

# Psikotrop İlaç Yazılma Sıklığı ve İlaç Etkileşimleri: Sitokrom P450 Sistemi

Mehmet Murat Demet<sup>1</sup>, Filiz Deniz<sup>2</sup>, Emine Şimşek<sup>2</sup>,  
E.Oryal Taşkın<sup>3</sup>, Artuner Deveci<sup>3</sup>

## ÖZET:

Psikotrop ilaç yazılma sıklığı ve ilaç etkileşimleri: sitokrom P450 sistemi

**Amaç:** Bu çalışmada hekimlerin reçete uygulamalarında psikotrop ilaçlarla diğer gruptan ilaçların birlikte yazılma sıklığının belirlenmesi ve saptanan ilaç kombinasyonlarının sitokrom p450 izoenzim sistemi açısından değerlendirilmesi amaçlandı. **Yöntem:** Manisa kent merkezinde faaliyet gösteren toplam 105 eczaneden 50'si ziyaret edilmiş, ziyaret sırasında eczanede bulunan ve birden fazla ilaç içeren toplam 2164 reçete çalışmanın örneklemini oluşturdu. Reçete içerikleri veri tabanına geçirilerek kombinasyonlar, sitokrom izoenzim sistemi temelinde değerlendirildi. **Bulgular:** Birden fazla ilaç içeren toplam 2164 reçetenin %16.6'sının (s=360) bir ya da birden fazla psikotrop ilaç içerdiği, bu ilaçlar arasında antidepresanların %9.3 (s=202) oranla ilk sırada yer aldığı, toplam 19 reçetenin (tüm reçetelerin %0.87, psikotrop içeren reçetelerin %5.27) etkileşim olabilecek kombinasyon içerdiği saptandı. **Sonuç:** Sitokrom izoenzim sistemine göre klinik olarak anlamlı etkileşim olabilecek reçete sayısının oldukça az olması hasta sağlığı açısından sevindirici bir sonuçtur. Ayrıca bu çalışmada mevcut durumu saptama dışında sitokrom izoenzim sistemi üzerinden oluşabilecek etkileşimlere dikkat çekme yönünden de bir yarar sağlayabilecektir.

**Anahtar sözcükler:** reçete, psikotrop ilaç, sitokrom p450 sistemi, kombinasyon, ilaç etkileşimi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003;13:43-49

## ABSTRACT:

Prevalence of prescription of psychotropic drugs and drug-drug interactions: the cytochrome P450 system

**Objective:** In this study, it is aimed to determine the prevalence of prescribing of psychotropic drugs and the combination of these drugs with the others, and to evaluate these combinations in terms of cytochrome p450 system interactions. **Method:** Out of 105 pharmacies in Manisa downtown area, fifty were visited. The sample consisted of 2164 prescriptions which had more than one drug. The combinations involved were recorded to a database and were evaluated according to cytochrome p450 system in terms of drug-drug interactions. **Results:** Of the whole prescriptions, 16.6% (360) had one or more psychotropic drug and the antidepressants were in first rank (9.3%) among psychotropic drugs. The number of prescriptions having any combination with possible drug-drug interactions was 19 (0.87% of the whole sample and 5.27% of the prescriptions which had psychotropic drug). **Conclusion:** It is a pleasing result that the amount of prescriptions that had possible drug-drug interactions in terms of cytochrome p450 system was small. Moreover, it is important that this study calls attention to possible drug interactions in terms of cytochrome system in addition to determine the present condition.

**Key words:** prescription, psychotropic drugs, cytochrome p450 system, combination, drug interaction

Bull Clin Psychopharmacol 2003;13:43-49

## GİRİŞ

Birden fazla ilacın aynı anda kullanılması, bir hastalığın tedavisinde veya birden fazla hastalık olması halinde başvuru ve yaygın şekilde uygulanan bir sağaltım şeklidir. Her yıl piyasaya sunulan çok sayıda yeni ilaç, beraberinde yeni ilaç-ilaç etkileşimi sorunlarını da getirmektedir. İlaç etkileşimleri, ilaç metabolizmasında rol alan enzimlerin genetik polimorfizmi, önceden geçirilen hastalıklar ve yaş gibi etkenlerin yanısıra ilaç biyotransformasyonlarını etkileyen en önemli etkenlerdendir (1-3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ilaç etkileşimlerine ilişkin morbidite ve

mortalite oranı 1994 yılı için toplam maliyeti 136 milyar dolar olarak bildirilmiştir (4). Bu yüksek maliyetin büyük bir kısmı ilaç ters (advers) etkilerinden kaynaklanan maliyetlerdir. 1995 yılında yayımlanan Ulusal Ters İlaç Etkisi Önleme Çalışması'nda hastanede yatarak tedavi gören hastaların %6.5'inde ters ilaç etkisi meydana geldiği saptanmış ve bu olayların %28'inin önlenabilir olduğuna karar verilmiştir (5,6).

