



Özel Sayı 2, 2010 (107 - 113)

**Bahadır KIRILMAZ**

**İletişim** (Correspondence)

Bahadır KIRILMAZ  
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
ÇANAKKALE  
Tel: 0 286 218 00 18 – 2219  
Faks: 0 218 03 93  
e-posta: bahadir@comu.edu.tr

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı,  
ÇANAKKALE

## YAŞLILARDA KARDİYOVASKÜLER İLAÇLARIN ETKİLEŞİMİ VE YAN ETKİLERİ



### ÖZ

Yaşlı populasyonda kardiyovasküler sistem hastalıkları yüksek oranda görülmekte ve ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. İlerleyen yaşla birlikte organ sistemlerinde olan fizyolojik değişikliklerle beraber, yandaş hastalıklar ve kullanılan ilaç sayısının artışı sonucu ilaç yan etkileri ile ilaç etkileşimleri daha sık olarak izlenmektedir. Bu nedenle yaşlı hastalarda rasyonel ilaç seçimi ve reçete edilen ilaçların olası etkileşimlerinin göz ardı edilmemesi gereklidir.

**Anahtar Sözcükler:** Yaşlı; Kardiyovasküler sistem; İlaç etkileşimleri

## INTERACTIONS AND SIDE EFFECTS OF CARDIOVASCULAR DRUGS IN THE ELDERLY



### ABSTRACT

Cardiovascular system related diseases is the most common reason for the death in the elderly people and the prevalence is high. Side effects and drug interactions are seen more often due to physiological changes in the organ systems subsequent to the advanced age, co morbid diseases, and need to the polypharmacy. Therefore rational drug selection is important and possible drug interactions should not be neglected in the elderly.

**Key Words:** Aged; Cardiovascular system; Drug interactions



## GİRİŞ

Yaşlı popülasyonda kalp damar hastalıkları yüksek oranda görülmekte ve kardiyovasküler sistem hastalıkları bu yaş grubunda ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlar bu yaş grubunda sık olarak kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların uygun ve yerinde kullanılması morbidite ve mortaliteyi azaltmakta ancak kullanılan ilaç sayısının artması ve yaşlılığın getirdiği fizyolojik değişiklikler ilaçlara bağlı yan etki ile ilaç etkileşim riskini arttırmaktadır. Yaşlanmayla birlikte insan vücudunda fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle yaşlı popülasyonda kardiyovasküler sisteme etkili ilaç tedavisi planlanmasında bazı hususlara dikkat edilmesi gerekir (Tablo 1).

Yaşın ilerlemesiyle vücut yüzey alanında, kas kitlesinde, total vücut sıvısı miktarında azalma olmakla birlikte yağ kitlesinde göreceli olarak artış izlenir. Yağ kitlesi oranı 65 yaş üstü bireylerde 25 yaşındaki genç bir insana göre %10-20 arasında artmaktadır. Buna ilaveten vücut su miktarında %10-15 azalma olmaktadır. (1,2).

İleri yaş grubunda birçok ilacın metabolizmasında rol oynayan bir organ olan karaciğerin boyutlarında, kan akımında ve albumin sentezinde azalma olur. Albumin seviyesinde azalma yaşlı nüfusta %10 civarındadır (3,4). Alfa 1 asit glikoprotein seviyesinde ise artış izlenmektedir. Bu değişiklikler ilaç metabolizmalarını da etkiler. İlaçların farmakodinamik etkilerinde genel olarak bir artış olur. Karaciğer ve böbrek kan akımı yaşa bağlı olarak azaldığı için ilaç klirensi azalır. 65 yaşındaki bir kişinin hepatik kan akımı 25 yaşındaki birisine göre yarı yarıya azalmıştır (4). Böbreklerdeki fonksiyonel nefronların azalmasıyla birlikte yetmişli yaşlarda

renal kan akımı %50-60, glomerüler filtrasyon hızı %20-50 arasında azalmaktadır (5). Ayrıca serum kreatinin seviyesi yaşlılarda renal fonksiyonların güvenilir bir göstergesi değildir (6).

