

## REVİZYONLAR

# Anti-hipertansif ilaçların farmakolojik etkileşimleri



Francisco J. Morales-Olivas ve Luis Estañ

Farmakoloji Bölümü. Valencia Üniversitesi. Valensiya Üniversitesi. İspanya

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilacın etkisinin başka bir ilacın eşzamanlı veya aynı anda uygulanmasıyla niceliksel veya niteliksel olarak değiştirilmesidir. Hipertansiyonu olan hastalar, özellikle de yaşlılar, genellikle birkaç ilacın birlikte uygulanmasını gerektiren eşlik eden hastalıklara sahiptir ve bu da etkileşimlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Antihipertansif tedavinin etkinliğinin olmaması, bazen antihipertansif ilaçların diğer eşzamanlı tedavilerle etkileşimleri nedeniyle nispeten yaygın bir durumdur. Etkileşimlerin insidansını belirlemek zordur, ancak birlikte uygulanan ilaçların sayısı ile ilişkilidir. Hastaneye yatırılan hastaların %37 ila 60'ı potansiyel olarak tehlikeli ilaç birliktelikleri ile tedavi edilmektedir ve ölümcül olayların %6'sı buna bağlıdır.

Antihipertansif ilaçlar arasında diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE inhibitörleri) etkileşimlerden en az etkilenenlerdir. Yağda çözünen beta-adrenerjik blokerler klinik açıdan ilgi çekici bazı etkileşimlere sahip olabilirken, kalsiyum kanal blokerleri grubu, özellikle de dihidropiridin olmayanlar, klinik öneme sahip olabilecek farmakokinetik etkileşimlere en çok karışan gruptur. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin (ARB'ler) kendi aralarında, diğer ilaçları alan hastalara uygulanırken dikkate alınması gereken farklılıkları vardır.

Pratik bir klinisyenin klinik olarak ilgili tüm etkileşimleri hatırlaması imkansız olsa da, bunların farkında olmak ve olası üretim mekanizmalarını göz önünde bulundurmak, bunları tanımlamaya yardımcı olabilir ve önlenmelerine katkıda bulunabilir. En sık sorun yaratan etkileşimler farmakokinetiktir, özellikle sitokrom P450 sistemi yoluyla metabolizma veya P-glikoprotein yoluyla presistemik klirens ile ilgili olanlardır. Bazı sitokrom izoformlarının polimorfizme sahip olabilmesi, bazı ilaçlara verilen yanıtta veya etkileşimlerin ortaya çıkmasında bireyler arası farklılıkları açıklamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Farmakolojik etkileşimler. Antihipertansifler. Advers ilaç reaksiyonları. Hipertansiyon.

### Antihipertansif ilaç-ilaç etkileşimleri

İlaç etkileşimi, bir ilacın etkisinin farklı bir ilacın aynı anda veya art arda uygulanmasıyla niceliksel veya niteliksel olarak değişmesidir. Hipertansif hastalar, özellikle de daha yaşlı olanlar, sıklıkla etkileşimlerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran birkaç ilacın uygulanmasını gerektiren eşlik eden hastalıklara sahiptir. Antihipertansif tedavinin etkisizliği, antihipertansif ilaçların diğer tedavilerle etkileşiminden kaynaklanan nispeten sık bir gerçektir. Etkileşimlerin görülmeye sıklığını belirlemek zordur, ancak aynı anda uygulanan ilaçların sayısı ile ilişkilidir. Hastaneye yatışların %37 ila 60'ı potansiyel olarak tehlikeli ilaç birliktelikleri ile tedavi edilmektedir ve ölümcül olayların %6'ya varan bir kısmı bu durumdan kaynaklanmaktadır.

Antihipertansif ilaçlar arasında diüretikler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ilaç etkileşimlerinden daha az etkilenmektedir. Lipofilik beta-bloker ajanlar klinik açıdan önemli bazı etkileşimler gösterebilirken, kalsiyum kanal blokerleri, özellikle de dihidropiridin olmayanlar, klinik açıdan önemli farmakokinetik etkileşimlere işaret etmektedir. Angiotensin reseptör blokerleri arasında, diğer ilaçları alan hastalarda kullanıldıklarında dikkate alınması gereken farklılıklar vardır.

Doktorun klinikle ilgili tüm etkileşimleri hatırlaması imkansız olsa da, bunların varlığını ve olası üretim mekanizmalarını akılda tutmak, bunları tanımlamaya ve önlenmelerine katkıda bulunmaya yardımcı olabilir. Klinik sorunlarla ilgili en sık görülen etkileşimler farmakokinetik etkileşimlerdir, bunlar özellikle sitokrom P450 sistemi yoluyla metabolizma veya P-glikoprotein yoluyla presistemik klirens ile ilgili olanlardır. Sitokrom P450 sisteminin enzimleri, ilaçlara verilen yanıtta bireysel farklılıkları veya ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkışını açıklayabilecek polimorfizmler gösterebilir.

**Anahtar kelimeler:** İlaç-ilaç etkileşimleri. Antihipertansif ilaçlar. Advers ilaç reaksiyonları. Hipertansiyon.

Yazışma Adresi: Dr. F.J. Morales-Olivas.

Farmakoloji Bölümü.

Tıp ve Diş Hekimliği Fakültesi. Valensiya Üniversitesi. Avda. Blasco

Ibáñez, 15. 46010 Valensiya. Valensiya, İspanya.

E-posta: [morales@uv.es](mailto:morales@uv.es)

Alındı 9-9-2004; yayın için kabul edildi 12-11-2004.

Hipertansiyon tedavisi için ilaç seçimi her hastanın özel koşullarına göre yapılmalıdır. Hipertansiyonu olan hastalar genellikle farmakolojik tedavi gerektiren eşlik eden hastalıklara veya risk faktörlerine sahiptir ve hastaların %50'sinden fazlasının kan basıncını kontrol etmek için 2 veya daha fazla antihipertansif ilacı kombine etmesi gerekir<sup>1</sup>. Buna ek olarak, hipertansif hastaların yüksek bir yüzdesi yaşlıdır, bu da çoklu ilaç tedavisini yaygın hale getirir ve birkaç ilacın aynı anda uygulanmasının ilaç etkileşimlerine yol açabileceği iyi bilinmektedir.

Öte yandan, antihipertansif tedavinin etkili olmaması nispeten sık görülen bir durumdur; tedavi edilen hastaların %40 ila 60'ında beklenen kan basıncı seviyelerine ulaşamadığı tahmin edilmektedir. Bu durum yetersiz tedavi seçimi veya tedaviye uyumsuzluktan kaynaklanabileceği gibi, diğer durumlarda antihipertansif ilaçlarla diğer ilaçlar arasındaki etkileşimlerin etkinliği azaltmasından da kaynaklanabilir<sup>1,2</sup>.

İlaç-ilaç etkileşimi, bir ilacın etkisinin başka bir ilacın eşzamanlı veya art arda uygulanmasıyla niceliksel veya niteliksel olarak değiştirilmesidir.