İlaç etkileşimleri, aslında bir ilacın metabolik klerensinin bir başka ilaç tarafından değiştirilmesi sonucu meydana gelen farmakokinetik bir süreçtir. Bu süreçte temel hedef sistem barsaklar, böbrekler, akciğer ve beyinde de bulunmakla birlikte; çoğunlukla karaciğerde hepatositlerin endoplazmik retikulumla-

<sup>1</sup>Yrd. Doç. Dr., <sup>2</sup>Asis. Dr., <sup>3</sup>Uzm. Dr.  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Murat Demet  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı, Manisa - Turkey

Telefon / Phone: +90-236-237-6404  
+90-232-232-3133 / 214-177  
Faks / Fax: +90-236-235-0357

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
mehmetmurat63@ixir.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
11 Nisan 2003 / April 8, 2003

rında bulunan sitokrom P450 izoenzim sistemidir. Sitokrom P450 terimi "heme" içeren protein grubunu tanımlamak üzere kullanılmaktadır. Dört yüz elli sayısı ise "heme" içeren karaciğer pigmentlerinin karbonmonoksitide bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre cinsinden değerini göstermektedir. Bu sistem steroidler, hormonlar, prostoglandinler, lipidler ve yağ asitleri gibi bir çok endojen maddenin metabolizmasında ve özellikle oral olarak alınan ekzojen bileşiklerin detoksifikasyonunda görevlidir. Şimdiye dek en az 12 çeşit P450 gen ailesi ve 50 kadar da gen sayısı belirlenmiştir (3). Bu gruplardan yalnızca üç tanesi P450 1 (CYP 1), P450 2 (CYP 2) ve P450 3 (CYP 3) ilaçların metabolizmasından sorumludur. CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 ve CYP 3A5-7 bir çok ilacın metabolizmasından sorumlu izoenzim altgruplarıdır. Sitokrom P450 izoenzim sistemlerine ilişkin olarak meydana gelen ilaç etkileşimleri enzim inhibisyonu veya enzim indüksiyonu şeklinde meydana gelmektedir. Enzim inhibisyonu bir ilacın, enzim bağlanma alanları için bir başka ilaçla yani aynı izoenzimle metabolize olan substratla yarışmaya girmesi şeklindedir ve bu ilacın hepatik klerensini ve metabolizmasını yavaşlatması sonucu yaşamsal tehdit oluşturan ilaç etkileşimleri meydana gelebilir (7,8). Enzim indüksiyonu ise bir ilacın daha fazla miktarda enzim proteini sentezlenmesine neden olması ve buna bağlı olarak enzimin metabolize etme kapasitesinde artışa yol açması şeklinde olur (7). Bu süreç enzim inhibisyonundan daha karmaşıktır ve yarılanma ömürlerine göre öngörülmesi daha güçtür (8).

Psikotrop ilaçların bir çoğu sitokrom P450 izoenzim sistemi ile metabolize edilen ilaçlardır. Hem substrat olarak aynı izoenzimi kullanan ilaçlarla etkiye girerler, hem de farklı izoenzimlerin inhibitör ya da indükleyicisi olarak başka ilaçların metabolizmasını değiştirirler. Son yıllarda psikotrop ilaçların psikiyatri-dışı hekimlerce de sık olarak yazılmaya başlanması, reçete yazılırken; psikotrop ilaçlarla diğer ilaçların olası etkileşimlerinin göz önüne alınmasının önemini artırmıştır (9,10).

Bu çalışmada Manisa ili şehir merkezinde görev yapmakta olan hekimlerin reçete uygulamalarında psikotrop ilaçlarla diğer gruptan ilaçların birlikte yazılma sıklığının belirlenmesi, saptanan ilaç kombinasyonlarının sitokrom P450 izoenzim sistemine ilişkin olası ilaç etkileşimleri açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## YÖNTEM

### Araştırma Alanı:

Çalışma Manisa ili şehir merkezinde faaliyet göster-

mekte olan eczanelerde yürütülmüştür. Mart 2002'de T.C. Türk Eczacıları Birliği 29. Bölge Manisa Eczacı Odası'na çalışmanın amacı ve yöntemini açıklayan bir resmi yazı ile başvurulmuş ve bu kurumun 17.4.2002 tarih ve 490 sayılı yazısı ile izin alınması ardından çalışma başlatılmıştır. Manisa ili şehir merkezinde Nisan 2002 itibarı ile 105 faal eczane bulunmaktadır. 2000 yılı ortası itibarı ile nüfusu 232 490 olan Manisa ili şehir merkezinde Manisa Sağlık Müdürlüğü 2000 yılı verilerine göre faaliyet gösteren 10 Sağlık Ocağı, 2 Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Merkezi, 1 Verem Savaş Dispanseri, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Devlet Hastanesi, Sosyal Sigortalar Kurumu Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Doğum Evi, Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Asker Hastanesi ve bir Özel Hastane bulunmaktadır. Şehir merkezinde 122 uzman hekim, 139 pratisyen hekim, 19 diş hekimi olmak üzere toplam 280 hekim görev yapmaktadır (11).

