektrolit dengesinde değişiklikler ilaçların etkisine de değiştirebilir. Bu özellikle miyokardiyum, nöromusküler iletim ve böbrekler üzerinde çalışan ilaçlarda geçerlidir. Önemli bir etkileşim kardiyak glikozidin etkilerinin potansiyasyonudur; örneğin diüretiklerin digoksin tarafından, veya plazma potasyum konsantrasyonunu azaltan diğer ilaçlar tarafından. Benzer biçimde, diüretik indüklenmiş hipolakemi, sotalol, prokainamid, kinidin ve amiodaron gibi anti-aritmik ilaçlarla ilişkilendirilen ventriküler aritmiya risklerini artırır. Anjiyo tansin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin potasyum tutucu etkisi vardır. Örneğin, potasyum ihtiva eden tamamlayıcı ajanlar veya potasyum tutucu diüretiklerin beraber kullanımı tehlikeli hiperkalemiye yolaçabilir –bu özellikle renal yetmezlik olan hastalarda olur.

Lityum zehirlenmesi, diüretikler –özellikle tiazidler ve metolazon- ve ACE inhibitörleri kullanılarak başlatılabilir. NSAID aynı zamanda lityum toksisitesi de başlatılabilir. Bunun temel nedeni prostaglandin-bağımlı renal atılım mekanizmalarının NSAID inhibisyonudur. NSAID ayrıca renal fonksiyonunu bozabilir ve sodyum ve su alıkoyabilir ve bunlar etkileşime açık durumlar oluşturur. Birçok vaka raporu NSAID'in diüretiklerin antihipertansif ilaçlar üzerindeki antagonistik etkilerini tasvir eder. Triamteren ve indometasin kombinasyonu özellikle tehlikelidir çünkü akut renal yetmezliğe yolaçabilir (Favre v.d. 1982; Johnson v.d. 1993). NSAID, ayrıca diüretiklerin ve ACE inhibitörlerinin kalp yetmezliği sırasındaki olumlu etkilerine de müdahale edebilir

(Feenstra v.d. 1997). Kalp yetmezliği olan ve NSAID de kullanan hastaların, frusemid dozlarındaki artışa rağmen, durumlarının daha kötüye gitmemesinin görülmesi nadir değildir.

III.b.5 Indirekt Farmakodinamik Etkileşimler

Potansiyel klinik önemi olan birçok dolaylı farmakodinamik etkileşim vardır. İnsülin-bağımlı diyabetikte, bir hipoglisemi episodundan normal iyileşme, belli bir yere kadar propranolol tarafından zarar görebilir. Ayrıca, sülfonilürenin hipoglisemik etkileri bazen β -adrenoseptör antagonistleri tarafından azaltılabilir. Seçici olmayan β -blokerleri, glukozun karaciğerden mobilizasyonunu bloke edebilirler ve böylece hipoglisemiden iyileşme zarar görebilir. Bunlar, ayrıca, pankreastaki insülin salımını ayarlayan β -2 reseptörlerini de bloke edebilirler ve böylece sülfonilürenin etkilerini engellerler. Bu etkileşimler çok iyi çalışılmıştır ve kan glukoz kontrolü üzerinde ayırdedilebilecek etkileri nadir gözükmemektedir. Diyabetleri insülin veya oral hipoglisemikler tarafından kontrol edilen hastalar selektif β -blokerleri ile tedavi edilebilirler. Ancak hipoglisemiklerin bilinen uyarıcı işaretlerinin maskelenebileceğini bilmeleri gerekir ve kan glukozu dikkatli takip edilmelidir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) etkili anti-depresanlardır ve intranöral enzim monoamin oksidazı (MAO) inhibe ederler ve böylece adrenerjik sinir ucunda noradrenalin bozulmasını azaltırlar. Bunun sonucu olarak sinir ucunda büyük miktarlarda noradrenalin oluşur ve bunlar nöronal boşaltmaya veya dolaylı hareket eden bir amine tepki olarak sinaptik boşluğa bırakılabilirler. Dolaysız hareket eden aminlerin hareketinin (adrenalin, isoprenalin, nor-adrenalin), MAOI kullanan hastalarda değişmediği ya da az değiştiği görülmüştür. Ancak kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda bazı ters sonuçlar olabilir. Buna karşılık, MAOI ve dolaylı hareket eden