Etkileşim insidansı, az sayıda ilaç alan hastalarda %3'ten, 10-20 aktif bileşen alan hastalarda %20'den fazlasına kadar değişmektedir<sup>3</sup>.

Farklı çalışmalar, çoklu ilaç kullanan hastaların %10'undan fazlasının etkileşim riski olan ilaçları birlikte aldığını ve advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) nedeniyle hastaneye yatışların benzer bir yüzdesinin etkileşimlerden kaynaklandığını göstermektedir<sup>4</sup>.

4 Yakın zamanda yapılan bir çalışma, hastaneye başvuran hastaların %37-60'ının potansiyel olarak tehlikeli ilaç kombinasyonlarıyla tedavi edilebileceğini<sup>5</sup> ve bir başka çalışma da etkileşimlere bağlı ölümcül olayların oranını %6 olarak vermektedir. Etkileşim olasılığı, aynı hastaya eş zamanlı olarak uygulanan ilaç sayısı, yaş ve hastanın muhtemelen olduğu hastalığın ciddiyeti ile artmaktadır<sup>7</sup>.

İlaç etkileşimleri farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir. Sonuç açısından, etkide bir artış olduğunda sinerjizmden ve etkide bir artış olduğunda antagonizmden söz ederiz. Üretim mekanizmasına göre, farmakokinetik etkileşimleri farmakodinamik etkileşimlerden ve sonuçlarına göre, antihipertansiflerin birliktelikleri gibi terapötik olarak yararlı olanları veya kalsiyum antagonistleri ile siklosporin arasındaki gibi advers etkilerden sorumlu olanları ayırt ederiz.

Son zamanlarda, etkileşimler bazı ilaçların (astemizol, serivastatin, sisaprid, mibefradil, terfenadin, vb.) piyasadan çekilmesine veya kullanım koşullarının değiştirilmesine yol açmış, bu da çalışmalarına olan ilgiyi artırmıştır. Teorik açıdan çok sayıda olabilmelerine rağmen, klinik yansımaları olan etkileşimlerin ortaya çıkması neyse ki nadirdir. Klinik açıdan önemli bir etkileşim, doğru kullanılan 2 ilaç arasında meydana gelen ve bunlardan birinin dozajında bir değişiklik veya başka bir tıbbi müdahale gerektiren etkileşim olarak kabul edilir<sup>8</sup>.

ilaç-ilaç etkileşimlerine en sık karışan ilaçlar aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip olanlardır: tek bir metabolik yolla biyotransformasyona uğrarlar, yüksek bir presistemik klirensle sahiptirler, çok yakın terapötik ve toksik plazma konsantrasyonları ile dar bir terapötik pencereye sahiptirler veya advers reaksiyonları doza bağlı olan ilaçlardır.

Pratisyen hekimin klinik olarak ilgili tüm ilaç etkileşimlerini hatırlaması imkansız olsa da, bunların farkında olmak ve olası üretim mekanizmalarını göz önünde bulundurmak ve en sık reçete edilen ilaçların farmakolojisini bilmek bunları tanımlamaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, etkileşimlerdeki bireyler arası farklılıklar, hekimi teorik olarak etkileşime girebilecek ilaçları birlikte reçete etme konusunda her zaman dikkatli olmaya zorlar; ayrıca en sık sorunlara yol açan etkileşimlerin sitokrom P450 (CYP450) yoluyla metabolizma veya P-glikoprotein (Pgp) ile presistemik klirens ile ilgili olanlar olduğu unutulmamalıdır<sup>9,10</sup>.

Antihipertansif ilaçlar söz konusu olduğunda, en iyi bilinen etkileşimler sinerjik etkilere yol açan ve 2 veya daha fazla ilacın ortak kullanımı yoluyla hipertansiyon tedavisine izin veren farmakodinamik etkileşimlerdir. Antihipertansif ilaçların kombinasyonu, faydalı etkisi ve terapötik yararı olan etkileşimlerin pratik bir örneğidir. Bununla birlikte, bazı ilaçlar özellikleri nedeniyle advers reaksiyonlardan sorumlu etkileşimlere sahip olabilir. Hipertansiyonun yüksek prevalansı, nüfusun giderek yaşlanması ve hipertansif hastalarda çoklu ilaç kullanımının sıklığı göz önünde bulundurulursa, bu hastalarda etkileşimlerin olası görünümüne karşı dikkatli bir tutuma duyulan ihtiyaç kolayca anlaşılabilir.

Genel olarak, antihipertansif ilaçlar iyi tolere edilir, ancak diğer ilaçlarla birlikte uygulanmaları, etkileşimler nedeniyle terapötik yanıtta değişikliklere yol açabilir. Verapamilin digoksin kinetiğini değiştirmesi<sup>11</sup> veya bir kalsiyum antagonisti olan mi-befradilin statinlerle etkileşime girerek yan etkilerini desteklemesi nedeniyle piyasadan çekilmesi<sup>12</sup> buna bir örnektir.

Ayrıca bazı antihipertansif ilaçlar, atılımını kolaylaştıran metabolik süreçlerden geçerler. Metabolik reaksiyonların çoğu, birçok ilaç üzerinde etkili olan bir dizi enzim olan CYP450<sup>9</sup> un etkisiyle karaciğerde meydana gelir.

#### ilaç biyotransformasyonunda sitokrom P450'nin rolü

İlaçlar, idrarla daha kolay atılabilen suda çözünür bileşiklere metabolize olurlar. İki tür metabolik reaksiyon vardır; faz I reaksiyonları oksidasyon, redüksiyon veya hidrolizdir ve aktif veya inaktif metabolitlerle sonuçlanırken, faz II reaksiyonları inaktif konjuge bileşikler üretir.

Birçok faz I reaksiyonu, öncelikle hepatositlerde, aynı zamanda ince bağırsak hücrelerinde ve daha az oranda böbrek, akciğer, beyin ve diğer organ hücrelerinde bulunan CYP450 enzimlerinin etkisiyle meydana gelir. CYP450, endojen ve eksojen maddelerin metabolik reaksiyonlarını katalize eden çok sayıda farklı izoformlara sahip, çoğunlukla monooksijenaz olan hemoproteinlerden oluşur. Aynı izoenzim grubu aynı anda farklı ilaçlar, gıdalar veya diğer maddeler üzerinde etkili olabilir<sup>13</sup>.

CYP450 izoformları için isimlendirme aşağıdaki gibidir: CYP ve ardından aileyi gösteren bir sayı, alt aileyi gösteren bir harf ve onu kodlayan gen için bir sayı. İnsan genomunun dizilimi, CYP450 için 107 genin varlığını göstermiştir, bu sayı yüksek organizmalarda bulunandan çok daha azdır<sup>14</sup>.

