



Antihipertansiflerle İlaç Etkileşimleri

Michelle A. Fravel¹ - Michael Ernst²

Kabul Tarihi: 22 Eylül 2020 / Çevrimiçi Yayın Tarihi: 5 Mart 2021

© Yazar(lar), Springer Nature 2021'in bir parçası olan Springer Science+Business Media, LLC'ye özel lisans altında

Özet

Derlemenin Amacı Hipertansiyon, dünya çapında tahminen 1,13 milyar insanı etkileyen oldukça yaygın bir hastalıktır. Genellikle çoklu ilaç rejimlerinin kullanılmasını gerektirir ve ilaç kullanımını artıran sayısız başka komorbidite ile ilişkilidir. Antihipertansif ilaçların yaygın kullanımı, birçok hipertansif hastada polifarmasinin varlığı ile birleştiğinde, önemli ilaç etkileşimi riskine yol açmaktadır. Bu derleme, klinisyenlere antihipertansif reçete ederken ilaç etkileşimi risklerini azaltmada yardımcı olmak için ilgili literatürü özetleyecektir.

Son Bulgular Farmakokinetik etkileşimler ilacın vücuttaki dağılımını etkiler ve ilgili ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması veya eliminasyonu aşamalarında ortaya çıkabilir. Veriler, kalsiyum kanal blokerlerinin, yani diltiazem ve verapamilin, CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri olduğunu ortaya koymuştur ve antihipertansifleri içeren önemli ilaç etkileşimlerinin çoğu bu iki ajana atfedilebilir. Daha az yaygın olmakla birlikte, diğer antihipertansif sınıflarla farmakokinetik ilaç etkileşimleri de tanımlanmıştır. Antihipertansiflerle farmakodinamik ilaç etkileşimleri, kan basıncını düşürücü etkilerin sinerjisine veya antagonizmasına yol açar ve ilgili ajanlara bağlı olarak advers etkileri artırabilir veya hafifletebilir. Bir ilaç etkileşiminin bireyin genotipi tarafından öngörülenden farklı bir ilaç metabolize edici fenotip ile sonuçlandığı bir fenomen olan ilaç kaynaklı fenokonversiyon hakkında bilgi ortaya çıkmaktadır.

Özet Komorbiditeleri ve polifarmasisi olan hastalarda antihipertansif kullanımı, önemli ilaç-ilac etkileşimleriyle karşılaşma olasılığını artırmaktadır. Farmakokinetik ilaç etkileşimleri ve farmakogenomik bilgiler arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamaya yönelik özel çabalar, kişiselleştirilmiş tıpla ilgili çabaları ilerletmek için önemlidir.

Anahtar Kelimeler İlaç-ilac etkileşimleri · Antihipertansif ajanlar · Farmakokinetik ilaç etkileşimleri · Farmakodinamik ilaç etkileşimleri

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, tahmini olarak Dünya çapında 1,13 milyar insan hipertansiyon hastasıdır ve beşte birinden daha azı optimal kan basıncı kontrolü sağlayabilmektedir [1]. ABD nüfusunun neredeyse yarısı, 108 milyon kişi, hipertansiyon tanısı için kriterleri karşılamaktadır ve 81 milyonu

² Aile Hekimliği Bölümü, Iowa Üniversitesi Hastaneleri ve Klinikleri, 200 Hawkins Drive, Iowa City, IA 52242, ABD

Bu makale *Antihipertansif Ajanlar* Topikal Koleksiyonunun bir parçasıdır: *İlaç Etki Mekanizmaları*

✉ Michelle A. Fravel
michelle-fravel@uiowa.edu

¹ Iowa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 167 CB, 180 S. Grand Ave, Iowa City, IA 52242, ABD

En son hipertansiyon kılavuzlarına göre antihipertansif tedavi almaya hak kazanmıştır [2]. Hiper tansiyonu olan hastalarda genellikle çoklu farmakoterapiler gerektiren ve yüksek ilaç yüküne yol açan birden fazla komorbidite bulunmaktadır. Örneğin, Sistolik Kan Basıncı Müdahale Çalışması'nda (SPRINT), çalışmaya dahil edilen 9361 hipertansiyon hastasının %40'ı başlangıçta beş veya daha fazla ilaç kullanıyordu [3].

Antihipertansiflerle ilaç etkileşimlerinin klinik etkisi, örneğin antiepileptik veya antienfektif ilaçları içeren klasik ilaç etkileşimlerinden daha az belirgin veya şiddetli olsa da, antihipertansif ilaçlarla ortaya çıkan ilaç etkileşimlerinin insidansı önemlidir. Bir Medicaid popülasyonunda antihipertansif ilaç kullanımının uzunlamasına analizi olan bir çalışmada, değerlendirilen hastaların %75'inde bir etkileşim bulunmuş ve bunların %35'i oldukça önemli olarak sınıflandırılmıştır [4--]. Bu etkileşimlerin genellikle ince doğası önemlerini azaltmamalıdır ve temel etkileşimlere aşinalık

İlaç etkileşimlerinin altında yatan ilkeler, antihipertansif ilaçları reçete ederken ve izlerken risklerini yönetmenin anahtarıdır. Bu derlemenin amacı, klinisyenlere olumsuz etkilerini en aza indirmede yardımcı olmak için antihipertansif ilaç-ilaç etkileşimlerine genel bir bakış sağlamaktır.

İlaç Etkileşimine Genel Bakış

Bir ilaç etkileşimi iki temel şekilde ortaya çıkabilir, ancak genellikle bir ilaç birlikte uygulanan başka bir ilacın farmakolojik, terapötik veya advers olay profilini etkilediğinde meydana gelir. İlaç etkileşimleri genel olarak farmakokinetik ve farmakodinamik olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılabilir. Farmakokinetik ilaç etkileşimleri, bir ilaç (genellikle öncü ilaç olarak adlandırılır) birlikte uygulanan başka bir ilacın (genellikle substrat ilaç olarak adlandırılır) emilimini, metabolizmasını, dağılımını veya eliminasyonunu değiştirdiğinde ortaya çıkar. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri, bir ilaç başka bir ilacın son farmakolojik etkisini (yani, terapötik etkinlik veya advers etki profili) ilacın vücuttaki eğilimini değiştirmeden değiştirdiğinde ortaya çıkar. Genel olarak, mümkünse ilaç etkileşimlerini en aza indirmeye veya bunlardan kaçınmaya çalışılsa da, antihipertansiflerle farmako dinamik etkileşimlerin hem yararlı hem de arzu edilir olabileceği seçilmiş durumlar vardır.

