

BÖLÜM 8

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Dr. Öğr. Üyesi Nesrin ÇAĞLAYAN DUMAN¹

DOI: <https://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8372997>

¹ Ordu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye,
<https://orcid.org/0000-0002-3215-590X>, nesrincaglayanduman@odu.edu.tr

1. GİRİŞ

İlaçlar, hastanın sağlığının korunmasında, sürdürülmesinde, iyileştirilmesinde ve hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastanın sağlığına olan yararlarına rağmen, ilaç tedavisi ile ilgili problemler de bulunmaktadır. İlaç tedavisi sürecinde oluşabilecek durumlardan biri ilaç - ilaç etkileşimleridir. İlaçlar arasındaki etkileşimleri önlemek veya farkında olmak hasta güvenliği açısından önemlidir (Gonzaga de Andrade Santos et al., 2020).

İlaçlar arasındaki etkileşimler, klinisyenler için önemli bir sorun teşkil etmektedir. Piyasada her geçen gün daha fazla ilacın mevcut olması ve çoklu ilaç tedavilerini öneren kılavuzların sayısının artması ile ilaçların etkileşme potansiyeli artmaktadır. Pek çok teorik ilaç-ilac etkileşmesi, klinik açıdan önemli bir olumsuz sonuçla sonuçlanmadığından klinik olarak anlamlı değildir. Potansiyel ilaç - ilaç eşleşmeleri sayısı, klinik uygulamada neden oldukları advers reaksiyonların sayısından çok daha fazladır (Kennedy et al., 2020).

Dünya Sağlık Örgütü advers ilaç reaksiyonlarının % 60'a varan oranda önlenabilir olduğunu belirtmiştir (Anonim, n.d.). Advers ilaç reaksiyonlarından ilaç etkileşmeleri de sıklıkla çeşitli bilgi kaynakları sayesinde tahmin edilebilir ve önlenabilir reaksiyonlardandır (Lau et al., 2003).

Bu bölümde ilaçlar arasındaki etkileşmeler ile ilgili genel bilgiler ve etkileşmelerin kliniğe yansımada aracı olan sistemler ele alınmıştır.

Klinikte etkileşmeler ile nasıl karşılaştığı ve etkileşmelerin nasıl yönetilebileceğine dair olgu örnekleri verilmiştir.

Ek bilgi: İlaçlar hastalıklar, besinler ve diğer ilaçlar ile etkileşebilirler. Bu bölümde ‘ilaç etkileşmesi’ sözcük öbeği sadece ilaçlar arasındaki etkileşmeleri anlatmak amacıyla kullanılmıştır.

2. İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

2.1. İlaçlar arasındaki etkileşmeler

Bir ilaç başka bir ilacın etkisini değiştiriyorsa bu durum ilaçlar arasında etkileşme olarak tanımlanır (Kayaalp, 2012). Bu tanım Türkiye’deki kılavuzlarda eşzamanlı kullanım olarak yer almıştır (Anonim, 2007). Bu demektirki birden fazla ilaç alan her hasta ilaç etkileşimi açısından risk altındadır. Tablo 1’de örneklendirildiği üzere ilaç etkileşimlerinin olası olumsuz etkileri ilaç etkisini azaltması veya ilacın toksisitesini arttırması gibi bir çok sebepten dolayı olabilir. İlaç etkileşiminin nasıl oluştuğunun ve bunun nasıl yönetileceğinin bilinmesi tedavinin uygunluğu ve istenmeyen sonuçlara yol açmaması açısından önemlidir.

Eşlik eden ilaç (concomitant drug), iki veya daha fazla ilaç birlikte kullanıldığında her ilaca veya temel ilaç tedavisine eklenen ilaç olarak tanımlanmıştır. Etkileşen ilaç (interacting drug) ise farmakolojik ilaç etkileşimlerinde, birlikte uygulandığında diğer ilaçların kinetiğini etkileyen ilaç olarak tanımlanmıştır. Örneğin, metabolizma durumunda, etkileşen ilaç; ilacı metabolize eden enzimleri inhibe edebilir veya indükleyebilir (Maeda et al., 2021a).

İlaç etkileşimlerinin ana nedenlerinden biri olan polifarmasi, çoklu ilaç kullanımı olarak tanımlanır. Bir kişi ne kadar çok ilaç alırsa, ilaç etkileşimi riski o kadar artar. Polifarmaside ilaç etkileşimi açısından tedavi düzenlemesi yapar iken sadece ilaç sayısını azaltmak yerine; uygun olmayan ilaç kullanımını azaltıp uygun polifarmasiyi sağlamak amaçlanmalıdır (Çağlayan Duman, 2022).

Artan yaşla birlikte kullanılan ilaç sayısında da artış olduğu bilinmektedir (López-Centeno et al., 2020). Türkiye’de de yaşla birlikte reçete edilen ilaç kullanan birey sayısının arttığı bilinmektedir. EUROSTAT 2019 verilerine göre; Türkiye’de reçete edilen ilaç kullanan birey sayısının 65-74 yaşda %69.3 ve 75 yaş ve üzerinde %80.7 olarak belirtilmiştir. Raporda belirtilen diğer Avrupa ülkelerinde de oranın yaşla birlikte arttığı gözlenmektedir (Eurostat, 2019). Yaş artışı, kullanılan ilaç sayısını arttırması nedeniyle ilaç etkileşimi açısından önemsenmesi gereken bir unsurdur.