### Araştırma Grubu:

Nisan 2002 itibarı ile Manisa ili şehir merkezinde faaliyet gösteren eczanelerin listesi 29. Bölge Manisa Eczacı Odası'ndan sağlanmış ve faaliyet gösteren 105 eczaneden listedeki sıraya göre her iki eczaneden birine girilerek belirlenen 52 eczanenin çalışmaya alınmasına karar verilmiştir. İki eczanenin çalışmaya katılmak istememesi sonucu toplam 50 eczane araştırma alanını oluşturmuştur. Çalışmaya alınmasına karar verilen eczanelerde ziyaret sırasında bulunan resmi ya da özel tüm reçetelerden çalışma amacına uygun olarak birden fazla ilaç içeren reçeteler çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm eczanelerin ziyaret edilmesi sonucunda toplam 2164 reçete içeriği çalışma örneklemini oluşturmuştur.

### Araçlar:

Veri toplama aracı olarak çalışmanın yazarları tarafından oluşturulan ve reçeteyi yazan hekimin uzmanlık alanı ile preparat isimlerinin kaydedildiği bir form kullanılmıştır.

### Uygulama:

Uygulama Nisan 2002-Eylül 2002 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya alınmasına karar verilen eczanelere yapılan ziyaret sırasında eczanede bulunan ve çalışmaya alınma ölçütlerine uyan tüm reçete örnekleri veri toplama formlarına hekim kimliği, ilaç dozu olmaksızın yalnızca branş adı ve preparat adı olarak geçirilmiştir. Ziyaret sırasında eczanede eczacı bulunmaması ve eczane çalışanlarının çalışmayı kabul etmemeleri durumunda listedeki eczanelerden bir sonraki ziyaret edilmiştir.

## İstatistiksel analiz:

Eczanelerden elde edilen reçete örnekleri SPSS (for Windows versiyon 10.0) paket programında oluşturulan veri tabanına aktarılmıştır. Anksiyolitik, antidepresan, antipsikotik, antihistaminik, antikolinergik ilaçlar, duygudurum düzenleyicileri, serebral dolaşım düzenleyicileri, asetilkolin esterase inhibitörleri; psikotrop ilaçlar için referans olarak alınmıştır (12). Sitokrom P450 izoenzimleri için Indiana Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin web sayfasında bulunan ve "Sitokrom P450 İlaç Etkileşim Tablosu" isimli, substrat, inhibitör ve indüktör ilaç listesini içeren ve 12.9.2002 tarihinde güncellenen liste referans olarak alınmıştır (13). Bu listede bulunan tüm ilaçların Türkiye'de bulunan preparatları Vademecum Modern İlaç Rehberi 2002 temel alınarak listelenmiştir (14). Veri girişi sırasında öncelikle bu vademecumun jenerik indeks bölümü taranarak reçete örneklerinde bulunan her bir preparatın içerdiği jenerik madde bulunmuş ve daha sonra sitokrom P450 İlaç Etkileşim Tablosu'ndan (13) bu jenerik maddelerin substratı olduğu ve inhibe ettiği veya indüklediği izoenzim belirlenerek veritabanına girilmiştir. Analiz yöntemi olarak temel dağılım analizi uygulanmış ve çalışma verileri frekans (yüzde) olarak gösterilmiştir.

## BULGULAR

Toplam 2164 reçete çalışmanın örneklemini oluşturmuştur. Reçetelerdeki ortalama ilaç sayısı  $3.06 \pm 0.84$  (aralık= 2-5) olarak saptanmıştır. Reçetelerin %52.2'si