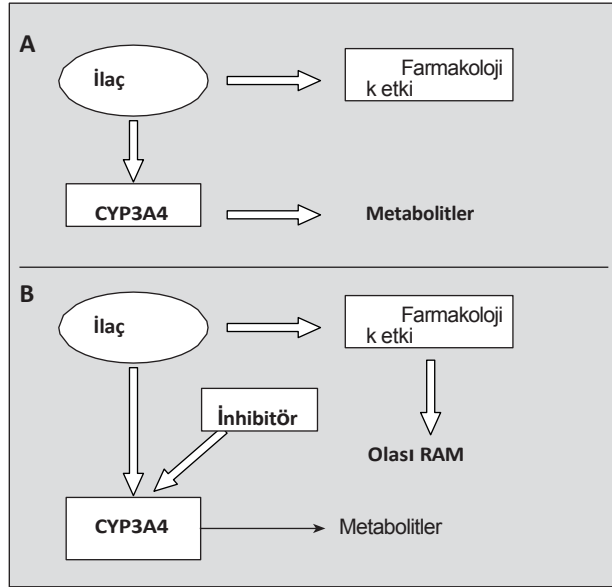
İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimler başlıca CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4'tür. CYP3A4 hariç hepsinde polimorfizm olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, AMR çalışmalarında belirtilen ilaçların yarısından fazlası polimorfik enzim aracılı faz I metabolik reaksiyonlara maruz kalmaktadır ve bunların %86'sı CYP450 aracılıdır. Buna karşılık, bu tür çalışmalarda bildirilen ilaçların sadece %20'si polimorfik olmayan enzimler için substrattır<sup>15</sup>.

Polimorfik enzimler, CYP450 aracılı metabolizma reaksiyonlarının %40'ından sorumludur ve bu da bazı ilaçların yanıt ve klirensindeki bireyler arası farklılıkları açıklamaktadır. Metabolik kapasitelerine göre dört grup birey ayırt edilir: enzim aktivitesi heterozygot olan bireyden metabolizörler (PM); eksik bir alel için heterozygot olan veya eksik aktiviteye sahip iki alel taşıyan orta metabolizörler (IM); iki normal alel taşıyan geniş metabolizörler (EM); ve baskın bir kalıtsal özellik olan genin birkaç kopyasına sahip olan ultra hızlı metabolizörler (UM). Bir ilacı metabolize etme yeteneği bir bireyden diğerine 1.000 kat değişebilir; bu nedenle aynı plazma konsantrasyonlarını elde etmek için gereken doz da çok farklı olacaktır. Avrupa'da CYP2D6 polimorfizmi taşıyan ve CYP2D6<sup>16</sup> tarafından metabolize edilen ilaçların dozunun bireysel olarak ayarlanmasını gerektirecek 35-50 milyon birey olabilir.

İnsanlarda en önemli izoform olan CYP3A4, hepatik CYP'nin %25'ini oluşturur ve klinik kullanımdaki ilaçların %50'sinden fazlasının oksidasyonundan sorumludur. Kimyasallar tarafından yüksek oranda indüklenebilir ve ekspresyonu denekler arasında 40-50 kata kadar değişir<sup>17</sup>, ancak herhangi bir polimorfizm bildirilmemiştir; bağırsakta da eksprese edilir<sup>18</sup>. CYP450 ve Pgp genleri kromozom 7<sup>19</sup> üzerinde aynı bölgede yer almaktadır ve ksenobiyotiklerin vücuttan atılmasında en önemli olan bu iki sistem arasında birlikte düzenleme söz konusu olabilir. İki molekül (aynı veya farklı bileşiklerden) CYP3A4'ün aktif bölgesine bağlanabilir, bu da karşılıklı etkilere yol açabilir ve bu alandaki etkileşimlerin yorumlanmasını zorlaştırır<sup>20</sup>. 20 Bu izoform çeşitli ilaçların<sup>21</sup> ve biyoflavonoidler, mikotoksinler, pestisitler ve gıda katkı maddeleri<sup>22</sup> gibi diğer ürünlerin etki süresini belirler ve ilaçlar<sup>21</sup> ve inhibitör görevi gören greylift suyu<sup>23</sup> veya indükleyici görevi gören sarı kantaron<sup>24</sup> gibi bitkiler gibi gıdalar tarafından inhibe edilebilir veya indüklenebilir (tablo 1).

CYP3A5 izoformu, substratlarını paylaştığı CYP3A4'ten çok daha az eksprese edilir ve Afrikalı-Amerikalılarda beyazlara göre daha önemli görünmektedir<sup>25</sup>. 25 CYP3A7 izoformu fetal karaciğerde yüksek oranda bulunur ancak yetişkin karaciğerinde tespit edilemeyecek kadar azalır.

Klinik olarak en önemli polimorfizmler CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 izoformlarıdır ve farklı metabolik kapasitelere yol açarlar. Bu nedenle, genin yokluğunda veya mutasyonlarında genin ortadan kalkması söz konusuysa<sup>27</sup>, CYP2D6<sup>28</sup> ve CYP 2A6<sup>29</sup> için genin birkaç kopyasına sahip kişilerde artışlar tanımlanmıştır.



Sitokrom P450 izoform 3A4 tarafından biyotransformasyon sürecindeki etkileşimler. A) Enzim metabolitlerin oluşumundan sorumludur. B) Bir inhibitör etki ettiğinde metabolit oluşumu azalır, ilaç konsantrasyonları artar ve farmakolojik etki ve advers reaksiyon riski artabilir. ADR'ler: Advers ilaç reaksiyonları.

### Sitokrom P450 ve ilaç-ilaç etkileşimleri

İlaç veya ilaç olmayan 2 madde biyotransformasyon için aynı CYP450 izo formunu kullandığında, aralarında bir etkileşim meydana gelebilir. Maddelerden biri enzim için bir substrat olarak davranırken, diğeri enzimin indükleyicisi veya inhibitörü olarak hareket edecektir. Etkileşimde her zaman üç unsur vardır: enzim, substrat ve enzim değiştirici (Şekil 1).

TABLO 1

**Antihipertansif ilaçlarla etkileşime y o l a ç a b i l e n CYP450 tarafından metabolize edilen bazı ilaçlar**

CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
Amiodaron Makrolid antibiyotikler SSRI antidepresanlar Azol antifungaller Simetidin Dihidropiridinler Diltiazem Statinler Statin inhibitörleri proteaz Omeprazol Verapamil Greyfurt suyu	Amiodaron SSRI antidepresanlar Simetidin Haloperidol Proteaz inhibitörleri	NSAIDS Amiodaron Azol antifungaller SSRI antidepresanlar Fluvastatin Azafilm inhibitörleri proteaz Omeprazol

SSRI'lar: seçici serotonin geri alım inhibitörleri; NSAID'ler: non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar.