İlaç farmakokinetiğini oluşturan emilim, metabolizma ve eliminasyon safhalarında yaş artışıyla birlikte değişiklikler olmaktadır. Kardiyovasküler sisteme etkili ilaçların büyük bir kısmı oral yoldan alınır. Yaşlanmayla beraber mezenterik sistem kan akımı, gastrointetinal motilite ve gastrik asiditenin azalması sonucu emilimde azalma olabilir. Bu değişikliklere ek olarak beklenen ilaç yanıtlarında farklılıklar görülebilir. Örnek olarak beta reseptör duyarlılığı azaldığı için beta bloker tedavisine verilen yanıtta azalma izlenebilir. Aynı zamanda baroreseptör reflekslerde azalma olduğu için hipotansiyona eğilim fazladır.

Vücutta olan bu değişimlerle beraber yaşlı popülasyonda kullanılan ilaç sayısının fazla olması, görme fonksiyonlarında bozulma, unutkanlık gibi mental değişiklikler nedeniyle ilaç yan etkilerine maruz kalma ve ilaçlar arasında etkileşim riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (2).

## SIK KULLANILAN İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ VE ETKİLEŞİMLERİ

### DİGOKSİN

Digoksin özellikle yaşlı popülasyonda terapötik aralığı dar olan, farmakodinamik ve farmakokinetiği değişebilen bir ilaçtır. Renal yolla atılımı olmaktadır. Yaş artışıyla beraber renal fonksiyonların ve vücut kitlesinin azalmasıyla birlikte serum digoksin seviyesinde artış olabilmektedir. Özellikle düşük vücut ağırlığı, ileri yaş, renal fonksiyonlarda azalma ve kadın cinsiyet digoksin intoksikasyonu yönünden risk

**Tablo 1—** Yaşlanma İle Birlikte Oluşan Değişiklikler ve ilaç yanıtları

DEĞİŞİKLİKLER	İLAÇ YANITLARI
Renal fonksiyonların azalması	Renal yoldan atılan ilaçların birikimi
Serum albumin seviyesinde azalma, alfa glikoprotein seviyesinde artış	Serbest ilaç yüzdesinde, volüm dağılımında, ilaç bağlanmasında artış
Göreceli vücut yağ kitlesinde artış	Yağda çözünen ilaç dağılımında artış
Vücut kitle indeksi ve total vücut suyunun azalması	Suda çözünen ilaç dağılımında azalma
Karaciğer metabolizma kapasitesinde azalma	Karaciğerde metabolize olan ilaçların birikimi
Kardiyak rezervlerde azalma	Kalp yetersizliğine eğilim
Azalmış baroreseptör sensitivitesi	Ortostatik hipotansiyona eğilim
Kronik hastalıklar	Hastalıkların vücut metabolizmasını değiştirmeleri
Çok sayıda ilaç kullanımı	Artmış ilaç etkileşim oranları
Bireysel ilaç metabolizması farklılıkları	Değişken doz aralıkları



oluşturmaktadır (7). Yaşlı bireylerde digoksin ile kardiyovasküler sisteme etkili diğer ilaçların kullanımı, digoksinin biyoyararlanımını ve eliminasyonu değiştirebilir. Kinidin, siklosporin, itrakanazol, verapamil, amiodaron, diltiazem, triamteren, spironolakton, indometazin, tetrasiklinler, eritromisin ve propafenon gibi ajanlar serum digoksin seviyesinde artışlara yol açmaktadır (7). Digoksinin kalp dışı yan etkileri arasında bulantı, kusma, iştahsızlık, görmeye skotom ve renk algılamasında bozulma sayılabilir. Digoksin toksisitesi ile ilişkili en sık görülen aritmiler arasında tam atriyoventriküler blok, akselere kavşak ritimleri, iki yönlü ventriküler taşikardi sayılabilir.