Farmakokinetik İlaç Etkileşimleri

Absorpsiyon

Terapötik bir sınıf olarak antihipertansif ilaçlar, diğer ilaçlardan nispeten etkilenmeyen oral biyoyararlanım profilleri ile çoğunlukla iyi emilirler. Bununla birlikte, emilimle etkileşime girebilecek birlikte reçete edilen bazı ilaçlar vardır. Örneğin, yeni potasyum bağlayıcılar özellikle renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri kullanan hastalarda hiperkalemi tedavisinde etkinlik göstermiştir. Bu sınıftaki bir ajan olan patiromer, amlodipin, furosemid ve metoprololün in vivo serum konsantrasyonunu, muhtemelen gaz trointestinal bağlanma ve atılım yoluyla azalttığını göstermiştir. Bu spesifik antihipertansif ajanlar RAAS inhibitörü olmamakla birlikte, RAAS inhibitörü alan hastalarda birlikte reçete edilirler ve klinik uygulamada muhtemelen patiromer ile birlikte kullanılabilirler. İlaç emiliminin azalmasını ve terapötik etkilerin azalma potansiyelini önlemek için ilaç uygulama zamanlaması kritik önem taşır. Ambalaj etiketinde patiromer ile diğer tüm oral ilaçlar arasında 3 saatlik bir ayrılık önerilmektedir; bu, antihipertansiflerle birlikte reçete edilirken uyulması gereken önemli bir uygulama kılavuzudur [5]. İlginç bir şekilde, başka bir potasyum bağlayıcı olan sodyum zirkonyum siklosilikat gaz pH'ını

değiştirir ve furosemid gibi pH'ı yüksek ilaçların emilimini artırarak ters bir etkiye sahiptir.

bağımlı emilim [6]. Hem furosemid hem de sodyum zirkonyum siklosilikatın potasyum seviyelerini azaltabileceği göz önüne alındığında, bu kombinasyonla artan hipokalemi riski klinik olarak dikkate alınması gereken önemli bir etkileşimdir.

Günümüzde dislipidemi tedavisinde nadiren kullanılsa da, safra asidi sekestranları kolesterol düşürücü etkilerini bir anyon değişim reçinesi aracılığıyla gösterirler ve bu reçine yakın mesafeden verilen ilaçları da bağlayarak emilimlerinin azalmasına yol açabilir. Kolestiramin, propranolol ve tiyazid diüretiklerin emiliminin azalması ile ilişkilendirilmiştir [7]. Patiromere benzer şekilde, safra asidi sekestranları da bu olası etkileşimi en aza indirmek için diğer ilaçlardan mümkün olduğunca uzakta uygulanmalıdır.

Genel popülasyonda yaygın olarak kullanılsa da, metildopa hamile kadınlarda hipertansiyon tedavisi için yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir. Oral demir ve metildopa arasında, muhtemelen demirin şelatlama etkilerine bağlı olarak metildopa emiliminde %50'ye varan azalma ile sonuçlanan klinik olarak anlamlı bir etkileşim bildirilmiştir [8]. Demirin gebelikte yaygın olarak kullanılan bir takviye olduğu göz önüne alındığında, bu, metildopanin antihipertansif etkinliğini azaltabilecek potansiyel olarak önemli bir etkileşimdir. Metildopa dozu muhtemelen azalmış emilimi hesaba katacak şekilde titre edilebilir, ancak demire uyumsuzluk veya intolerans nedeniyle kesilmesi bu dengeyi değiştirebilir ve kan basıncında dalgalanmanın tanınmayan bir nedenine ve potansiyel olarak daha fazla gereksiz çalışma ve tedaviye yol açabilir.

Metabolizma

Sitokrom P-450 (CYP) enzimleri çok sayıda ilacın metabolizmasından sorumludur. İlaçlar, bu enzimler tarafından metabolize edilen substratlar olmanın yanı sıra, bu enzimlerin etkisini indükleyebilir veya inhibe edebilir, bu da ilaç etkileşimleri potansiyeline yol açar. Antihipertansif ilaçlarla ilgili olarak, değişen metabolizmadan kaynaklanan ve anlamlı klinik etkileri olan birkaç önemli ilaç etkileşimi örneği vardır.

Spesifik bir CYP enzim alt tipi olan CYP2D6, bisoprolol, karvedilol, metoprolol, labetalol, nadolol ve pro- pranolol dahil olmak üzere çeşitli beta-blokerlerin metabolizmasında rol oynar [9]. CYP2D6 aktivitesini azaltan ilaçlarla birlikte uygulandığında, beta-blokerlerin serum konsantrasyonları azalabilir ve bu da potansiyel olarak terapötik etkinliklerini azaltır. Öte yandan, CYP2D6 inhibitörleri, bu beta-blokerlerin serum konsantrasyonunun artmasına ve birlikte uygulandıklarında potansiyel olarak yan etkilerin artmasına neden olabilir. CYP2C9 bir diğer önemli ilaç metabolize edici enzimdir ve antihipertansifler söz konusu olduğunda iki anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) olan irbesartan ve losartan ile loop diüretik olan torsemidin

metabolizmasında rol oynar [9, 10]. Bu antihipertansiflerin serum konsantrasyonu üzerinde, daha önce CYP2D6 için açıklandığı gibi benzer bir etkinin olması beklenir.

bu özel enzimin inhibitörlerine/indükleyicilerine maruz kalmaktadır. Tablo 1'de CYP2D6 ve CYP2C9 fonksiyonu üzerinde etkisi bilinen seçilmiş ilaçlar ve esas olarak bu yolla metabolize edilen antihipertansif ajanlar listelenmiştir; ancak, sito-krom P450 bazlı ilaç etkileşimlerinin klinik öneminin, belirli bir enzimin genel metabolizma ve nihayetinde belirli bir ilacın uzaklaştırılması ve/veya etkisizleştirilmesi üzerindeki katkı düzeyine bağlı olarak büyük ölçüde değişebileceğini kabul etmek önemlidir.