TABLO 2

**P-glikoprotein substratı ilaçlar**

Kardiyovasküler	Diğer terapötik gruplar
Amiodaron Digoksin Diltiazem Dipiridamol Spironolakton Statinler Kinidin Verapamil	Makrolid antibiyotikler Azol antifungaller Antineoplastik ajanlar Fenotiazinler Proteaz inhibitörleri İmmünosupresanlar

Bir indükleyici etki ederse, enzim sisteminin aktivitesi ve metabolit oluşum hızı artar, etki edebilen ilacın konsantrasyonunu azaltır ve bu da terapötik etkinin kaybına neden olabilir. Bu süreç genellikle yavaştır. Tersine, etkileşime giren madde bir inhibitör gibi davranırsa, enzim aktivitesi azalır ve metabolit oluşum hızı yavaşlar, bu da bir etki yaratmak için mevcut ilacın (substrat) konsantrasyonunda bir artışa neden olur ve bu da toksisiteye yol açabilir. Bu süreç çok kısa bir süre içinde gerçekleşebilir. İnhibisyon, aynı enzim için 2 substrat arasındaki basit rekabetin bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir, bu da plazma konsantrasyonlarının artmasına ve dolayısıyla ilaçlardan birinin, daha düşük CYP afinitesine sahip olanın farmakolojik etkilerinin artmasına neden olur. Belirtildiği gibi, CYP450 aktivitesi bireyler arasında farklılık gösterir. Bu farklılıklar, belirli bir izoform için zayıf veya orta düzeyde metabolize olanlarda etkileşimlere karşı hassasiyeti artırabilir. Bu durum, aynı ilaç kombinasyonunun neden bazı hastalar için toksik olup <sup>olabilir</sup>30 için olmadığını açıklamaya yardımcı

### Presistemik klirens ve ilaç etkileşimleri

Presistemik klirens, uygulanan ilacın bir kısmının genel dolaşıma girmeden önce elimine edildiği süreçtir; biyoyararlanımın derecesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu klirens, etkileşimlerin meydana gelebileceği bağırsak hücrelerindeki taşıma sistemleri aracılığıyla gerçekleşir. En iyi çalışılmış olanı Pgp'dir, ancak organik anyon taşıyıcıları ailesi gibi, etkileşimlerin üretilmesindeki önemi hala bilinmeyen başkaları da vardır.

Pgp bağırsak hücrelerinde, böbrek tübüllerinde, safra kanaliküllerinde ve kan-beyin bariyerinde bulunur. Bağırsakta Pgp eksojen maddeleri enterosit içinden bağırsak lümenine pompalar ve <sup>emilimi sınırlar</sup>31. İki madde Pgp için rekabet ettiğinde, bu durum maddelerden birinin veya her ikisinin emiliminde değişikliklere yol açabilir. Bu mekanizma, <sup>siklosporin</sup>32 gibi uzun süredir bilinen ancak daha önce net olmayan etkileşimleri açıklamayı mümkün kılmıştır (Şekil 2).

Pgp'nin sadece emilimle ilgili olmadığı açık olmalıdır; merkezi sinir sisteminde (MSS) ilaçların beyin omurilik sıvısına (BOS) girişini azaltabilir ve böylece <sup>dağılımı değiştirebilir</sup>32 ve böbrek tübülünde atılımı artırabilir, ancak bu taşıyıcının etkisinin etkisi her zaman etki edebilecek ilaç miktarını <sup>azaltmaktadır</sup>33.

Tablo 2'de Pgp için substrat olan ve etkileşimlere dahil olabilecek ilaçlar listelenmiştir, ancak bunun büyük ölçüde açık bir liste olduğu ve Pgp için substrat olan maddelerin çoğunun aynı zamanda CYP3A4 için de substrat olduğu unutulmamalıdır.

### Anti-hipertansif ilaçların farmakokinetik etkileşimleri

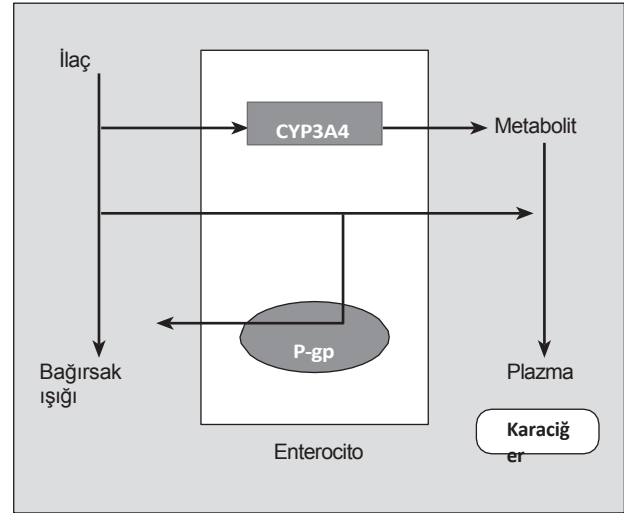
Farmakokinetik etkileşimler emilim, dağılım, metabolizma veya atılım sırasında meydana gelenleri içerse de, şimdi emilim, dağılım, metabolizma veya atılım sırasında meydana gelen etkileşimlerden bahsedeceğiz.

Antihipertansif ilaçlar için herhangi bir klinik önemi olanlar sadece biyotransformasyon veya sistemik öncesi klirens süreçlerinde meydana gelenlerdir (tablo 3).

Tiyazid diüretikleri metabolize olmazlar, bu nedenle bu mekanizma ile etkileşim riski yoktur. Diüretiklerin etki mekanizmasının bir sonucu olarak diğer etkileşimler tanımlanmıştır ve bunlar ilgili bölümde detaylandırılmıştır. Beta-blokerlerin çoğu CYP450 için substrattır ve indükleyici ve inhibitörlerden etkilenebilir. Enzim için afinite, her bir molekülün lipofilikliğinin bir fonksiyonudur; bu nedenle sotalol, nadolol ve atenolol gibi suda çözünen ilaçların etkileşime girme olasılığı daha düşüktür<sup>9</sup>. Metabolizma CYP2D6 aracılığıyla gerçekleşir ve yayınlanmış az sayıda vaka olmasına rağmen, beta-blokerler enzimi inhibe eden diğer maddelerle birlikte uygulandığında, aşırı hipotansiyon veya bradikardi riski arttığından hasta izlenmelidir<sup>2</sup>. CYP2D6 bakımından zayıf metabolatörlerde metoprolol karşı advers reaksiyon görülme sıklığı beş kat daha fazladır<sup>34</sup>. 34 Digoksin konsantrasyonları beta-blokerler, özellikle de karvedilol ile birlikte uygulandığında artar ve bu da dozun azaltılmasını gerektirebilir. Mekanizma belirsizdir, ancak Pgp ile ilişkili olabilir.

Nifedipin, amlodipin ve diğerleri gibi dihidropiridin kalsiyum antagonistleri CYP3A4 için substrattır ve bu izoenzimin inhibitörleri olarak davranabilir. Azol antifungaller, makrolid antibiyotikler (azitromisin değil), simetidin veya grefurt suyu gibi diğer inhibitörlerle birlikte uygulandığında, antihipertansif etkide artış ile etkileşimler meydana gelebilir<sup>36</sup>. Fenitoin ve valproat gibi antikonvülsanların ve teofilinin etkisini artırabilirler; bu ilaçların varlığında, birinin veya her ikisinin dozu ayarlanmalıdır.

