



ÇOKLU İLAÇ KULLANIMI VE ETKİLEŞMELER

Dr. Ersin YARIŞ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Birden fazla ilaç kullanılması, başta yoğun bakımlarda izlenen hastalarda olmak üzere sıkça başvurulmuş bir tedavi yaklaşımıdır. Hastanın tedavi gereksinimlerine tek bir ilacın yeterli olamayacağı durumlarda başvurulmuş bu yaklaşım aynı zamanda kullanılan ilaçların birlikte oluşturacakları etkinin onların tek başlarına kullanılmasından elde edilecek olana kıyasla daha yüksek olacağı öngörüldüğü durumlarda da geçerlidir. Bazı durumlarda ise birlikte kullanılan ilaçlar birbirlerinin etkilerini azaltabilir. Aslında her iki durum da farmakolojik anlamda bir etkileşmedir. Ancak birinci durumdaki etkileşme olumlu sonuçlar yaratırken ikinci durumda olumsuz sonuçlar görülmektedir. Günlük klinik dilde 'etkileşme' sözcüğü, birden fazla ilaç verildiğinde istenmeyen sonuçların ortaya çıktığı durumlar için kullanılmaktadır.

Bir ilaç, diğer bir ilacın etkisini 'nitel' ve/veya 'nicel' olarak değiştiriyorsa bu iki ilaç arasında "etkileşme" var demektir. Etkileşmede ön-koşul, iki ilacın organizmada ve özellikle etkileşme beklenen bölgede aynı anda bulunmaları olsa da kalıcı (irreversibl) bir etkiye sahip bir ilaç için bu ön-koşul aranmaz. Etkileşmelerin bazıları öngörülebilir niteliktedir. Öngörüye dayanarak etkilerin toplamının artırılması için bazan kasıtlı bir etkileşme yaratılır ki çoklu ilaç kullanımı -doğru uygulandığında- bunun örneğidir. Bazı olumsuz ilaç etkileşmeleri de öngörülebilir niteliktedir ve böyle bir durumda düşünülen kombine kullanımdan kaçınmak bir çare olabilir. Ancak olası ilaç etkileşmeleri özellikle yeni çıkan ilaçlar için 'öngörülebilir' nitelikte olmayabilir; bu konuda yeterli veri bulunmayabilir. Yeni ilaçlara yönelik çalışmalarda yeni ilaç çoğunlukla tek başına denendiği için, ruhsat almadan önce yapılan klinik incelemeler sırasında bu tür etkileşmelerin göze çarpma olasılığı düşüktür. Bu arada, herhangi bir ilaca ait bir 'yan etki'nin aslında bir ilaç etkileşmesi olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Klinik kullanımda ihmal edilen bir diğer noktaysa besin-ilac etkileşmesidir.

İki ilaç arasındaki etkileşmenin birinci türü "farmakodinamik etkileşme"dir. Genellikle etki yeri (reseptör) veya çevresindeki etkileşme, birbirlerine zıt yönde etki oluşturma veya kimyasal kompleks oluşturma şeklindeki bu etkileşme şeklinde ilaçlar birbirlerinin plazma düzeylerini değiştirmezler. İkinci tür, etki yerinden uzakta gelişen "farmakokinetik etkileşme"dir ve bir ilaç farmakokinetik aşamalardan herhangi birisinde değişiklik yaparak diğerinin plazma düzeyini artırır ya da azaltır. Sonuçta ilacın plazma düzeyi, dağılım özellikleri ya da yarılanma ömrü değişmiş olur.

"Geçimsizlik" (inkompatibilite) olarak da tanımlanan "farmasötik etkileşme" lere ilaç vücuda girmeden önce meydana gelirler ve parenteral ilaç uygulaması sırasında görülürler. Özellikle iv uygulama sırasında şişe, enjektör ya da infüzyon hat-

tı içinde oluşan geçimsizliklerde ilaçlar arasındaki etkileşmeler kadar sözü edilen malzemeye ilaç arasındaki etkileşme (sorp-siyon) de önemlidir ve hastaya ulaşan ilaç dozunun azalması sonucunu doğurur. Kan ve iv beslenmede kullanılan emülsiyonlar farmasötik etkileşmeler için en uygun ortamlardır ve bunların içine karıştırılarak yapılacak ilaç infüzyonundan kaçınmak gerekir.