İlaç - ilaç etkileşimleri değerlendirmeleri, ilaç geliştirme sırasında sağlıklı yetişkin gönüllülerde rutin olarak gerçekleştirilmesine rağmen, bir çok zorluk (etik, lojistik ve metodolojik) nedeniyle pediatrik hastalarda nadiren yapılır. Pediatrik yaş grubu için ilaç - ilaç etkileşimi bilinmeyen ajanların etkileşimleri genellikle yetişkin ilaç etkileşimi verileri kullanılarak tahmin edilir. Bununla birlikte, pediatrik hastalardaki ilaç etkileşiminin etkisinin büyüklüğü, ilaca ilişkin durumu veya yanıtı etkileyebilen yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ve ilaca (örn. doz, formülasyon) ve hasta popülasyonuna ilişkin diğer faktörler nedeniyle yetişkinlerden farklı olabilir. Yetişkinlerde tahmin edilen bir ilaç - ilaç etkileşiminin etkisinin

büyükliğünün pediatrik hastalara doğrudan uygulanamayabileceği görüşü vardır (Gonzalez & Sinha, 2021).

2.2. İlaç etkileşimlerinin tarihçesi ve önemi

İlaç etkileşimlerini anlamada büyük ilerleme sitokrom P450 enzim ailesinin keşfi ve bunun ilaçların metabolizmasındaki öneminin anlaşılmasıyla başlamıştır. 1970'li yıllardan önce, ilaç onay sürecinin bir parçası olarak ilaç etkileşimi çalışmaları için özel öneriler yoktur. 1970'lerin sonlarına doğru ilaç kutuları, ilaçların metabolik profillerinin yanı sıra ortak metabolik yollardan dolayı meydana gelebilecek potansiyel ilaç etkileşimlerini de içermeye başlamıştır. Bununla birlikte, ilaç etkileşim çalışmaları, o zamanlar ilaç onay sürecinin ana odak alanı değildir (Sjöqvist & Böttiger, 2010).

Örneğin, 1978'de Leahey ve arkadaşları; digoksin ile kinidini birlikte kullanan hastalarda digoksin seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir (Leahey, 1978). 1981'de Kapetanović ve Kupferberg fenobarbital ve valproik asiti birlikte kullanan epilepsi hastalarında gözlenen artmış fenobarbital düzeylerinden sorumlu mekanizmayı bulmuşlardır (Kapetanović et al., 1981).

Antihistaminiklerden terfenadin ve astemizol, gastrointestinal sistem ilacı sisaprid ve kardiyovasküler sistem ilacı serivastatin ve mibefradil piyasaya çıktıktan sonra ortaya çıkan potansiyel yaşamı tehdit edici advers reaksiyonlara yol açan ciddi etkileşim sorunlarının ortaya çıkması üzerine piyasadan çekilmişlerdir (Zineh, 2017).

Varfarin ve doğrudan etkili oral antikoagülanlar, bu ilaçların farmakokinetiğini veya farmakodinamiğini etkileyen diğer ilaçları birlikte kullanan hastalarda hayatı tehdit edici ilaç etkileşimleri oluşturabilir. Örneğin, varfarin kullanan bir hastada CYP3A4'ü inhibe eden eritromisin gibi makrolid antibiyotiklerin başlatılması veya durdurulması, bu antibiyotiklere başlarken kanama veya bunları durdururken tromboz riski taşımaktadır (Day et al., 2017).

Günümüzde ise hayatı tehdit edici klinik durumlara yol açabilen ilaç etkileşimleri için çeşitli kılavuzlar bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2020 yılında yayınladığı, bir araştırma ilacının ilaç - ilaç etkileşimi potansiyeline dair klinik çalışmaların zamanlaması ve tasarımı; çalışma sonuçlarının yorumlanmasına ve hastalarda ilaç etkileşimlerinin yönetme seçeneklerine ve farmakokinetik etkileşimlerin değerlendirilmesine yönelik hususların bulunduğu kılavuz buna bir örnektir (Anonim, 2020).

2.3. İlaç etkileşimlerinin sıklığı

Olası ciddi ilaç etkileşim sayısının 1995'te % 5.8'den 2010'da % 13.1'e yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 15 yılda; 5 ve üstü ilaç kullanan yetişkinlerin sayısı iki katına, 10 ve üstü ilaç kullanan yetişkinlerin sayısı üç katına ulaşmıştır (Guthrie et al., 2015). Acil servise başvuran hastalarda advers ilaç olaylarının sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada advers ilaç olaylarının içinde ilaç etkileşimi oranı %3,8 olarak bulunmuştur (Raschetti et al., 1999).

Haziran 2019'dan önce yayınlanan makalelerin değerlendirildiği bir derlemede; literatürde bildirilen potansiyel ilaç etkileşimlerinin önemli yaygınlığına rağmen, on hastadan birinden daha azının klinik olarak ortaya çıkan bir ilaç etkileşimine maruz kaldığı gösterilmiştir (Gonzaga de Andrade Santos et al., 2020).

