

Psikiyatrik Uygulamada İlaç Etkileşimleri

Dr. Mesut ÇETİN¹

ÖZET

PSİKİYATRİK UYGULAMADA İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Psikofarmakoloji, klinik tıpta araştırma ve gelişmenin en aktif alanıdır. Her geçen gün yeni bir psikoaktif ilacın keşfi bu alanı daha da önemli hale getirmiştir. 1960'dan 1980 sonlarına kadar, farmakolojik ajanlar alanında küçük ilerlemeler kaydedilirken, son yıllarda bu alanda bir patlama yaşanmakta, her gün yeni bir ilaç bulunup, tedaviye girmektedir. Bir psikiyatrik bozukluk için ilaç yazılırken de salt bir "reçete" yazılmayıp; aynı zamanda o hastanın tüm vücut fonksiyonlarını, mental işlevlerini, ailesel ilişkilerini, iş ve meslek yaşamını ve/veya varsa başka bedensel hastalıklarını etkileyen veya o bu bozukluklarda kullanılan ilaçlarla etkileşen bir ajan o kişiye verilmektedir. Bilindiği gibi, medikal hastalığı olanlarda komorbid psikiyatrik bozukluğa rastlanma prevalansı yüksektir (%30 - %60). Dolayısıyla psikotroplarla diğer medikal ilaçların birlikte kullanımı giderek artmaktadır.

Bu yazıda psikiyatride ilaç etkileşimleri konusunun önemi, sitokrom P450 (CYP 450) enzim sistemi ve bu enzim sistemi üzerinden metabolize edilen ilaçlar, bu ilaçlarla psikotropaların ve psikotropaların kendi aralarındaki ilaç etkileşimleri konuları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İlaç etkileşimleri, antidepresanlar, antipsikotikler, anksiyolitik ilaçlar, sitokrom P450 enzimleri, psikofarmakolojik ajanlar.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (78-92), 1999

SUMMARY

DRUG INTERACTIONS IN PSYCHIATRIC PRACTICE

Psychopharmacology is the most active area of research and development in clinical medicine. The fact that every day a new psychoactive drug is being developed makes this area more important. While there are minimal developments in pharmacological agents between 1960 and the end of 1980s, nowadays every day a new drug is found and begins to be used in treatment. Moreover, when a drug is prescribed for a psychiatric disorder, not only a "prescription" is given, but also an agent that affects all the bodily functions, mental functions, social and familial interactions, job and vocational life and /or other possible diseases present in the individual and interacts with drugs used for these condition, is given. As it is known, in subjects with a medical condition, the prevalence rate of comorbid psychiatric condition is high (30-60%). Therefore, psychotropic medication is being used with other drugs more and more frequently.

In this article, the importance of drug interactions in psychiatry, the cytochrome P450 (CYP 450) enzyme system, drugs that are metabolized from this system, the interactions of these drugs with psychotropic, and with each other have been reviewed.

Key Words: drug interactions, antidepressants, antipsychotics, anxiolytic drugs, cytochrome P450 enzymes, psychopharmacologic agents.

Bull.Clin.Psychopharmacol. 9:2 (78-92), 1999

I-GİRİŞ, TARİHÇE, TEMEL FARMAKOLOJİK İLKELER:

"PRIMUM NON NOCERE ! = Önce zarar verme!"

-Hipokrat

Psikiyatride biyolojik tedaviler denildiğinde akla en önce ilaçlar gelirken; elektrokonyülsif tedavi (EKT) ve diğer nonfarmakolojik tedaviler (psikoşürji v.b.) de bu grupta yer almaktadır. Bu grubun en

geniş kullanım alanı olanı ve en fazla gelişeni kuşkusuz psikofarmakolojidir. Psikofarmakoloji, klinik tıpta araştırma ve gelişmenin en aktif alanıdır. Her geçen gün yeni bir psikoaktif ilacın keşfi bu alanı daha da önemli hale getirmiştir. 1960'dan 1980 sonlarına kadar, farmakolojik ajanlar alanında küçük ilerlemeler kaydedilirken, son yıllarda bu alanda bir patlama yaşanmakta, her gün yeni bir ilaç bulunup, kullanıma girmektedir. Tıbbın başka alanlarında bu denli bir gelişmeye zor rastlanılabılır (1-46). Psiko-

¹ Psikiyatri Doçenti, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Klinik Direktörü-İstanbul

