



Özel Sayı, 2006 (45 - 48)

Mehmet Tunca

İletişim (Correspondence)

Prof. Dr. Mehmet Tunca
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı
35340 İnciraltı İzmir
Tel: (232) 412 3791
Faks: (232) 2590541
mehmet.tunca@deu.edu.tr

YAŞLILARDA İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE KLİNİK ÖNEMİ



ÖZET

İlaç etkileşimleri hastaların yaşı ilerledikçe potansiyel olarak daha önem kazanmaktadır. Yaşlıların en sık ve sürekli kullandıkları ilaç grupları antihipertansifler, antihiperlipidemikler , antidepresanlar, antiagreganlar, antidiyabetikler, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve beraberinde antasitler, antipsikotikler ve antiepileptikler birbirleriyle ve diğer bazı ilaç ve besin ve içeceklerle etkileşime girebilirler. Özellikle warfarin metabolizmasındaki değişiklikler kanama eğilimde artış ya da ilacın etkinliğinde azalma sonucu trombotik olayın yinelenmesiyle ciddi klinik sorunlara yol açabilir. Bu yazıda konu klinik önem ve görülme sıklığı ölçüt alınarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç etkileşimi, yaşlı hasta.

DRUG INTERACTIONS IN ELDERLY AND CLINICAL IMPORTANCE



SUMMARY

Drug interactions become potentially more important as the age of the patients increase. Antihypertensives, antihyperlipidemics , antidepressants, antiaggregating agents, antidiabetics, non-steroid anti-inflammatory drugs with antacids, antipsychotics and antiepileptics are the most frequently and regularly utilized drug groups which may interact with each other and other drugs and certain foods and beverages. Among these agents, warfarin has particular priority as any decrease or increase in its metabolism may have serious clinical outcomes such as bleeding or recurrence of thrombotic event. This article deals with the most clinically important and prevalent drug interactions in the elderly patients.

Keywords: Drug interactions in the elderly patients.



Yaşlı insan nüfusu genel toplum içinde orantısız olarak artmaktadır ve gelişmiş ülkelerde %15 dolayındadır (1,2). Ülkemizde de doğum hızındaki azalma ve beklenen ömürdeki artışla birlikte önümüzdeki 25 yıl içinde buna yakın bir oran ve artış hızına ulaşılması beklenmektedir (3). Beri yandan yaşlıların yine orantısız olarak çok daha fazla ilaç tükettikleri, polifarmasi olasılığının arttığı ve unutkanlık, iyi görememe gibi çeşitli nedenlerden dolayı ilaç toksisitesine maruz kalma olasılıklarının yüksek olduğu bilinmektedir (4, 5).

Yaşlı hastalarda her zaman kaçınılması gereken ve nadiren kullanılması uygun olan ilaçlar Tablo 1 ve 2'de verilmiştir (5).

Yaşlı hastaların %2.6'sına kaçınılması gereken ilaçlardan en az birinin, kullanılması nadiren uygun olan ilaçların ise hastaların %9.1'ine reçete edildiği saptanmıştır. Ayrıca polifarmasinin yaşlı hastalarda önemli bir morbidite nedeni olan kazayla düşme olasılığını 2.4 kat arttırdığı görülmüştür (6). İlaç yan etkilerinin bu yaş grubunun hastaneye acil başvurularında %10-17 kadar payı vardır (7).

Yaşlı hastaların günlük yaşamda kullandıkları ve ilaç interaksyonları açısından önem taşıyan ajanların başlıcaları:

1. Sürekli kullanılan ilaçlar
 - a. Antihipertansifler
 - b. Antihiperlipidemikler
 - c. Antidepresanlar
 - d. Antiagreganlar
 - e. Antidiyabetikler
 - f. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve beraberinde antasitler.
 - g. Antipsikotikler ve antiepileptikler- ilaç etkileşimlerini azaltmak açısından gabapentin veya lamotrigin gibi yeni preparatlar daha emniyetlidir (8).
2. Kısa süre için kullanılan ilaçlar
 - a. Analjezikler (antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir).
 - b. Grip ilaçları (aritmik veya hipertansiyon yapabilir).
 - c. Antibiyotikler (özellikle rifampisin, sulfametoksazol, eritromisin ve klaritromisin)