"Farmakodinamik etkileşme"lerin "antagonizma" ve "sinerjizma" olmak üzere iki türü vardır. Bir ilacın etkisini diğer bir ilacın azaltmasına 'antagonizma' denilir. Antagonizmanın bir şekli olan "kimyasal antagonizma"nın olumlu bir örneği zehirleme durumunda 'antidot' kullanımıdır. İlaçların plazma proteinleriyle bağlanmış biçimde inaktif durumda kalmaları da kimyasal antagonizmanın başka bir örneğidir. "Fizyolojik (bağımsız) antagonizma" antagonizmanın bir diğer şeklidir ve birbirinden bağımsız mekanizmalarla ters yönde etki gösteren iki ilaç arasında ortaya çıkar. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların antihipertansif ilaçların etkilerini azaltmaları bunun en tipik örneğidir. 'Farmakodinamik etkileşme'lerin üçüncü şekli "farmakolojik antagonizma"dır ve reseptör düzeyinde gelişir. Aynı reseptöre yüksek afiniteyle ve seçici (selektif) biçimde bağlanan iki ilaç arasında gelişen 'farmakolojik antagonizma' otonomik sinir sistemini etkileyen ilaçlar için beklenen bir durumdur.

"Sinerjizma", 'antagonizma'nın tersi yönde bir 'farmakodinamik etkileşme'dir. 'Sinerjizma' bir ilacın etkisini bir başka ilacın artırmasıdır ve artışın derecesine göre "sumasyon" (aditif etkileşme) ve "potansiyalizasyon" olarak iki şekilde ortaya çıkabilir. Aynı etki türünü oluşturan iki ilaç belirli dozlarda bir arada verildiklerinde oluşturdukları kombine etki, bunların aynı dozlarda tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşitse iki ilaç arasındaki etkileşmeye klasik bir tanım olarak 'sumasyon' adı verilir. Pratikte karşılaşılan cebirsel toplam aslında beklenen cebirsel toplamdan küçüktür ve beklenen toplamın %64'üne yakın bir değere ulaşılması bile 'aditif etkileşme' için yeterli kabul edilebilir. Bu değerin altına düşülürse 'antagonizma'dan söz edilir. Bu değerin üzerine çıktırısa, gözlenen etkileşmeye "potansiyalizasyon" adı verilir. 'Potansiyalizasyon', iki ilaç bir arada verildiğinde oluşturdukları kombine etkinin miktarı, onların bireysel etkilerinin toplamından (sumasyonundan) fazla olduğunda karşılaşılan bir 'sinerjizma' şeklidir ve "supra-aditif etkileşme" olarak da tanımlanır.

'Potansiyalizasyon', çoğunlukla 'farmakodinamik etkileşme'lere değil 'farmakokinetik etkileşme'lere bağlı olarak gelişir. Farmakokinetik düzeyde gelişen değişiklikler sonucunda ilacın dağılım ve eliminasyon kalıpları etkilenir ve potansiyaliz-



yonun altında çoğunlukla böylesi durumlar yatar. 'Sinerjizma' klinikte hedeflenen ve arzulanan bir durumdur ancak sağlayabileceği olumlu etkiler kadar doğurabileceği toksikolojik sorunlar da karar verme sürecinde dikkate alınmalıdır.

'Farmakokinetik etkileşmeler' hastaya ait ya da ilaca ait bir rakım etmenler tarafından karmaşıklaştırılabilen bir etkileşme şeklidir ve emilim (absorpsiyon), dağılım (distribüsyon), metabolizma veya itrah (atılma, ekskresyon) düzeyinde gerçekleşir. Bu dört sözcüğün ilk harflerinden oluşturulmuş kısaltma bir adla ADME tipi etkileşmeler olarak da tanımlanır. ADME tipi etkileşme sonucunda bir ilacın kinetiği, başka bir ifadeyle plazma veya diğer vücut sıvılarındaki düzeyi değişebilir. Bu değişimin yönüne göre ilacın etkinliği azalır veya toksisitesi artabilir. Tedavi indeksi dar ilaçlar ya da doz-yanıt eğrisi dik olan ilaçlar için 'farmakokinetik etkileşme'ler daha sık sorun yaratır. Hastanın ağır böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği varsa, hasta yaşlıysa, ağır hastalık söz konusuysa kişinin farmakokinetik etkileşmelere daha duyarlı hale geldiği kabul edilir. Vücutta ilaç düzeylerinin stabil kalması gereken durumlarda (immünosüpresyon, kontrasepsiyon gibi) 'farmakokinetik etkileşme' konusunda daha dikkatli olunmalıdır. Bilmeden ilaç kullanımı ya da birden fazla hekimin -çoğu kez birbirlerinden habersiz- yazdığı reçetelerin uygulanması da ilaç etkileşmesi riski açısından çok önemli bir ortam yaratır.

