

# Sitokrom P450 ve Antidepresan İlaç Etkileşimleri

Selçuk KIRLI

## ÖZET

*Bu yazıda, birlikte (kombine) ilaç kullanımlarının giderek arttığı bir dönemde, ilaçlar arasındaki potansiyel etkileşimlere dikkati çekmek amaçlanmıştır. Bu amaca ulaşabilmek için ilaç etkileşimlerinin çeşitleri, mekanizmaları, bu etkileşimlerde önemli rol oynayan P450 enzimleri ve etkileşimlere konu olan ilaçlar ile bunların etkileştikleri üzerinde durulmuştur. Depresyonun tedavi için kullandığımız ilaçların güvenilir olarak kullanılabilir olması, bizim temel kriterlerimizden birisidir ve hepimiz hangi ilaçların emniyetli oldukları konusunda fikir sahibiyiz. Ancak bu fikirler genellikle tek tek ilaçlar üzerinedir. Oysa çeşitli zorunluluklarla bu ilaçları birlikte kullanmamız söz konusu olduğuna göre, birlikte kullanımla ortaya çıkabilecek reaksiyonları ve riskleri tanımak da görevimizdir. Bu yazı bu göreve hizmet etmek amacıyla yazılmıştır.*

*Anahtar kelimeler: Antidepresanlar, P450, ilaç etkileşimi*

*Düşünen Adam; 1999, 12 (1): 42-50*

## SUMMARY

*Potential drug interactions are addressed in this article, as combined use of antidepressant drugs become increasingly popular. Mechanisms and types of interactions, the P450 enzymes which play essential role in the mechanisms as well as the drugs which are supposed to interact with each other are discussed. When choosing the drug to treat the depression, one of our main criteria is its safety profile and we are all familiar with those that are relatively safe. However, these opinions generally rely on experiences in which they are used alone. Since we have to combine these drugs in certain circumstances, it is our duty to recognize possible risks and adverse reactions which may follow. This article is written in order to serve this goal.*

*Key words: Antidepressants, P450, drug interactions*

**İlaç etkileşimi:** İlaçlar arasındaki etkileşim, çeşitli nedenlerle iki ilaç birarada kullanıldığında, kullanılan ilaçlardan birisinin farmakolojik etkilerinin diğeri tarafından değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkar. İlk bakışta bu etkileşimlerden kaçınmak çok kolay görülebilir. Bunun en basit yolu iki ilacı birarada kullanmamaktır; ancak pratik olarak bunu yapmak çoğu zaman mümkün değildir.

Özellikle son zamanlarda birlikte ilaç kullanılmasının giderek artan bir uygulama haline gelmesi, ilaçlar arasındaki etkileşimler ve bu etkileşimlerin so-

nuçları hakkında bilgi düzeyimizi artırmamız gerektiğini ortaya çıkarmıştır.

Kısa süre öncesine kadar ve belki de halen tek ilaç kullanımı amaçlanan ve en uygun yol olarak düşünülmesine rağmen, birlikte kullanımların giderek artmasının nedenleri basitleştirilerek şöyle sıralanabilir;

1. Birden fazla psikotrop ilacı birlikte kullanmak, psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde çoğu zaman daha etkili bir yoldur.

2. Özellikle komorbid ve tedaviye dirençli rahatsızlıklarda birden çok ilacı birlikte kullanmak bir zorunluluk olabilir.

3. Yaşlı nüfusun sayısının giderek artmasıyla, bu yaş grubunda ilaçları metabolize etme kapasitesinin doğal olarak azalması ve birlikte bulunan diğer medikal rahatsızlıkları nedeniyle başka tedavilerin de uygulanmak zorunda olması gibi sebeplerden dolayı birden fazla ilacın birlikte kullanılacağı hasta oranında artış ortaya çıkmıştır<sup>(19)</sup>.

4. Satışta bulunan antidepresan ilaçların sayılarının giderek artması, bu ilaçlar arasında uzun dönem için olmasa da, özellikle tedavinin erken dönemlerinde bazı ilaçların diğerlerine kıyasla bazı belirti ve bulguları daha hızlı etkilediği yönündeki bilgi birikimini artırmıştır. Bunun sonucu olarak belirti ve bulguları biran önce etkilemek kaygısıyla, o kesitte gözlenen belirti ve bulguları en hızlı şekilde etkileyeceği düşünülen ilaçlar birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Örneğin, sabah dozu olarak daha çok aktivite edici özellikle bir seçici serotonin gerilim inhibitörü ve akşam dozu olarak daha sedatize edici bir tri-siklik antidepresan ya da mianserin, mirtazepin veya trazodon gibi bir ilacın birlikte kullanılması gibi.

Yukarıda sıralanan nedenler ve daha bir çokları, son zamanlarda ilaç kullanma pratiğini tek ilaç kullanımından uzaklaştırarak, birlikte kullanımların tercih edildiği bir şekle dönüştürmüştür. Özellikle tedaviye dirençli tablolardaki yararlı kullanımlar ve iki ilacı birlikte kullanarak birbirlerinin etkilerini güçlendirmeye yönelik yaklaşımlar, ilk bakışta mantıklı ve yararlı görünmesine rağmen bu birlikte kullanımların bazı riskler taşıyabileceği de gözardı edilmemesi gereken bir gerçektir.