**Tablo 1. Reçetelerin hekim branşına göre dağılımı**

|                                    | n           | %          |
|------------------------------------|-------------|------------|
| Pratisyen hekim                    | 1129        | 52.2       |
| İç Hastalıkları                    | 173         | 8          |
| Ortopedi ve Travmatoloji           | 109         | 5          |
| Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları      | 92          | 4.3        |
| Ruh Sağlığı ve Hastalıkları        | 81          | 3.7        |
| KBB                                | 74          | 3.4        |
| Dermatoloji                        | 62          | 2.9        |
| Kadın Hastalıkları ve Doğum        | 61          | 2.8        |
| Göğüs Hastalıkları                 | 55          | 2.5        |
| Göz Sağlığı ve Hastalıkları        | 53          | 2.4        |
| Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon     | 49          | 2.3        |
| Nöroşirurji                        | 45          | 2.1        |
| Genel Cerrahi                      | 40          | 1.8        |
| Nöroloji                           | 39          | 1.8        |
| Kardiyoloji                        | 29          | 1.3        |
| Üroloji                            | 25          | 1.2        |
| Diş Hekimi                         | 18          | 0.8        |
| Göğüs Kalp Damar Cerrahisi         | 9           | 0.4        |
| Aile Hekimliği                     | 5           | 0.2        |
| Çocuk Cerrahisi                    | 4           | 0.2        |
| Anesteziyoloji ve Reanimasyon      | 4           | 0.2        |
| Gastroenteroloji                   | 3           | 0.1        |
| Enfeksiyon Hastalıkları            | 3           | 0.1        |
| Mikrobiyoloji                      | 1           | 0.05       |
| Plastik ve Rekonstruktif Cerrahisi | 1           | 0.05       |
| <b>Toplam</b>                      | <b>2164</b> | <b>100</b> |

(n=1129) pratisyen hekim, %8'i (n=173) iç hastalıkları uzmanı, %5'i (n=109) ortopedi ve travmatoloji uzmanı, %4.3'ü (n=92) çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı ve %3.7'si (n=81) ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından yazılmıştır. Reçetelerin uzmanlık alanlarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Tüm reçetelerin %16.6'sı (n=360) bir ya da birden fazla psikotrop ilaç içermektedir. Psikotrop ilaç içeren reçetelerin uzmanlık alanlarına göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Psikotrop içeren reçetelerin %56.1'si (n=202) antidepresan, %16.0'ı (n=58) anksiyolitik, %15.0'ı (n=54) antipsikotik içermektedir. Psikotrop ilaç içeren reçetelerin psikotrop gruplarına göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir. Indiana Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Farmakoloji Bölümü tarafından yayınlanan sitokrom P450 İlaç Etkileşim Tablosu'na göre (13) çeşitli sitokrom enzimleri üzerinde inhibitör psikotrop ilaçlarla aynı sitokrom enzimi üzerinde inhibitör etkili olan bir ilacın birlikte yazıldığı reçetelerin ve kombinasyona konu olan ilaçların dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. Bu reçetelerin dağılımı CYP 2C19 üzerine etkili fluokse-

**Tablo 2. Psikotrop ilaç içeren reçetelerin uzmanlık alanlarına göre dağılımı**

|                                | n          | %            |
|--------------------------------|------------|--------------|
| Pratisyen hekim                | 167        | 46.4         |
| Ruh sağlığı ve hastalıkları    | 74         | 20.6         |
| Nöroloji                       | 29         | 8.1          |
| İç hastalıkları                | 29         | 8.1          |
| Nöroşirurji                    | 11         | 3.1          |
| Dermatoloji                    | 8          | 2.2          |
| Kardiyoloji                    | 7          | 1.9          |
| Çocuk sağlığı ve hastalıkları  | 7          | 1.9          |
| Fizik tedavi ve rehabilitasyon | 5          | 1.4          |
| Üroloji                        | 5          | 1.4          |
| Hariciye                       | 4          | 1.1          |
| KBB                            | 4          | 1.1          |
| Göğüs hastalıkları             | 4          | 1.1          |
| Kadın hastalıkları ve doğum    | 2          | 0.6          |
| Göz Hastalıkları               | 1          | 0.3          |
| Anestezi ve reanimasyon        | 1          | 0.3          |
| Aile hekimliği                 | 1          | 0.3          |
| Ortopedi ve Travmatoloji       | 1          | 0.3          |
| <b>Toplam</b>                  | <b>360</b> | <b>100.0</b> |

**Tablo 3. Psikotrop ilaçların tüm reçetelere göre dağılımı**

|                              | n   | Psikotrop içeren<br>reçeteler içindeki<br>oranı<br>% | Tüm reçeteler<br>içindeki<br>oranı<br>% |
|------------------------------|-----|------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Antidepresanlar              | 202 | 56.1                                                 | 9.3                                     |
| Anksiyolitikler              | 58  | 16.0                                                 | 2.7                                     |
| Antipsikotikler              | 54  | 15.0                                                 | 2.5                                     |
| Nörotropik ilaçlar           | 52  | 14.4                                                 | 2.4                                     |
| Antihistaminikler            | 46  | 12.8                                                 | 2.1                                     |
| Bitkisel kökenli ilaçlar     | 28  | 7.8                                                  | 1.3                                     |
| Antikolinergikler            | 21  | 5.8                                                  | 1.0                                     |
| Duygudurum<br>düzenleyiciler | 12  | 3.3                                                  | 0.6                                     |