İlaçların çok büyük bir kısmı oral yoldan kullanıldığı için 'absorpsiyon' terimi neredeyse yalnızca oral yoldan kullanılan ilaçların 'emilimi' anlamında kullanılmaktadır. Oysa 'absorpsiyon' bir -ilacın nereden emilirse emilsin- kan dolaşımına geçmesi demektir ve parenteral uygulama yolları için de geçerli bir terimdir. Bir ilacın verilen dozunun hangi oranda dolaşma geçtiğini gösteren bir terim olan 'biyoyararlanım' da -büyük oranda oral yoldan kullanılan ilaçlara atfedilmekle birlikte- parenteral kullanılan ilaçlar için de hesaplanabilecek bir göstergedir.

'Absorpsiyon' düzeyindeki değişimlere neden olabilecek faktörler ise şöyle özetlenebilir.

- Bir ilaç, mide boşalma süresini ya da barsak geçiş süresini etkileyerek bir diğerinin absorpsiyon hızını etkileyebilir.
- Bir ilaç, mide pH'sını değiştirerek katı bir farmasötik şeklin parçalanmasını, ilacın çözünme ve absorpsiyon hızını değiştirebilir.
- Bir ilaç, bir diğerini mide barsak kanalında onunla kompleks yaparak emilmez bir hale getirip emilimini tamamen ya da kısmen engelleyebilir; yavaşlatabilir.
- Bir ilaç, mide barsak kanalının epitel hücrelerinin yapısını ya da emilimin fizyolojik mekanizmalarını bozarak bir diğer ilacın emilimini olumsuz yönde etkileyebilir.
- Bir ilaç, barsak duvarında yer alan 'lümene aktif ef-luks' yapan (P-glikoprotein) ya da ilacı metabolize eden (CYP3A enzimi) sistemlerle etkileşerek bir başka ilacın absorpsiyonunu etkileyebilir.
- Bir ilaç, -antibakteriyel ilaçlar gibi- barsak florasını bozarak enteroheparik siklusa girecek bir başka ilacın 'reabsorpsiyonunu' etkileyebilir.

İlaçların 'dağılım' düzeyindeki etkileşmesi, başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanmayla ilişkili olarak ortaya çıkar. Plazma proteinlerine ileri derecede bağlanan ilaçlar bağlanma için birbirleriyle yarışır ve sonuçta proteine afinitesi fazla olan ilaç diğerini bağlandığı yerden söker. Bağlandığı yerden ayrılan ilaç serbest hale gelir. Serbest ilaç etkin

formdur ve plazmanın da dışına çıkabilir. Serbest ilaç miktarının artmasının ilacın etkisini artıracacağı beklenir. Ancak serbest ilacın plazma dışına çıkıp diğer dokulara dağılabilme özelliği kazanması aynı zamanda o ilacın dağılım hacmini de artıracaktır ki dağılım hacminin artması ilacın total vücut sıvıları içinde 'seyrelmesi' sonucunu doğurarak etkinliğinde 'serbestleşmesine' bağlı olarak beklenen artışı frenleyecektir. Bu türden bir kompetitif etkileşme aslında vücutta oldukça sık ortaya çıksa da belirtilen mekanizmayla frenlendiği için çoğu kez klinik bir sorun yaşanmaz. Ancak, plazma proteinlerine çok fazla bağlanan, sanal dağılım hacmi küçük ve tedavi indeksi dar olan ilaçlar (oral antikoagülanlar ve oral antidiyabetikler gibi) için klinik açıdan ciddi etkileşmeler görülebileceği de unutulmamalıdır.

İlaçların 'metabolizma' (biyotransformasyon) düzeyinde gerçekleşen farmakokinetik etkileşmeleri de söz konusudur. Bir ilacı biyotransformasyona uğratan bir enzimin etkinliği bir başka ilaç tarafından artırılabilir (indüksiyon) veya azaltılabilir (inhibisyon). Sonuçta metabolize edilen ilacın biyotransformasyon hızı değişeceği için vücut sıvılarındaki ve özellikle etki yerindeki konsantrasyonu, etki şiddeti ve/veya süresi değişir. Bu değişimler enzimin bulunduğu yere doğacak sonuçlar açısından göre bazı farklılıklar gösterebilir; biyoyararlanım da değişme, hepatik klerenste değişme, reaktif metabolitlerin oluşma hızında değişme ortaya çıkabilir. Enzim aktivitesindeki değişiklikler bazan başka bir ilacın etkisini değil bizzat kendisinin etkisini de değiştirebilir. Eğer bir ilaç kendisini metabolize eden enzimi indükliyorsa (otoindüksiyon) kendi metabolizmasını da hızlandırır ve buna bağlı olarak ortaya çıkan duruma "biyokimyasal tolerans" adı verilir.