Digoksinin trisiklik antidepresan ilaçlarla beraber kullanımını ciddi bradikardiye yol açabilir. Fakat beta blokerler, verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte kullanımında bradikardi yönünden özellikle dikkatli olunmalıdır. Verapamil ve nifedipin digoksinin kan düzeylerini %50 oranında artırabilir (8). Antiasitler gibi sık kullanılan ilaçlar da digoksinin emilimini azaltarak serum seviyesini düşürürler. Ayrıca hipopotasemiye yol açan diüretikler digoksine bağlı aritmi riskinde artışa neden olmaktadır.

### **DIÜRETİKLER**

Diüretikler yaşlılarda hipertansiyon ve kalp yetersizliğinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaç grubudurlar. Bu grup ilaçlar plazma volumünü düşürüp, venöz dönüşü ve ventrikül doluş basıncını azaltırlar. Klinik pratikte tiyazidler (hidroklorotiyazid, klortalidon), kıvrım diüretikleri (furosemid), potasyum koruyucu diüretikler (spironolakton, triamteren) sık olarak kullanılmaktadır. Yaşın artışıyla birlikte renal fonksiyonlarda azalması diüretiklerin etkinliğinde değişikliklere yol açmaktadır. Yaşlılarda su ve tuz tutulumu azalır. Bu nedenle diüretiklere bağlı hiponatremi ve dehidratasyon daha belirgin oluşabilir. Diüretik dozları yavaş yavaş artırılarak titre edilmeli ve düzenli olarak renal fonksiyonlar ile elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Genel olarak postural hipotansiyon etkileri diğer vazodilatasyon yapıcı ilaçlar ve özellikle trisiklik antidepresanlar ile beraber kullanımında artar.

Yaşlı bireylerde tiyazid grubu ilaçlar kullanılırken yüksek dozlarda hipokalemi, hiponatremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, glukoz toleransında bozulma, kan lipid metabolizmasında değişiklik, ürik asit düzeylerinde artış ve impotans gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (9). Düşük dozlarda belirgin bir yan etkileri yoktur. Digoksin ile beraber kullanımında özellikle hipokalemi yönünden dikkatli takip edilmelidir. Lityum ile birlikte kullanımında lityumun kan düzeylerinde artış olmaktadır (9).

Kıvrım diüretiklerinden olan furosemidin yaşlı bireylerde böbrek renal tübüllerinden sekresyonunda azalma olmaktadır. Bundan dolayı doz ayarlaması dikkatli yapılmalıdır. Azotemi, postural hipotansiyon, ototoksikite, hipokalemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi yan etkileri vardır. Yüksek dozda kullanımında salisilatların atılımında bozukluğa neden olduğu için salisilat toksikasyonuna neden olabilir (10).

Potasyum koruyucu diüretiklerden olan spironolakton gibi ilaçların kullanımında hiperpotasemi yönünden yakından izlem gerekmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri ile birlikte kullanımında hiperpotasemi gelişme riskinde artış vardır. Böbrek fonksiyonları ileri derece bozuk ve hiperpotasemisi olan olgularda kullanımı kontrendikedir. Uzun süreli kullanımında erkeklerde jinekomasti, libido azalması gelişebilmektedir. Bu durum daha çok digoksinle birlikte kullanımında oluşmaktadır.

Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların sık kullanılması diüretiklerin etkisini azaltmaktadır (11). Aynı zamanda renal perfüzyonda azalma ve renal hasara neden olabilirler. Diüretiklerin kullanımıyla birlikte elektrolit düzeylerinin yakından takibi gerekir. Hipokalemi ve hipomagnezemi gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. Hipokalemi özellikle digoksin kullanımı durumunda ventriküler aritmilere neden olabilmektedir.