**Tablo 4. CYP inhibisyonu yapan psikotrop ilaçlarla birlikte reçete edilen ilaçlar**

| Enzim Tipi                                  | Kombinasyon                             | Kombinasyonun etkisi                     | Önlem            |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>CYP 2C19</b><br>Fluoksetin<br>Paroksetin | Lansoprazol<br>Lansoprazol<br>Omeprazol | Düşük etkileşim potansiyeli              |                  |
| <b>CYP 2D6</b><br>Fluoksetin                | Haloperidol                             | HLP düzeyi artar                         | HLP dozunu düşür |
| <b>CYP 2D6</b><br>Haloperidol (HLP)         | Klorpromazin                            | Birbirlerinin düzeylerini artırabilirler | Doz ayarlaması   |

**Tablo 5. Bir CYP enziminin substratı olan psikotrop ilaçla birlikte reçete edilen inhibitör ve indüktör etkili ilaçlar**

| İlaç              | Substratı olduğu CYP | Kombinasyon        | Kombine edilen ilacın CYP etkisi | Kombinasyon etkisi                           | Önlem                                                                                                                   |
|-------------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diazepam (DYZ)    | 2C19                 | Karbamazepin       | 2C19 indüksiyonu                 | DYZ düzeyi azalır                            | DYZ dozu ayarlanmalı ya da başka bir sedatif-hipnotik ajana geçilmeli                                                   |
| Diazepam          | 3A4,5,7              | Karbamazepin       | 3A4,5,7 indüksiyonu              |                                              |                                                                                                                         |
| Alprazolam (ALP)  | 3A4,5,7              | Claritromisin      | 3A4,5,7 inhibisyonu              | ALP düzeyi artar                             | Lorazepam ve Oksazepam gibi karaciğerde konjuge olan ve etkileşime girmeyen bir ajana geçilmeli                         |
| Alprazolam        | 3A4,5,7              | Glukokortikoid     | 3A4,5,7 indüksiyonu              | ALP düzeyi artar (muhtemelen)                | Sınırlı veri                                                                                                            |
| Fluoksetin        | 2D6                  | Haloperidol        | 2D6 inhibisyonu                  | HLP düzeyi artar                             | HLP dozunu düşür                                                                                                        |
| Fluoksetin        | 2D6                  | Klomipramin (CLO)  | 2D6 inhibisyonu                  | CLO düzeyi artar                             | Plazma CLO düzeyi izlenmeli ve doz ayarlanmalı                                                                          |
| İmipramin (İMİ)   | 2C19                 | Karbamazepin (CBZ) | 2C19 indüksiyonu                 | İMİ düzeyi azalır ya da CBZ düzeyi artabilir | Doz ayarlanmalı                                                                                                         |
| Sitalopram (STL)  | 2C19                 | Karbamazepin       | 2C19 indüksiyonu                 | STL dozu azalır                              | Doz ayarlanmalı ya da alternatif tedavi                                                                                 |
| Haloperidol (HLP) | 2D6                  | Klorpromazin       | 2D6 inhibisyonu                  | Birbirlerinin düzeylerini artırabilirler     | Doz ayarlanmalı                                                                                                         |
| Haloperidol       | 3A4,5,7              | Ketakonazol        | 3A4,5,7 inhibisyonu              | Muhtemel HLP düzey artışı                    | Doz ayarlanmalı                                                                                                         |
| Tiyoridazin (TYR) | 2D6                  | Moklobemid         | 2D6 inhibisyonu                  | TYR dozu tehlikeli biçimde birkaç kat artar  | KONTRENDİKASYON (Hipotansiyon, QT aralığının uzaması ve torsades de pointes) Sertralin için etkileşim potansiyeli düşük |
| Tiyoridazin       | 2D6                  | Paroksetin         | 2D6 inhibisyonu                  | TYR dozu tehlikeli olarak artar              | KONTRENDİKASYON (Hipotansiyon, QT aralığının uzaması ve torsades de pointes) Sertralin için etkileşim potansiyeli düşük |
| Tiyoridazin       | 2D6                  | Sertralin          | 2D6 inhibisyonu                  | TYR dozu tehlikeli olarak artar              | KONTRENDİKASYON (Hipotansiyon, QT aralığının uzaması ve torsades de pointes) Sertralin için etkileşim potansiyeli düşük |

tin-lansoprazol (1 reçete), paroksetin-lansoprazol (2 reçete), paroksetin-omeprazol (1 reçete); CYP 2D6 üzerine etkili fluoksetin-haloperidol (1 reçete) ve ha-

loperidol-klorpromazin (1 reçete) kombinasyonlarıdır. Tablo 5'te ise herhangi bir sitokrom enzimi tarafından metabolize edilen, yani söz konusu sitokrom enzimi-