'Biyotransformasyon' düzeyindeki etkileşmelerden genelde sitokrom P450 (CYP) grubu enzimler etkilenir. Özellikle klinik açıdan önem taşıyabilecek belirgin ilaç etkileşmelerini öngörebilmek için etkilenen enzimin ilacın toplam metabolizması içindeki katkı oranı bilinmelidir. Aynı CYP izoformu tarafından metabolize edilen iki ya da daha fazla ilaç birlikte verildiğinde 'biyotransformasyon' düzeyinde etkileşme olması hep akılda tutulmalıdır. Kendisini metabolize eden CYP izoformu dışında kalan başka bir izoformu etkileyerek de ilaçlar başka ilaçlarla 'biyotransformasyon' düzeyinde etkileşebilirler. Biyotransformasyonunda önemli bir ağırlığı olan bir enzim inhibe edilen ilacın plazma düzeyleri, klerensindeki azalmaya bağlı olarak artacağı için erki şiddetlenip toksik sınırlara çıkabilecektir. Önemli olan, inhibe edilen enzimin o ilacın biyotransformasyonunda önemli bir ağırlık taşımasıdır. Metabolizmada rol oynayan bir enzimin aktivitesinin değiştirilmesi yalnızca biyotransformasyonu değil aynı zamanda 'ilk geçiş eliminasyonu'nu da etkileyebilir. Her iki durumda da, enzimin inhibisyonu söz konusu olduğunda bu yöndeki bir etkileşmenin süresi, biyotransformasyona uğrayan ilacın yarılma ömrüyle doğrusal ilişkilidir ve bu durum klinik açıdan önemli sorunlar yaratabilir.

Biyotransformasyon düzeyinde gelişen olaylar arasında -bir etkileşme olmasa bile- bireyler arasındaki olası duyarlılık farklılıkları da dikkate alınmalıdır. "Genetik polimorfizm"e bağlı olarak bireyler "yavaş metabolize ediciler" ya da "hızlı metabolize ediciler" olarak iki grupta değerlendirilmektedirler. Aynı şekilde, etnik nedenlerle kişiler enzim inhibisyonuna ya da indüksiyonuna farklı tepkiler verebilirler. Özellikle redavi indeksi dar olan ilaçlar için daha ciddi sorunlar yaşanabilir.



"İtrah" düzeyindeki farmakokinetik etkileşmeler, 'itrah'tan büyük oranda sorumlu olan böbreklerde ortaya çıkar. İlaçların metabolitlerinin ya da değişmemiş formlarının böbreklerden 'itrah'ında rol oynayan mekanizmalardan başlıcaları glomerüler filtrasyon, tübüler salgılama ve tübüler reabsorpsiyondur. İdrar pH'sı, böbrek kan akımı gibi ikincil mekanizmalar da bu sürece katkıda bulunur. Glomerüler filtrasyon pasif diffüzyonla meydana gelir ve böbrek kan akımını etkileyecek ilaçlar böbrek kan akımındaki azalma veya artmaya ikincil olarak glomerüler filtrasyon hızını değiştirerek ilacın farmakokinetiğini 'itrah' düzeyinde değiştirir. 'İtrah' düzeyindeki etkileşmeler çoğu kez 'tübüler salgılama' düzeyinde gerçekleşir.

İlaçlar arasındaki etkileşmeler, biyotransformasyondan ya da itrahtan sorumlu organların normal çalıştığı durumlarda bile değerlendirilmesi özel önem gerektiren klinik bir durumdur. Organ yetmezliği durumlarında değerlendirme yapmak çok daha zordur ve başlıbaşına ele alınması gereken bir konudur. Organ yetmezliği, farmakokinetik parametreleri etkileyecek düzeyde fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Bu bozukluklar, birden fazla ilaç kullanıldığında tek tek ilaçları etkileyerek "etkileşme"yi belirleyebilecekleri gibi etkileşmeyi tek tek ilaçlardan bağımsız olarak doğrudan da belirleyebilir. Organ yetmezliği durumundaki etkileşmelerle ilgili literatür bilgisi oldukça kısıtlıdır ve önemlice bir kısmı ilaçların tekil kullanımına dayanan bilgilere dayanılarak üretilmiş durumdadır.