CYP3A4, kalsiyum kanal blokerlerinin (örn. diltiazem, verapamil, amlodipin, felodipin, nikardipin ve nifedipin) ve bir ARB olan losartanın metabolizmasında rol oynar [9, 10]. CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri bu ilaçlarla birlikte reçete edildiğinde, bu antihipertansiflerin serum konsantrasyonu, CYP2D6 ve CYP2C9 için önceki örneklerde tarif edilene benzer şekilde etkilenebilir. Daha da önemlisi, verapamil ve diltiazem ve daha az ölçüde amlodipin ve nifedipin de CYP3A4'ün inhibitörleri olarak hareket edebilir [9]. İlaçların metabolize edici en- zimleri inhibe veya indüklemeye gücünün büyük ölçüde değiştiği ve enzim aktivitesi üzerindeki daha güçlü etkilerin daha büyük klinik sonuçlara yol açtığı unutulmamalıdır [11]. Bu durum, diltiazem ve verapamil gibi güçlü CYP3A4 inhibe edici etkilere sahip antihipertansifler, metabolizma için bu enzime dayanan ilaçlarla birlikte reçete edildiğinde klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri olasılığına yol açmaktadır. Bu durum, verapamil veya diltiazem (güçlü CYP3A4 inhibitörleri) ile eş zamanlı alındığında nifedipinin (bir CYP3A4 substratı) serum konsantrasyonunun arttığını gösteren klinik çalışma kanıtları ile kalsiyum kanal bloker sınıfında bile belirgindir [14].

Üç HMG-CoA redüktaz inhibitörü (örn. "statinler"), simvastatin, atorvastatin ve fluvastatin, CYP3A4 yoluyla metabolize olur ve hipertansiyonu olan hastalarda yaygın olarak birlikte reçete edilir [15]. Bu enzimin verapamil ve diltiazem veya daha az ölçüde amlodipin yoluyla inhibisyonu, statin serum konsantrasyonunun artmasına ve miyopati riskinin artmasına neden olabilir. Bu etkileşimin bir sonucu olarak FDA, tanımlanan bu kalsiyum kanal blokerlerinden biriyle birlikte kullanıldığında simvastatin için dozaj kılavuzları sağlamıştır [16]. Atorvastatin ve fluvastatin bu metabolizmanın inhibisyonundan daha az etkilendir ve her iki ajan için de doz ayarlama önerileri oluşturulmamıştır; yine de, bu ajanlar kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte reçete edilirken bu etkileşim potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Antikoagülanlar, antihipertansif ilaçlarla yaygın olarak birlikte reçete edilen bir diğer ilaç sınıfıdır. Direkt oral antikoagülanlar, daha az ilaç etkileşimi ile varfarine göre bir avantaj sunmaktadır; ancak, etkileşim potansiyelleri mevcuttur ve sadece daha az görülmeye sıklığı nedeniyle göz ardı edilmemelidir. Rivaroksaban, CYP3A4 aracılığıyla önemli ölçüde me- tabolizmaya uğrar ve bu nedenle diltiazem veya verapamil ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması ve/veya ek izleme gerektirebilir. Bu durum, rivaroksabanın genel farmakokinetik profiline renal eliminasyonun önemli katkısı göz önüne alındığında böbrek yetmezliği ortamında özellikle önemli olabilir [17]. Hipertansiyonla geniş ölçüde ilişkili bir başka komorbidite olan gut, genellikle CYP3A4 yoluyla metabolizmaya uğrayan kolşi-sin ile tedavi edilir. Kolşisin toksisitesi ile ilişkili ciddi yan etkiler göz önüne alındığında, FDA onaylı ilaçlarda resmi dozaj ayarlamaları önerilmektedir.

Tablo 1 Antihipertansif ilaçlar ve sitokrom P450 enzim sistemi ve P-glikoprotein yolağındaki dispozisyonları [9, 11-13]

CYP3A4		CYP2D6		CYP2C9		P-Glikoprotein	
Inhibitörler	İndükleyiciler	Inhibitörler	İndükleyiciler	Inhibitörler	İndükleyiciler	Inhibitörler	İndükleyiciler
Klaritromisin Diltiazem* Eritromisin İtrakonazol Ketokonazol Verapamil*	Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin John's Wort Rifampin	Amiodaron Simetidin Diphenhydramine Fluoksetin Paroksetin Terbinafin	Hiçbiri	Amiodaron Flukonazol Fluoksetin Metronidazol Trimetoprim/sülfametoksazol	Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin Rifampin	Amiodaron Karvedilol* Klaritromisin İtrakonazol Ranolazin Verapamil*	Karbamazepin Fenitoin John's Wort Rifampin
CYP3A4'ün antihipertansif substratları		CYP2D6'nın antihipertansif substratları		CYP2C9'un antihipertansif substratları		P-glikoprotein antihipertansif substratları	
ARB'ler Losartan Kalsiyum kanal blokerleri Amlodipin Felodipin Nifedipin Diltiazem Verapamil		Beta-blokerler Bisoprolol Karvedilol Labetalol Metoprolol Nebivolol Propranolol		ARB'ler İrbesartan Losartan Diüretikler Torsemid		Alfa-adrenerjik blokerler Doksazosin Beta-blokerler Nadolol Kalsiyum kanal blokerleri Verapamil	