nin substratı olan psikotrop ilaçlarla aynı reçetede yazılan ve aynı sitokrom enziminin inhibitörü ya da indükleyicisi olarak psikotrop ilacın metabolizmasını değiştirme olasılığı olan ilaçların listesi verilmiştir. Buna göre diazepam-karbamazepin, alprazolam-klaritromisin, alprazolam-glukokortikoid, klomipramin-karbamazepin, fluoksetin-haloperidol, fluoksetin-klomipramin, imipramin-karbamazepin, sitalopram-karbamazepin, haloperidol-klorpromazin, haloperidol-ketazonazol, tiyoridazin-moklobemid, tiyoridazin-paroksetin, tiyoridazin-sertralin kombinasyonlarının belirlendiği toplam 13 reçete substrat-inhibitör ve substrat-indüktör etkileşimi açısından uygunsuz kombinasyonların bulunduğu reçeteler olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre etkileşim olasılığı bulunan reçetelerin (n=19) tüm reçetelere oranı %0.87 , psikotrop içeren reçetelere oranı ise %5.27 olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Örneklem Manisa il merkezinde faaliyet göstermekte olan tüm eczaneleri temsil etmekte olduğundan araştırmanın Manisa il merkezinde görev yapmakta olan tüm hekimlerin psikotrop ilaç içeren reçete yazarken kombinasyon uygulamaları konusundaki tutumlarını yansıtabileceği söylenebilir. Reçetelerin %16.6'sının bir ya da birden fazla psikotrop ilaç içerdiği belirlenmiştir. Uluslararası tıbbi istatistikler (International Medical Statistics: IMS) 2000 verilerinde Merkezi Sinir Sistemine ilişkin ilaçlarının dünyada tüm ilaçlar arasındaki payı %15.8; Türkiye'deki payı ise %9.5 olarak verilmiştir (9). Daha önceki, 1992 yılında yayınlanan ve psikiyatri dışı hekimlerin psikotrop ilaç yazma sıklığının araştırıldığı bir çalışmada psikotrop ilaç oranı %7 olarak bulunmuştur (15). Şimdiki çalışmada psikotrop ilaç içeren reçetelerden (n=360) psikiyatristlerin yazdığı reçeteler (%20.6) analiz dışı bırakıldığında psikotrop içeren reçete oranı %13.2 olarak bulunmuştur. Söz konusu araştırma ile karşılaştırıldığında 10 yıllık sürede psikotrop ilaç yazma sıklığının arttığı açıkça görülmektedir. Bu artış IMS 2002 verilerinde de merkezi sinir sistemi ilaçlarının tüm ilaçlar arasındaki payının dünyada %16.9; Türkiye'de %10.6'ya yükselmesi şeklinde bildirilen sonuçlara paralellik göstermektedir (10).

İlaç etkileşimleri genellikle tedavinin başlangıcında, doz artırımında, doz azaltılmasında, ilaç kesilmesi sırasında görülmektedir. Hekimler güncel bilgilere göre tüm olası ilaç etkileşimlerine dikkat ederek reçete yazsalar bile, çoğu kez hekimin bilgisi dışında hastanın dikkatsizliği, unutkanlığı ve yanlış anlaması sonucu bir ya da daha fazla kez ilacın dozunu atlaması, ilacı kullanmaması yani ilacı kendisine önerildiği gibi kullanmaması özellikle kombinasyon tedavilerinde he-

kimin kurduğu dengeyi bir ya da birkaç ilaç lehine bozabilmekte, arzulanan ilaç konsantrasyonlarına sonuçta da arzulanan ilaç etkisine ulaşamamaktadır. Bunun ötesinde uygun olmayan ilaç etkilerinin de görülebilecek olması konunun daha önemli bir yönünü oluşturmaktadır (16). İlaçların hepsi olmasa da bir çoğunun birden fazla yolla metabolize olması hastayı olası ilaç etkileşimlerinden kaynaklanabilecek ters ya da zararlı sonuçlardan korumaktadır. Yani bir ilacın metabolizmasında görevli olan bir sitokrom enzimi bir başka ilaç tarafından inhibisyona ya da indüksiyona uğrarsa ilaç bir başka yolla metabolize edilebilmektedir.