2.4. Türkiye’de ilaç etkileşimi

Türkiye’de Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz’da ilaç etkileşimlerine yer verilmiştir. Klinik olarak önemli etkileşimler ile ilgili olarak eş zamanlı kullanımın kontrendikasyonları, önerilmeyen eşzamanlı kullanım ve doz ayarlaması da dahil olmak üzere önlemler ile ayrıca bu önlemlerin gerekli olabileceği spesifik durumların kısa ürün bilgisinde yer alması gerektiği belirtilmiştir (Anonim, 2007).

Türkiye’de hastane bilgi yönetim sistemlerinde ilaç etkileşme durumlarını bildiren yazılımlar bulunmaktadır. Ayrıca konunun bütün sağlık personeli rehberlik etmesi açısından klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerinin hastane formüllerinde bulundurulması gerekmektedir (Anonim, 2015).

3. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

İlaçlar arasındaki etkileşimler mekanizmalarına göre farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Mekanizmalarına göre ilaç etkileşimlerini Oğuz Kayaalp ve ark. farmakodinamik, farmakokinetik ve farmasötik olarak 3 ana gruba ayırmış iken Snyder ve ark. 4 grupta sınıflandırmışlardır (Kayaalp, 2012; Snyder et al., 2012).

3.1. İlaç etkileşimlerinin mekanizmaya göre sınıflandırılması

3.1.1. Davranışsal ilaç etkileşimleri

Bir ilacın hastanın davranışını başka bir ilaca uyumu değiştirmek için değiştirmesiyle ortaya çıkar. Örneğin, antidepresan alan depresif bir hasta semptomlar düzeldikçe ilaca daha uyumlu hale gelebilir (Snyder et al., 2012).

3.1.2. Farmasötik ilaç etkileşimleri

Bir ilacın formülasyonu uygulanmadan önce başka bir ilaç tarafından değiştirildiğinde ortaya çıkan etkileşimdir (Snyder et al., 2012). Yaygın değildir. Örneğin, fenitoin; dekstroz veya dekstroz içeren solüsyonlar ile karıştırılırsa çökebilir (Vem İlaç, n.d.).

3.1.3. Farmakokinetik ilaç etkileşimleri

En sık karşılaşılan ilaçlar arası etkileşim sınıfıdır. Bir ilaç diğerrinin emilimini, dağılımını, metabolizmasını veya atılımını etkilediğinde ortaya çıkmaktadır. Farmakokinetik etkileşimler bir ilaca maruz kalmanın artması veya azalmasıyla sonuçlanmaktadır (Kennedy et al., 2020). Yani; bir ilaç başka bir ilacın sistemik konsantrasyonunu değiştirdiğinde, etki bölgesinde "ne kadar" ve "ne kadar süreyle" bulunduğunu değiştirdiğinde ortaya çıkmaktadır (Snyder et al., 2012).

İki ilaç birlikte uygulandığında birbirlerinin biyoyararlanımını (emilim veya ilk geçiş metabolizması), klerensini (aktif ilacın metabolizması veya atılımı) ve dağılımını (hücre zarından taşınması) etkilenebilir (Snyder et al.,

2012). Tablo 1’de klinik olarak önemli farmakokinetik ilaç etkileşim mekanizması ve ilaç çifti örnekleri olası advers olayları ile sunulmuştur (Malone et al., 2004).

Yaşlanma, obezite ve gebelikteki fizyolojik değişiklikler olmaktadır. Bu değişikliklerin farmakokinetik ilaç etkileşimleri üzerinde farklı etkileri olduğu gösterilmiştir. Yaşlı bireylerde farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin etkisinin büyüklüğünün değişmediği; obez ve gebe bireylerde ise değiştiği gösterilmiştir (Bettonte et al., 2022).

Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlar ile diğer ilaçlar arasında farmakokinetik etkileşmelerin olması aritmi gibi ciddi advers ilaç reaksiyonlarına yol açabileceği için dikkat edilmesi ve takip edilmesi gereken bir durumdur (Mar et al., 2022).

Tablo 1: Farmakokinetik ilaç etkileşim mekanizmaları

Farmakokinetik Mekanizma	İlaç Kombinasyonu	Olası Advers Olay
Absorbsiyon	Kalsiyum karbonat - Levotiroksin	Levotiroksinin absorpsiyonunun azalması sonucu konsantrasyonunun azalması
Dağılım	Aspirin - Flurbiprofen	Aspirinin flurbiprofenin plazma proteinlerine bağlanmasını engellemesi
Metabolizma	Karbamazepin - Diazepam	Güçlü CYP3A4 indükleyicisi karbamazepinin diazepamın serum konsantrasyonunu azaltması
Atılım	Aspirin - Metotreksat	Renal tübül sekresyon için aspirin ve metotreksatın yarışması sonucu metotreksat konsantrasyonunun yükselmesi

3.1.4. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Etkileşen ilaçların sinerjistik etkileri olduğunda veya antagonistik etkiler olduğunda ortaya çıkar. İki ilaç birlikte uygulandığında biri diğerinin etki mekanizmasını (moleküler sinyal (örn. reseptör) veya etki durumunu (fizyolojik etki) değiştirebilir (Snyder et al., 2012).