Bu tablo üç temel sitokrom P450 enzim sisteminin (CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C9) ve P-glikoprotein yolunun (üst sıra) yaygın inhibitörlerinin ve indükleyicilerinin ve bu sistemlerin substratları olan antihipertansif ajanların (alt sıra) bir listesini içerir. Belirli antihipertansif ajanların yıldız işaretiyle gösterildiği gibi inhibe edici özelliklere sahip olduğunu unutmayın

verapamil ve diltiazem ile birlikte uygulandığında etiketleme bilgileri. Bunlar, orijinal amaçlanan dozda yaklaşık %50'lik bir azalmayı içerir. Örneğin, diltiazem veya verapamil birlikte reçete edildiğinde gut profilaksisi için kolşisin dozunun günde bir kez 0.3 mg yerine

Günlük 0,6 mg ve akut gut atağının tedavisinde $1,2 \text{ mg} \times 1$ doz ile karşılaştırıldığında $1,2 \text{ mg} \times 1$ doz ve ardından 1 saat sonra 0,6 mg kullanılması önerilmektedir [18].

Önceki örnekler, antihipertansif ilaçlarla metabolizma aşamasında meydana gelen farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin önemli klinik sonuçlarını vurgulamaktadır. Diğer ilaçların antihipertansif ajanların serum konsantrasyonu üzerinde antihipertansif etkilerini artırabilecek ve/veya azaltabilecek hafif etkileri olsa da, bu etkiler genellikle rutin değerlendirmenin bir parçası olarak izlenebilir ve dozlar ayarlanabilir, hastaya ciddi zarar verme riski çok azdır. Öte yandan, kalsiyum kanal blokerlerinin, özellikle diltiazem ve verapamilin, CYP3A4 enzimini inhibe etmeleri nedeniyle diğer ilaçların metabolizması üzerindeki etkisi, etkilenen ilaçların dar bir terapötik indekse ve supratherapötik serum konsantrasyonu ile ilişkili yüksek riskli toksisitelere sahip olabileceğinden, belki de daha fazla dikkat gerektirir. Klinisyenler verapamil veya diltiazem kullanan hastalarda farmakoterapi reçete ederken önemli ilaç etkileşimleri potansiyelinin farkında olmalıdır. İlaç etkileşimleri açısından daha az risk taşıyan alternatif ajanların dikkate alınması gerekebilir ve bu antihipertansiflerin etkileşimli ilaçlarla kombine edilmesi kaçınılmazsa, advers etkiler açısından dikkatli bir izleme gereklidir.

Boşaltım

Kronik lityum tedavisi alan hastalarda hipertansiyon yönetimi birçok açıdan benzersiz bir zorluk teşkil etmektedir. Lityumun kendisi zaman içinde kronik böbrek hastalığının gelişmesine neden olarak kan basıncının yükselmesine katkıda bulunan bir başka potansiyel faktördür. Bu nedenle, bipolar hastalığı olan hastalarda lityum ve antihipertansif tedavinin birlikte kullanımına sıkça rastlanabilir.

Lityum, kan konsantrasyonundaki küçük değişikliklerin önemli klinik etkilere sahip olabileceği çok dar bir terapötik in- dex'e sahip bir ilaçtır. Yüksek serum konsantrasyonu lityum toksisitesine yol açabilir ve düşük konsantrasyon da tedavi edilmemiş bipolar hastalığa neden olabilir ve her ikisi de hastaya ciddi zarar verme potansiyeli taşır. Çeşitli antihipertansif sınıflarının lityum atılımı üzerinde önemli etkiye sahip olduğu ve lityum konsantrasyonlarının değişmesine neden olduğu gösterilmiştir. Lityum, böbrek proksimal ve distal tübüllerinde sodyum-hidrojen değiştirici kanalı (proksimal tübül) ve epitelyal sodyum kanalı (distal tübül) yoluyla geri emilime uğrar. RAAS inhibitörleri (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri [ACEI'ler],

ARB'ler, aldosteron antagonistleri) aldosteron seviyelerini düşürerek geri emilimin azalmasına neden olur.

tübülde sodyum geri emiliminin azalmasına neden olur. Hem distal hem de proksimal tübüllerde sodyum geri emilimindeki bu azalma, sodyum hidrojen değiştirici ve epitel sodyum kanalı yoluyla sodyum geri emiliminde telafi edici bir artışa yol açarak lityum geri emilimini ve serum konsantrasyonunu artırır [19]. Benzer şekilde, ti-azid diüretikleri distal tübülde sodyum geri emilimini inhibe eder ve natriürezi indükler. Bu durum proksimal tübülde sodyum geri emiliminde telafi edici bir artışa neden olur ve bu da bu bölgede lityum geri emiliminde benzer bir artışa yol açabilir. Lityum klirensinin bir tiyazid ile birlikte kullanıldığında %25-40 ve eşzamanlı ACEI tedavisi ile ~%25 oranında azaldığı öngörülmüştür [20]. Kronik lityum tedavisi alan hastalarda hipertansiyon tedavisi sırasında hem tiyazid diüretiklerinden hem de RAAS inhibitörlerinden kaçınmak genellikle en iyisidir.

P-glikoprotein

P-glikoprotein (P-gp), ilaçların emilimi, metabolizması, atılımı ve dağılımı dahil olmak üzere tüm farmakokinetik parametreleri kapsayan eylemleri olan bir plazma membran proteinidir. P-gp'nin genel olarak efluks özelliklerine sahip olduğu düşünülebilir; ancak, bu proteinler vücudun her yerinde bulunduğundan, spesifik işlev P-gp'nin özel konumuna göre değişir. Bağırsak lümeninde, P-gp'nin birincil rolü bağırsakta ilaç emilimini önlemektir. Beyinde, P-gp kan-beyin bariyerinden geçişin önlenmesine yardımcı olur. Böbreklerde, P-gp ilaç atılımını artırır. Bu nedenle, P-gp'nin inhibisyonu P-gp'nin substratları olan ilaçların serum konsantrasyonunun artmasına yol açabilirken, P-gp'nin induksiyonu bu ilaçların konsantrasyonlarını düşürebilir. P-gp aktivitesinin çok karmaşık olduğu ve bu tipik aktivite modellerinden istisnalar ve varyasyonlar görülebileceği unutulmamalıdır. Bu karmaşıklığın bir örneği, P-gp ve CYP- 3A4 enzimlerinin genellikle aynı organlarda bulunması ve hem CYP-3A4 hem de P-gp ile etkileşime giren ilaçlarda önemli bir örtüşme olmasıdır. Bu durum, P-gp'nin tek başına klinik etkisini ve CYP-3A4'ün ilaçlar üzerindeki etkisini ölçme becerisini zorlaştırabilir [21].