### **BETA BLOKERLER**

Beta bloker grubu ilaçlar çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarında kullanılan, olumlu etkileri yanında yan etkileri de olan ilaç grubudur. Diğer ilaçlarla etkileşimleri göreceli olarak daha azdır. Yaşın artışıyla birlikte beta reseptör duyarlılığında azalma olmakla birlikte ileri yaşta iyi tolere edilebilen ilaç grubudur. Yaşlılarda çeşitli beta blokerlerin total vücut klirenslerinde azalma ve kan konsantrasyonlarında artış olabilir. Başlıca yan etkileri baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyondur. Bunun dışında yorgunluk, depresyon, kabus görme, hafıza bozukluklarına yol açabilirler. Yan etkiler lipofilik özelliği olan metoprolol ve propanolol gibi beta bloker grubu ilaçlarda daha belirgindir. Yaşlılarda depresyon varlığında beta bloker verilmesi gerekiyorsa bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Digoksinle birlikte kullanımında atriyoventriküler düğümdeki iletiyi ciddi oranda deprese edebildiği unutulmalıdır. Yine verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleriyle birlikte kullanımı atriyoventriküler nodal in-



hibisyona bağı olarak bradikardiye ve miyokard üzerinde negatif inotropik etkiye neden olabilir. Ayrıca nonsteroid antienflamatuar ilaçlarla birlikte kullanımında antihipertansif etkinliklerinde azalma olmaktadır (12).

Beta bloker grubu ilaçlar ile tedavide özellikle düşük dozlarda başlanmalı ve yavaş yavaş doz artışı yapılmalıdır. Kronik akciğer problemi olan hastalarda kardiyoselektif beta 1 grubu tercih edilmelidir.

### **STATİNLER VE FİBRATLAR**

Statinler (HMG CoA redüktaz enzimi inhibitörleri) en sık reçete edilen lipid düşürücü ilaçlardır. Yaşlı hastalarda kolesterol seviyelerinin farmakolojik olarak azaltan, birincil ve ikincil korunmada önemli derecede fayda sağlayan ilaç grubudurlar. Bu ilaçlar karaciğerde kolesterol sentezini inhibe edip, kandan LDL kolesterol alımı ve degradasyonunu artırarak etki ederler. Statin tedavisinde yaşlı hastalarda en sık görülen yan etkiler; kas krampları, karaciğer transaminaz enzim düzeylerinde artış ve miyozittir. Bu yan etkiler genelde ilacın kesilmesiyle ortadan kalkar. Yaşlılarda kullanılan ilaç sayısının fazlalığına bağı olarak statinler ile diğer ilaçların etkileşim riskinde artış vardır. Statin kullanımında karaciğer enzim düzeylerinin yakından takibi gereklidir. Statin kullanımı hafif kas ağrılarından böbrek yetersizliği ve rabdomiyolizle giden geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Miyozit yan etkisi statin kullanımından sonraki haftalar içerisinde oluşur ve kreatinin kinaz enzim düzeylerinde artış izlenebilir. Renal yetersizlik, obstrüktif akciğer hastalığı, hipotiroidi ve bazı ilaçlarla (siklosporin, nikotinik asit, gemfibrozil gibi) kullanımında miyozit ve miyopati riski artar (13).

Fenofibrat ve gemfibrozil fibrik asit türevidir. Lipid düşürücü tedavide kullanılan ve özellikle trigliserid seviyesini düşüren ilaçlardır. Bu grup ilaçların başlıca yan etkileri gastrointestinal sistem intoleransı, cilt döküntüleri ve kolelithiazis riskinde artıştır. Varfarin ile birlikte kullanımında varfarinin etkisinde artış izlenebilir.