Üzerinde en fazla çalışma yapılmış olan sitokrom P450 izoenzimi CYP 2D6'dır. Primer olarak CYP 2D6 ile metabolize olan ilaçlar (karbamazepin, trisiklik antidepresanlar vs) güçlü bir CYP 2D6 inhibitörü olan fluoksetin ile birlikte yazılırsa tedaviye söz konusu ilacın etkin en düşük dozu ile başlanmalıdır. Bizim çalışmamızda bir reçetede fluoksetin-haloperidol kombinasyonu saptanmıştır. Fluoksetinin inhibisyon etkisi ile haloperidolün istenenden daha yüksek kan düzeylerine ulaşacağı ve beklenmedik ekstrapiramidal sistem ve diğer sistemlere ait yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabileceği söylenebilir. Yine bir başka reçetede saptanan ve CYP 2D6 inhibitörü olan haloperidol-klorpromazin kombinasyonunda söz konusu ilaçlar birbirlerinin metabolizmasını yavaşlatarak kan düzeylerinin yükselmesine neden olabilirler. Fluoksetin ve paroksetin ayrıca CYP 2C19 izoenzim inhibitörüdür. Bu çalışmada fluoksetin ve paroksetin ile proton pompa inhibitörleri, lansoprazol ve omeprazol kombinasyonunun yapıldığı 4 reçete saptanmıştır. CYP 2C19 izoenzimi ile metabolize olan bu ilaçların söz konusu enzimi inhibe eden ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında ilaç etkileşimi ortaya çıkabileceği ancak bunun düşük bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir (17). Mutlak birlikte kullanılmaları gerekiyorsa lansoprazol omeprazole göre daha iyi bir seçenektir (8). Öte yandan bazı ilaçların metabolizmaları bir izoenzimin substratı olmalarından ötürü bu izoenzim üzerinde inhibisyon ya da indüksiyon etkisi olan ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında değişikliğe uğrayabilir. Çalışmamızda hem CYP 2C19 hem de CYP 3A4,5,7 substratı olan diazepam ile bu izoenzimleri indükleyen karbamazepin kombinasyonunun uygulandığı iki reçete saptanmıştır. Karbamazepin temel olarak CYP 3A4 ile metabolize olur. Birlikte kullanıldığında benzodiyazepin dozunun olması gerekenden daha yüksek tutulması gerekir (18-20). Çalışmamızda saptanan ve etkileşim olasılığının bulunduğu bir başka kombinasyon da alprazolam-klaritromisin kombinasyonudur. Makrolid antibiyotik grubundan eritromisin ve klaritromisin güçlü CYP 3A4 inhibitörüdür. Metabolizmalarında bu enzimi kullanan terfenadin, astemizol,

cisaprid, teofilin gibi ilaçların metabolizmalarını inhibe ederler (8). Alprazolamla birlikte kullanıldığında alprazolam dozunu olması gerekenden daha düşük ayarlamak gerekir. Benzer şekilde olası etkileşim olabilecek bir diğer kombinasyon da alprazolam-glukokortikoid kombinasyonudur. CYP 2C19 substratı olan imipramin ve sitalopramın bu enzimleri inhibe eden karbamazepin ile kombinasyonlarında da doz ayarlaması gereklidir. Brown ve arkadaşları (21), dikkat eksikliği bozukluğu olan çocuklarda imipramin tedavisine karbamazepin eklenmesinin imipramin düzeylerini düşürdüğünü bildirmişlerdir. Fluoksetin-klomipramin kombinasyonu ise CYP 2D6 inhibisyonu yolu ile etkileşime yol açabilecek bir diğer kombinasyon şeklindedir. Vandell ve arkadaşları (22), fluoksetinin birlikte kullanıldığında trisiklik antidepresan dozunun yükselmesine neden olduğunu ancak bu artışın büyük değişkenlik gösterdiğini, ters etkilerin ortaya çıkışı ve şiddet düzeyi ile orantılı olmadığını ileri sürmüşlerdir. Triazol grubu antifungal ilaçlardan ketakonazol güçlü bir CYP 3A4 inhibitörüdür. Metabolizması için CYP 3A4'ü kullanan ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu ilaçların metabolizmasını inhibe eder (8). Bizim çalışmamızda bunun haloperidol ile oluşan bir örneği belirlenmiştir. Ancak bu kombinasyon ketakonazolun astemizol, terfenadin, makrolid grubu antibiyotikler, proton pompa inhibitörleri, teofilin ve warfarin ile kullanımı sırasında ortaya çıkan klinik olarak önemli etkileşimler kadar sorun yaratacak bir etkileşim gibi görünmemektedir.

Özellikle yaşlı nüfusta daha önemli olmak üzere birden çok sistemi ilgilendiren hastalığı olanlarda ilaç etkileşimleri klinik yönden önemli ya da önemsiz bir çok soruna yol açabilir. Hastalara ilaç önerirken, onların varolan başka hastalıkları ve kullanmakta olduğu tedaviler ayrıntılı olarak sorgulanmalı ve ilaç önerileri