Antihipertansifler ve P-gp arasındaki klinik açıdan önemli bir ilaç etkileşimine örnek olarak verapamil ve dabigatran arasındaki etkileşim verilebilir. Dabigatran bir P-gp substratıdır ve verapamilin bilinen P-gp inhibitörü özellikleri vardır. Verapamilin dabigatranın P-gp efluksunu inhibe etmedeki etkisi FDA etiketlemesinde dabigatran dozunun azaltılmasını gerektirecek kadar önemli olmasa da, birlikte verapamil kullanan böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda dabigatran dozunun azaltılmasının düşünülmesi önerilmektedir [17, 22]. Digoksin, P-gp'nin bir substratı olan kardiyovasküler ilaçlara bir başka örnektir. Karvedilol ve verapamilin, digoksinin kan konsantrasyonunun artmasına yol açan digoksinin P-gp akışının inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir [23].

verapamil, dabigatran ve digoksin birbiriyle ilişkili ve aynı hastada karşılaşılabilecek durumları yönetmek için kullanılır, bunlar klinisyenlerin bu popülasyonda reçete yazarken farkında olmaları gereken önemli etkileşimlerdir [24, 25].

P-gp'yi inhibe eden birçok ilacın kendisi P-gp'nin substratıdır ve verapamil de bunun bir istisnası değildir [25]. Eritromisin P-gp'yi inhibe ederek verapamil serum konsantrasyonunu artırır ve bir P-gp indükleyicisi olan sarı kantaron verapamil konsantrasyonu üzerinde ters etkiye sahiptir [9]. Değişen verapamil serum konsantrasyonunun klinik yansıması, dar bir terapötik indeksi olan diğer ilaçlara göre daha az önemli görünebilir. Ancak, verapamilin diğer ilaçların farmakokinetiği üzerindeki etkisini ve verapamil serum konsantrasyonundaki değişimlerin diğer ilaçların metabolizması üzerinde nasıl aşağı yönlü etkilere yol açabileceğini akılda tutarak tüm etki ölçeğini göz önünde bulundurmak önemlidir.

Tablo 2, antihipertansifleri etkileyen temel klinik farmakokinetik ilaç etkileşimlerini özetlemektedir.

için nasıl kullanılabileceğinin bir örneğidir [26-, 27-].

İlaç Kaynaklı Fenokonversiyon

Hastalar, genetik tiplerine göre spesifik CYP metabolize edici enzimler için zayıf veya yoğun metabolize edici olarak sınıflandırılabilir ve bu da belirli ilaçların reçetelenmesinde sonuçlar doğurabilir. Genetik testlerin kullanılabilirliği ve bilgileri yorumlama becerisindeki ilerlemelere rağmen, genetik tahminlerin klinik sonuçlarda ortaya çıkmaması nadir değildir. Örneğin, belirli bir ilacın metabolizmasının zayıf olduğu tahmin edilen ve azaltılmış ilaç dozajı için aday olarak tanımlanacak hastalar, tahmin edildiği gibi bu azaltılmış doza ihtiyaç duymayabilir. Bunun birçok potansiyel açıklaması olsa da, çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda yaygın bir neden, ilaca bağlı fenokonversiyon olgusu olabilir. Fenokonversiyon, bir bireyin genotipine göre öngörülen ilaç metabolize etme fenotipinin, substrat ilacın farmakokinetiğini değiştiren bir ilacın birlikte uygulanmasını da içerebilen dış faktörler tarafından başka bir fenotipe dönüştürülmesiyle ortaya çıkar. Örneğin, bir substrat ilaç için genotip olarak öngörülen zayıf metabolizör statüsüne sahip olan ve daha sonra substrat ilacın metabolizmasını indükleyen bir ilaç reçete edilen bir hasta, ilaç etkileşimi nedeniyle substrat ilacın normal veya yoğun metabolizmasına sahip olabilir. Bu kişilerin, zayıf metabolizör statüsünü öngörecektir bir genotipe sahip olmalarına rağmen normal veya yaygın metabolizör fenotipine "fenokonversiyon" geçirdikleri söylenmektedir. Bugüne kadar antihipertansiflerin bu durumdan nasıl etkilenebileceğine dair çok az araştırma yapılmıştır ve spesifik dozaj önerileri mevcut değildir; ancak bu, gelişen farmakogenomik alanının farmakokinetik bilgisiyle birleşerek gelecekte daha kişiselleştirilmiş tıp elde etmek

Bir ilacın vücut sistemleri içindeki dağılımını etkileyen farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin aksine, farmakodinamik etkileşimler ilaçların vücutta işlenmesinde veya kullanımında değişikliğe neden olmaz. Bunun yerine, farmakodinamik ilaç etkileşimleri sinerjistik, aditif veya antagonistik etkiler yoluyla son organ fizyolojik etkisinin değişmesine yol açar. Farmakodinamik ilaç etkileşimleri, ilaçların bilinen mekanizmalarına ve etkilerine dayalı olarak ortaya çıktıkları için daha kolay tanımlanabilir olarak kabul edilebilir. Sinerjik, aditif ve antagonistik etkilerin tanımları genellikle her bir ilacın tek başına beklenen etkisinden daha fazlasını (sinerjik), tek tek ilaç etkilerinin toplamını (aditif) ve diğer ilacın karşıt etkileri nedeniyle bir ilacın azalan etkisini (antagonistik) ifade eder.