simptomimetik aminlerin (örneğin amfetamin, tyramine, MDMA, fenilpropanolamin, pseudoefedrin) beraber kullanımı ölümcül de olabilecek hipertensif krize yolaçabilir. Bu bileşkelerin bazıları bilindik öksürük ve soğuk algınlığı ilaçlarında mevcuttur. Tiramin normal olarak besinlerde vardır (peynir ve kırmızı şarap gibi) ve aktif olmayan metabolitlere doğru, MAOI tarafından gut duvarında metabolize edilir. Ancak MAOI alan hastalarda, tiramin bozulmadan absorbe edilecektir. Eğer MAOI alan bu hastalar aynı zamanda bu aminlerden de kullanıyorlarsa, adrenerjik sinir uçlarından çok büyük miktarlarda noradrenalin bırakılabilir. Bunun sonucunda sempatik aşırı çalışma oluşur—bu da kendini karakteristik olarak düşük tansiyon, başağrısı, heyecan, ateşli humma ve kardiyak aritmi şeklinde gösterir. Ölümcül intrakranial hemoraj ve kalp krizi ile sonuçlanabilir. Bu etkileşimlerin riskleri, MAOI kullanımının durdurulmasından sonra haftalarca devam eder çünkü yeni MAO enzimler sentezlenmelidir. Geri döndürülemeyen MAOI alan hastalar, dolaylı hareket eden simpatomimetik amin almamalıdır. Bütün hastalar, öksürük ve soğuk algınlığı ilaçlarının, kanundışı madde kullanımının riskleri ile ilgili ciddi biçimde uyarılmalı ve gerekli beslenme kısıtlamaları konularında bilgilendirilmelidirler.

MAOI diğer potansiyel olarak tehlikeli etkileşimlerle de ilişkilendirilirler. Serotonin alımını bloke eden ilaçlarla kombinasyonları öldürücü olma potansiyeline sahiptir. Etkileşimin temelini CNS'teki serotonin seviyelerinde bir artış olduğu düşünülmektedir ve serotonin sendromu diye tasvir edilebilir. Bu az rastlanan bir sendromdur ama serotonerjic ilaçlar kullanan hastalarda artan şekilde tanınmaya başlanmıştır (Sporer 1995; Lane ve Baldwin 1997). İki veya daha fazla serotonini etkileyen ilaç aynı anda verildiği zaman veya bir serotonerjic ilaç durdurulup, diğeri başlatıldığında ortaya çıkabilir. Serotonin

sendromunun semptomları zihin karışıklığı, dezoriantasyon, anormal hareketler, abartılmış refleksler, ateş, terleme, diyera, yüksek ya da düşük tansiyon olarak kendini gösterir. Teşhis, bu semptomlardan üç veya daha fazlası birarada görüldüğünde ve başka neden bulunmadığında konulur. Semptomlar ikinci ilacın başlatılmasından genelde saatler içinde ortaya çıkabilir ama bazen daha da sonra olabilir (Gravlin 1997).

İlaçla tetiklenen serotonin sendromu genel olarak hafiftir ve zarar veren ilaç durdurulduğu zaman kesilir. Ancak, çok şiddetli olduğu durumlar da olur ve ölümlere olmuştur. Çok sayıda ilaç bunlara dahildir: trisiklik antidepresanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin alım inhibitörleri (SSRI), petidin, lityum, ve dekstrometorpan gibi. En şiddetli tipte reaksiyonlar SSRI ve MAOI kombinasyonlarında görülmüştür. Seçici olmayan MAOI—fenelzin gibi—ve seçici MAOI—moklobemid ve selejilin gibi—bunlara dahil olmuştur.

Serotonin sendromunu önlemenin en iyi yolu serotonerjic ilaçları kombinasyon halinde kullanmamaktır. SSRI'dan MAOI'ye geçerken özellikle dikkatli olunmalıdır. SSRI, özellikle fluoxetine, çok uzun yarılanma ömürlerine sahiptirler ve bir ilaştan diğere geçerken yeteri kadar arınma süresi tanınmazsa serotonin sendromu oluşabilir. MAOI'den SSRI'ya geçerken, SSRI'ya başlamadan önce iki hafta beklenmelidir. SSRI'dan MAOI'e geçerken, ürün özelliklerini açıklayan üretici bilgileri takip edilmelidir.