Yazışma Adresi/Address reprint requests to: Doç. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Klinik Direktörü Kadıköy 81327 -İstanbul, e-mail address: mesutcetin@yahoo.com Tel& Fax: +(90) 216 349 35 17

farmakolojideki bu başdöndürücü gelişmelerden dolayı da, iyi bir psikiyatrist aynı zamanda iyi bir genel tıp bilgisi ve farmakoloji bilgisine sahip olmalıdır. Yine işte bu yüzden ki psikiyatrik bozukluklar için bir ilaç yazılırken salt bir "reçete" yazılmayıp; aynı zamanda o hastanın tüm vücut fonksiyonlarını, mental işlevlerini, ailesel ilişkilerini, iş ve meslek yaşamını ve/veya varsa başka bedensel hastalıklarını etkileyen veya o bozukluklarda kullanılan ilaçlarla etkileşen bir ajan o kişiye verilmektedir. Bu nedenle bir reçete yazmak görüldüğü kadar basit değildir: İlacın seçiminden tatbik yoluna, yakınlara, farmakokinetiğine, ilaç etkileşmelerine ve hastanın yaş ve cinsiyetine göre bir çok etmene dikkat edilerek reçete yazılmalı; faydanın yanında ilacın getireceği riskler de göz önüne alınmalıdır.

Bu durum psikiyatri-dışı diğer tıp branşları için de geçerlidir. Çünkü yapılan araştırmalarda psikiyatri-dışı hekimlerin baktıkları genel hastalarda veya diğer medikal hastalığı olanlarda komorbid psikiyatrik bozukluğa rastlanma prevalansı birbirinden farklılıklar göstermekle birlikte %30 ila %60 oranında değişmektedir. Dolayısıyla psikotroplarla diğer ilaçların birlikte kullanımını giderek artmaktadır. Psikiyatri-dışı diğer tıp branşları ile uğraşan hekimlerin giderek psikiyatrik bozuklukların genel vücut fonksiyonlarına etkilerinin önemini kabul etmeleri sevindirici bir gelişme olarak gözlenirken; bu hekimlerin reçetelerinde giderek daha fazla görmeye başladığımız psikotrop ilaçların ne yazık ki etkin dozlarda ve yeterli sürede kullanılmadığı dikkati çekmektedir. Psikotropların etkin dozlarda ve yeterli sürede kullanılmadığı takdirde etkili olmadıkları bilinmelidir. Ne yazık ki sayıları giderek azalsa da, yine de bazı psikiyatri-dışı hekimlerin antidepresan vb. psikotrop ilaç(lar)ı düşük dozda yazmaları ve hastaların bu ilaçların yetersiz sürelerde ve düzensiz kullanımlarına da göz yumarak vermeleri hastaların boş yere vakit kaybettirmesinin yanı sıra, hastalıklarının kronikleşmesi ve tedaviye dirençli hale getirmesinden dolayı da "iatrojenik birer hata"dır.

II-PSİKOFARMAKOTERAPİNİN TEMEL İLKELERİ

İLKE -1 : Tanının doğru konulması esastır.

İLKE-2 : Tek başına psikofarmakoterapi, tam iyileşmeyi genellikle sağlayamaz.

İLKE-3 : Hastalığın evreleri (sözgelimi akut evre, relaps, nüks) tedavinin başlangıcı ve tedavi süresince kritik önemde evrelerdir.

İLKE-4 : Tedavi stratejileri geliştirilirken 'erisk / fayda' oranı mutlaka dikkate alınmalıdır.

İLKE-5 : Kişisel veya ailesel öykü, belli bir ilaca iyi veya kötü cevap vermede ve sonraki epizodlarda ilaç seçiminde genellikle yol gösterir.

İLKE-6 : Tedavinin seyri boyunca izlemelerde psikopatolojinin altında yatan hedef belirtilerin izlenmesi önemlidir. Örneğin; depresyonda önce iştah, uyku gibi vejetatif semptomlar düzelirken mizaç birkaç hafta sonra düzelir.

İLKE-7: Belli ilaçlarla tedavi süresince takibi laboratuvar yöntemleri ile yan etkilerin takibi (kan sayımı, renal fonksiyon v.b.) ve ilaç kan düzeyi bakılması gerekebilir (5).

III-PSİKOFARMAKOLOJİDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:

1. Farmakokinetik ilaç Etkileşmeleri :

Farmakokinetik etkileşmeler ilacın eş zamanlı olarak verilen başka bir ilaç tarafından emilim, dağılım, metabolizması ve atılımı esnasında ortaya çıkmaktadır.

1a. Absorbsiyon:

Absorbsiyon, birçok faktörle ilgilidir; gastroentestinal traktusun (GIT) pH'ı, motilitesi v.b. Bazı ilaçlar mide pH'ını etkileyerek (Omeprazole, H2 reseptör blokerlerinden simetidine, ranitidin, veya antiasidler gibi) emilimi bozarlar. GIT motilitesini azaltan antikolinergik ilaçlar emilimi etkilerler (2-6, 8-12).