Farklı sınıflardan kan basıncı ilaçlarının kombinasyonlarının kullanılması, hipertansiyonu olan hastaların çoğunda genellikle gerekli olan bir stratejidir. Birden fazla antihipertansifin kan basıncını düşürücü ek etkileri, hastaların yaklaşık üçte ikisinde kılavuz tarife ulaşmak ve nihayetinde son organ hasarını azaltmak için gereklidir [28]. Antihipertansif kombinasyonların dikkatli bir şekilde seçilmesi, öngörülen farmakodinamik etkileşimlere dayanmaktadır. Örneğin, bir ACEI, ARB veya aldosteron antag- nistinin bir tiazid diüretik ile kombine edilmesi, tiazid ile beklenen hipokalemik etkiyi azaltabilir. Ayrıca, diüretiklerin RAAS'ı aktive etme kabiliyeti olduğu gösterilmiştir; bu nedenle, aynı kombinasyon birlikte kullanıldığında her bir ilaç sınıfının kan basıncını düşürme kabiliyetini artırabilir.

İstenmeyen farmakodinamik etkilerden kaçınmak için belirli kombinasyonların kullanımından kaçınmak veya en aza indirmek önemli bir husustur. Yaygın örnekler arasında bir beta-bloker ile dihidropiridin olmayan bir kalsiyum kanal blokeri kombine edildiğinde eklenen negatif inotropik etkiler veya iki RAAS inhibitörünün veya bir RAAS inhibitörünün sülfametoksazol/trimetoprim veya bir non-steroid anti-inflamatuar ilaç (NSAID) ile kombine edilmesinin, özellikle böbrek fonksiyonları bozulduğunda, bileşik hiperkalemik etkileri yer almaktadır. Alfa bloke edici özellikleri olmayan kardiyo-seçici olmayan beta blokerler (örn. propranolol) ile klonidin arasında, beta blokerin kesilmesiyle birlikte karşı konulmamış alfa agonizmi ve bunun sonucunda hipertansif kriz potansiyeli bulunan daha az belirgin başka etkileşimler de mevcuttur [29].

Kan basıncı ilaç kombinasyonlarının dışında, antihipertansifler ve antihipertansif olmayan ilaçlar arasında çok sayıda farmakodinamik ilaç etkileşimi potansiyeli vardır. Arzu edilen farmakodinamik etkileşim örnekleri, antihipertansifler ve diğer kardiyovasküler risk azaltıcı ilaçlar (örn. statinler, sodyum-glikoz taşıma proteini-2 [SGLT-2] in- hibitörleri) arasında olduğu gibi, çok global etkileşimlerden

Tablo 2 Antihipertansiflerle farmakokinetik ilaç etkileşimleri

Substrat ilaç	Presipitan ilaç	Klinik etki
Absorpsiyon		
Tiyazid diüretikler,		propranololKolestiraminTiyazidin emiliminin azalması klinik etkilerin azalmasına yol açar (örn. kan basıncını düşürmede azalma)
		Beta-bloker emiliminin azalması klinik etkilerin azalmasına yol açar (örn. kan basıncını düşürmede azalma, atriyal fibrilasyonda bradikardik etkilerin en aza inmesi, kalp yetmezliğinde art yükü azaltma yeteneğinin azalması)
Amlodipin, furosemid, metoprolol	Potasyum bağlayıcı (patiromer)	Antihipertansiflerin emiliminde azalma; etki uygulamanın 3 saat ayrılması ile azalmıştır
Furosemid	Potasyum bağlayıcı (sodyum zirkonyum siklosilikat)	Artan gastrik pH nedeniyle furosemid emiliminin artması klinik etkilerin artmasına neden olur (örn. hipokalemi riskinde artış); uygulamanın 2 saat ayrılmasıyla etki azalır
Metildopa	Demir tuzları	Metildopa emiliminin azalması, klinik etkilerin azalmasına yol açar (örn. kan basıncını düşürmede azalma)
Metabolizma		
Beta-blokerler	CYP-2D6 inhibitörleri	Beta-bloker konsantrasyonunun artması, klinik etkilerin artmasına neden olur(örn. hipotansiyon ve bradikardi)
Bisoprolol Karvedilol Metoprolol Propranolol	CYP-3A4 inhibitörleri	Klinik etkilerin artmasına yol açan artmış CCB konsantrasyonu(örn. hipotansiyon ve bradikardi)
Kalsiyum kanal blokerleri (CCB'ler) Verapamil Diltiazem	CYP-3A4	indükleyicileriKlinik etkilerin azalmasına yol açan azalmış CCB konsantrasyonu (örn. kan basıncı ve nabız düşürmenin en aza indirilmesi)
Kalsinörin inhibitörleri (CNI) Takrolimus Siklosporin	CCB'ler (diltiazem ve verapamil) -CYP-3A4 inhibisyonu yoluyla	Yan etki riskinde artışa yol açan CNI konsantrasyonunda artış (örn. böbrek yetmezliği)
Doğrudan oral antikoagülanlar (DOAC'lar) Dabigatran Rivaroksaban	CCB'ler (diltiazem ve verapamil) -CYP-3A4 inhibisyonu yoluyla	Yan etki (örn. kanama) riskinde artışa yol açan DOAC konsantrasyonunda artış
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Atorvastatin Simvastatin	CCB'ler (diltiazem ve verapamil) -CYP-3A4 inhibisyonu yoluyla	Yan etki riskinde artışa yol açan yüksek statin konsantrasyonu (örn. miyopati)
Kolşisin	CCB'ler (diltiazem ve verapamil) -CYP-3A4 inhibisyonu yoluyla	Advers etki riskinde artışa yol açan artmış kolşisin konsantrasyonu (örn. nöromusküler toksisite)
Eliminasyon		
Lityum	Tiyazid diüretikleri, Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi inhibitörleri	Lityum toksisitesi riskinde artışa yol açan azalmış lityum klirensi
P-glikoprotein (P-gp)		
Dabigatran	Verapamil -P-gp inhibisyonu yoluyla	Dabigatranın P-gp akışının azalması, seviyelerin artmasına ve sonuçta kanama riskinin artmasına neden olur
Digoksin	Verapamil, karvedilol -P-gp inhibisyonu yoluyla	Digoksinin P-gp akışının azalması, seviyelerin artmasına ve sonuç olarak digoksin toksisitesi riskinin artmasına neden olur