Hekimler bu nadir rastlanan ancak ciddi olma potansiyeli olan problem konusunda dikkatli olmalıdırlar. Serotonin sendromunu depresyonun klinik özelliklerinden, ters etkilerden ve ilaç kesimi etkilerinden ayırtmak güç olabilir.

IV. SONUÇ

Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri nadirdir. Ancak bunlar morbitenin ve bazen ölümün önemli nedenleri olabilirler. Bütün bilinen etkileşimleri hatırlamak imkansızdır ama bazı temel prensipleri akılda tutmak eczacıların ve klinisyen hekimlerin, oluşmalarını minimize etmelerine yardımcı olur. Birçok ciddi etkileşim, ilaç aktivitesinin azalması azalan etkinlik ve artan ilaç aktivitesi ile abartılmış veya nadir etkiler sonucu oluşur. Tedavi aralıkları dar olan ilaçlar (örneğin antikoagülanlar, digoksin, lityum, immunosupresanlar) çoğu zaman karıştırılırlar. En önemli farmakodinamik etkileşimler hepatik sitokrom P450 enzimlerinin tetiklenmesi veya inhibe edilmesine yol açan ilaçlardan kaynaklanır. Bunlar verildiğinde çok dikkatli olunmalıdır. Farmakodinamik etkileşimlerin etkileri, beraber verilen ilaçların farmakolojileri biliniyorsa, çoğu zaman öngörülebilir. Her zaman akılda tutulması gereken etkileşimlere en hassas hasta grupları yaşlılar, kritik derecede hastalar ve organ fonksiyonlarında hasar olanlardır. Birçok durumda, eğer gerekirse, etkileşim potansiyeli olan ilaçlar, gerekli takip ve doz/te-davi değişiklikleri zamanında yapıldığında, beraber verilebilirler. Ancak, potansiyel bir ilaç etkileşimiyle ilişkilendirilen riskler yüksekse, daha güvenli alternatifler varsa, bu ilaçların beraber kullanımından kaçınılmalıdır.

KAYNAKÇA

Allen MB, Fitzpatrick RW, Barratt A, Cole RB (1990) The use of probenecid to increase the serum amoxycillin levels in patients with bronchiectasis. *Resp Med* 84,143-6.

Back DJ, Grimmer SFM, Orme ML'E v.d. (1988) Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive drug in-

teractions with anticonvulsants and antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 25, 527-32.

Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F (1997) Protease inhibitors in patients with HIV disease: clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 32, 194-209.

Bateman DN (1986) The action of cisapride on gastric emptying and the pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 30,205-8.

Ben-Ami H, Krivoy N, Nagachandran P v.d. (1999) An interaction between digoxin and acarbose. *Diabetes Care* 22, 860-1.

Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1972) Adverse drug interactions. *JAMA* 220,1238-9.

Brodie MJ, Feely J (1988) Adverse drug interactions. *Br Med J* 296, 845-9.

Brouwers JRB, de Smet PAG (1994) Pharmacodynamic-pharmacokinetic drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 27, 462-85.

Campbell NRC, Paddock V, Sundaram R (1988) Alteration of methyldopa absorption, metabolism and blood pressure control is caused by ferrous sulphate and ferrous gluconate. *Clin Pharm Ther* 43, 381-6.

Campbell NRC, Rankine D, Goodridge AE v.d. (1990) Sinemet-ferrous sulphate interaction in patients with Parkinson's disease. *Br J Clin Pharmacol* 30, 599-605.

Caparros-Lefebvre D, Lannuzel A, Tiberghien F, Strobel M (1999) Protease inhibitors enhance levodopa effects in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 14, 535.