bu bilgi göz önüne alınarak yapılmalıdır. Birden çok ilaç önerisi, yani polifarmasi; modern tıp uygulamalarında ters etkilerin engellenmesi, güncel hastalığın tedavisinin gecikmesi gibi nedenlerden dolayı kaçınılması gereken bir durumdur. Bu çalışmada Manisa gibi orta büyüklükte bir ilin kent merkezinde tüm hekim reçetelerine ulaşılarak hekimlerin ilaç kombinasyonlarına gösterdikleri yaklaşımın psikotrop ilaç temelinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ön düşüncelerimizin aksine klinik önemi olan kombinasyonları içeren reçete sayısı tahminlerimizin çok altında bulunmuştur. Bu durum dikkate değer bir şekilde yüz güldürücü bir sonuçtur. Reçetelerdeki ortalama ilaç sayısı üçten fazladır. Yani kombinasyonun oldukça sık uygulanan bir yöntem olarak seçildiği söylenebilir. Uygunsuz olarak değerlendirilen kombinasyonların hekimlerin günlük uygulamalarında yüz yüze kaldıkları reçete tekrarlatma girişimleri, hastaların olağan ilaçları yanında bir çok başka ilacı yazdırma talepleri, hekim başına düşen hasta sayısının çok fazla olması nedeni ile çok hızlı bir şekilde ve çoğu kez belirtileri gidermeye yönelik tedavi uygulanma zorunluluğu gibi nedenlere rağmen çok düşük düzeyde kalması hem hekim uygulamaları hem de hastalar açısından çok umut verici bir durumdur. Bu çalışmanın mevcut durumu saptama dışında sitokrom enzim sistemi üzerinden olabilecek etkileşimlere dikkati çekme şeklinde bir yarar da sağlayacağı açıktır.

Bu çalışmada örnekleme hastane eczanelerine gelen ve dış eczanelere çıkmayan reçetelerin dahil edilmemesi; tüm reçeteler içindeki oranının düşük olduğu varsayılabilir, bir sınırlılık olarak kabul edilmelidir. Tüm reçete kaynaklarına ulaşılacak bir yöntemle yapılacak araştırmalar konu hakkındaki mevcut durumu belirlemede ve tıp kamu oyunun ilgisini çekmede daha yararlı olacaktır.

## Kaynaklar:

1. Li AP. The scientific basis of drug-drug interactions mechanism and preclinical evaluation. Drug Information Journal 1998; 32: 657-664
2. Ament PW, Bertolino JG, Liszewski JL. Clinically significant drug interactions. Am Fam Physician 2000; 61:1745-1754
3. Yüksel N. Sitokrom P450 enzim sistemi ve ilaç etkileşimleri. Klinik Psikiyatri Dergisi 2001; 4(Ek Sayı 1):E5-E16
4. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost of illness model. Arch Intern Med 1995; 155:1949-1956
5. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995; 274:29-34
6. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gullivan T, Hallisey R, Ives J, Laird N, Laffel G, et al. System analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA 1995; 274:35-43
7. Cupp MJ, Tracy TS. Cytochrome P450: New nomenclature and clinical implications. Am Fam Physician 1998; 57:107-116

8. Johnson MD, Newkirk G, White JR. Clinically significant drug interactions. What you need to know before writing prescription. *Postgrad Med* 1999; 105: 193-195
9. International Medical Statistics (IMS) Health Türkiye, 2000
10. International Medical Statistics (IMS) Health Türkiye, 2002
11. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Manisa Nüfus ve Sağlık Araştırması 1999 (Manisa Kent Merkezinde Sağlık Konusunda Durum Saptama Araştırması), C.B.Ü. Tıp Fakültesi Masaüstü Yayıncılık, Manisa, 2001
12. Grebb JA. General Principles of Psychopharmacology. *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Seventh Edition*. Sadock BJ, Sadock VA (Ed) Philadelphia-USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, s. 2235-2250
13. Flockhart DA. Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine Division of Clinical Pharmacology, 2002
14. Rıza Ommatı. *Vademecum Modern İlaç Rehberi* 2002, 21. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, Feryal Matbaası-Ankara, 2002
15. Demet MM, Özmen E. Psikiyatri dışı hekimlerde psikotrop ilaç yazma sıklığı. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1992; 2: 54-57
16. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressant and the cytochrome P450 system: Focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress and Anxiety* 1998; 7 (Suppl 1):S24-S32
17. Unge P, Andersson T. Drug interactions with proton pump inhibitors. *Drug Saf* 1997; 16:171-179
18. Brian F, Sands BF, Creelman WL, Ciraula DA, Greenblatt DJ, Shader RI. Benzodiazepines. *Drug interactions in Psychiatry*. Second Edition DA Ciraula, RI Shader, DJ Greenblatt, W Creelman (ed), Baltimore, Maryland, Williams & Wilkins, 1995, s.222
19. Levy RH. Cytochrome P450 isoenzymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 5):S8-S13
20. Yuan R, Flockhart DA, Balian JD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of metabolism-based drug interactions with alprazolam, midazolam, and triazolam. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:1109-1125
21. Brown CS, Wells BG, Cold JA, Froemming JH, Self TH, Jabbour JT. Possible influence of carbamazepine on plasma imipramine concentrations in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 10: 359-362
22. Vandel S, Bertschy G, Bonin B, Nezelof S, Francois TH, Vandel B, Sechter D, Bizouard P. Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology*, 1992; 25: 202-207