### **KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ**

Kalsiyum kanal blokerleri yaşlı hastalarda efektif olarak kullanılan antihipertansif ve antianjinal ilaç grubudur. Bu grup ilaçlar iyi tolere edilir ve etkili kan basıncı düşüşü sağlar. Böbrek işlevleri üzerine olumsuz etkileri yoktur. Verapamil ve diltiazem nondihidropirin grubu olup, amlodipin, nifedipin, felodipin dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleridir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon, yüzde kızarıklık, ayak bileğinde ödem, gastroözefajiyal reflü,

idrar yapma sıklığında artış ve dış eti hipertrofidir. Verapamil kullanımıyla ilişkili olarak kabızlık yan etkisi görülebilir. Verapamil, diltiazem ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri kalp yetersizliği varlığında negatif inotropik etkiyle klinik tabloyu daha da kötüleştirebilirler.

Yaşa bağı olarak hepatik kan akımında ve hepatik metabolizmadaki azalma nedeniyle verapamil, diltiazem ve nifedipinin serum seviyeleri yükselebilir. Bu durum göz önüne alınarak tedaviye düşük dozlarda başlanması daha uygundur. Kalsiyum kanal blokerlerinin diğer ilaçlarla etkileşimi genel olarak farmakodinamiktir. Beta blokerler ve digoksinle atriyoventriküler nodu baskılayıcı etkileri daha da artmaktadır. Felodipin ve nifedipin gibi dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerlerinin etkileri greyfurt suyu içilmesi ile artış gösterebilmektedir. Alfa bloker grubu ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların etkilerinde artışa neden olarak hipotansiyona neden olabilirler. Ayrıca simetidin kalsiyum kanal blokerlerinin etkisini arttırabilir.

Beta adrenarjik blokaja verapamil ilave edilmesinin hipotansiyon ve nodal inhibisyonu arttırıcı etkisi vardır. Aynı zamanda verapamil karaciğerde metabolize olan beta blokerlerin kan düzeylerini yükseltebilir. Verapamil ile birlikte kinidin kullanımında aşırı hipotansiyon gelişebilir (14).

Diltiazem ile beraber uzun etkili nitratların kullanımında hipotansiyona dikkat edilmelidir. Bazı statinler diltiazemin kan düzeylerini yükseltici etki gösterebilirler.

### **NİTRATLAR**

İskemik kalp hastalığı, kalp yetersizliği ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç grubudurlar. İskemik miyokard dokusunda primer etkisi venöz dilatasyon yoluyla miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmasıdır. Arter ve venlerde direkt olarak vazodilatasyon meydana getirirler. Venöz sisteme etkileri arteryel sisteme göre daha fazladır. En önemli yan etkileri ortostatik hipotansiyon, senkop, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri gibi vazodilatasyon yapan ilaç gruplarıyla beraber kullanımında hipotansiyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Özellikle erkek hastalarda erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılan sildenafil ile birlikte kullanıldığında çok ciddi hipotansiyona neden olabilmektedir. Uzun süreli kullanımda tolerans gelişmektedir. Yaşlı popülasyonda hipotansiyona yol açmamak için düşük dozlarda tedaviye başlanmalıdır.



## **ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİ**

Yaşlı bireylerde etkili kan basıncı düşüşü sağlayan ilaçlardır. Özellikle miyokard infarktüsü geçirmiş, kalp yetersizliği olan, diyabet ve diyabete bağlı nefropatisi olan hastalara en uygun ilaçlardır. Yaşla birlikte renal fonksiyonlarda azalma olduğundan bu grup ilaçların kullanımında hastalar yakından takip edilmelidir. İleri yaş, kalp yetersizliği, renin seviyesi yüksekliğinde ve yoğun diüretik kullanımında hipotansiyon görülebilir. Yaşlı hastalarda olabildiğince düşük dozlarda tedaviye başlanmalı, diüretik kullanırsa doz azaltılmalı ve ilk doz hipotansiyonu riskinden hasta korunmalıdır. Renal fonksiyonların ve elektrolitlerin yakından izlenmesi gerekmektedir. Renal arter stenozu varlığı veya renal yetersizlik durumunda bu grubun kullanılması uygun değildir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı sırasında en sık olarak öksürük yan etkisi görülür. Diğer yan etkiler ise hiperpotasemi, renal fonksiyonlarda bozulma ve tat alma bozukluğudur. Anjiyoödem nadir görülen ve ciddi bir yan etkidir. Ayrıca kaptopril gibi sülfidril grubu içeren anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde nötropeni, nefropati, hipersensivite gibi yan etkiler görülebilir (15).