1b. Dağılımı :

Bilindiği gibi beyinle kan arasında bulunan kan beyin bariyerini her madde geçmemektedir. İlaçlar kanda proteine (genellikle albümin) bağlı dolaştıklarından, siroz gibi karaciğer yetmezliklerinde serum albümini düştüğünden kandaki dağılımları da değişir. Fluoksetin, sertralin, klomipramin, diazepam ve haloperidol proteine bağlanma oranı yüksek ilaçlardır. İlaçların proteine bağlanma çabaları, proteine bağlanma etkileşimlerini ortaya çıkartmaktadır (2-6, 8-12).

1c. Metabolizma ve Atılımı:

İlaçlar, temel olarak iki ana metabolik yoldan metabolize olurlar: Faz I ve Faz II reaksiyonları olmak üzere. **Faz I reaksiyonlar :** oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve **Faz II reaksiyonlar:** konjugasyon ve sentez. Faz I reaksiyonlar ile ana ilaç polar bir metabolite çevrilerek, aktif veya inaktif metabolitleri ortaya çıkar. Faz II reaksiyonlarında ise, ilaç endojen maddelerle birleştirilmesi sonucu inaktif metabolitlere dönüştürülür. Örneğin: çoğu benzodiazepinlerin son ortak ürünü ve aynı zamanda kendisi de aktif bir ilaç olan lorazepam, glukronik asitle birleştirilerek inaktif hale getirilir (2,18).

Lityum dışındaki psikotrop ilaçlar karaciğerdeki mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilirler. Metabolizmada en önemli enzim oksidatif ilaç metabolizmasında ana rolü oynayan sitokrom CYP

450 enzimidir.

Temel metabolizma yeri karaciğerdir. Psikoaktif ilaçlar temelde safra, feçes ve idrar yolu ile ve daha az olarak da ter, tükürük ve süt yolu ile atılır. Bu nedenle emzirme dönemindeki annelere ilaç verilirken dikkat edilmelidir (2-6, 8-12).

2. Farmakodinamik İlaç Etkileşmeleri :

Temel farmakodinamik reseptör mekanizmaları, doz-cevap eğrisi, terapötik indeksler, tolerans gelişimi, bağımlılık ve çekilme fenomenlerini içerir.

İlaçlar genellikle spesifik reseptörler üzerinden etkili olurlar. Reseptörlere agonist ve antagonist etki söz konusu olur. Bazen kompotetif antagonizma olmaktadır. Bu durum farmakolojik etkide artmaya (additif ya da sinerjik) ya da azalmaya neden olabilir. Doğrudan reseptör etkileşmelerine örnek tiyori-dazin gibi zayıf potensli bir antipsikotikle antiparkinson bir ilaç benzotropin birlikte verilmesi durumunda ortaya çıkan additif antikolinergik etkilerdir. Reseptörün aracılık ettiği fizyolojik işlevlerdeki değişikliklere örnek ise lityum ile antidepresan ilaçların birlikte verilmesi sonucu ortaya çıkan sinerjik antidepresif etkidir (7,18).

Doz-cevap eğrisine, ilaç kan düzeyleri yanında ilaçların potansi de etki eder.

Kişisel farklılıklarda vardır. Örneğin; bir hastaya 200 mg sertralin gerekirken, hiperreaktif başka hastaya 50 mg yetmektedir.

Bazı hastalarda ise paradoksal etkiler olur. Örneğin; diazepam bazı hastaları ajite hale getirir.

Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri toksik yan etkilere yol açabilir. Örneğin; MOI'leri ile TSA'lar "sempatik fırtına"ya yol açabilir. SSRI'lerle TSA'lar "serotonin sendromu"na yol açabilir. Disulfiram ile etil alkol toksik durumlara yol açabilir.

Barbituratlar, benzodiazepinler v.b. gibi birçok ilaçlar "bağımlılık" oluşturabilirler ve / veya "çekilme (withdrawal) sendromu"na bağlı "rebound anksiyete" geliştirebilir. Bunun yanında özellikle serotoninerjik etkili TSA'ların "çekilmesi" de söz konusudur. TSA'ların "çekilmesi"ne ait ilk yayın 1959'da yapıldı. TSA'lar dışında venlafaksin, SSRI'lar ve serotonerjik ilaçların da kesilmesine bağlı "çekilme belirtileri" gözlenmiştir. Serotonin kesilmesine bağlı bu sendromun belirtileri, ajitasyon, bulantı, dengezsizlik ve disforidir (2-6, 8-12).