kardiyovasküler sonuçlar [30], hipokale-

mia gelişimini önlemek için bir potasyum takviyesinin bir ti-

ile kombinasyonu gibi çok temel etkilere kadar. Zararlı farmakodinamik etkileşimler de ortaya çıkabilir. Örneğin, kan basıncını artırabilen herhangi bir ilaç (örn. NSAİİ'ler, sempatomimetikler, venlafaksin) antihipertansiflerle şu şekilde etkileşime girebilir

kan basıncını düşürme kapasitelerini azaltır. **Sarı 1. Sınıf** örneklerde, beta blokerler ve dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri negatif inotropik etkileri olan diğer ilaç sınıflarıyla (örn. amiodaron ve digoksin) etkileşime girerek aşırı bradikardiye yol açabilir ve NSAİD kaynaklı sodyum retansiyonu diüretik tedavisinin faydalı etkilerini antagonize edebilir.

Tablo 3 Antihipertansiflerle farmakodinamik ilaç etkileşimleri

İlaç kombinasyonları		Klinik etki
Dikkat çekici etkileşimler		
<i>Kalsiyum Kanal Engelleyiciler</i>	Beta-blokerler	Atriyoventriküler blok
Diltiazem		
Verapamil	Anjiyotensin reseptör	blokerleriAkut böbrek hasarı
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	Potasyum tutucu diüretikler	Hiperkalemi
	Spironolakton Eplerenon	Hiperkalemi
	Triamteren	
	Amilorid	
	Sülfametoksazol/trimetoprim	Hiperkalemi
	Potasyum takviyeleri	Hiperkalemi
	Steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) (örn. ibuprofen, naproksen)	Akut böbrek hasarı
		Hiperkalemi
Klonidin, metildopa	MSS depresanları (örn. zolpidem, alprazolam)	Sedasyon
Klonidin	Kardiyo-seçici olmayan beta-blokerler (örn. propranolol)	Beta-bloker üzerine baskılanmamış alfa agonizmi hipertansif krize yol açan yoksunluk
Antihipertansif (herhangi biri)	NSAİİ'ler	Sodyum tutma yoluyla kan basıncının düşürülmesi
	Sempatomimetik (örn. psödoefedrin, dekstroamfetamin)	Kan basıncının düşürülmesinde azalma
	Venlafaksin	Kan basıncının düşürülmesinde azalma
Avantajlı etkileşimler		
Antihipertansif (herhangi)	Antihipertansif (herhangi)	İlave kan basıncı düşürücü (ancak semptomatik hipotansiyon, ortostaz, senkop, vb. için artan potansiyel)
Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri	DiüretiklerHipopalemi (diüretik ile) veya hiperkalemi (RAAS inhibitörü ile) olasılığının azalması ile serum potasyum seviyeleri üzerinde dengeli etkiler	RAAS inhibitörlerinin aktivasyonu baskılama yeteneği sayesinde kan basıncını düşürmede artış
Potasyum bağlayıcı azaltır	RAAS inhibitörleri	Tipik olarak diüretik tedavisinin bir sonucu olarak görülen RAAS
Potasyum takviyesi	İdrar söktürücü	RAAS inhibitöründen kaynaklanan hiperkalemi riskini
		Diüretikten kaynaklanan hipokalemi riskini azaltır

İlaç mekanizmaları hakkında bilgi sahibi olmak, arzu edilen farmakodinamik etkileşimlerin amaca uygun olarak seçilmesine ve istenmeyen kombinasyonlardan dikkatli bir şekilde kaçınılmasına olanak sağlayabilir. Tablo 3, antihipertansif ilaçları içeren potansiyel farmakodinamik etkileşimlerin daha kapsamlı bir listesini içermektedir.

olmasına rağmen, terapötik antagonizma potansiyeli veya

Sonuçlar

İlaç etkileşimlerinin dikkate alınması, antihipertansif ajanların kullanımını optimize ederken önemli bir adımdır ve ilaç etkileşimlerinin türleri ve ilgili ajanların farmakolojik etkileri hakkında temel bilgi gerektirir. Genellikle diğer yüksek profilli ilaç-ilaç etkileşimlerinden daha ince

eklenmesi veya antihipertansif olmayan ilaçların antihipertansif rejimlere eklenmesi durumunda artan advers etkiler önemli bir husus olmaya devam etmektedir. Antihipertansif ilaç kullanımının yaygınlığı ve bu popülasyondaki yüksek komorbidite ve ilişkili polifarmasi oranı göz önüne alındığında, bu alanda devam eden farmakovijilans ihtiyacı büyüktür.

Beyanlar

Çıkar Çatışması Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

İnsan ve Hayvan Hakları ve Bilgilendirilmiş Onam Bu makale, yazarlardan herhangi biri tarafından insan veya hayvan deneklerle yapılan herhangi bir çalışma içermemektedir.