Genel olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri az sayıda ilaç etkileşimine sahiptir. Bu grup ilaçlarla beraber nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yoğun kullanımını durumunda antihipertansif etkinlikte azalma ve renal kan akımında azalmaya bağlı olarak hiperpotasemi gelişebilmektedir. Yine potasyum tutucu diüretiklerden spiranolakton ile birlikte kullanımı hiperpotasemi riskini beraberinde getirir. Alkol ile birlikte kullanımı hipotansiyon riskini artırır. Yoğun olarak diüretiklerle beraber kullanımında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin hipotansif etkilerine duyarlılık artışı olmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleriyle birlikte yüksek dozda aspirin kullanımı bu grup ilaçların etkilerini azaltır (16).

## **ANJİYOTENSİN II RESEPTÖR BLOKERLERİ**

Yaşlı popülasyonda kullanımı kolay ve güvenilir bir ilaç grubudur. Etkinlikleri ve özellikleri anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine benzerler. Kuru öksürük gibi yan etkileri anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri grubuna göre daha azdır. İlk dozda hipotansiyon yapıcı etkileri azdır. Genel olarak diğer antihipertansiflerle etkileşimleri yoktur. Potasyum tutucu diüretiklerle birlikte kullanımında hiperpotasemiye neden olabilirler. Renal yetersizlikte bu grup ilaçlardan kaçınılmalıdır.

## **ALFA BLOKERLER**

Alfa blokerler hipertansiyon tedavisinde ve erkeklerde semptomatik prostat hipertrofinde kullanılan ilaç grubudurlar. Hipotansiyon, baş dönmesi ve taşikardi en sık yan etkileridir. İlk doz senkobuna özellikle dikkat edilmelidir. Yaşlı hastalarda kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar gibi vazodilatatör ilaçlarla beraber kullanıldığında ciddi postural hipotansiyon riski yaratırlar. Tolerans gelişimi sıktır. Su ve tuz tutulumuna bağlı olarak pretibial ödeme neden olabilirler.

## **ASPIRİN**

Aspirin (asetilsalisilik asit) siklooksijenaz enziminin COX-I izoformunu geri dönüşümsüz inhibe ederek tromboksan A2 sentezini inhibe eden antitrombosit bir ilaçtır. Aspirinin en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir ve dozla ilişkilidir. Epigastrik ağrı, gastrointestinal sistemde kanama, dispepsi, tinnitus, iştme değişiklikleri, hipersensivite reaksiyonları görülebilir. Diğer antikoagülan ve antitrombositler ilaçlarla birlikte kullanımda kanama riskinde artış gözlenir. Trombotik olaylarda, koruyucu etki ile aspirine bağlı kanamanın arasındaki denge tedavi edilen hastanın trombotik riskine karşı hemoraji riskinin dengesine bağlıdır.

Tiklopidin diğer bir antitrombositler etkili ajandır. Aspirinde olduğu gibi en önemli yan etkisi kanamadır. Diğer yan etkileri arasında hematolojik bozukluklar (lökopeni, pansitopeni, agranülositoz gibi), deri döküntüleri ve kronik ishaldir. Klopidogrel, tiklopidine göre daha düşük yan etki profiline sahiptir.