IV-SİTOKROM P 450 (CYP) ENZİM SİSTEMİ:

Sitokrom CYP enzimleri oksidasyon ve redüksiyona uğrayabilme, organik moleküllere oksijen ve elektron taşıyabilme ve bağlanabilme kapasiteleri olan izoenzimlerin oluşturduğu geniş bir gruptur. İnsanda bilinen 30'dan fazla subfamiliyası vardır. Bu enzim ailesine ışığın 450nm dalga boyunu absorbe edebildiklerinden bu ad verilmiştir. Steroidonerjik

CYP enzimleri ve Xenobiotic CYP enzimleri olmak üzere iki büyük gruptan oluşurlar. Steroidonerjik CYP Enzimleri:steroidler, safra asitleri, kolesterol ve prostoglandinin biyosentezinde rol alırlar. Xenobiotic CYP Enzimleri yabancı maddelerin (toksinler, ilaçların, karsinojenler gibi) inaktivasyonu ve oksidasyonunu yaparlar (2-6, 8-19).

Psikotrop ilaçların çoğu karaciğerde Faz I oksidasyon reaksiyonları ile ve sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi ile oksidasyon sonucu metabolize edilirler. İlaç metabolizmasıyla ilgili çalışmalar uzun zamandan beri devam etmekle birlikte son 5-10 yıl içerisinde bu konuda olağanüstü gelişmeler olmuştur. Sitokrom P450 enzimleri hepatositlerde en yüksek konsantrasyonda bulunmakla birlikte, başka dokularda da görülebilirler. Tiplerine göre hücrenin mitokondrisinde veya endoplazmik retikulumunda bulunabilirler (2-19).

CYP sistemleriyle ilgili olarak, belirli bir ilacın metabolizmasında yer alan spesifik izoenzimlerin belirlenmesi çok önemlidir. Belirli CYP izoenzimlerinin standardizasyonunun yapılması için araştırma ilaçları kullanılmıştır. Örneğin; 2C19 için mefenitoin ve 1A2 için kafein; 2D6 için debrisoquine ve spartein; 2E1 için bir kas gevşetici olan klorzoksazon araştırma ilacı olarak kullanılmıştır. İnsanlarda en az 30 çeşit CYP enzimi belirlenmiş olup bazen örtüşen özellikleri olsa da özgülüdürler ve hepsi birbirinden farklıdır (2-19).

İzoenzim protein molekülleri, peptid zincirlerinin aminoasid diziliminde en az % 40 benzerliğiyle belirlenmiş 10 kadar aile mevcuttur. Örneğin; 2D6'daki 2,1A2'deki 1 aileyi göstermektedir. Aynı alt aile grubunda tüm enzimler en azından % 55 oranında aminoasid dizilim benzerliğine sahiptirler. 2D6'daki D harfi 1A2'deki A harfi alt aileyi göstermektedir. Son sayı ise alt aile içindeki belirli enzim için kodlanan geni belirtmektedir. Örneğin; 2D6'daki 6,1A2'deki 2 bu enzimler için kodlanan geni göstermektedir (2-19).

Bu enzimlerin familyaları Arabik veya Roma rakamı ile sayılarla, alt familyaları büyük harflerle ve subfamilyaları da alt grupları yine numaralarla gösterilir (Örneğin; Arabik rakamlarla 2D6 veya Roma rakamları ile IID6 şeklinde gösterilir) (2-6, 8-19).

Psikotropoların çoğu CYP 2 D6 enzimi ve alkol, sigara, bazı ilaçlar (barbitüratlar, antiempatikler), v.b. ise CYP 2E1 üzerinden metabolize olduklarından özellikle karaciğer yetmezliklerinde dikkatli olunmalıdır.

Desimipramin gibi trisikliklerin doz aralığının bireylere göre değişkenlik gösterdiği, plazma ilaç düzeyi takibiyle fark edilen bir özelliktir. Benzer dozda trisiklik alan hastalarda plazma düzeyindeki bireysel farklılıklar birbirinin 50 katı olabilir. İlaç klirensi temel olarak metabolizma tarafından belirlenir. İlaçları metabolize eden bu enzimlerin bulunması nöropsikofarmakoloji için büyük bir katkıdır.