*Bir ilaç-ilaç etkileşiminde ortaya çıkabilecek sonuçlar şu şekilde sıralanabilir;*

1. Birlikte kullanılan ilaçların birisinin ya da her ikisinin bilinen etkilerinin artması veya azalması.
2. Her bir ilaç tek tek kullanıldıklarında ortaya çıkması beklenmeyen birtakım etkilerin, birlikte kullanılmaları halinde ortaya çıkması.

Birlikte kullanılan ilaçlardan birisinin ya da her ikisinin etkilerinin artması tedavide yararlı gibi görünse de, özellikle ilaç plazma düzeylerinin etkili şekilde izlenemeyeceği ortamlarda, bu etki artışının istenen düzeyde tutulması oldukça zordur. Etkilerin azalması ise kolayca anlaşılabilir gibi beklenen etkinliğin sağlanamaması anlamına gelir. Beklenmeyen ve daha önceden tanınmayan bir takım etkilerin birlikte kullanım sonucu ortaya çıkması, çok daha tehlikeli sonuçlara yol açabilir.

Örneğin istenmeyen (yan) etkilerin oranı hastanın hayat kalitesini etkileyecek düzeyde artabilir, bu artış ilaç kesilmesini zorunlu kılabilir veya toksik ve hayatı tehdit edecek boyutlarda etkilerle karşılaşılabilir. Bütün bu söylenenler ilaç-ilaç etkileşimlerinin ne denli önemli olduğunun ve bunlar üzerinde bilgi sahibi olmanın ne kadar gerekli olduğunun açık delilleridir.

Son dönemlerde satışta bulunan antidepresan ilaç yelpazesinin genişliği, hekimlere büyük kolaylıklar getirmiştir. Bilindiği gibi tanısı konulmuş bir hasta için uygun ilacı seçerken hekimler birkaç noktayı gözönünde bulundururlar, bu birkaç nokta şöyle sıralanabilir;

1. Kullanılacak ilacın tedavi edilmesi amaçlanan rahatsızlıkta etkinliğinin saptanmış olması.
2. Kullanılacak ilacın o hastada güvenilir olarak kullanımının mümkün olması.
3. İlacın kullanılış şeklinin basit ve kolay olması.
4. Etkinlik/maliyet oranının hastaya uygun olması.
5. Hekimin kullanacağı ilaç konusunda yeterli bilgisinin olması ve bu bilginin oluşabilmesi için o ilaç hakkında insanlarda kullanımı ile ilişkili yeterli bilgi birikiminin bulunması<sup>(35)</sup>.

Bugün elimizde bulunan ilaçlarla etkinlik konusunda bir sorunumuzun bulunmadığı açıktır, çünkü mevcut ilaçların hepsi referans ilaçlar kadar etkilidirler ve bugüne dek yapılan tedavi çalışmalarının meta analizleri birisinin diğerine üstün olduğunu göstermemiştir.

İlacın kullanılış şekli ve etkinlik/maliyet oranının hasta için uygun olup olmaması hekimin etkileyebileceği konular değildir ve bu konular tercih belirlerken ancak dikkate alınabilir fakat ilacın güvenilir olarak kullanılması ve ilaç konusundaki hekimin bilgi birikimi direkt olarak hekimin sorumluluğu altındadır.

İlacın güvenilir olarak kullanılabilmesi ancak onun kullanımının emniyetli olması ile mümkündür. Doğal olarak her hekim hangi ilacın hangi hastalarda daha güvenilir olarak kullanılabileceği konusunda bilgi sahibidir, ancak bu bilgi ilaçların tek tek kullanımları ile sınırlı kalmamalıdır. Bu bilgi birikiminin ilaçların birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkabilecek etkileşimler ve bu etkileşimlerin sonuçlarının, ilacın güvenilir olarak kullanılmasını nasıl etkileyebileceği konularına da yaygınlaştırılması zorunludur.

Bu nedenle ilaç etkileşimleri konusunda toplu bir bilgi aktarmak doğru bir düşünce olacaktır.

**İlaç etkileşimlerinin mekanizmaları: Üç tür ilaç etkileşimi vardır;**

1. Farmakokinetik etkileşimler.
2. Farmakodinamik etkileşimler.
3. İdiosinkratik etkileşimler (23,36).

**Farmakokinetik etkileşimler:** İlaçlar etki yerlerine ve etki yerlerinden taşınırken ortaya çıkar. Kullanılan ikinci ilaç birincisinin farmakokinetiğini (emilimini, dokularda dağılımını, metabolizmasını ve atılımını) (5,6) etkileyerek, onun etki yerindeki konsantrasyonunu değiştirir. Sonuç olarak ilacın plazma seviyesi ve dokulardaki dağılımında değişiklik ortaya çıkar. Bu etkileşimde bir ilacın etkisi üzerinde, başka bir etki yerine etki etme sonucu oluşan bir değişiklik olmaz, burada ortaya çıkan değişiklikler, doz değişimi ile ortaya çıkan değişikliklere uyar ve sonuç farmakokinetiği başka bir ilaçla değiştirilmiş olan ilacın bilinen bir etkisidir.