Örneğin; beta blokör metoprolol hipoglisemik etki yapan bir ilaç olup, insülinin kan şekerini düşürücü etkisini artırabilir. Yani hipoglisemi belirginleşebilir.

4. İLAÇ ETKİLEŞMESİ SİSTEMLERİ

Bilgi kaynaklarındaki önemli etkileşimleri açıklamak için farklı sistemler vardır. Her modern elektronik tıbbi kayıt ve eczane yazılımı sisteminin bir parçası olan ilaç etkileşimi uyarıları ilaç tedavisinin güvenliğini artırma girişimi olarak görülmektedir (Wang et al., 2021). Klinik karar desteği niteliğindeki bu sistemlerin hastane bilgi sistemleriyle birlikte kullanılması önlenabilir advers ilaç olaylarının oluşumunu azaltmaktadır (Leung et al., 2012; Nuckols et al., 2014).

4.1. İlaç etkileşim sistemleri ve kategorizasyonu

Piyasada mevcut ilaçların birlikte kullanılması planlandığında (örn. reçete yazım aşamasında, hastanede yatan hastalarda eczaneden ilaç istemi yapılırken) veya kullanıldıklarında (örn. birden çok hastalık nedeniyle farklı uzmanlık dallarında eşzamanlı reçete edilen ilaçların etkileşmesi sonucu advers etki düşünüldüğünde) ilaç etkileşmesi sistemleri kullanılmaktadır.

2015 yılında yayınlanan çalışmada, yayınlarda kullanılma sıklığına göre sırasıyla Drug-Reax Micromedex®, Drug Interactions Facts®, Lexi-Interact®, Pharmavista®, EpocratesRx®, MediQ® ve Drug interaction checker® (www.drugs.com) yazılım sistemlerinin kullanıldığı belirtilmiştir (Roblek et al., 2015). HIV, HCV gibi bazı özel durumlara yönelik ilaç etkileşimi için de farklı web siteleri bulunmaktadır (University of Liverpool, n.d.; University of Toronto, n.d.).

Hayatı tehdit edici durumlara yol açabilen semptomlara yönelik özelleştirilmiş veri kaynakları da bulunmaktadır. Birlikte kullanıldığında klinik olarak anlamlı QT uzamasına yol açan ilaçların ilaç etkileşmelerine dair CredibleMeds.org® veri tabanı bu duruma örnektir (Woosley et al., n.d.).

Bu sistemlerde ilaç etkileşimlerinin ciddiyeti farklı şekillerde kategorize edilmiştir. Micromedex Drug-Reax Sistemi, bir etkileşimin ciddiyetini büyük (major), orta (moderate) ve küçük (minor) olarak üç kategoriye ayırır (Vitry, 2007). Liverpool Üniversitesi'nin ilaç kategorizasyonu ise kırmızı, turuncu, sarı ve yeşil bayraklandırılması şeklinde kullanmıştır (University of Liverpool, n.d.).

Sık kullanılan ilaç etkileşim bilgi kaynaklarından Drug interaction checker® (www.drugs.com) ilaç kategorileri açıklamalarıyla birlikte tablo 2'de verilmiştir. İlaçlar arası etkileşmelerin yanında; ilaçlar ile besin ve hastalık etkileşmeleri kategorileri de bulunmaktadır. Hem sağlık profesyonellerine hem de hastalara yönelik açıklamaların bulunduğu bu etkileşim sistemi ücretsiz olarak ulaşılabilen bir kaynaktır. UpToDate.com

web tabanlı bilgi kaynağından ulaşılan Lexi-Interact® etkileşim sistemi A, B, C, D ve E şeklinde harfler ile kategorize edilen bir kaynaktır. Bu etkileşim sistemi açıklamalarıyla tablo 3’te sunulmuştur.

Tablo 2. Drug interaction checker® ilaç etkileşme kategorileri

Kategori	Açıklama
Kontraendike	İki ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.
Major	Etkileşme hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilir ve/veya ciddi advers etkileri önlemek için tedavi modifikasyonuna ihtiyaç duyulabilir.
Moderate	Etkileşme hastanın klinik durumunun şiddetlenmesine yol açabilir ve/veya tedavide değişikliğe ihtiyaç duyulabilir.
Minör	Etkileşme minör düzeyde klinik etkiye yol açabilir.

Tablo 3. Lexi-Interact® ilaç etkileşim kategorileri

Kategori	Açıklama	Bilgi
X	Kombinasyondan kaçının.	Bu iki ajanın birlikte kullanılması kontrendikedir, ciddi etkileşmeler görülebilir. Olası zarar yarardan fazladır.
D	Tedavi değişikliğini düşünün.	Etkileşim klinik açıdan önemlidir. Tedavi sırasında hastanın yakından izlenmesi ya da tedavi ajanlarının değiştirilmesi gerekir.
C	Tedaviyi izleyin.	Klinik olarak önemli bir etkileşime sebep olabilir. Tedavi sırasında dikkatli olunması gerekir. Hastaların bir kısmında doz ayarlamasına gerek olabilir.
B	Eylem gerekmez.	Eşzamanlı kullanımlarından kaynaklanan klinik endişeye dair çok az kanıt vardır veya hiç yoktur.
A	Bilinen etkileşim yok.	Bu iki ajanın birlikte kullanımına dair farmakokinetik ve farmakodinamik veri gösterilmemiştir.