- Cardieux RJ (1989) Drug interactions in the elderly. *Postgrad Med* 7 86,179-86.
- Compston JE (1978) The therapeutic use of bisphosphonates. *BrMedJ* 309,711-15.
- Crook JE, Nies AS (1978) Drug interactions with antihyper-tensive drugs. *Drugs* 15,72-9.
- Daly H, Boyle J, Roberts C, Scott G (1986) Interaction between methotrexate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1, 557.
- Doig JC (1997) Drug-induced cardiac arrhythmias. Incidence, prevention and management. *Drug Safety* 17 (4), 265-75.
- Dougall JR, Cunningham B, Nimmo WS (1983) Paracetamol absorption from Paramax, Panadol, and Solpadeine. *Br J Clin Pharmacol* 15, 487-9.
- Favre L, Glasson P, Valotton MB (1982) Reversible acute renal failure from combined triamterene and indomethacin. *Ann Int Med* 96, 317-20.
- Feenstra J, Grobbee DE, Mosterd A, Stricker BHCh (1997) Adverse cardiovascular effects of NSAIDs in patients with congestive heart failure. *Drug Safety* 17 (3), 166-80.
- Finet L, Westeel PF, Hary L v.d. (1991) Effects of cisapride on intestinal absorption of cyclosporine in renal transplant patients, *Gastroenterology* 100 (5:2), A209.
- Fogelman, I, Smith L, Mazess R v.d. (1986) Absorption of oral diphosphonate in normal subjects. *Clin Endocrinol* 24, 57-62.
- Fuhr U (1998) Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Safety* 18 (4), 251-72.
- Goldstein JA, de Morais SMF (1994) Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C sub-family. *Pharmacogenetics* 4,285-99.
- Gravlin MA (1997) Serotonin syndrome: What causes it, how to recognise it and ways to avoid it. *Hosp Pharm* 32 (4), 570-5.
- Greiff JMC, Rowbotham D (1994) Pharmacokinetic drug interactions with gastrointestinal motility modifying agents. *Clin Pharmacokinet* 27,447-1.
- Grimmer SFM, Back DJ, Orme MLE v.d. (1986) The bio-availability of ethinyloestradiol and levonorgestrel in patients with an ileostomy. *Contraception* 33, 51-9.
- Horsmans Y (1997) Major cytochrome P450 families: implications in health and liver diseases. *Acta Gastro-Enterolog Belg* LX, 2-10.
- Hsu, A, Granneman GR, Bertz RJ (1998) Ritonavir: clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* 35,275-91.
- Ilett KF, Tee LBG, Reeves PT, Minchin RF (1990) Metabolism of drugs and other xenobiotics in the gut lumen and wall. *Pharmacol Ther* 46, 67-93.
- Jankel CA, Fitterman LK (1993) Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Safety* 9 (1), 55-9.
- Johnson AG, Seidman, P, Day RO (1993) Adverse drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): recognition, management and avoidance. *Drug Safety* 8,99-127.
- Kakuda TN, Struble KA, Piscitelli SC (1998) Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Am J Health Syst Pharm* 55,233-54.

- Lane R, Baldwin D (1997) Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: a review. *J Clin Psy-chopharmacol* 17 (3), 208-21.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N v.d. (1991) The nature of adverse events in hospitalized patients; results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 324, 377-84.
- Li Wan Po A, Zhang WY (1998) What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? *Lancet* 351, 1829-30.
- Liaudet I, Buclin T, Jaccard C, Eckert P (1999) Severe ergotism associated with interaction between ritonavir and ergotamine. *Br Med J* 318,771.
- Linnarsson R (1993) Drug interactions in primary health care. A retrospective database study and its implications for the design of a computerised decision support system. *Scand J Primary Health Care* 11, 181-6.
- Loi CM, Stern R, Koup JR v.d. (1999) Effect of troglitazone on the pharmacokinetics of an oral contraceptive agent. *J Clin Pharmacol* 39, 410-17.
- MacKichan JJ (1989) Protein binding drug displacement interactions: fact or fiction? *Clin Pharmacokinetics* 16, 65-73.
- Malaty LI, Kuper JJ (1999) Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Safety* 20 (2), 147-69.
- Martin JE, Daoud AJ, Schroeder TJ, First MR (1999) The clinical and economic potential of cyclosporin drug interactions. *Pharmacoeconomics* 15 (4), 317-37.
- Merry C, Mulcahy F, Barry M v.d. (1997) Saquinavir interaction with midazolam: pharmacokinetic considerations when prescribing protease inhibitors for patients with HIV disease (letter) *AIDS* 11,268-9.
- Murphy MJ, Dominiczak MH (1999) Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin. *Postgrad Med J* 75, 359-60.
- Nandwani R, Gourlay Y (1999) Possible interaction between sildeanfil and HIV combination therapy. *Lancet* 353, 840.
- Nimmo J, Heading RC, Tothill P, Prescott LF (1973) Pharmacological modification of gastric emptying: effects of pro-panteline and metoclopramide on paracetamol absorption. *BrMed J* 1,587-9.
- Quellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS v.d. (1998) Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinylloestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 46,111-16.
- Pratt CM, Mason J, Russell T v.d. (1999) Cardiovascular safety of fexofenadine. *Am J Cardiol* 83,1451-4.
- Rivera-Calimlim L, Dujovne CA, Morgan JP v.d. (1970) L-DOPA treatment failure: explanation and correction. *Br Med J* 4,93-4.
- Rolan PE (1994) Plasma protein binding interactions—why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 37,125-8.
- Rupp MT, De Young M, Schondelmeyer SW (1992) Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice. *Med Car* 30, 926-40.
- Sellers EM (1984) Drug displacement interactions: a case study of the phenylbutazone-warfarin interaction *In Drug Protein Binding*, Editor Reidenberg M. Praeger Publications, New York, p. 257.