Ancak bu etki kullanılan doza karşılık olan etkiden farklıdır ve beklenmeyen bir dozda ortaya çıkmıştır. Çünkü ikinci ilacın eklenmesiyle birincinin klerensi ve buna bağlı olarak da etkin dozu değişmiştir. Bu durumda eğer birinci ilacın plazma seviyesi artmış ise sonuç doza bağlı yan etkilerde artış, azalmış ise

**Tablo 1. Farmakokinetik etkileşimlerin klinik görünümü**

1	Nitel (cevabın büyüklüğü) olmaktan çok niceldir (cevabın niceliği).
2	Beklenmeyen değil, beklenen bir cevap oluşur fakat bu cevap beklenmeyen bir dozda ortaya çıkar (yetersiz cevap, yan etki).
3	Bu sonuç kolayca hastanın ilaca dirençli veya duyarlı olduğu yönünde yorumlanabilir.
4	İlaça uyumsuzluk olarak yanlış yorumlanan, beklenmedik bir cevaba neden olabilir.

tedavi etkinliğinde yetersizlik tarzında oluşacaktır. Farmakokinetik etkileşimler sonucu ortaya çıkabilecek klinik görünüm Tablo 1'deki gibi özetlenmiştir.

*Farmakokinetik etkileşimler birkaç yol ile ortaya çıkabilirler;*

1. Gastrointestinal sistemde, emilim hızını değiştiren etkenler yoluyla (20,21).
2. Proteine bağlanmada ortaya çıkan yarışma yoluyla (19).
3. Karaciğer mikrozomal enzimlerinin (P450) inhibisyonu sonucu olarak (26,48).
4. Böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler yoluyla (39,42).

Mide boşluğunun boyutunu değiştiren ve mide barsak hareketlerinin hızını değiştiren ilaçlar emilimin miktarını da değiştireceklerinden ilacın, beklenenin üstünde veya altında miktarlarda emilmesine yol açarlar. Bu durumda beklenenin üstünde veya altında plazma seviyeleri oluşur. Bu durumun güzel örneklerinden birisi trisiklik antidepresanların barsak hareketlerini azaltmasıdır, bu durumda doğal olarak kullanılan ikinci ilacın emilen miktarı değişecektir.

İlaçlar ilgili reseptörlere kan dolaşımı yoluyla ulaşırlar ve dolaşımında belirli oranlarda proteine bağlı olarak bulunurlar. Psikotrop ilaçlar plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma özelliğine sahiptir (% 80'den fazla). Plazma proteinlerine bağlı olan büyük parça farmakolojik olarak inaktiftir, diğer parça ise aktiftir. Plazmada aynı anda iki ilaç bulunduğu proteine bağlanma konusunda aralarında yarışma olur ve bağlanma emilimi daha fazla olan proteine bağlanır ya da daha önce bağlanmış olan,

bağlanma eğilimi daha zayıf olan ilacı yerinden çıkarır. Bu durumda proteine bağlı olamayan bölümünün plazmadaki oranı artan ilaç, o dozundan beklenmeyen etkiler ortaya çıkaracaktır.

İlaçların çoğu metabolizma sonucu suda çözülen bileşiklere dönüşürler. Bu metabolizma karaciğer mikrozomal enzimleri sayesinde gerçekleşir. İnsan karaciğerinde çok sayıda P450 enzimi tespit edilmiştir (14). Eğer aynı enzim ile metabolize olan iki ilaç bir arada kullanılırsa, sonuç genellikle ilaçlardan birisinin enzimi inhibe etmesi, dolayısıyla diğerinin metabolize edilememesi ve plazma seviyesinin artması şeklinde olacaktır. Eğer kullanılan ilaçlardan birisi enzimin indüktörü ise bunun tam tersi sonuç ortaya çıkar.

Böbrek kan akımını ve buna bağlı olarak glomeruler süzme hızını ve aktif tübüler sekresyon veya pasif tübüler geri emilimini etkileyen ilaçlar, birlikte kullanıldıkları diğer ilacın farmakokinetiğini bozarlar. Bu etkileşim için en iyi örnek indometazine veya tiazid türü diüretiklerle birlikte alındığında lityumun plazma seviyesinde görülen artışlardır (39,42).

Yukarıda sayılan nedenler içerisinde en çok üzerinde durulması gereken karaciğer mikrozomal enzimlerinin inhibisyonu ya da indüklenmesine bağlı olarak ortaya çıkan etkileşimlerdir. Çünkü proteine bağlanma etkileşimleri genel olarak geçicidirler ve ilaçların metabolizmalarında ve atılımında bir değişiklik söz konusu olmadığı için plazmada serbest kalan bölüm metabolize edilip atılabilir.