Sistemlerin etkileşimleri kategorize etmesinin yanında; ilaçlar ile hastaya sunulan ilaç bilgilendirme broşürlerinde ya da Türkiye’deki adıyla kullanma talimatlarında kategorizasyonlarda farklı isimlendirmeler

kullanılabilmektedir. Örneğin; Japonya'da ilaç paketlerinin içinde bulunan bilgi broşüründe, ilaç etkileşimleri ile ilgili klinik uyarılar "birlikte uygulama için kontrendikasyon (birlikte uygulamayın)" veya "birlikte uygulama için önlem (birlikte kullanım konusunda dikkatli olun)" olarak isimlendirilmiştir (Maeda et al., 2021).

Elektronik ilaç etkileşim programları, potansiyel ilaç etkileşimlerini kontrol etmek için değerli bir araç olsa da, çoğu potansiyel ilaç etkileşiminin klinik öneminin anlaşılması yalnızca bireysel hasta değerlendirmesiyle olabilmektedir (Straubhaar et al., 2006). İlaç bilgisi içeren kitap gibi çeşitli kaynaklarda ilaç etkileşimlerine dair bilgiler arasında tutarsızlık olduğu tespit edilmiştir (Chao & Maibach, 2005). İlaç etkileşim sistemlerinin birbiriyle tutarlılığına dair yapılan bir çalışmada, üç bilgi kaynağında bulunan birbirinden farklı 8,6 milyon ilaç çifti etkileşmesinin sadece %5'inin aynı etkileşme çifti olarak yer aldığı tespit edilmiştir (Fung et al., 2017).

Potansiyel olarak ciddi etkileşimlerin çok sayıda olması, klinisyenlerin multimorbiditesi olan hastaların ilaç seçimi hakkında uygun kararlar vermesine olanak tanıyan kılavuzların oluşturulmasına yönelik yeni yaklaşımlar gerektirmektedir (Dumbreck et al., 2015).

4.2. İlaç etkileşim sistemlerinin kullanıcılar üzerindeki etkisi

Hastane bilgi yönetim sistemlerinde bulunan ilaç etkileşimi uyarı sistemlerinin derlendiği bir çalışmada etkileşim uyarılarının klinisyenin davranışı üzerine etkisi iki çalışmada olumlu olarak değerlendirilirken, dört çalışmada etki göstermediği şeklinde değerlendirilmiştir (Page et al., 2017). İlaç etkileşimi uyarı sistemlerindeki ekranlar veya açılır pencerelerin

istenen mesajı net bir şekilde iletmekte başarısız olması gibi bir çok faktör ilaç etkileşimi uyarısına olumsuz yönde katkıda bulunur. Klinisyenleri, yeterince bilgi içeren uygun yanıtlara ulaştıran ilaç etkileşim sistemleri oluşturulmalıdır (Kuperman et al., 2007).

Ayrıca sağlık çalışanlarında 'uyarı yorgunluğu' sergilemesi ve sağlık çalışanlarının uyarıları göz ardı etmeye çalıştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Levy & Ragueneau-Majlessi, 2019). Bu yüzden klinik olarak önemli ve anlamlı ilaç etkileşimlerini öne çıkartan ilaç etkileşim sistemleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Phansalkar et al., 2012; Teramura-Grönblad et al., 2016).

5. KLİNİK UYGULAMADA İSTENMEYEN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİNİN ÖNLENMESİ

Hastanın kullandığı ilaçlar arasında etkileşim(ler) çoktan meydana gelmiş olabilmektedir. İlaç etkileşimleri ayırıcı tanının bir parçası olarak düşünülmelidir. İlaçların farmakolojik etkileri ve hastanın fizyopatolojisi ile ilgili bilgi sahibi olmak olası farmakodinamik ilaç etkileşimlerinin tanınmasına olanak vermektedir. Dar terapötik aralıklı ilaçların farmakokinetik ilaç etkileşimlerinde oluşabilecek konsantrasyon değişikliklerine karşı duyarlı olunması önerilmektedir. İlaç etkileşimine neden olabilecek bir ilaca başlamanın ya da bir ilacı kesmenin tedavi sürecinin bir parçası olduğu akılda tutulmalıdır (Snyder et al., 2012).

Olgularla ilaç etkileşimi değerlendirilmesi ‘Olgu 1’ ve ‘Olgu 2’ olmak üzere iki olgu üzerinde örnek olarak yapılmıştır.

Olgu 1

Psikiyatri kliniğinden ilaç danışma polikliniğine gelen konsültasyon cevabı örneği

Konsültasyon isteği: Tarafımca depresyon tanısı ile takip edilen 15 yaşındaki kız hasta 3 yıl önce aldığı Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) tanısı nedeniyle kolşisin 1,5mg/gün kullanmaktadır. Depresyon tanısı nedeniyle sertralin tedavisi planlanan hastada olası ilaç etkileşimi açısından bilgi almak istiyorum.

Cevap: İlaç etkileşimi yönünden kolşisin ve sertralin değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmede kolşisin ve sertralin arasında herhangi bir ilaç etkileşimine rastlanmamıştır.