Referanslar

Yakın zamanda yayınlanan ve özellikle ilgi çeken makaleler şu şekilde vurgulanmıştır:

- Önemli

-- Büyük önem taşıyor

1. Dünya Sağlık Örgütü haber odası bilgi formları: hipertansiyon. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (Erişim tarihi: 23 Ağustos 2020).
2. Ritchey M, Gillespie C, Wozniak G ve diğerleri. 2017 ACC/AHA Hipertansiyon Kılavuzu kapsamında genişletilmiş farmakolojik tedavi ve yaşam tarzı değişikliği hizmetleri için potansiyel ihtiyaç. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1377-91.
3. Derington C, Gums T, Bress A, et al. Toplam ilaç yükünün yoğun ve standart kan basıncı kontrolü ve klinik sonuçlarla ilişkisi: SPRINT'in ikincil bir analizi. *Hipertansiyon*. 2019;74:267-75.
4. -- Carter B, Lund B, Hayase N, et al. Bir medicaid popülasyonunda antihipertansif ilaç etkileşimlerinin boylamsal analizi. *Am J Hypertens*. 2004;17:421-7. Bu çalışma, genel popülasyonunda kayda değer antihipertansif ilaç etkileşimlerinin yaygınlığını ortaya koymuştur.
5. Veltassa [prospektüs]. Redwood City, CA: Relypsa; 2018.
6. Lokelma [prospektüs]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020.
7. Cholestyramine [prospektüs]. Bridgewater, NJ: Ajanta Phama USA Inc; 2018.
8. Campbell N, Paddock V, Sundaram R. Metildopa emilimi, metabolizması ve kan basıncı kontrolünün ferrous sülfat ve ferro glukonat tarafından değiştirilmesi. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;43: 381-6.
9. Maas R, Böger RH. Antihipertansif tedavi: ilaç etkileşimlerine özel odaklanma. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2:549-79.
10. Yang R, Luo Z, Liu Y, Sun M, Zheng L, Chen Y, et al. Anjiyotensin reseptör blokörleri ile ilaç etkileşimleri: insan cytochromes P450'nin rolü. *Curr Drug Metab*. 2016;17:681-91.
11. Lynch T, Price A. Sitokrom P450 metabolizmasının ilaç yanıtı, etkileşimler ve yan etkiler üzerindeki etkisi. *Am Fam Physician*. 2007;76:391-6.
12. ABD Gıda ve İlaç İdaresi. İlaç geliştirme ve ilaç etkileşimleri: substratlar, inhibitörler ve indükleyiciler tablosu. <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers>. Erişim tarihi 24 Temmuz 2020.
13. Up-To-Date. P-glikoprotein (P-gp) ilaç efluks pompası (P-gp) çoklu ilaç direnci taşıyıcısı inhibitörleri ve indükleyicileri. https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=EM%2F73326&topicKey=RHEUM%2F1666&source=see_link. Erişim tarihi 24 Temmuz 2020.
14. Sasseen J, Carter B, Brown T, et al. Hipertansiyonda nifedipinin tek başına ve diltiazem veya verapamil ile kombinasyonunun karşılaştırılması. *Hipertansiyon*. 1996;28:109-14.
15. Neuvonen P, Niemi M, Backman J. Lipid düşürücü ilaçlarla ilaç etkileşimleri: mekanizmalar ve klinik alaka. *Clin Pharm Ther*. 2006;80:565-8.
16. FDA İlaç Güvenliği Duyurusu: Zocor. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor>. Erişim tarihi 23 Ağustos 2020.
17. - Wiggins B, Dixon D, Neyens R, et al. Direkt oral antikoagülanlarla belirli ilaç-ilac etkileşimleri. *J Am Coll Card*. 2020;75:1341-50. Bu çalışma, antihipertansifler ve DOAC'lar arasındaki potansiyel ciddi etkileşimlere genel bir bakış sağlayarak, bu ajanların birlikte kullanımına ilişkin şu anda diğer referanslarda yaygın olarak yayınlanmayan bir rehberlik sunmaktadır.
18. Colcrys [prospektüs]. Deerfield, IL: Takeda Pharmaceuticals America, Inc; 2020.
19. Bisognia V, Rossitto G, Reghin F, et al. Bipolar bozukluk nedeniyle kronik lityum tedavisi gören hastalarda antihipertansif tedavi. *J Hypertens*. 2016;4:20-8.
20. Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lityum ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri: potansiyel bir etkileşimin değerlendirilmesi. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16:68-71.
21. Ledwith K, Roberts A. Kardiyovasküler iyon kanalı inhibitörü ilaç- P-glikoprotein ile ilaç etkileşimleri. *AAPS*. 2017;19:409-20.
22. Praxax [prospektüs]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2020.
23. Takara K, Kakumoto M, Tanigawara Y, vd. di- goxin'in MDR1 üzerinden antihipertansif ilaçlarla etkileşimi. *Life Sci*. 2002;70: 1491-500.
24. Stöllerberger C, Finsterer J. Dabigatran, rivaroksaban ve apiksaban ile inmenin önlenmesinde P-glikoproteinin önemi. *Herz*. 2015;40:140-5.
25. Amin M. Optimal ilaç dağıtımı için P-glikoprotein İnhibisyonu. *İlaç Hedef Anlayışları*. 2013;7:27-34.
26. - Shah R, Smith R. Fenokonversiyonun ele alınması: kişiselleştirilmiş tıbbın Aşıl topuğu. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;79:222-40. Bu derleme, gelecekte ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve yönetimi için önemli bir fenomen olan fenokonversiyona önemli bir giriş sağlamaktadır.
27. - Malki M, Pearson E. İlaç-ilac-gen etkileşimleri ve advers ilaç reaksiyonları. *Pharmacogenomics J*. 2020;20:355-66. Bu yeniden görüş, ilaç- ilaç-gen etkileşimlerine odaklanan devam eden araştırmalar için destek sağlamaktadır.
28. Düsing R. sabit kombinasyonlarının kullanımıyla kan basıncı kontrolünün optimize edilmesi. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:321-5.
29. ElAwady MI, Akram W, Sherbash M, et al. Kardiyoselektif beta-blokör ve alfa-blokör aktiviteli beta-blokör alan hastalarda başarılı klonidin kesilmesi. *J İlaç Metab Toksikol*. 2020;11:244. <https://doi.org/10.35248/2157-7609.20.11.244>.
30. Wilcox C, Shen W, Boulton D, et al. Normal insan deneklerde sodi-um-glukoz bağlantılı taşıyıcı 2 inhibitörü dapagliflozin ile loop diüretik bumetanid arasındaki etkileşim. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007046.

Yayıncının Notu Springer Nature, yayınlanan haritalarda ve kurumsal bağlantılarda yetki iddiaları konusunda tarafsız kalmaktadır.