Bu sayede terapötik indeksi çok dar olan Warfarin gibi bir takım ilaçlar söz konusu olmadığı sürece büyük problem oluşturmayabilirler. Böbrek fonksiyonlarında ortaya çıkacak herhangi bir bozukluk çabuk farkedilebilir çünkü bu konuda bilgi birikimi oldukça fazladır. Ancak mikrozomal enzimler üzerinden ortaya çıkan etkileşimler çok karmaşık ve çeşitli olabilirler.

**Sitokrom P450 enzimleri:** Bilindiği gibi farmakokinetikler, vücudun ilaç üzerinde neler yaptığını tanımlarlar ve ilaçların emilmesi, dağılması, metabolize olması ve vücuttan atılması ile ilişkilidirler. Bu farmakokinetik özellikler, ağırlıkla karaciğer P450 enzim sistemi sayesinde düzenlenirler.

Metabolizma için karaciğere gelen ilaçlar enzimlerin aktif yerlerine bağlanarak biyotransformasyona uğrarlar ve atılabilir nitelikteki son ürünlere dönüştürülür. Bu dönüşümü sağlayan sitokrom P450 enzimleri çok sayıdadır ancak bunlardan dört tanesinin psikotrop ilaçların metabolizmalarıyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu enzimler 1A2, 2D6, 3A3/4 ve 2C19'dur (43).

Trisiklik antidepresanlar birden çok reseptörü etkileyen kimyasal yapıları nedeniyle önemli farmakodinamik etkileşimleri olan bileşiklerdir (34). Aynı zamanda bir çok farmakokinetik etkileşime de girebilirler. Bu etkileşimlerin en önemlilerinden birisi trisiklikler bir seçici serotonin gerilim inhibitörü olan fluoxetine ile birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkar (3,10).

Bu etkileşim fluoxetin P450 enzimini inhibe etmesine bağlıdır ve bu inhibisyon trisikliğin plazma seviyesinde artışla sonuçlanır (17). Bunun aksine olarak P450 enzimini indükleyen carbamazepine veya phenobarbital ile birlikte kullanıldıklarında, plazma seviyeleri düşebilir (2,18,30). Trisiklikler ile ortaya çıkabilecek en önemli tehlikeli farmakokinetik etkileşimlerden birisi de bir trisikliğin, geri dönüşümsüz MAOI'ü ile birlikte kullanıldığı zaman olur.

Bu etkileşimin sonucunda "merkezi eksitator sendrom" ortaya çıkabilir (45). Bu sendromun belirtileri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Seçici serotonin gerilim inhibitörleri istenen bir noktayı etkilemek ve istenmeyen noktaları etkilemek üzere planlı olarak üretilmiş ilaçlar olmalarına rağmen, seçicilikleri ve etki düzeneği konusundaki benzerlikleri sadece tedavi etkinliği ile ilişkili fonksiyonları için geçerlidir. Sitokrom P450 üzerindeki

**Tablo 2. Merkezi eksitator sendrom**

Belirtiler	
	• Konfüzyon
	• Hiperpreksi
	• Terleme
	• Taşikardi
	• Nöbetler
	• Kollaps
	• Koma
	• Bazen ölüm

**Tablo 3. Seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin alışılmış etkin dozlarının özgül CYP enzimlerine etkisi**

Enzim	Citalopram	Fluoxetine	Fluvoxamine	Paroxetine	Sertraline
1A2	OY	OY	Belirgin	OY	OY
2C9/10	?	?	?	GKA	GKA
2C19	?	Orta	Belirgin	?	GKA
2D6	Zayıf	Belirgin	GKA	Belirgin	Zayıf
3A3/4	?	Zayıf	Orta	OY	OY

?: Birbiri ile çelişen *in vivo* ve *in vitro* verilerin bulunması ya da hiç veri olmaması, OY: *In vitro* çalışmalara göre klinik olarak anlamlı etkisi yok, GKA: Pek çok durumlarda klinik anlamlılığı yok (<%20 değişiklik), Zayıf: % 20-50 değişiklik, Orta: % 50-150 değişiklik, Belirgin: >%150 değişiklik (sözü edilen değişiklik, klerensi için adı geçen CYP enzimine bağlı maddenin, örneğin eş zamanlı eklenen ilacın plazma seviyesi-zaman eğrisinde eğri altında kalan alan değişikliğidir).

**Tablo 4. Yeni antidepresanların P450 izoenzimlerini inhibe etme potansiyelleri**

Oransal sıra	1A2	2C19	2D6	3A3/4
Yüksek	Fluvoxamine	Fluoxetine Fluvoxamine	Paroxetine Fluoxetine	Nefazodone Fluvoxamine
Orta (ılımlı)	Fluoxetine	Sertraline	Sertraline	Fluoxetine Sertraline
Düşük (minimal)	Paroxetine Venlafaxine Nefazodone Mirtazapine	Venlafaxine Mirtazapine	Venlafaxine Fluvoxamine Mirtazapine	Venlafaxine Paroxetine Mirtazapine

etkinlikleri açısından ise birbirlerinden farklıdırlar ve seçicilikleri yoktur. Bu yüzden yan etkiler ve ilaç etkileşimleri açısından bu sınıf içinde bulunan ilaçların birbirlerinden farklı olmaları beklenebilir<sup>(24)</sup>.