Bu rapor hekimlere yönelik olarak hazırlanmıştır. Raporda sunulan öneriler doğrultusunda tedavide değişiklik yapmak hastanın hastalığının tedavisinden sorumlu hekimin kişisel kararıdır.

Kaynak: UpToDate.com (Erişim tarihi: 30.05.2023) (Bakınız tablo 3)

Olgu 2

İlaç danışma polikliniği ayaktan hasta başvurusu rapor örneği

Polikliniğine kronik obstrüktif akciğer hastalığı, prostat hiperplazisi, diabet, karaciğer yağlanması ve hipertansiyonu olan 67 yaşındaki erkek hasta başvurmuştur. Hasta 4 sene önce anjioplasti geçirdiğini belirtmiştir. Hasta ilaçlarının çok olduğunu ve ilaçları hakkında bilgi almak için ilaç danışma polikliniğine geldiğini belirtmiştir. Hastanın

kullanmakta olduğunu belirttiği ilaçlar; asetilsalisilik asit, nebivolol, trimetazidin, flutikazon, tiotropium, salmeterol + flutikazon, ipratropiyum + salbutamol, doksazosin, linagliptin, empagliflozin, insülin aspart, insülin glargin, metformin, alfa lipoik asit, amlodipin, valsartan+hidroklorotiyazid.

Yukarıda belirtilen ilaçlar, ilaç etkileşimleri açısından değerlendirildiğinde; İpratropiyum+salbutamol (antikolinerjik ajan), tiotropiyumun antikolinerjik etkilerini artırabilir. Bu iki ilacın birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (X kategori). Sodyum – glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörü empagliflozin ve dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü linagliptin insülinin hipoglisemik etkilerini artırabilir (D kategori). Bir SGLT2 inhibitörü ile tedaviye başlarken insülin dozu ayarlanmalı ve hasta hipoglisemi açısından izlenmelidir.

Sonuç olarak hastanın kullanmakta olduğunu belirttiği ilaçların etken madde sayısının 19 adet olduğu tespit edilmiştir. Kombinasyondan kaçınılması gereken X kategori ilaçlar ve tedavi düzenlemesi gerektiren D kategori ilaçlar değerlendirmede belirtilmiştir. Bu major ilaç etkileşimleri dışında da etkileşimler (B ve C kategori) bulunmaktadır. Bu rapor hekimlere yönelik olarak hazırlanmıştır. Raporda sunulan öneriler doğrultusunda tedavide değişiklik yapmak hastanın hastalığının tedavisinden sorumlu hekimin kişisel kararıdır.

Kaynak: UpToDate.com (Erişim tarihi: 30.05.2023) (Bakınız tablo 3)

6. SONUÇ

Multimorbidite yaygın bir durumdur. Buna rağmen mevcut kılavuzların tedavi önerileri kısmının çeşitli hastalıkları olan kişiler için çoklu ilaç kullanımının etkisi hakkında bilgilendirme içermediği görülmektedir. Önerilen tedaviler ile yaygın olarak reçete edilen diğer ilaçlar arasındaki yüksek riskli etkileşimlerin belirlenmesi ve kılavuzlarda yer alması önemli

bir husustur (Hughes et al., 2013). İlaçlar hakkında kılavuzların oluşturulmasına katkıda bulunanların, multimorbiditesi olan kişilerde ilaç etkileşimlerini daha açık bir şekilde açıklamaları; ayrıca etkileşimlerin sıklığını ve ciddiyetini belirtmek için uygun kanıtları sunmaları (epidemiolojik çalışmalar gibi) gerekmektedir (Dumbreck et al., 2015).

Birçok olası ilaç etkileşimi, klinik farmakoloji ve iyi klinik bakım ilkeleri uygulanarak tespit edilebilmektedir. Klinisyenlerin bu konu hakkındaki farkındalıklarının artışı, istenmeyen ilaç etkileşimlerinin belirgin zarara neden olmadan farkedilme şansını artırmaktadır (Snyder et al., 2012). Ayrıca kitaplara veya elektronik veritabanlarına henüz girmemiş yeni vaka bildirimlerinin veya çok merkezli klinik araştırma sonuçları ile elde edilen yeni bulguların var olabileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak ilaçların birlikte kullanılmasından kaynaklanan istenmeyen ilaç etkileşimlerinin önlenmesi için yeterli bilgi ve donanıma sahip sistemlerin bulunması ve bu sistemlere ulaşabilen hekim, eczacı gibi kullanıcıların bu sistemleri hastaya fayda sağlayacak şekilde kullanmayı bilmesi önemli bir husustur.