- d. Antidepresanlar (hipnotik veya sedatif olarak)
 - e. Antiasitler
3. İlaç dışı ajanlar
 - a. Alkol -özellikle benzodiazepinlerle eşzamanlı kullanılırsa fatal toksisite riski vardır (9).
 - b. Kafein, örneğin levodopanin antiparkinsonian etkisini potansiyalize eder (10).
 - c. Meyva suları: greyfurt veya kan portakalı suyu, hatta turunç reçeli içerdikleri furanokumarinler nedeniyle barsaklardaki CYP3A enzimleri bloke ederek statinler veya kalsiyum antagonistleri gibi ilaçların serum düzeylerini yükseltebilir (11, 12).
 - d. Tütün: sigara kullanan hastalar akut koroner sendrom veya inme sonrası uygulanan trombolitik tedaviden daha iyi yanıt elde etmektedirler (13).
 4. Hastanın büyük olasılıkla ilaç olarak saymayacağı diğer ajanlar
 - a. Herbal preparatlar, özellikle ginkgo yaprağı ve sarmısak warfarin veya aspirinin kanama riskini arttırmaktadır (14).
 - b. Erektildisfonksiyon (ED) için sildenafil vd. nitratlarla eşzamanlı kullanılırsa şiddetli hipotansiyona yol açmaktadır. ED ilaçları alınınca nitratlardan 24 saat süreyle kaçınılmalıdır (15).
 - c. Purgatifler

Klinik önemleri nedeniyle aşağıdaki üç konuyu daha ayrıntılı ele almak yararlı olacaktır:

1. ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR

Antihipertansif ilaçlar yaşlıların en az yarısında endikedir ve muhtemelen en sık ve sürekli kullanılan ilaç grubudur. Özellikle kalsiyum antagonistleri ve bazı beta blokerler (propranolol, metoprolol ve karvedilol) ile anjiyotensiyon reseptör blokerleri arasında da losartan ilaç interaksyonlarına adaydır. Rifampisin, azol grubu antifungaller, difenhidramin, alkol ve antidepresan ilaçlar yukarıda sayılan antihipertansiflerin metabolizmasını etkileyebilir; bu etki çoğu kez potansiyalizasyon şeklinde olur, rifampisin ise verapamil ve propranololün subterapötik düzeylere inmesine neden olur.

Beri yandan verapamil simvastatinin kan düzeyini ve biyoyararlanımını artırır, bu olayın klinik önemi tam bilinmemektedir. Kalsiyum kanal blokerlerinin miyopati riskinde artış yaptığı saptanmamıştır. Diltiazem



metilprednison düzeyini önemli oranda yükseltir. Bazı kalsiyum antagonistleriyle birlikte 250 ml greyfurt suyu içilirse ilaçların serum düzeyleri yükselir. Klinikte sık kullanılan ACE inhibitörleri ve diüretikler ciddi ilaç etkileşimlerine maruz kalmaz fakat ACE inhibitörleriyle potasyum tutan spironolaktanın kombine edilmesi hiperpotasemiye yol açabilir, loop diüretiklerinin uzun süre kullanımı tiamin eksikliğine neden olur ve bunun sonucunda gelişebilen “ıslak beriberi” kalb yetmezliği tablosunu ağırlaştırır (11, 16).

2. STATİNLER

Son çeyrek yüzyılda kullanımı hızla artan statinler esasında emniyetli ilaçlardır. Rabdomiyoliz ve miyopati riski fevkalade düşüktür fakat bazı ilaçlarla beraber kullanılmaları halinde bu riskler katlanarak arttığı için dikkatli olmak gerekir. Statinlerle etkileşmeye girebilecek başlıca ilaçlar fibratlar (özellikle gemfibrozil), niasin, warfarin, verapamil, azol grubu antifungaller, azitromisin ve klaritromisin, bazı antidepresanlar (venlafaksin, sertralin, floksetin) ve greyfurt suyudur. Özellikle simvastatin kullanan hastaların greyfurt suyundan kaçınması uygun olabilir.