Zaten bu özellik bu sınıftaki ilaçlar arasındaki temel farklılığı oluşturur. Seçici serotonin gerilim inhibitörlerinin CYP enzimlerine etkisi Tablo 3'de özetlenmiştir. Tablo 4'de seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ) de dahil olmak üzere yeni antidepresanların sitokrom P450 enzimlerini inhibe etme potansiyelleri gösterilmiştir.

**CYP1A2:** CYP1A2 enzimini belirgin şekilde inhibe eden tek SSGİ'ü fluvoxamine'dir<sup>(3,17)</sup>. Bu inhibisyonun sonuçları bu ilacın metabolizması 1A2'ye bağlı başka ilaçlarla birlikte verildiğinde, bu ilaçların etkili şekilde metabolize olamamaları olacaktır.

Bu durumda 1A2 inhibisyonu sebebiyle fluvoxamine ile birlikte kullanımlarında sorun olacak ilaçları şöyle sıralayabiliriz;

1. Theophylline
2. Ciprofloxacin, norfloxacin
3. Tersiyer amin trisiklikler<sup>(7,13)</sup>

4. Clozapin<sup>(28)</sup>
5. Warfarin<sup>(9)</sup>

**CYP2C19:** Tablo 4'de görüldüğü gibi, 2C19 fluoxetine ve fluvoxamine ile inhibe olur. Ancak bu CPY enzimi için ideal substrat kullanılarak çalışma yapılmamıştır. Buna rağmen metabolizması en azından düşük konsantrasyonlarda 2C19'a bağlı gibi görünen diazepam ile üç SSGİ'nü birlikte kullanarak yapılan *in vivo* çalışmalar yararlı bilgiler vermiştir.

*Bu üç çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir;*

1. Fluvoxamine ve diazepamın birlikte kullanıldığı bir çalışmada, diazepam klirensinin % 65 azaldığı ve diazepamın yarılanma ömrünün 51 saatten 118 saate çıktığı tesbit edilmiştir<sup>(33)</sup>.
2. Fluoxetin ile yapılan çalışmada desmethyldiazepamın seviyelerinin düştüğü bulunmuştur.
3. Sertralinin etkili en az dozu (50 mg/gün) ile yapılan bir çalışmada ise bu enzim üzerine etkisinin fluvoxamine ve fluoxetineden az olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Sonuç olarak, CYP 2C19 enziminin fluvoxamine ile potansiyel olarak inhibe olduğu, fluoxetine ile muhtemelen zayıf derecede inhibe olduğu, sertralinin inhibisyonunun ise minimal seviyede kaldığı ileri sürülebilir.

**CYP2D6:** Psikotrop ilaçlar reçete edilirken en fazla önemsenmesi gereken CYP enzimi 2D6'dır. Bu enzim trisiklikler ve mirtazepin de dahil olmak üzere çeşitli ilaçları hidroksile eder (5,12). Birçok antidepresan 2D6'yı inhibe eder. Bu özellik SSGİ'lerini de içine alır, ancak bu ilaçların enzim üzerindeki etkileri birbirlerinden farklıdır. Bu durumda SSGİ'leri trisiklikler ile verildiklerinde trisikliklerin plazma seviyelerinin yükseleceği açıktır ve bu yükselme toksik seviyelere kadar ulaşabilir.

SSGİ'ler içinde paroxetine ve fluoxetine 2D6'yı yüksek derecede inhibe ederler, ayrıca fluoxetin majör metaboliti olan norfluoxetine de bu enzimin ana ilaç kadar güçlü bir inhibitördür.

Yapılan çalışmalar sonunda ulaşılan sonuç, fluoxetine ve paroxetine'nin 2D6 enzimini % 85 oranında inhibe ettiği, sertralini fluvoxamin ve citalopramin inhibisyon oranlarının ise % 15 veya daha az olduğudur (1,15,29,51).

2D6 enzimi ile fluoxetinin etkileşimi konusunda çok fazla çalışma yapılmıştır, bunlar arasında en iyi dökümanite edilmiş olanlar fluoxetine ve trisikliklerin birlikte kullanılmalarına aittir (47). Bu tür kombinasyonlar dirençli depresyonun tedavisinde çok etkili olabilmelerine rağmen (50), bu birlikte kullanımın trisikliklerin plazma seviyelerinde 2-10 kat artışa sebep olacağı akıldan çıkarılmamalıdır (48).

Bütün bunlar ve başka tip ilaçlarla yapılan araştırmaların sonuçlarını gözden geçirdikten sonra, 2D6 etkileşiminden kaçınmak için önemli noktalar şu şekilde özetlenebilir;

1. SSGİ'leri trisiklik antidepresanların plazma seviyelerini artırır.
2. SSGİ'leri ağrıda kodeinin sağladığı faydayı bloke eder ve kodeinin seviyesini yükseltir.
3. SSGİ'leri  $\beta$  blokerlerin plazma seviyelerini artırır.

