



## Sık Rastlanan Ciddi **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

---

**Dr. Şule GÖK**

Celal Bayar Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Farmakoloji Abd



**İlaç etkileşimlerini akılda tutmak  
neredeyse imkansız!**

---

- Elektronik medikal kayıtlar
- Sofistike bilgisayar programları


[www.mhc.com/Cytochromes](http://www.mhc.com/Cytochromes)

[www.aafp.org](http://www.aafp.org)

[www.herbmed.org](http://www.herbmed.org)


[www.lifebalm.com](http://www.lifebalm.com)

[www.meds.queensu.ca](http://www.meds.queensu.ca)



## İlaç etkileşimlerini önlemek kolay mı?

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



## Ölümcül etkileşime neden olan ilaçları pazarda bırakmak doğru mu?

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

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

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



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

### İlaç-İlaç Çifti Etkileşim Sınıflandırması

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

## Ciddi ilaç - ilaç etkileşimi gösteren ilaçlar...

### Antihistaminikler

Terfenadin  
Astemizol

QT uzaması

+

CYP3A4  
inhibitörü ilaçlar

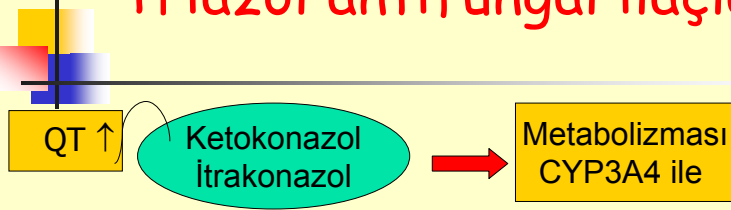
kinidin benzeri etki

torsades de pointes  
Fatal aritmi

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

**Azitromisin ve  
Flukonazol ile  
önemli etkileşim  
olmaz**

## Triazol antifungal ilaçlar



Siklosporin → Siklosporin düzeyi ↑

Flukonazol + Teofilin → Önemli teofilin toksisitesi

Ketokonazol+Teofilin → Teofilin ↑↓, değişmez

## QT'yi uzatan ilaçlar

***Antiarritmik ilaçlar (alanların %1'inden azında)***

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

## QT'yi uzatan ilaçlar

### *Kalp-ilacı dışındaki ilaçlar*

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

## O halde;

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

## Teofilin etkileşimi

- CYP1A2 indüksiyonu yapan ilaçlar metabolizmasını artırır



Teofilinin etkisi azalır  
Teofilin dozu artırılır, ilaçlar kesilince azaltılır

Barbitüratlar, karbamazepin, rifampisin metabolizmasını hızlandırır



Omeprazol  
Sigara

## Teofilin

Metabolizması  
CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4

- CYP3 A4 inhibisyonu yapan ilaçlar



- Teofilin düzeyi ve toksisitesi ↑

Eritromisin+ Teofilin



Fatal toksisite

(düşük dozda 5-7 gün)

- Kinolonlarla konvülzyon riski artar
- Halotan-Aritmi riskinde artış



## Omeprazol

---

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



## Varfarin

---

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

Siprofloksasin  
Klaritromisin, eritromisin  
Metronidazol  
Ko-trimaksazol

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



## Varfarin - NSAİİ Etkileşimi

### Mekanizması

antitrombotik etki  
gastrik mukozal hasar  
antikoagülan kontrolde  
bozulma

### Risk Faktörleri

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

2-4 g/gün aspirin

Kanamama riski ↑

75-100 mg/gün aspirin ile  
Minör kanamalar

## Varfarin + Asetaminofen

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

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

## Antiepileptik- diğ er ilaçlar etkileş imi

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

## Olgu: Trigeminal nevralsisi olan 57 yaş ında bir erkek hasta

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

### Olay neye bağı lı?

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

## Sildenafil (Viagra) etkileşimi



## Sildenafil Etkileşimleri

- Metabolizması: Başlıca CYP3A4 ve CYP2C9

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

## Statin Etkileşimleri

Lovastatin  
Simvastatin  
Atorvastatin  
Serivastatin

Metabolizması

CYP3A4

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

Fluvastatin

CYP2C9

Pravastatin

CYP yolunu  
kullanmaz

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

## Statin etkileşimleri

### Myopati riskini artıran ilaçlar

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

### Lovastatin+Varfarin

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

## Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri



## SSRI İlaç Etkileşimi

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

## Serotonin Sendromu

Fatal ve hızlı gelişir

Mental durum değişiklikleri  
Otonomik disfonksiyon  
Nöromusküler anormallikler

SSRI

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

Komplikasyonları

DİK  
Kardiyak disritmiler  
Rabdomyoliz  
Renal yetmezlik  
Nöbetler  
Koma ve ölüm

## Serotonin Sendromu

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

## SSRI İlaç Etkileşimi

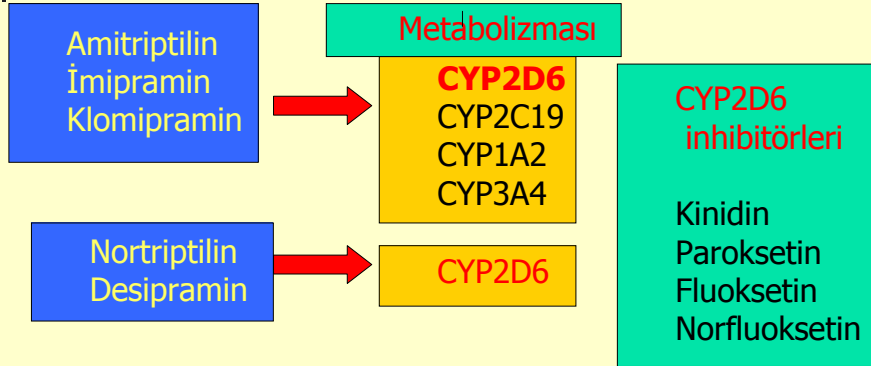
- Fluvoksamin
- Güçlü CYP1A2 inhibitörü- kafein ve teofilini yıkan enzim
- CYP3A4 inhibitörü

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

## SSRI İlaç Etkileşimi

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

## Trisiklik Antidepresan (TAD) etkileşimi



- Fluoksetin + TAD kullanılmaz

## TAD-MAOI etkileşimi

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





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

**varfarin** (kumadin) 5 mg/gün (INR=2.9) almakta iken nöropatik ağrısı için **amitriptilin** (50 mg/gün) eklenmiş. Mayor depresyonu için de **fluoksetin** (20 mg/gün) eklenmiş. Bunu izleyen 10 gün sonra artan baş dönmesi, ağız kuruluğu ve işyememe nedeniyle acil servise götürülüyor. Mesane kateterizasyonu sonucu 2 litre koyu renk idrar boşaltılıyor.  
INR = 17. 3 bulunuyor.



**Bu hastada olay neye bağlı?**

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

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

## Lityum etkileşimi

Na dengesinin negatif olduğu durumlarda lityum toksisitesi ↑

### Hipovolemi

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

## Lityum etkileşimi

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

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

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



**Teşekkür ederim**