## **ANTİKOAGÜLANLAR**

Oral antikoagülanlar içinde en yaygın kullanılan ve ilaç etkileşimi açısından en önemli kardiyovasküler ilaçlardan biri varfarindir. Varfarin karaciğerde K vitamini döngüsünü engelleyerek, K vitaminine bağlı çalışan faktör II, VII, IX ve X'un yapımını bozar (17). Yüksek ölçüde kandaki proteinlere bağlanarak karaciğerde metabolize olan bir ilaçtır. Varfarinin antikoagülan etkisi yaşla birlikte artmaktadır. Yaşlı popülasyonda kullanımıyla birlikte artan oranda kanama yan etkisi vardır. En sık kanama gastrointestinal sistem ve yumuşak dokularda olmaktadır. Kafa içi kanama sıklığı yılda %0,3 ile %2 arasında değişmektedir (17). Kanamaya eğilimdeki artış; antikoagülan etkideki artışla beraber vasküler yapının yaşla birlikte frajilitesinin artmasından kaynaklanır. Kanama yan etkisini diğer arttıran neden ise ileri yaşta çok sayıda ilaç kullanımıyla birlikte ilaç etkileşimine bağlı olarak antikoagülan etkideki artıştır. İlaça bağlı olarak tromboembolik olaylardan korunma yararı, kanama riski ile iyi dengelenmelidir. Hepa-





rin tedavisiyle birlikte aspirin, penisilinler ve sefalosporinlerin kanama riskini artırıcı etkileri vardır. Aspirin, amiodaron, allopürinol, siprofloksasin, metronidazol, izoniazid, ketakanazol, kinidin, fenitoin, simetidin, klofibrat, trimetoprim-sullfametakazol gibi ilaçlar protrombin zamanını uzatarak varfarine bağlı kanama eğilimini artırırlar (17). Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaç alımıyla beraber varfarin kullanımı gastrointestinal sistem kanama riskini oldukça artırmaktadır (Tablo2). Kolestiramin, rifampin, barbitüratlar, karbamazepin gibi ilaçlar varfarinin etkinliğini azaltırlar (17).

**Tablo 2—** Varfarinin Etkisini Artıran İlaçlar

Varfarin etkisini arttıran ilaçlar
Kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlar
- Amiodarone
- Propanolol
- Propafenone
- Kinidin
Lipid düşürücü ilaçlar
- Simvastatin
- Gemfibrozil
- Lovastatin
Nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar
- Piroksikam
- Fenoprofen
Antibiyotikler
- Sefalosporinler (seftriakson, sefaperazon)
- Tetrasiklinler (doksisisiklin, tetrasiklin)
- Makrolidler (eritromisin, azitromisin)
- Kinolonlar (siprofloksasin, levofloksasin)
- Sülfonamidler
- Metronidazol
Antidepresanlar
- SSRI inhibitörleri
Antifungaller
- İtrakanzol
- Flukanazol
Gastrointestinal sisteme etkili ilaçlar
- omeprazole
Diğer ilaçlar
- Allopürinol
- Levotiroksin
- Pentoksifilin

### ANTIARİTMİK İLAÇLAR

Tüm antiaritmik ilaçların proaritmik etkileri vardır. Kinidin, prokainamid, lidokain, sotalol, meksiletin gibi ilaçların klerenslerinde azalma ve yanılanma ömürlerinde uzama yaşın artışıyla birlikte görülen değişikliklerdir.

Amiodaron iyot içeriği yüksek, ventriküler ve atriyal aritmilerde kullanabilen bir ilaçtır. Belirgin yan etkileri ara-

sında hipotiroidi, hipertiroidi, hepatit, pulmoner toksite, korneal mikrobirikimler, periferik nöropati, fotosensivite ve döküntüler sayılabilir. Yan etkiler hem günlük dozla hem de ilacın kullanım süresiyle ilişkilidir. Lipofilik bir ilaç olduğu için, yaşla birlikte dağılım hacminde artış ve eliminasyonda uzama olmaktadır. Özellikle proteine bağlanması yüksek düzeyde olan ilaçlarla etkileşir. Amiodaron, digoksin ile birlikte kullanıldığında serum digoksin düzeylerinde artış olmaktadır. Varfarin ile birlikte kullanımında varfarinin etkisinde artış olmaktadır. Ayrıca elektrokardiyogramda QT aralığını uzatan tüm ilaçlarla birlikte torsades de pointes olasılığını arttırır (18).