**CYP3A3/4:** 3A3/4 enzimi, yaygın olarak kullanılan birçok ilacın metabolizmasından sorumlu bir enzim olduğu için, psikiyatr olsun olmasın tüm hekimler için çok önemlidir.

Citalopram dışında tüm SSGİ'leri ve onların primer metabolitleri CYP3A3/4'ün substratı olan alprazolam metabolizmasına etkileri açısından çalışılmıştır. Fluvoxamine ve norfluoxetine en yüksek in vitro potense sahiptir. Sertralin ve paroxetin in vitro potensleri ise orta derecededir. Fluoxetin ve nor-fluoxetin potensleri bu enzimin en fazla çalışılmış inhibitörü olan ketakonazolden daha azdır (49). Bir çalışmada, fluvoxamine alprazolamın klerensinde % 55 düşüş yapmış ve plazma düzeylerini iki katına çıkarmıştır (22).

Bu enzimi en çok inhibe eden antidepresanlar nefazodone ve fluvoxaminedir, orta derecede inhibisyon yapan ilaçlar için ek bir tedbire ihtiyaç olmayabilir, çünkü orta derecede inhibisyonlar klinik olarak anlamlı iz düşümlere neden olmazlar. Yine de bu enzimin inhibisyonu ile ilişkili olarak şu noktalarda dikkatli olmak gerekebilir;

1. Ketaconazole ve erythromycine ile terfenadine, astemizole veya cisapride kombinasyonları tehlikeli ve ölümcül olabilir.
2. Bu nedenle teorik olarak nefazodone, fluvoxamine ve muhtemelen fluoxetine ile bu ilaçların birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Diğer SSGİ'leri için de teorik olarak benzer öneride bulunmak doğru olabilir.

**Farmakodinamik etkileşimler:** Birlikte kullanılan iki ilaçtan birisinin etki mekanizması diğerinin etki mekanizmasının ortaya çıkardığı etkileri artırır veya azaltırsa, farmakodinamik etkileşimden söz edilir. O halde bu tür etkileşimler biyolojik olarak aktif (reseptör) yerlerde ikinci bir ilacın etkisinin sonucu olarak bir ilacın farmakolojik etkilerinde ortaya çıkan değişiklikleri kapsar.

Bu etkileşimin sonucu ilacın farmakokinetik özelliklerinde ve plazma konsantrasyonlarında bir değişiklik olmamasına rağmen gücünde ortaya çıkan değişikliklerdir. Farmakodinamik etkileşimin özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Farmakodinamik etkileşimin özellikleri

1	Cevabın niceliğinde değişme vardır.
2	Bu değişme agonistik veya antagonistik etkilerle olur.
3	Farmakolojik etkide eklenen veya sinerjik bir artış veya azalma ortaya çıkar.
4	İndirekt etkileşimler ilacın etkisi ile indüklenen reseptörün düzenlediği fizyolojik fonksiyonlardaki değişiklikleri kapsar.

Birkaç örnek vermek gerekirse, chlorpromazine gibi düşük potensli bir antipsikotik, benzotropin ile birlikte kullanılırsa eklenen antikolinergik etkiler ortaya çıkar. Trisiklik antidepresanlarla lithiumun birlikte kullanımında ortaya çıkan antidepresan etki artışı ise sinerjik etkiye bir örnektir (4,41).

Trisiklikler ile ortaya çıkan en yaygın ilaç etkileşimleri daha önce de söz edildiği gibi, onların çoklu farmakolojik etkilerine ve terapötik indekslerinin darlığına bağlı olanlardır. Birden çok nokta üzerinde etkili olmaları hem eklenen (additif) hem de antagonistik farmakodinamik etkileşim risklerini artırır.

*Trisiklikler aşağıda listelenen ilaçlarla farmakodinamik etkileşimlere girebilirler;*

1. Antikolinergikler (11).
2. Sedatif-hipnotik ilaçlar veya alkol (6).
3. Antiaritmik ilaçlar (25).
4. Thioridazine, chlorpromazine gibi quinidine benzeri özellikleri olan nöroleptikler (8,40).
5. Antihipertansifler (31,46).

Trisiklikler antikolinergiklerle birlikte kullanıldıklarında ortaya çıkacak "antikolinergik sendrom"un belirtileri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Antiaritmiklerle birlikte kullanılmaları ventriküler aritmilere ve kalp ileti bloklarına yol açabilir (27). Ayrıca hipotansiyon yapıcı etkileri nedeniyle vazodilatörler ile birlikte kullanılmamalıdır.

SSGİ'lerinden fluoxetine ile geri dönüşümsüz MAOI'lerinin birlikte kullanılması ölüm tehlikesi taşıyan bir etkileşime yol açabilir, aslında bu tehlike tüm SSGİ'leri için geçerlidir (32). Bu etkileşimin sonucunda ortaya çıkan serotonin sendromunun belirtileri Tablo 7'de listelenmiştir.