KAYNAKLAR

- Anonim. (n.d.). *Safety of medicines – adverse drug reactions*. World Health Organization. Retrieved May 31, 2023, from www.who.int/docs/default-source/medicines/safety-of-medicines--adverse-drug-reactions-jun18.pdf?sfvrsn=4fc4f40_2
- Anonim. (2007). *Kısa Ürün Bilgisine İlişkin Kılavuz*. Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://titck.gov.tr/storage/Arhive/2019/contentFile/KuB-k%C4%B1lavuz_ad333c45-5eec-423d-b239-32814e02814a.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Arhive/2019/contentFile/KuB-k%C4%B1lavuz_ad333c45-5eec-423d-b239-32814e02814a.pdf)
- Anonim. (2015). İlaç Güvenliği Rehberi. In *Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı*. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/Eklenti/3482/0/ilacguvenligirehberi24072015.pdf.pdf>
- Anonim. (2020). Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. In *Center for Drug Evaluation and Research*. Food and Drug Administration (FDA).
- Bettonte, S., Berton, M., & Marzolini, C. (2022). Magnitude of Drug–Drug Interactions in Special Populations. *Pharmaceutics*, 14(4), 789. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040789>
- Çağlayan Duman, N. (2022). Hastanede İlaç Yönetimi ve İlaç Güvenliği. In Y. Uzun, A. Dalar, & A. Battal (Eds.), *Sağlık Bilimlerinde Güncel Araştırmalar ve Pratik Bilgiler I*. İksad Publications.
- Chao, S. D., & Maibach, H. I. (2005). Lack of Drug Interaction Conformity in Commonly Used Drug Compendia for Selected At-Risk Dermatologic Drugs. *American Journal of Clinical Dermatology*, 6(2), 105–111. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506020-00005>
- Day, R. O., Snowden, L., & McLachlan, A. J. (2017). Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Internal Medicine Journal*, 47(5), 501–512. <https://doi.org/10.1111/imj.13404>

- Dumbreck, S., Flynn, A., Nairn, M., Wilson, M., Treweek, S., Mercer, S. W., Alderson, P., Thompson, A., Payne, K., & Guthrie, B. (2015). Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ*, *350*(mar11 2), h949–h949. <https://doi.org/10.1136/bmj.h949>
- Eurostat. (2019). *Medicine use statistics*. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Self-reported_use_of_prescribed_medicines,_by_age,_2019_\(%25\)_HLTH2022.png#filelinks](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Self-reported_use_of_prescribed_medicines,_by_age,_2019_(%25)_HLTH2022.png#filelinks)
- Fung, K. W., Kapusnik-Uner, J., Cunningham, J., Higby-Baker, S., & Bodenreider, O. (2017). Comparison of three commercial knowledge bases for detection of drug-drug interactions in clinical decision support. *Journal of the American Medical Informatics Association*, *24*(4), 806–812. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocx010>
- Gonzaga de Andrade Santos, T. N., Mendonça da Cruz Macieira, G., Cardoso Sodré Alves, B. M., Onozato, T., Cunha Cardoso, G., Ferreira Nascimento, M. T., Saquete Martins-Filho, P. R., Pereira de Lyra, D., & Oliveira Filho, A. D. de. (2020). Prevalence of clinically manifested drug interactions in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *15*(7), e0235353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235353>
- Gonzalez, D., & Sinha, J. (2021). Pediatric Drug-Drug Interaction Evaluation: Drug, Patient Population, and Methodological Considerations. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(S1). <https://doi.org/10.1002/jcph.1881>
- Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V., & Dreischulte, T. (2015). The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine*, *13*(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>
- Hughes, L. D., McMurdo, M. E. T., & Guthrie, B. (2013). Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age and Ageing*, *42*(1), 62–69. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs100>

- Kapetanović, I. M., Kupferberg, H. J., Porter, R. J., Theodore, W., Schulman, E., & Penry, J. K. (1981). Mechanism of valproate-phenobarbital interaction in epileptic patients. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 29(4), 480–486. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.66>
- Kayaalp, O. (2012). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (O. Kayaalp, Ed.; 13th ed.). Pelikan Yayınevi.
- Kennedy, C., Brewer, L., & Williams, D. (2020). Drug interactions. *Medicine*, 48(7), 450–455. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.04.001>
- Kuperman, G. J., Bobb, A., Payne, T. H., Avery, A. J., Gandhi, T. K., Burns, G., Classen, D. C., & Bates, D. W. (2007). Medication-related Clinical Decision Support in Computerized Provider Order Entry Systems: A Review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 14(1), 29–40. <https://doi.org/10.1197/jamia.M2170>
- Lau, P. M., Stewart, K., & Dooley, M. J. (2003). Comment: Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, 37(2), 303–304. <https://doi.org/10.1177/106002800303700229>
- Leahey, E. B. (1978). Interaction Between Quinidine and Digoxin. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 240(6), 533. <https://doi.org/10.1001/jama.1978.03290060035008>
- Leung, A. A., Keohane, C., Amato, M., Simon, S. R., Coffey, M., Kaufman, N., Cadet, B., Schiff, G., Zimlichman, E., Seger, D. L., Yoon, C., Song, P., & Bates, D. W. (2012). Impact of Vendor Computerized Physician Order Entry in Community Hospitals. *Journal of General Internal Medicine*, 27(7), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s11606-012-1987-7>
- Levy, R. H., & Ragueneau-Majlessi, I. (2019). Past, Present, and Future of Drug–Drug Interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6), 1286–1288. <https://doi.org/10.1002/cpt.1349>