Tablo 1: CYP 2C19 ve 2D6 Enzimlerinin Bulunmadığı Bazı Irklar ve CYP 2C19 ve 2D6 Enzimlerinin Bulunmama Yüzdeleri⁽¹⁸⁾

CYP	Asyalılar	Siyahlar	Beyazlar
2C19	%20	Bilinmiyor	%3
2D6	%1	%4	%8

İlaçların birbirleriyle karşılıklı etkileşimlerini görmek amacıyla CYP enzimlerinin özelliklerini bilmek çok önemlidir. CYP enzimi tarafından metabolize edilen herhangi bir ilaçla, bu enzimi inhibe eden başka bir ilaç arasında ilaç etkileşim potansiyeli mevcuttur. CYP enzim düzeyleri şahıslar arasında da farklılık gösterebilmektedir. Bazı enzimler bir kişiye diğerine göre 30 kat daha aktif olabilmektedir. Ayrıca CYP enzimlerinin bir kısmı bazı irklarda yetersiz bulunur. Örneğin CYP 2D6, beyazlarda % 7 bulunmadığından trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler ve 1 C antiaritimidikler zayıf metabolize edilirler; bu yüzden bu enzim üzerinden atılan bazı SSRI'lerle birlikte bazı ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. CYP2C19 enzim aktivitesi Asyalıların % 20'sinde bulunmaz. CYP 3 A3/4 enzimi ise, polimorfizm göstermez (2-19) (Tablo-3).

CYP0 1A2

Klozapin, asetaminofen, fenasetin, kafein ve teofilin'in metabolizmasında rol oynar. Fluvoksamin bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür ve fluvoksamin bu özelliği ile diğer SSRI'lerinden farklılık göstermektedir (7,18).

Haloperidol ve klozapin gibi antipsikotikler fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında bu antipsikotiklerin serum konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir (7,18).

Bu enzim için de zayıf metabolize edicilerin oranı % 12, hızlı metabolize edicilerin oranı % 40 bulunmuştur. Sarı ırkla beyaz ırk arasında metabolize edici özellikler açısından farklılıklar mevcuttur. Bunun yanısıra sigara kullanımı, kömürde pişmiş gıdalar ve lahana yenmesi bu enzimi indüksiyona uğratmaktadır (7,18).

CYP 2C9/10

Sitolapram, fenitoin, diazepam ve moklobonid'in metabolizmasında rol oynar. SSRI'leri ile birlikte diazepam veya fenitoin kullanıldığında diazepam ve fenitoin düzeylerinde artış görülebilmektedir (7,18).

Warfarin de 2C9 tarafından metabolize edilmektedir. SSRI'leri ile birlikte warfarin kullanıldığında protrombin zamanının uzayabileceği ve kanamalara yol açabileceğinden hasta dikkatle izlenmelidir (7,18).

CYP 2C19

İmipramin, klomipramin ve amitriptilin bu enzim yoluyla demetilez olmaktadır. Fluvoksamin, fluoksetin, sitolapram, fenitoin, moklobonid ve diazepam bu enzim tarafından metabolize edilmektedir.

Fluvoksamin ve fluoksetin TSA'ların ve diazepamın kan düzeylerini artırır (7,18).

CYP 2D6

Bu enzim beyinde de tespit edilmiş olup, dopamin taşınmasıyla bağlantılı gibi gözükmektedir. Beyinde bu enzim karaciğerdeki düzeyinin %0.25'i oranında bulunsun bile, beyindeki ilaç konsantrasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi mevcuttur. Bu özellik bazı psikotrop ajanların farklı cevaplar göstermelerinde hepatik metabolizmanın yanısıra merkezi metabolizmanın da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Karaciğer tarafından belirlenen 2D6 miktarı anksiyete ve sosyal adaptasyon, yiyecek tercihi ve kötüye kullanılan maddeler üzerinde etkili olabilmektedir. Bir çok ilaç CYP 2D6 izoenzimi tarafından metabolize edildiğinden psikiyatrik ilaçları en yakından ilgilendiren izoenzimdir (7,18).

CYP 2D6 enzimi, haloperidol içinde önemlidir. Zayıf CYP 2D6 metabolize edenlerle güçlü CYP 2D6 metabolize edenler karşılaştırıldığında, zayıf metabolize edenlerde haloperidol ve onun indirgenmiş aktif metabolitinin plazma düzeyleri çok fazla (1- 6 kat) bulunmuştur (7,18).

Sarı ve siyah ırkta beyaz ırka göre zayıf metabolize ediciler daha fazla bulunmuştur. Beyaz ırkın % 5-10'unda ise bu enzimin bulunmadığı tespit edilmiştir (7,18).

CYP 2D6 ilaç konsantrasyonu belirleyici rolünün yanısıra dopaminerjik faaliyet için de faydalı bir belirteçtir. Zayıf metabolize eden bireylerde ilaçların biyoterliliği ve plazma konsantrasyonları daha yüksek olmakta, ilaçların yarı ömrü uzamakta ve bu sistemle metabolize olan ilaçların standart dozlarına olan farmakolojik yanıt abartılı olabilmektedir. Örneğin; zayıf CYP 2D6 metabolize edenlerde, antipsikotik plazma düzeylerindeki artışla açıklanamayacak düzeyde ekstrapiramidal sistem bulguları görülmektedir (7,18).

