

# BÖLÜM 4

## İlaç Etkileşimleri ve Geçimsizlik

*Nadir YALÇIN<sup>1</sup>*

### GİRİŞ

İlaç etkileşimleri 100 yıldan uzun bir süredir literatürde bilinen ve klinikte oldukça sık karşılaşılan ilaç kaynaklı bir sorundur. Günümüzde kompleks terapötik ilaçların ve çoklu ilaç kullanımının (polifarmasi) artışı ile ilaç etkileşimleri, şiddetli ve önemli yan etkilere neden olabilmektedir. İlaç piyasasına her geçen gün yeni ilaçlar eklenmesine rağmen bu ilaçların ilaç etkileşim potansiyelleri ve klinik sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Bu duruma en güzel örnek kalsiyum kanal blokörü olarak kullanıma başlanan mibefradil isimli ilacın ciddi etkileşimler göstermesi nedeniyle tüm dünyada piyasadan çekilmesidir (1). Doksanların sonlarında ise bazı ülkelerde ilaç etkileşimi ile indüklenen şiddetli QTc uzamasına neden olduğu için terfenadin, sisaprid, grepafloksasin gibi ilaçlar da piyasadan kaldırılmıştır. Bitkisel ve takviye edici gıda ürünleri ile de istenmeyen etkileşimler görülebilmektedir. Sarı kantaron, greyfurt suyu, tiramin içeren bitkisel ürünler ve besinler bazı ilaçlar ile enzim düzeyinde birbirini etkileyerek klinik olarak anlamlı etkileşimlere neden olmaktadır. Örneğin; greyfurtun içerisinde yer alan naringin, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimini inhibe ederek bu enzimin substratı olan atorvastatinin metabolizasyonunu engelleyip miyopati, miyosit gibi statin ilişkili advers etkilereneden olabilmektedir. Literatürde potansiyel ilaç etkileşimleri ile ilgili çok sayıda çalışma ve vaka raporu yer almasına rağmen sınırlı sayıda klinik olarak anlamlı etkileşimleri gösteren çalışmalar yer almaktadır (2).

<sup>1</sup> Araş. Gör., Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD., nadir.yalcin@hacettepe.edu.tr

## SONUÇ

Tüm potansiyel ilaç etkileşimlerini ezberlemenin mümkün olmadığı göz önüne alındığında, klinisyenlerin bu riske karşı tetikte olması ve oluşumlarını en aza indirebilmesi için multidisipliner bir ekip ile özellikle polifarmasi ve komorbiditesi olan hastalarda detaylı bir şekilde her ilacı irdelemesi gerekmektedir. Klinisyenler tarafından UptoDate®, Micromedex®, Medscape® gibi güncel, pratik ve kanıta dayalı ilaç etkileşimi veritabanlarının klinik pratikte kullanılması potansiyel ilaç etkileşimlerin ve doğuracağı klinik sonuçların önüne geçilmesinde yardımcı olacaktır. Riski en aza indirmek için olası ilaç etkileşimi müdahaleleri:

1. Potansiyel etkileşim halindeki ilaçlardan birini değiştirmek
2. Absorpsiyon düzeyinde etkileşen ilaçlar arasında 2-3 saatlik bir zaman aralığı oluşturmak
3. Etkileşen ilaçlardan birinin dozunu değiştirmek (klinik izlem veya kan düzeyi takibi ile)
4. Hastalara ilaçları ve oluşabilecek ilaç etkileşimleri hakkında bilgi vermek

Sonuç olarak potansiyel bir ilaç etkileşiminin hastada ne zaman klinik olarak anlamlı sonuçlar yaratabileceğini tahmin etmek oldukça önemlidir. Riski en aza indirmek için neler yapılması gerektiği hasta odaklı bir anlayışla irdelenerek gerekli önlemler alınmalıdır.

İlaçların geçimsizliğine yönelik az sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. İntravenöz ilaçlar ile birlikte uygulandığında geçimsizlik riski klinisyenler tarafından göz önüne alınmalıdır. İlacın farmakodinamiği, farmakokinetiği, moleküler yapısı ve stabilitesi, kateterin türü, infüzyon şekli, torba materyali gibi parametreler göz önüne alınarak makro ve mikro düzeyde saptanan geçimsizlikler değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Po ALW, Zhang WY. What lessons can be learnt from withdrawal of mibefradil from the market? *Lancet*. 1998;351(9119):1829-30.
2. Thanacoody R. Drug Interactions. In: Whittlesea C, editor. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. London: Elsevier; 2018. p. 50-61.
3. Preston CL. 2016. *Stockley's Drug Interactions*, 11th ed. Pharmaceutical Press, London, UK.
4. Jankovic SM, Pejic AV, Milosavljevic MN, Opancina VD, Pesic NV, Nedeljkovic TT, et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1-6.

5. Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care.* 2017;38:97-103.
6. Hasnain H, Ali H, Zafar F, Sial AA, Alam S, Beg AE, et al. Incidence of drug interactions in intensive care units in tertiary care settings: Classification, facts and measures. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(2(Suppl.)):669-75.
7. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):309-16.
8. Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):213-9.
9. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Safety.* 2019;42(9):1035-44.
10. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(6):402-8.
11. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):430-7.
12. Gulcebi Idriz Oglu M, Kucukibrahimoglu E, Karaalp A, Sarikaya O, Demirkapu M, Onat F, et al. Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. *Turk J Med Sci.* 2016;46(3):812-9.
13. Mehralian HA, Moghaddasi J, Rafiei H. The prevalence of potentially beneficial and harmful drug-drug interactions in intensive care units. *Drug Metab Pers Ther.* 2019;34(1).
14. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The Nature of Adverse Events in Hospitalized-Patients - Results of the Harvard Medical-Practice Study-Ii. *New Engl J Med.* 1991;324(6):377-84.
15. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ.* 2004;329(7456):15-9.
16. Smith JW, Seidl LG, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann Intern Med.* 1966;65(4):629-40.
17. Joint Formulary Committee. 2021. British National Formulary (online). BMJ Group and Pharmaceutical Press, London, UK. Available at <http://www.medicinescomplete.com>.
18. DuBuske LM. The role of P-glycoprotein and organic anion-transporting polypeptides in drug interactions. *Drug Saf.* 2005;28(9):789-801.
19. Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Cicini MP, et al. Sildenafil and bosentan plasma concentrations in a human immunodeficiency virus- infected patient with pulmonary arterial hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitor. *Infect Dis Rep.* 2015;7(1):5822.
20. Wilkinson GR. Drug therapy - Drug metabolism and variability among patients in drug response. *New Engl J Med.* 2005;352(21):2211-21.
21. Lee W, Kim RB. Transporters and renal drug elimination. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2004;44:137-66.
22. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004;350(10):1013-22.

23. Fennell J, Hussain M. Serotonin syndrome: case report and current concepts. *Ir Med J*. 2005;98(5):143-4.
24. Ekincioglu Bayraktar A, Demirkan K. Klinik nütisyon ve ilaç etkileşimleri. *Ulusal Cer Derg*. 2013;29:178-183.
25. Reis AM, de Carvalho RE, de Faria LM, de Oliveira RC, Zago KS, Cavellagna MF, et al. [Prevalence and clinical significance of interactions drug-enteral nutrition in Intensive Care Units]. *Rev Bras Enferm*. 2014;67(1):85-90.
26. Bonnici A, Ruiner CE, St-Laurent L, Hornstein D. An interaction between levodopa and enteral nutrition resulting in neuroleptic malignant-like syndrome and prolonged ICU stay. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1504-7.
27. Constable S, Ham A, Pirmohamed M. Herbal medicines and acute medical emergency admissions to hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):247-8.
28. Benlabeled M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthelemy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80.
29. Harwood SJ and Cosslett AG. Parenteral Nutrition. In: Whittlesea C, editor. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. London: Elsevier; 2018. p. 108.
30. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(4):652-6.
31. Demirkan K. İlaç Uygulamaları. *Yoğun Bakım Dergisi* 2007; 7(3): 343-346.
32. Foinard A, Decaudin B, Barthelemy C, Debaene B, Odou P. Impact of physical incompatibility on drug mass flow rates: example of furosemide-midazolam incompatibility. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):28.
33. Hanifah S, Nugroho B, Chabib L. Compatibility of acetaminophen with central nervous system medications during simulated Y-site injection. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(1):23-7.
34. Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(5):293-303.
35. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(19):1834-40.
36. Bertsche T, Veith C, Stahl A, Hoppe-Tichy T, Meyer FJ, Katus HA, et al. A purging procedure for pantoprazole and 4-lumen catheters to prevent IV drug incompatibilities. *Pharm World Sci*. 2010;32(5):663-9.
37. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):179-87.
38. Sriram S, Aishwarya S, Moithu A, Sebastian A, Kumar A. Intravenous Drug Incompatibilities in the Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital in India: Are they Preventable? *J Res Pharm Pract*. 2020;9(2):106-11.
39. Surmelioglu N, Nenni M, Firat A, Demirkan K, Ozcengiz D. Evaluation of regular insulin adsorption to polypropylene bag and polyvinyl chloride infusion set. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13895.