Tablo 6. Antikolinergik sendrom

Belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kabızlık</li> <li>• Bulanık görme</li> <li>• Göz tansiyonunda artma</li> <li>• İdrar zorluğu</li> <li>• Kognitif hasar</li> </ul>
------------	--

Tablo 7. Serotonin sendromu

Belirtiler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konfüzyon</li> <li>• Terleme</li> <li>• Hipertermi</li> <li>• Rijidite</li> <li>• Taşikardi</li> <li>• Hipotansiyon</li> <li>• Koma</li> <li>• Muhtemel ölüm</li> </ul>
------------	--

Benzer etkileşimler fluoxetin ile L-tryptophan ve diğer serotonerjik ilaçlar birlikte kullanıldığında da rapor edilmiştir (44). Fluoxetin lithium ile birlikte kullanımlarında da nörotoksitesite artışı ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.

Bu durumda seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin farmakodinamik etkileşimleri şu şekilde özetlenebilir;

1. Geri dönüşümsüz MAOI'leri ile birlikte kullanılmamalıdır.
2. Yüksek derecede serotonerjik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında serotonin sendromu oluşma riski vardır.

**İdiosinkratik etkileşimler:** Önceden tahmin edilemeyecek reaksiyonlardır. Çok az sayıda hastada görülürler. Oluşumları hastaların genetik özellikleri ile açıklanmaktadır.

İlaç-ilaç etkileşimleri konusunda bir yazı hazırlamak, bu etkileşimlerin çokluğu ve zaman zaman da karmaşıklığı nedeniyle her zaman yer sıkıntılarında yol açacak bir çalışmadır. Buna rağmen genel bir toparlama yaparak, kısa da olsa bilgi verebildiğimi umuyorum.