Bu enzimle metabolize olan ilaçlarla, bu CYP 2D6 enzimini inhibe eden ilaç birlikte verildiğinde kolay metabolize eden kişiler, zayıf metabolize ediciye dönüşmektedir. Kolay metabolize edicilikten zayıf metabolize ediciye dönüşüm inhibitör ajanın enzim üzerine olan etkisi, inhibitörün dozu ve tedavinin süresiyle bağlantılıdır (7,18).

Amitriptilin, klomipramin, desimipramin ve imipramin bu enzim tarafından hidroksile edilmektedir. Fluvoksamin ihmal edilebilir düzeyde, sitolapram hafif düzeyde ve diğer tüm SSRI'leri P450 2D6'nun güçlü inhibitörleridir. Kinidin ise CYP

Tablo 2: CYP Enzimleri ile Metabolize Edilen İlaçlar^(18,30,36,40,46)

CYP 1 A2 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar:

Antidepresanlar: amitriptilin, klomipramin (keza 2C19 ve 3A4/5), imipramin (keza 2C19 ve 3A4/5), maprotilin, fluoksamin.
Antipsikotikler: Clozapine, Chlorpromazine (keza diğerleri), Levopromazine (keza diğerleri), Thioridazine (keza diğerleri), Trifluoperazine (keza diğerleri).

Beta-Blokerler : Propranolol (keza 2D6), Betaxolol (keza 2D6).

Çeşitli : Kafein (N-3-demethylation), Theophylline, Aminophylline, parasetamol, Phenacetin (o-demethylation), Naproxen (O-demethylation = bazı 1A2 ve 2C19, fakat çoklukla 2C9), R-Warfarin (1A2 ve 1A1, bazı 2C19), Tacrine, Zolpidone (keza 2D6), Metaclopramide (keza 2D6), Ropivacaine (3-OH = 1A2; keza 3A4/5), Cimetidine.

CYP 2A6' İnhibitörleri: Chloroxazone, Coumarin, Metyrapone, Cimetidine, Diethylthiocarbamate.

CYP 2B6 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar: S-Mephenytoin

CYP 2C9 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar:

Phenytoin (aromatic hydroxylation = 2C9)
Talbutamide (benzylic hydroxylation = 2C9, ve belki 2C19)
S-warfarin (aromatic hydroxylation = 2C9)

NonSteroid Antienflamatuarlar:

Ibuprofen (aliphatic hydroxylation = 2C9)
Diclofenac (aliphatic hydroxylation = 2C9)
Naproxen (O-demethylation = 2C9 ve 1A2, ve belki 2C19)
Lornoxicam (5'-hydroxylation = 2C9)
Piroxicam (2C9)
Tenoxicam (2C9)
Mefenamic acid (2C9)
Ticrynafen (2C9)

Torse mide (2C9) - bir lup diüretik

Mestranol (2C9)

Dapsone

Losartan

Lovastatin (keza 3A4 ve 2D6)

Pravastatin (keza 3A4 ve 2D6)

Simvastatin (keza 3A4 ve 2D6)

Fluvastatin (çoklukla 2C9, keza bazen 2D6 ve 3A4)

Taxol

Retinol

Arachidonic acid (epoxidation = 2C8, keza bazı 2C9)

CYP 2C19 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar:

Antidepresanlar : Amitriptilin (N-demethylation = 2C19, 3A4/5, ve 2C9), klomipramin, imipramin (N-demethylation = 2C19, 3A4/5, ve 1A2), fluoksamin, sitalopram (oxidation = 2C19), Moclobemide (2C19), fluoksetin.

Barbitüratlar : Hexobarbital, mefobarbital, S-mefenitoin (hydroxylation = 2C19; N-demethylation = 2B6) - tbe R- izomeri 3A4/S-demethylation'a aracılık ediyor.

Diğer: Diazepam (N-demethylation = 2C19 ve 3A4), omeprazol (S-hydroxylation = 2C19, keza 3A4/S), propranolol (yan zincir oxidation = 2C19), lansoprazol (5-hydroxylation = 2C19, keza 3A4/5), Clomipramine (N-demethylation = 2C19 and 3A4/5), Desmethyldiazepam (hydroxylation = 2C19), Hexobarbital (hydroxylation = 2C19), R-Mephobarbital (hydroxylation = 2C19), Phenindione (2C19), Acenocoumarol/fluindione (2C19), R-warfarin (bazı 2C19, çoklukla 1A1 ve 1A2), Proguanil (2C19).