- López-Centeno, B., Badenes-Olmedo, C., Mataix-Sanjuan, Á., McAllister, K., Bellón, J. M., Gibbons, S., Balsalobre, P., Pérez-Latorre, L., Benedí, J., Marzolini, C., Aranguren-Oyarzábal, A., Khoo, S., Calvo-Alcántara, M. J., & Berenguer, J. (2020). Polypharmacy and Drug–Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(2), 353–362. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz811>
- Maeda, K., Hisaka, A., Ito, K., Ohno, Y., Ishiguro, A., Sato, R., & Nagai, N. (2021a). Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *41*, 100414. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100414>
- Maeda, K., Hisaka, A., Ito, K., Ohno, Y., Ishiguro, A., Sato, R., & Nagai, N. (2021b). Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *41*, 100414. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100414>
- Malone, D. C., Armstrong, E. P., Abarca, J., Grizzle, A. J., Hansten, P. D., Van Bergen, R. C., Duncan-Edgar, B. S., Solomon, S. L., & Lipton, R. B. (2004). Identification of Serious Drug–Drug Interactions: Results of the Partnership to Prevent Drug–Drug Interactions. *Journal of the American Pharmacists Association*, *44*(2), 142–151. <https://doi.org/10.1331/154434504773062591>
- Mar, P. L., Horbal, P., Chung, M. K., Dukes, J. W., Ezekowitz, M., Lakkireddy, D., Lip, G. Y. H., Miletello, M., Noseworthy, P. A., Reiffel, J. A., Tisdale, J. E., Olshansky, B., & Gopinathannair, R. (2022). Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *15*(5). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.121.007955>
- Nuckols, T. K., Smith-Spangler, C., Morton, S. C., Asch, S. M., Patel, V. M., Anderson, L. J., Deichsel, E. L., & Shekelle, P. G. (2014). The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, *3*(1), 56. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-56>

- Page, N., Baysari, M. T., & Westbrook, J. I. (2017). A systematic review of the effectiveness of interruptive medication prescribing alerts in hospital CPOE systems to change prescriber behavior and improve patient safety. *International Journal of Medical Informatics*, 105, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.05.011>
- Phansalkar, S., Desai, A. A., Bell, D., Yoshida, E., Doole, J., Czochanski, M., Middleton, B., & Bates, D. W. (2012). High-priority drug–drug interactions for use in electronic health records. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 19(5), 735–743. <https://doi.org/10.1136/amiainl-2011-000612>
- Raschetti, R., Morgutti, M., Menniti-Ippolito, F., Belisari, A., Rossignoli, A., Longhini, P., & La Guidara, C. (1999). Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54(12), 959–963. <https://doi.org/10.1007/s002280050582>
- Roblek, T., Vaupotic, T., Mrhar, A., & Lainscak, M. (2015). Drug–drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 71(2), 131–142. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1786-7>
- Sjöqvist, F., & Böttiger, Y. (2010). Historical perspectives: drug interactions - it all began with cheese. *Journal of Internal Medicine*, 268(6), 512–515. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02300.x>
- Snyder, B., Polasek, T. M., & Doogue, M. P. (2012). Drug interactions: principles and practice. *Australian Prescriber*, 35(3), 85–88. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2012.037>
- Straubhaar, B., Kr??henb??hl, S., & Schlienger, R. G. (2006). The Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Patients with Heart Failure at Hospital Discharge. *Drug Safety*, 29(1), 79–90. <https://doi.org/10.2165/00002018-200629010-00006>
- Teramura-Grönblad, M., Raivio, M., Savikko, N., Muurinen, S., Soini, H., Suominen, M., & Pitkälä, K. (2016). Potentially severe drug–drug interactions among older people and associations in assisted living facilities in Finland: a cross-sectional study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 34(3), 250–257. <https://doi.org/10.1080/02813432.2016.1207142>

- University of Liverpool. (n.d.). *HIV drug interactions*. Retrieved May 10, 2023, from <https://hiv-druginteractions.org/>
- University of Toronto. (n.d.). *Toronto General Hospital Immunodeficiency Clinic*. Retrieved May 24, 2023, from <https://hivclinic.ca/drug-information/drug-interaction-tables/>
- Vem İlaç. (n.d.). EPİTOİN 250 mg/5 ml I.M./I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul . In 2021. Retrieved May 10, 2023, from https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/kubKtAttachments/EPTON250mg5mlI.M.I.V.EnjeksiyonlukzeltierenAmpulKB_79fa2423-051d-4288-8197-f907aefae49a.pdf
- Vitry, A. I. (2007). Comparative assessment of four drug interaction compendia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 709–714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x>
- Wang, M., Zeraatkar, D., Obeda, M., Lee, M., Garcia, C., Nguyen, L., Agarwal, A., Al-Shalabi, F., Benipal, H., Ahmad, A., Abbas, M., Vidug, K., & Holbrook, A. (2021). Drug–drug interactions with warfarin: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(11), 4051–4100. <https://doi.org/10.1111/bcp.14833>
- Wosley, R., Heise, C., Gallo, T., Wosley, D., & Romero, K. (n.d.). *QTdrugs List*. AZCERT, Inc. . Retrieved May 24, 2023, from <https://crediblemeds.org/index.php/healthcare-providers/common-drug-interactions>
- Zineh, I. (2017). *CDER conversation: Evaluating the risk of drug-drug interactions*. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/cder-conversation-evaluating-risk-drug-drug-interactions>