- Shinn AF (1992) Clinical relevance of cimetidine drug interactions. *Drug Safety* 7, 245-67.
- Slaughter RL, Edwards DJ (1995) Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 29,619-24.
- Smith JW, Seidl LG, Cluff LE (1969) Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med* 65, 629.
- Spence JD (1997) Drug interactions with grapefruit juice: whose responsibility is it to warn the public? *Clin Pharmacol Ther* 61 (4), 395-400.
- Sporer KA (1995) The serotonin syndrome. *Drug Safety* 13 (2), 94-104.
- Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH v.d. (1994) Drug-related admissions to an Australian hospital. / *Clin Pharm Ther* 19, 341-7.
- Stockley IH (1999) *Drug Interactions. A Source Book of Adverse Interactions, their Mechanisms, Clinical Importance and Management*, 5th edition. Pharmaceutical Press, London.
- Thomas SHL (1997) Drugs and the QT interval. *Adverse Drug React Bull* 182,691-4.
- Tseng AL, Foisy MM (1997) Management of drug interactions in patients with HIV. *Ann Pharmacother* 31, 1040-58.
- Vale A (1999) Management of poisoning. *Medicine* 27 (4), 17-20.
- Vestal RE, Thummel KE, Musser B, Mercer GD (1983) Cimetidine inhibits theophylline clearance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A study using stable isotope methodology during multiple oral dose administration. *Br J Clin Pharmacol* 15, 411-18.
- Von Rosensteil NA, Adam D (1995) Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 13 (2), 105-22.
- Zarowitz B, Conway W, Popovich J (1985) Adverse interactions of drugs in critical care patients. *Henry Ford Hosp Med* 7 33,48-56.

İLERİ OKUMALAR

- Fugh-Berman A (2000) Herb-drug interactions. *Lancet* 355, 134-8.
- Jankel CA, Fitterman LK (1993) Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Safety* 9 (1), 55-9.
- Malaty LI, Kuper JJ (1999) Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug Safety* 20 (2), 147-69.
- Pai MP, Graci DM, Amsden GW (2000) Macrolide drug interactions: an update. *Ann Pharmacother* 34, 495-513.
- Pirmohamed M, Orme M L'E (1998) Drug interactions of clinical importance. In *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions*, 5th edition, editors Davies DM, Ferner RE, de Gnanville H. Chapman & Hall Medical, London, pp. 888-912.
- Quinn DI, Day RO (1997) Clinically important drug interactions. In *Avery's Drug Treatment*, 4th edition, editors Speight TM, Holford HG. Adis International, Auckland pp. 301-38.
- Rolan PE (1994) Plasma protein binding interactions—why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 37,125-8.

Sporer KA (1995) The serotonin syndrome. *Drug Safety* 13 (2), 94-104.

Stockley IH (1999) *Drug Interactions. A Source Book of Adverse Interactions, their Mechanisms, Clinical Importance and Management*, 5th edition. Pharmaceutical Press, London.

Thomas SHL (1997) Drugs and the *QT interval*. *Adverse Drug React Bull* 182, 691-4.