CYP 2C9 inhibitörleri:

Fluvastatin, sulfafenazole, dicumarol, chloramphenicol, cimetidine, co-trimoxazole, azole antifungaller, phenylbutazone, sulfipyrazone, fluvoxamine ve fluoxetine.

Carbamazepine, phenobarbital ve rifampin ile de induklenir.

CYP 2C19 inhibitörleri:

Fluoxetine ve fluvoxamine .

CYP 2D6 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar:

Antiarritmikler : Kaptopril, kinidin, flecainid, papaverin, meksiletin, propafenon,

Antipsikotikler : haloperidol, perfenazin, risperidon, zuclopenthixol, thioridazine.

Beta- Blokerler : Labetolol, alprenolol, bufarolol, penbutolol, metoprolol, propranolol, prapranolol, betaxolol, timolol.

Opiatlar : Kodein, methadone, dextrometorfan, oksikodon, hidroksidon, etilmorfin.

SSRIs : Fluoksetin, paroksetin, N-desmetil-citalopram, paroksetin.

(Devamı diğer sayfada)

Tablo 2: CYP Enzimleri ile Metabolize Edilen İlaçlar^(18,30,36,40,46) (Devamı)**Antidepresanlar (TSA'lar) :**

Amitriptilin, klomipramin, desipramin, imipramin, N-desmetil klomipramin, nortriptilin, trimipramin.

Diğer antidepresanlar: Maprotilin, venlafaksin, nefazon'un Me ppp metaboliti, ve trazodon.

Çeşitli : Debrisoquin, amfetamine, methamphetamine 4-hidroamfetamin, perhexilin, fenfarmin, spartein, difenhidramin, ondansetron, yohimbın, mexiletine, propafenone, zopiclone, metoclopramine, minapril, MDMA, encainide, flecainide.

CYP 2E1 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar: Etanol, Dapsone.

CYP 2E1 İnhibitörleri: Diethylthiocarbamate, Disulfiram.

CYP 3 A 3/4 ile Metabolize Edilen Bazı İlaçlar:**• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen OPOİD ANALJEZİKLER:**

Fentanyl (norfentanil), alfentanil (Noralfentanil), kodein (TEMEL OLARAK 2D6), dextrometorfan (3A4/5 =N-demetilasyon; 2D6 = O-demetilasyon), etilmorfin (TEMEL OLARAK 2D6)

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antiemetikler: Granisetron, ondansetron (keza 1A1, 1A2., ve 2D6) (daha az) , zatosetron

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Proton Pompa İnhibitörleri: Omeprazole (daha çok 2C19), Lanoprazole (sulfoxidation = 3A4/5; 5-hydroxylation =daha çok 2C19)

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Prokinetik gastrointestinal ajanlar: Cisapride

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri: Lovastatin (keza 2D6 ve 2C9), Pravastatin (keza 2D6 ve 2C9), Simvastatin (keza 2D6 ve 2C9), Fluvastatin (daha çok 2 C9 ve bazı 2D6).

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Analjezikler: asetaminofen, alfentanil, kodein, dextrometorfan.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antiaritmikler : amiodaron, disopyramid, lidokain (keza 2D6, 2C19), propanfenon (keza 2D6, 1A2), kinidin (keza 2D6).

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antikonvulsanlar : karbamazepin- (keza indükler), etosüksimid.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antidepresanlar : Bupropion, amitriptilin (keza 2C9, 2C19), imipramin (keza 1A2), klomipramin, nefazodon- (keza bir inhibitördür), setralin, trazodon, fluoksetin - (keza bir inhibitördür), O-desmetil venlafaksin, fluvoksamin.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antiöstrojen/Antitumor BİTKİSEL ALKOLOİDLER: Doketaksiel, paklitaksiel, tamoksifen paditaksiel = takso (keza 2C8, 2C9), vinblastin (keza 2D6), flutamid, finasterid, etoposid (VP-16), tenipodid (VM-26)

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antihistaminikler : astemizol, loratadin, terfenadin.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antipsikotikler : Klozapin

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Sedatif-hipnotikler: Zolpidem, alprazolam, klonazepam, diazepam, midazolam, triazolam, bromazepam, diazepam (keza 2C19), desmetildiazepam (fakat temel olarak 2C19).