TABLO 3



Şekil 2. Sistemik öncesi klirens. Ağızdan alınan ilaç bağırsak lümenine ulaşır ve buradan enterositte geçer, burada bağırsak mukozasındaki CYP450 (%70 CYP3A4) tarafından metabolize edilebilir ve aktif veya inaktif metabolitlere yol açabilir. P-glikoprotein (P-gp), daha önce bağırsak hücresinin iç kısmına ulaşmış olan maddeleri bağırsak lümenine geri atabilen bir taşıyıcıdır. Plazmaya geçen ilaç, metabolize olabileceği karaciğere gider. İlaç-ilaç etkileşimleri bu bölgelerin herhangi birinde meydana gelebilir.

ilaçlar<sup>37</sup>. Diltiazem ve verapamil benzer özelliklere sahiptir ve birlikte kullanıldıklarında triazolam ve midazolam'ın etkisini artırır<sup>38,39</sup>.

Tüm kalsiyum antagonistleri, özellikle de dihidropiridin olmayanlar digoksin plazma konsantrasyonlarını artırabilir; bu etkileşim Pgp<sup>2,11</sup> için rekabetten kaynaklanıyor olabilir. Benzer bir durum siklosporin ile de ortaya çıkar. Aslında, siklosporine bağlı hipertansiyon digoksin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.

#### Antihipertansiflerin klinik önemi olabilecek farmakokinetik etkileşimleri

İlaç	İle Etkileşim	Sonuç
Beta-blokerler	CYP2D6 inhibitörleri Digoksin Proteaz inhibitörleri	Artmış antihipertansif etki, bradikardi <sup>2,9</sup> Artmış digoksin seviyeleri <sup>35</sup> Artmış anti-hipertansif etki <sup>59,60</sup>
Dihidropiridinler	Revers transkriptaz inhibitörleri Azol antifungaller Simetidin Proteaz inhibitörleri Revers transkriptaz inhibitörleri Makrolidler Grefurt suyu Fenitoin Valproat Teofilin Teofilin Siklosporin Grefurt suyu Midazolam Triazolam Digoksin Siklosporin Proteaz inhibitörleri Revers transkriptaz inhibitörleri Digoksin	Artmış antihipertansif etki <sup>36,59,60</sup>  Artmış antikonvülsan etkisi <sup>37</sup>  Teofilin seviyelerinde artış <sup>37</sup> Siklosporin seviyelerinde artış <sup>40</sup> Kalsiyum antagonistlerinin seviyelerinde artış <sup>22</sup> Benzodiazepinlerin etkisinde artış <sup>38,39</sup>  Artmış digoksin ve siklosporin değerleri <sup>11,40</sup>  Artmış antihipertansif etki <sup>59,60</sup>
Verapamil, diltiazem	Simetidin Azol antifungaller Grefurt suyu Proteaz inhibitörleri Revers transkriptaz inhibitörleri Siklosporin Rifampisin Fenobarbital Lityum Digoksin Varfarin	Artmış digoksin değerleri <sup>43</sup> Azalmış antihipertansif etki <sup>2,44,45</sup>  Artmış antihipertansif etki <sup>59,60</sup>  Siklosporin atılımında azalma <sup>47</sup> Losartanın etki süresinde azalma <sup>48,49</sup>
Kaptopril Losartan		Artmış lityum toksisitesi (bir vaka) <sup>54</sup> Artmış digoksin seviyeleri <sup>55</sup> Azalmış varfarin seviyeleri <sup>56</sup>
Valsartan Telmisartan		



closporin kalsiyum antagonistleri ile tedavi edilir ve bu da closporin dozunun azaltılmasını sağlar<sup>40</sup>. Bu, prensipte olumsuz etkiler yaratan bir etkileşimin nasıl olumlu kullanılabileceğine dair iyi bir örnektir ve reçete edilen ilaçların özelliklerinin iyi anlaşılması gerektiğini göstermektedir. Bununla birlikte, kalsiyum antagonistlerinin bu hastalarda kullanılacak tek antihipertansif grubu olup olmadığı şu anda tartışmalıdır<sup>41</sup>.

ACE inhibitörleri CYP450 için bir substrat değildir. Bazı *in vitro* çalışmalar sitokromu kaptopril veya enalaprilin toksisitesiyle ilişkilendirmiş olsa da,<sup>42</sup> klinik önemi olan yayınlanmış bir vaka yoktur. Kaptoprilin kalp yetmezliği olan hastalarda digoksin konsantrasyonlarını artırabileceği bildirilmiştir, ancak bu etkinin klinik bir etkisi yoktur<sup>43</sup>.

ARA II'ler arasında losartan CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilir; ikincisi aktif metabolit EXP3174'ün oluşumundan sorumludur. Bu süreç simetidin ve azol antifungallerin birlikte uygulanmasıyla inhibe edilebilir. Özellikle flukonazol, aktif metabolitin oluşumunu geciktirebilir ve itrakonazol ile ortaya çıkmayan bir etki olan antihipertansif etkinliği azaltabilir<sup>44,45,44,45</sup>. Losartan ve fluvastatinin birlikte uygulanması losartanın presistemik klerensinde %20'lik bir azalmaya ve plazma konsantrasyonlarında artışa neden olur, ancak bu etkinin klinik yansımaları yok gibi görünmektedir. 46 Siklosporin ile etkileşim de siklosporin atılımının azalması ile bildirilmiştir, bu nedenle losartan ile tedavi edilen hastalarda dozu izlenmelidir<sup>47,47</sup>. Greyfurt suyu antihipertansifin emilimini ve aktif metabolitin oluşumunu geciktirir, bu da farmakolojik etkinin azalmasına neden olabilir. Tersine, rifampisin<sup>48</sup> veya fe-nobarbital<sup>49</sup> ile birlikte uygulandığında, etki süresini kısaltabilen ve özellikle rifampisin durumunda kan basıncı kontrolünü sağlamak için dozun artırılmasını gerektirebilen bir enzim indüksiyon fenomeni meydana gelir. Irbesartan CYP2C9 tarafından metabolize edilir; bu süreç varfarin, tolbutamid ve nifedipin tarafından *in vitro* olarak inhibe edilir, ancak irbesartan tarafından modifiye edilmez<sup>50</sup>. Benzer bir etki flukonazol ile de oluşabilir. Bu etkiler, irbesartanın artabilen antihipertansif etkisini etkilemiyor gibi görünmektedir<sup>51</sup>. 51 CYP2C9 polimorfik olduğundan, bu izoform için genotiplemenin irbesartana yanıtı öngörebileceği öne sürülmüştür<sup>52</sup>.