## KAYNAKLAR

1. Alderman J, Greentblatt D, Allison J, Preskorn S, Harrison W, Chung M: Desipramine pharmacokinetics with the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine or sertraline. Poster presented at the American Psychiatric Association Sesquicentennial Celebration. 1844-1994; May 21-26; Philadelphia, 1994.
2. Alexanderson A, Evans DAP, Sjoqist F: Steady state plasma levels of nortriptyline in twins. Influence of genetic factors and drug therapy. *Br Med J* 4:764-68, 1969.
3. Aranow RB, Hudson JI, Pope HG, et al: Elevated antidepressants plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146:911-13, 1989.
4. Austin LS, Arana GW, Melvin JA: Toxicity resulting from lithium augmentation of antidepressants treatment in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 51:344-45, 1990.
5. Balant-Gorgia AE, Shultz P, Dayer P, et al: Role of oxidation polymorphism on blood and urine concentrations of amitriptyline and its metabolites in man. *Arch Psychiatry Nervenski* 232:215-22, 1982.
6. Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al (eds). *Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of Therapeutics*, edr 8. New York, Peramon Press, 1990; p.383-435.
7. Baumann P, Bertschy G: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants (SSRIs) with other psychotropic drugs. *Nord J Psychiatry* 47 (Suppl 30):13-19, 1993.
8. Beattie B, Biller J, Mehlhaus B: Verapamil-induced carbamazepine neurotoxicity: A report of 2 cases. *Eur Neurol* 28:104-5, 1988.
9. Benfield P, Ward A: Fluvoxamine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. 32:313-34, 1986.
10. Bergstrom RF, Lemberger L, Peyton AL: Drug interaction between fluoxetine and the tricyclic antidepressants imipramine and desipramine. *Pharm Res* 7:S254, 1990.
11. Bernstein JG: Medical-psychiatric drug interactions. In Hackett TP, Cassem NH (eds): *Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*, St. Louis, CV Mosby, 1978; p.483-507.
12. Bertilsson L, Aberg-Wistedt A: The debrisoquine hydroxylation test predicts steady-state plasma levels of desipramine. *Br J Pharmacol* 15:388-90, 1983.
13. Bertschy G, Vandel S, Francois T, et al: Metabolic interaction between tricyclic antidepressant and fluvoxamine and fluoxetine, a pharmacological approach. *Clin Neuro-pharm* 15 (Suppl 1):78A-79A, 1992.
14. Brosen K, Gram LF, Sindrup S: Pharmacogenetics of tricyclic antidepressants and novel antidepressants: Recent developments. *Clin Neuropharmacol* 15(Suppl 1):80A-81A, 1991.
15. Brosen K, Hansen JG, Nielsen KK, Sindrup SH, Gram LF: Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine. *Eur J Clin Pharmacol* 44:349-55, 1993.
16. Brosen K, Skjelbo E, Rasmussen BB, Puolsen HE, Loft S: Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. *Biochem Pharmacol* 45:1211-14, 1993.
17. Brosen K, Skjelbo E: Fluoxetine and norfluoxetine are potent inhibitors of P450IID6- the source of sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 36:136-37, 1991.
18. Brown CS, Wells BG, Cold JA, et al: Possible influence of carbamazepine on plasma imipramine concentrations in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmaol* 10:359-62, 1990.
19. Callahan AM, Maurizio F, Rosenbaum JF: Drug interactions in psychopharmacology. *The Psychiatric Clinics of North America* 16(3):Sep 1993, 647-64, 1993.
20. Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR, et al: Bioavailability of psychotropic drugs: Historical perspective and pharmacokinetic overview. *J Clin Psychiatry* 47(Suppl)6-15, 1986.
21. Fann WE, Davis JM, Janowsky DS, et al: Chlorpromazine: Effects of antacids on its gastrointestinal absorption. *J Clin Pharmacol* 13:229, 1974.
22. Fleishaker JC, Hulst LK: A pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol* 46:35-39, 1994.
23. Goldstein A, Aronow YL, Kalman SM: Principles of drug action: The basis of pharmacology, ed 2. New York, John Wiley and Sons, 1974.
24. Grimsley SR, Jann MW: Paroxetine, sertraline and fluvoxamine: New selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol*, i 11:930-57, 1992.
25. Hoffman BF, Bigger JT: Antiarrhythmic drugs. In Dipalma JR (ed). *Drill's pharmacology in medicine*. 4ed. New York, McGraw-Hill, 1971; p.824-52.
26. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR, et al: Effects of carbamazepine on haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol* 5:106-9, 1985.
27. Jefferson JW: Cardiovascular effects and toxicity of anxiolytics and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 50:36-78, 1989.
28. Jerling M, Linstrom L, Bondesson U, Bertilsson L: Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 16:368-74, 1994.
29. Kurtz DI, Bergstrom RF, Goldberg MJ, Cerimale BJ: Drug interaction between sertraline and desipramine or imipramine: *J Clin Pharmacol* 34:1009-33, 1994.
30. Leinonen E, Lillsunde P, Laukkanen V, et al: Effects of carbamazepine on serum antidepressant concentrations in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol* 11:313-18, 1991.
31. Leishman AWD, Matthews HL, Smith AJ: Antagonism of guanethidine by imipramine. *Lancet* i:112, 1963.
32. Marley E, Wozniak KM: Interactions of non-selective monoamine oxidase inhibitor, phenelzine, with inhibitors of 5-hydroxytryptamine, dopamine or noradrenaline reuptake. *J Psychiatr Res* 18:173-89, 1984.
33. Perucca E, Gatti G, Cipolla G, et al: Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: a pharmacokinetic study in normal volunteer. *Clin Pharmacol Ther* 56:471-76, 1994.
34. Preskorn SH, Irvin HA: Toxicity of tricyclic antidepressants: Kinetics, mechanism, intervention: A review. *J Clin Psychiatry* 43:151-56, 1982.
35. Preskorn SH: İlk kez rahatsızlanan hastaların tedavisinde hangi ilaç kullanılmalıdır. Depresyonun ayaktan tedavisi. *Çev. Kırlı SF, Özsan Matbaacılık* 1998; s.63-105.
36. Preskorn SH: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how there are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 54(Suppl 9):14-34, 1993.
37. Preskorn SH: Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin klinik farmakolojisi. *Çev. Kırlı SF. Özsan Matbaacılık*, 1998; s.128.
38. Rasmussen BB, Maenpaa J, Pelkonen O, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors and theohline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. *Br J Pharmacol* 39:151-59, 1995.
39. Reiman IG, Diener U, Frolich JC: Indomethacin but not aspirin increases plasma lithium ion levels. *Arch Gen Psychiatry* 40:283-86, 1983.
40. Risch SC, Groom GP, Janowsky DS: Interfaces of psychopharmacology and cardiology. *J Clin Psychiatry* 42:23-24, 1981.
41. Schou M: Lithium and treatment-resistant depressions: A review. *Lithium* 1:3-8, 1990.
42. Schwarcz G: The problem of antihypertensive treatment in lithium patients. *Compr Psychiatry* 23:50-54, 1982.
43. Stahl SM: Cytochrome P450 and antidepressant drug interactions. In *Pharmacology of Antidepressants*. Martin Dunitz 1997; p.101-8.
44. Steiner W, Fortaine R: Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: Five case reports. *Biol Psychiatry* 21:1067-71, 1986.

45. Teas JA: Toxic delirium resulting from combination antidepressant therapy. *Am J Psychiatry* 146:399-400, 1989.
46. Van Spanning HW, van Zwieten PA: The interference of tricyclic antidepressants with the central hypotensive effect of clonidine. *Eur J Pharmacol* 24:402, 1973.
47. Vaughan DA: Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 145:1478, 1988.
48. von Ammon Cavanaugh S: Drug-drug interactions of fluoxetine with tricyclics. *Psychosomatics* 31:273-76, 1990.
49. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Court MH, et al: Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation in vitro by paroxetine and fluvoxamine: comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharm* 15:125-31, 1995.
50. Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, et al: Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts non-responders to responders: A preliminary report. *J Clin Psychiatry* 50:447-49, 1989.
51. Zussman BD, Davie CC, Fowles SE, et al: Sertraline, like other SSRIs, is a significant inhibitor of desipramine metabolism in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 39:550-51, 1995.

becya