Bu ilaç ailesinde en az etkileşim riski olan preparat pravastatin ve ondan sonra fluvastatin'dir, fakat her ikisi de diğer statinlere nazaran zayıf ilaçlardır (17).

3. WARFARİN

İlaç etkileşimleri arasında en ehemmiyetli konu oral antikoagülan kullanan hastaların taşıdığı risktir. Warfarin (Coumadin) uygulaması sırasında hastaların bir yıl içinde majör kanama riski %0.5-7.0 arasında değişmektedir ve risk antikoagülasyonun derecesiyle doğru orantılıdır. Parasetamol, amidaron, eritromisin, flukonazol, floksetin, metronidazol, salisilatlar, sulfametoksazol, tamoksifen ve tiroid hormonu warfarinin antikoagülan etkisini arttırlar; antitiroid ilaçlar, barbitüratlar ve karbamazepin ise azaltır (18, 19). Bazı herbal preparatların da kanama riskini arttırdığını tekrar hatırlatalım

SONUÇ

Yaşlılarda ilaç etkileşimleri potansiyel olarak önemli bir sorundur. Beri yandan, zamanımızdaki iletişim kolaylıkları ve yeni ilaçların kullanıma verilmesiyle birlikte konuya gereken dikkat gösterilirse sıklığı seyrekleşecektir.

Tablo 1: Yaşlı hastalarda her zaman kaçınılması gereken ilaçlar.

1. Barbitüratlar
2. Flurazepam
3. Meprobamat
4. Klorpropamid
5. Meperidin
6. Pentazosin
7. Trimetobenzamid
8. Belladona alkaloidleri
9. Disiklomin
10. Hyoscyamid
11. Propantelin

Tablo 2: Yaşlı hastalarda nadiren kullanılması uygun olan ilaçlar.

1. Klordiazepoksid
2. Diazepam
3. Propoksifen
4. Karisoprodol
5. Klorzoksazon
6. Siklobenzapirin
7. Metaksalon
8. Methokarbamol

KAYNAKLAR

1. Barre E, Bisseux L, Chiadmi F, et al. Drug interactions in an elderly population. Prospective assessment of their frequency and seriousness among 56 patients. *Presse Med.* 2005;34(12):837-41.
2. US Census Bureau <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/elderpop.html>.
3. Turkey's window of opportunity. TÜSİAD yayını, 1999, İstanbul.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-5.



5. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001;286(22):2823-9.
6. Weiner D, Hanlon JT, Studenski SA. Effects of central nervous system polypharmacy on falls liability in community-dwelling elderly. *Gerontology*. 1998;44(4):217-21.
7. Beard K. Adverse reactions as a cause of hospital admissions in the aged. *Drugs Aging* 1992;2:356-67.
8. Bergey GK. Initial treatment of epilepsy: special issues in treating the elderly. *Neurology*. 2004;63(10 Suppl 4):S40-8.
9. Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(1):69-75.
10. Deleu D, Jacob P, Chand P, Sarre S, Colwell A. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;67(5):897-9.
11. McCabe BJ. Prevention of food-drug interactions with special emphasis on older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(1):21-6.
12. Greenblatt DJ, Patki KC, von Moltke LL, Shader RI. Drug interactions with grapefruit juice: an update. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):357-59.
13. Ovbiagele B, Saver JL. The smoking-thrombolysis paradox and acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;65(2):293-5.
14. De Smet PAGM. Herbal Remedies. *New Engl J Med*. 2002;347(25):2046-56.
15. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT, Mitchell MI, Denne J, Jackson G. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(10):1855-60.
16. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Implications of cytochrome P450 interactions when prescribing medication for hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):405-12.
17. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation*. 2004;110(7):886-92.
18. Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 2003;349(7):675-83.
19. Feldstein AC, Smith DH, Perrin N, Yang X, Simon SR, Krall M, Sittig DF, Ditmer D, Platt R, Soumerai SB. Reducing warfarin medication interactions: an interrupted time series evaluation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1009-15.