Kandesartan CYP2C9 tarafından minimal düzeyde metabolize edilir. CYP2C9 polimorfizmlerinin varlığına bağlı olarak bu ARA II ile metabolizmasındaki bireysel farklılıklar tanımlanmıştır ve zayıf metabolize olanlarda antihipertansif etki artmıştır<sup>53</sup>.

Valsartan, etkileşimlere yol açabilecek zayıf CYP2C9 inhibitör aktivitesine sahiptir. Örneğin, furosemid ile birlikte uygulanması, diüretik biyoyararlanımında ve maksimum konsantrasyonunda bir azalmaya yol açar, ancak şimdiye kadar bu ARA II için tanımlanan etkileşimlerin hiçbirinin klinik öneme sahip olmadığı düşünülmektedir<sup>2</sup>. Lityumun valsartan ile birlikte uygulandığı ve mekanizması bilinmeyen bir lityum zehirlenmesi vakası bildirilmiştir<sup>54</sup>.

Telmisartan CYP450 için bir substrat değildir ve bu yolla farmakokinetik etkileşim riski yoktur. Bununla birlikte, telmisartan ile birlikte uygulanan digoksinin plazma konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir. Bu koşullar altında doz modifikasyonu için herhangi bir endikasyon olmamasına rağmen, dikkatli olunması tavsiye edilir.

TABLO 4

Antihipertansifler ve CYP450<sup>9</sup>

CYP2D6	CYP1A2	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19
Propranolol Metoprolol Timolol Karvedilol Karvedilol Mibefradil	Losartan Irbesartan Propranolol	Diltiazem Verapamil CA-DHP Losartan Irbesartan Mibefradil	Losartan Irbesartan Kandesartan Valsartan	Propranolol

CYP3A4 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçlar etkileşim riski açısından özellikle dikkate alınmalıdır. CA-DHP: dihidropiridin kalsiyum antagonistleri.

digoksin ile tedavi edilen hastaların telmisartan ilk aldıklarında dikkatli bir şekilde izlenmesi<sup>55</sup>; ayrıca varfarinin plazma konsantrasyonlarını da azaltabilir<sup>56</sup>. Eprosartan ve olmesartan da CYP450 için substrat değildir<sup>57,58</sup>. Şu anda, bunlar farmakokinetik etkileşim riski bildirilmeyen tek ARB'lerdir ve bu da çok ilaçlı hastalarda kullanıldığında bir avantaj olabilir.

Son zamanlarda, CYP3A4 inhibitörü gibi davranan nelfinavir, ritonavir veya sakonavir gibi proteaz inhibitörü antiretroviraller ile farklı ilaçlar arasında etkileşimler tanımlanmıştır. Antihipertansiflerle birlikte uygulandıklarında, metabolizmayı azaltabilir ve böylece beta-blokerlerin, kalsiyum antagonistlerinin ve lo-sartanın antihipertansif etkisini artırabilirler. Bu etki, delavirdine gibi ters transkriptaz inhibitörleri ile birlikte uygulanan kalsiyum antagonistleri için de gözlenmiştir. Antiretrovirallerin kullanım sıklığı göz önüne alındığında, bunlarla tedavi edilen hipertansif hastalar etkileşimler açısından özellikle dikkatli olmalıdır<sup>59,60</sup>.

Etkileşimler değerlendirilirken, sadece ilaçların değil, aynı zamanda bitkisel ilaçların, yiyecek ve içeceklerin birlikte uygulanması da göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle, bağırsak mukozasında CYP3A4'ü inhibe eden greyfurt suyu, hem verapamil hem de diltiazem ve dihidropiridin gibi kalsiyum antagonistlerinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve losartanın aktif metabolitine dönüşümünü geciktirebilir. Etkileşim sadece greyfurt ile gerçekleşir, portakal veya limon gibi diğer turuncgillerle gerçekleşmez<sup>22</sup>. 22 Hypericum (sarı kantaron) da bir CYP3A4 ve muhtemelen Pgp indükleyicisidir ve bu da etkileşimlere yol açabilir<sup>23</sup>.

Tablo 4'te farklı CYP450 izoformları tarafından metabolize edilen antihipertansifler listelenmiştir.

## Antihipertansif ilaçların farmakodinamik etkileşimleri

Diğer hastalıkların tedavisi için kullanılan bazı ilaçlar, etki mekanizmaları ve farmakolojik etkileri nedeniyle kan basıncı değerlerini etkileyebilir. Tek başına kan basıncında düşüşe neden olabilen (anestezikler, antipsikotikler, anksiyolitikler, trisiklik antidepresanlar) ve dolayısıyla antihipertansif ilaç alan hastalarda hipotansiyon riskini önemli ölçüde artıran maddeler vardır. Buna karşılık, hormonal kontraseptifler, glukokortikoidler, siklosporin, vazokonstriktörler veya non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ'ler) gibi diğer ilaçlar kan basıncında artışa neden olabilir ve antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilir<sup>61</sup> (tablo 5). NSAİ'ler kan basıncını artırabilir ve antihipertansiflerin etkisini azaltarak kan basıncı kontrolünün zayıflamasına yol açabilir.

*Med Clin (Barc)*. 2005;124(20):782-9 **785**

Etkileşimlere dahil olabilecek tıbbi ürünlerin veya tıbbi bitkilerin kullanımı. Bireyler arası farklılıklar ve düşük insidansları göz önüne alındığında, etkileşimlerin bilinmesi ancak dikkatli bir pazarlama sonrası farmakovijilans ile mümkündür. Unutulmamalıdır ki, bir ilacın dün güvenli olması, bugün ve kesinlikle yarın da güvenli olacağı anlamına gelmez<sup>74</sup>.

küçük bir rol olduğunu göstermektedir. Drug Metab Dispos. 2003;31:755-61.