Propafenon sınıf 1C antiaritmiktir. Aynı zamanda beta bloker etkisi de vardır. En sık yan etki olarak ağızda metalik tat, mide bulantısı ve ekstremitelerde uyuşmadır. Birlikte kullanıldığında metoprolol ve digoksinin serum düzeylerinde artışa, varfarinin antikoagülan etkisinde artmaya yol açar (19).

*Sonuç olarak;* yaşlı popülasyonda kardiyovasküler olaylar ile birlikte diğer yandaş hastalıkların artışı sonucu yoğun bir ilaç kullanımı ortaya çıkmaktadır. İlaç kullanımının artışıyla birlikte vücutta yaşlanmayla beraber olan fizyolojik değişimler, ilaçlara bağlı yan etki, kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimler ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden yaşlı popülasyonda çok sayıda ilaç reçete edilmesinden kaçınılmalıdır. İlaç tedavisi düzenlenirken ilaç dozları genç yaştaki popülasyona göre daha düşük dozda başlanmalı, rasyonel ilaç yazımına özen gösterilmeli ve yaşlı hastalarda kullanılan ilaçların birbirleriyle olan etkileşimleri dikkatle takip edilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Novak LE. Aging, total body potassium, fat-free mass and cell mass in males and females between ages 18 and 85 years. *Gerontology* 1972;27: 438-43.
2. Podrazik PM, Schwartz JB. Cardiovascular pharmacology of aging. *Cardiol Clin* 1999;17: 17-34.
3. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001;286(22):2823-9.
4. Abrams WB. Cardiovascular drugs in the elderly. *Chest* 1990;98: 980-986.



5. Fliser D, Bischoff I, Hanses A, Blocks S, Joest M, Ritz M, Mutschler E. Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55: 205-211.
6. Meyer BR. Renal function in the elderly. *Cardiol Clin* 1986;4:227-34.
7. Aronow WS, Frishman WH, Cheng-Lai A. Cardiovascular drug therapy in the elderly. *Cardiol Rev* 2007 Jul-Aug;15(4):195-215.
8. Pedersen KE. Digoxin interactions: The influence of quinidine and verapamil on the pharmacokinetics and receptor binding of digitalis glycosides. *Acta Med Scand* 1985: 697 (suppl):12-40.
9. Moser M, Feig PU. Fifty years of thiazide diuretic therapy for hypertension. *Arch Intern Med* 2009 Nov 9;169(20):1851-6.
10. Franse LV, Pahor M, Di Bari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000;35: 1025-1030.
11. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH. Prostaglandins in severe congestive heart failure: Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984;310:347-352.
12. Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta blockers: Mechanism and clinical implications. *Drugs* 1985;30: 32-41.
13. Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III50-7.
14. Maisel AS, Motulsky HJ, Insel PA. Hypotension after quinidine plus verapamil: Possible additive competition at alpha-adrenergic receptors. *N Engl Med* 1985;312:167-171.
15. Schoolwerth A, Sica DA, Ballermann BJ. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *Circulation* 2001;104:1985-1991.
16. Teerlink JR, Massie BM. The interaction of ACE inhibitors and aspirin in heart failure: Torn between two lovers (editorial). *Am Heart J* 1999; 138:254-260.
17. Hylek EM. Oral anticoagulants. Pharmacologic issues for use in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2001 Feb;17(1):1-13.
18. Herre JM, Sauve MJ, Malone P, et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989 13: 442-449.
19. Volz M, Mitrovic V, Schlepfer M. Steady-state plasma concentrations of propafenone chirality and metabolism. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 370-375.