#### KAYNAKÇA REFERANSLARI

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ortak Ulusal Komitesi Yedinci Raporu: JNC 7 raporu. JAMA. 2003;289:2560-72.
2. Unger T, Kaschina E. Anjiyotensin reseptör blokerleri ile ilaç etkileşimleri: diğer antihipertansiflerle bir karşılaştırma. İlaç Güvenliği. 2003;26: 707-20.
3. Nies AS. Terapötik prensipler. İçinde: Hardman JG, Limbird LE, editörler. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 2001. s. 45-66.
4. Martin MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Hastaneye yatış nedeni olarak ilaçlarla ilgili sorunlar. Med Clin (Barc). 2002;118:205-10.
5. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Hastaneden taburcu edilen tıbbi hastaların tedavisinde potansiyel ilaç-ilaç etkileşimleri. Eur J Clin Pharmacol. 2003;58:773-8.
6. Kelly WN. Ölümcül advers ilaç olaylarının sıklığı ve riskleri belirlenebilir mi? Pharmacotherapy. 2001;21:521-7.
7. Weideman RA, McKinney WP, Bernstein IH. Potansiyel ilaç etkileşimlerinin öngörücüleri. Hosp Pharm. 1998;33:835-40.
8. Tıbbi ürünlerin değerlendirilmesi için Avrupa Ajansı. İlaç etkileşimlerinin araştırılmasına ilişkin kılavuz notu. Londra, 17-12-1997. CPMP/EWP/560/95.
9. Flockhart DA, Tanus-Santos JE. Hipertansiyon için ilaç reçete edilirken sitokrom P450 etkileşimlerinin etkileri. Arch Intern Med. 2002;162:405-12.
10. Yu DK. P-glikoprotein'in farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerine katkısı. J Clin Pharmacol. 1999;39:1203-11.
11. Verschraagen M, Koks CHW, Schellens JHM, Beijnen JH. İlaç etkileşimlerinin bir belirleyicisi olarak P-glikoprotein sistemi: digoksin-verapa- mil örneği. Pharmacol Res. 1999;40:301-6.
12. Paoletti R, Corsini A, Bellosta S. Statinlerin farmakolojik etkileşimleri. Atheroscler. 2002;3 Suppl:35-40.
13. Schenkman JB. Sitokrom P-450: tarihsel genel bakış. İçinde: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editörler. Metabolik ilaç etkileşimleri. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 51-60.
14. Ingelman-Sundberg M. İnsanlarda ilaç metabolize eden sitokrom P450 enzimleri: özellikleri ve polimorfizmleri. Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Pharmacol. 2004;369:89-104.
15. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Advers ilaç reaksiyonlarının azaltılmasında farmakogenomik potansiyel rolü: sistematik bir yeniden bakış. JAMA. 2001;286:2270-9.
16. Ingelman-Sundberg M. Sitokrom P450 farmakogenetiği ve ilaç tedavisindeki uygulamaları: geçmiş, bugün ve gelecek. TIPS. 2004; 25:193-200.
17. Ozdemir V, Kalowa W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, et al. CYP3A4 aktivitesindeki değişkenliğin genetik bileşeninin değerlendirilmesi: tekrarlanan bir ilaç uygulama yöntemi. Farmakogenetik. 2000;10: 373-88.
18. Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S, Yang J, Kaminsky LS. İnsan ince bağırsak sitokromları P-450'nin karakterizasyonu. Drug Metab Dispos. 1999;27:804-9.
19. Geick A, Eichelbaum M, Burk O. Nükleer reseptör yanıt elemanları, bağırsak MDR1'in rifampin tarafından indüklenmesine aracılık eder. J Biol Chem. 2001;276:14581-7.
20. Harlow GR, Halpert JR. İnsan sitokrom P450 3A4 ko-perativitesinin analizi: hiperbolik steroid hidroksilasyon kinetiği gösteren bölgeye yönelik bir mutanın yapımı ve karakterizasyonu. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:6636-41.
21. Pelkonen O, Boobis A, Kremers P, Ingelman-Sundberg M, Rane A. P450 enzimlerinin in vitro birey-içi varyasyonu ve nedenleri. İçinde: Pacifici G, Pelkonen O (eds) Interindividual variability in human drug metabolism. Londra: Taylor and Francis; 2001. s. 269-332.
22. Guengerich FP. Sitokrom P-450 3A4: düzenleme ve ilaç metabolizmindeki rolü. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1999;39:1-17.
23. Furr U. Greyfurt suyu ile ilaç etkileşimleri: kapsamı, olası mekanizması ve klinik önemi. Drug Saf. 1998;18:251-72.
24. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, Taylor RM, Ruan Y, Wang J, et al. St John's Wort'un sitokrom P450 3A4 enziminin indüksiyonu yoluyla ilaç metabolizması üzerindeki etkisi. JAMA. 2003;290:1500-4.
25. Westlind-Johnsson A, Malmbo S, Johansson A, Otter C, Andersson TB, Johansson I, et al. İnsan karaciğerindeki CYP3A ekspresyonunun karşılaştırmalı analizi, ilaç metabolizmasında CYP3A5 için sadece

26. De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Sitokrom P450 3A: ontogenez ve ilaç disposizyonu. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37:485-505.
27. Oscarson M, Hiderstrand M, Johansson I, Ingelman-Sundberg M. CYP2D6\*17 (CYP2D6Z) alelindeki mutasyonların bir kombinasyonu enzim fonksiyonunda değişikliklere neden olur. *Mol Pharmacol.* 1997;52:1034-40.
28. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Debrizokin'in ultrarapid metabolizmasının bir nedeni olarak sitokrom P450 CYP2D lokusundaki aktif bir genin kalıtsal amplifikasyonu. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:11825-9.
29. Rao Y, Hoffmann E, Zia M, Bodin L, Zeman M, Sellers EM, et al. CYP2A6 genindeki dupli- katyonlar ve kusurlar: tanımlama, genotipleme ve sigara içme üzerindeki in vivo etkiler. *Mol Pharmacol.* 2000;58:747-55.
30. Caraco Y. İlaç duyarlılığının ve ilaç etkileşimlerinin genetik belirleyicileri. *Ther Drug Monit.* 1998;20:517-24.
31. Johnstone RW, Ruefi AA, Smyth MJ. Çoklu ilaç taşıyıcı P-glikoprotein için çoklu fizyolojik işlevler? *TIBS.* 2000;25:1-6.
32. Fromm MF. P-glikoprotein: ilaçların oral biyoyararlanımını ve MSS birikimini sınırlayan bir savunma mekanizması. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38:69-74.
33. Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KR, Pollack GM. P-glikoprotein modülasyonunun farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri. *Pharma- cotherapy.* 2001;21:778-96.
34. Wuttke H, Rau T, Heide R, Bergmann K, Bohm M, Weil J, et al. Metoprolol ile ilişkili yan etkileri olan hastalar arasında sitokrom P4502D6 zayıf metabolizörlerinin sıklığında artış. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72:429-37.
35. De Mey C, Brendel E, Enterling D. Karvedilol oral digoksinin sistemik biyolojik kullanılabilirliğini artırır. *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29:486-90.
36. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Sitokrom P450 3A4 inhibi- tionunun farmakokinetik-farmakodinamik sonuçları ve klinik önemi. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:41-57.
37. Rosenthal T, Ezra D. Kalsiyum antagonistleri. Klinik önemi olan ilaç etkileşimleri. *Drug Saf.* 1995;13:157-87.
38. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Diltiazem, tria- zolamin metabolizmasını inhibe ederek etkilerini artırır. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59:369-75.
39. Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M, Hynynen M, Neuvonen PJ. Koroner arter baypas greftleme yapılan hastalarda diltiazemin midazolam ve alfentanil disposizyonu üzerine etkisi. *Anesthesiology.* 1996;85:1246-52.
40. Schrama YC, Koomans HA. Siklosporin A ve amlodipi- ne etkileşimleri: kan siklosporin A düzeyleri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonu. *J Hy- pertens.* 1998;16 Suppl:16:33-8.
41. Baroletti SA, Gabardi S, Magee CC, Milford EL. Renal transplant alıcılarında hipertansiyon tedavisinde tercih edilen kalsiyum kanal blokerleri: gerçek mi kurgu mu? *Pharmacotherapy.* 2003;23:788-801.
42. Jurima-Romet M, Huang HS. Kültürlenmiş sıçan hepatositlerinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin karşılaştırmalı sitotoksitesi. *Biochem Phar- macol.* 1993;46:2163-70.
43. Kirmli O, Kalkan S, Guner S, Tuncok Y, Akdeniz B, Ozdamar M, et al. Ciddi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kaptoprilin serum digoksin düzeyleri üzerine etkileri. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001;39:311-4.
44. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Flukonazol, ancak itakonazol değil, losartanın E-3174'e metabolizmasını azaltır. *Eur J Clin Pharma- col.* 1998;53:445-9.
45. Kazierad DJ, Martin DE, Blum RA, Tenero DM, Ilson B, Boike SC, et al. Sağlıklı erkek gönüllülerde flukonazolün eprosartan ve losartanın farmakokinetiği üzerine etkisi. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;62:417-25.
46. Scripture CD, Pieper JA. Fluvastatinin klinik farmakokinetiği. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:263-81.
47. Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD. Siklosporin-ilac etkileşimleri ve hasta yaşının etkisi. *Am J Health Syst Pharm.* 2000;57:579-84.
48. Williamson KM, Patterson JH, McQueen RH, Adams KF Jr, Pieper JA. Sağlıklı gönüllülerde eritromisin veya rifampinin losartan farmakokinetiği üzerine etkileri. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63:316-23.
49. Goldberg MR, Lo MW, Deutsch PJ, Wilson SE, McWilliams EJ, McCrea JB. Fenobarbital, losartan ve aktif metaboliti E-3174'ün plazma konsantrasyonlarını minimal düzeyde değiştirir. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;59:268-74.
50. Bourrie M, Meunier V, Berger Y, Fabre G. İnsan karaciğer mikrozomları tarafından irbesartan oksidasyonunda sitokrom P-4502C9'un rolü. *Drug Metab Dispos.* 1999;27:288-96.
51. Marino MR, Vachharajani NN. Irbesartan ile ilaç etkileşimleri. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:605-14.
52. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, Lind L, Kahan T, Malmqvist K, et al. CYP2C9 genotipi irbesar- tan'a kan basıncı yanıtını öngörür: İsveç Irbesartan Sol Ventrikül Hipertrofisi Araştırması vs Atenolol (SILVHIA) çalışmasının sonuçları. *J Hyperten.* 2002;20:2089-93.
53. Uchida S, Watanabe H, Nishio S, Hashimoto H, Yamazaki K, Hayashi H, et al. CYP2C9\*1/3\* genotipine sahip bir hastada can- desartanın değişen farmakokinetiği ve aşırı hipotansif etkisi. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74:505-8.
54. Leung M, Remick RA. Lityum ve valsartan arasındaki potansiyel ilaç etkileşimi. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:392-3.
55. Kirch W, Horn B, Schweizer J. Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin karşılaştırılması. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:698-706.
56. Stangier J, Su CA, Hendriks MG, van Lier JJ, Sollié FA, Oosterhuis B, et al. Sağlıklı erkek gönüllülerde telmisartan varlığında ve yokluğunda varfarinin kararlı durum farmakodinamiği ve farmakokinetiği. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:1331-7.



57. Hedner T. Anjiyotensin II reseptör blokleri epro-sartanın klinik profili. *J Hypertens*. 2002;20 Suppl 5:33-8.
58. Gardner SF, Franks AM. Olmesartan medoksomil: yedinci anjiyoten-sin reseptör antagonisti. *Ann Pharmacother*. 2003;37:99-105.
59. Szczech LA. HIV ile enfekte hastada hipertansiyon ve ilaca bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu. *Semin Nephrol*. 2001;21:386-93.
60. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Antiretroviral ilaçlar ve HIV enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan metabolik komplikasyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar arasındaki etkileşimler. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:1195-211.
61. Morales-Olivas FJ, Ferrer JM, Palop V. İlaç kaynaklı arteriyel hipertansiyon. *Hipertansiyon*. 1992;9:331-6.
62. Morales-Olivas FJ, Estañ L. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların vasküler ve renal etkileri. *Hipertansiyon*. 1995;12:301-9.
63. Morgan T, Anderson A. Farklı antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kan basıncı üzerindeki etkisi. *J Clin Hypertens*. 2003;5:53-7.
64. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A, Juilliere Y, Kromer EP, Benhamda K, et al. Aspirin ve tiklopidi- nin enalapril ile akut hemodinamik etkileşimi: çift kör, randomize karşılaştırmalı bir çalışmanın sonuçları. *Circulation*. 1998;98:757-65.
65. Widmer P, Maibach R, Kunzi UP, Capaul R, Mueller U, Galeazzi R, et al. Diüretikle ilişkili hipokalemi: diüretiklerin, potasyum desteklerinin, glukokortikoidlerin ve beta 2-adrenoseptör agonistlerinin rolü. Kapsamlı hastane ilaç izleme programı, berne (CHDM) sonuçları. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;49:31-6.
66. Wazny LD, Brophy DF. Amfoterisin B ile indüklenen hipokalemi ve hipomagnezeminin önlenmesi için amilorid. *Ann Pharmacother*. 2000;34:94-7.
67. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. İtrakonazol hematolojik maligniteler nedeniyle tedavi edilen nötro- penik hastalarda invazif mantar enfeksiyonlarını önler: 3.597 hastanın meta-analizinden elde edilen kanıtlar. *J Clin Oncol*. 2003;21:4615-26.
68. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Lityum ile ilaç etkileşimlerinin klinik önemi. *Clin Pharmacokinet*. 1995;29:172-91.
69. Frishman WH. Beta-adrenerjik reseptör blokerleri. Yan etkiler ve ilaç etkileşimleri. *Hipertansiyon*. 1988;11:21-9.
70. Moore N, Kreft-Jais C, Haramburu F, Noblet C, Andrejak M, Ollagnier M, et al. ACE inhibitörleri ve diğer ilaçların kullanımıyla ilişkili hipoglisemi raporları: Fransız farmakovijilans sistemi veri tabanında bir vaka/vaka dışı çalışma. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:513-8.
71. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Yaşlılarda ilaca bağlı lityum toksisitesi: bir popülasyon-bas- sed çalışması. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:794-8.
72. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Hada T. Lo- sartan ve furosemidin oksipürinol ve ürik asidin idrarla atılımı üzerine etkisi. *Adv Exp Med Biol*. 2000;486:185-8.
73. Carter BL, Lund BC, Hayase N, Chrischilles E. Bir Medicaid popülasyonunda potansiyel an- tansif ilaç etkileşimlerinin kapsamı. *Am J Hyper- tens*. 2002;15:953-7.
74. Maas R, Boger RH. Antihipertansif tedavi: ilaç etkileşimlerine özel odaklanma. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:549-7.