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Kalsiyum kanal blokerleri: Diltiazem- (aynı zamanda bir inhibitördür), felodipin, nikardipin, nifedipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin, verapamil (keza 1A2) - (aynı zamanda bir inhibitördür), nitredipin, nicardipine.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen İmmünosupresanlar : siklosporin, takrolimus.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Lokal-Anestezikler : Kokain, lidokain.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Antibiyotikler : Klaritromisin -aynı zamanda bir inhibitördür, eritromisin- (aynı zamanda bir inhibitördür), triasetilolandomisin, troleandomisin - (aynı zamanda bir inhibitördür), Dapsone (çoğunlukla 2E1, fakat bazan 3A4/15 ve 2C izoformlarıyla), Proguanil (keza 2C19), Deksisilin, Rifampin (Rifampicin) - keza indükler.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Hormonlar/ Steroidler: androstenolon, kortizol, dihidroepiandrosteron 3-sülfat, deksametazon keza indüklerler - (aynı zamanda bir inhibitördür), östradiol, etinilöstradiol, progesteron, testosteron (6b-hydroxylation), etinil estradiol, androstendion, dehidroepiandrosteron 3-sülfat.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen çeşitli ilaçlar: benzfetamin, sisaprid, dapson, lovastatin, vinblastin, omeprazol, R-Warfarin, Greyfurt suyu, ketakanazol, itraconazol.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Steroidler: Deksametazon, etinil östradiol, testosteron, androstendion, kortizol, progesteron.

• CYP 3A4/5 ile en az bir kısmı metabolize edilen diğer ajanlar: Kafein (keza 1A2, 2E1), Teofilin (keza 1A1 ve 2E1), Budesonid,

Kuersetin, Orfeoadrin (keza 2D6 ve bir 2D6 inhibitörüdür), Losartan (daha çok 2C9), Digitaksiin, Tirilozad (hidroksilasyon), Rapivokain.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen Proteaz İnhibitörleri: Indinavir, Ritonavir, Sakuinavir.

• CYP 3A4/5 ile metabolize edilen diğer psiko tropikler: Benzfetamin, kokain.

CYP 3A4/5 Enzim İnhibitörleri:

Greyfurt suyu, fluvoxamine, cimetidine, gestodene, cotrimazole, ketoconazole, itraconazole, miconazole.

CYP 3A4/5 Enzim İndükleyicileri:

Phenobarbital, Phenytoin, Benzflavone, Naphthoflavone, Phenylbutazone, Sulfadimidine, Sulfipyrazone, Reserpine, Isosafrole, Glukokortikosteroidler, Griseofulvin.

Asetilasyonla Metabolize Edilen Bazı İlaçlar:

Dapsone, Hidralazine, Phenezine, Isoniazid, Sulfametazin, Sulfapiridin.

2D6'm en güçlü inhibitörüdür. SSRI'leriyle trisiklikler kombine edildiğinde trisiklik antidepresan serum konsantrasyonlarında belirgin bir artış saptanmaktadır. Kodeinin morfine dönütümü CYP 2D6 ile bağlantılıdır. Bu değişim oldukça önemlidir. Çünkü kodein analjezik etkisini birincil olarak morfin yolu ile gerçekleştirmektedir. P450 2D6 inhibe edildiğin-

de kodeinin analjezik etkinliği kaybolmaktadır (7,18).

CYP 2E1

Fenol ve etanol ve izofluran, enfluran gibi anestetik maddeler CYP 2E1 ile metabolize olmaktadır. Bu enzim disulfiram tarafından inhibe edilir ve alkol

tarafından indüksiyona uğramaktadır. Artmış lipid peroksidasyonu yoluyla CYP 2E1'in alkolün ortaya çıkardığı karaciğer hastalıklarıyla ilişkili olabileceği bazı yazarlar tarafından öne sürülmüştür (7,18).

CYP 3A3/4

Karbamazepin, alprazolam, midazolam ve triazolamın metabolizmasını CYP 3A3/4, sağlamaktadır. Ketakanazol ile bu enzimin inhibe olması terfenadin düzeyini çok arttırmakta ve yüksek düzeyde metabolize olmamış terfenadin QT uzaması ve ventriküler aritmilere yol açabilmektedir. Fluoksetin, terfenadin birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Simetidin ve greyfurt suyu bu enzimi güçlü olarak inhibe etmektedir. Ketakanazol, eritromisin ve terfenadin birlikte kullanıldığında ölümcül

kardiyak aritmi (torsades de pointes) yönünden dikkatli olunmalıdır (7,18).

Nefazodon ve fluvoksamin bu enzimi belirgin inhibe ederler. Nefazodon ve fluvoksamin, terfenadin, astemizol, sisapridle birlikte kullanılmamalıdır. Yine nefazodon, alprazolam, klonezapam, ve triazolam gibi benzodiazapinlerin kan düzeylerini 3-6 kez artırır (7,18).

CYP 3A 3 / 4 enzimi karaciğerdeki invitro karaciğer örneklerinin %60'ını oluşturmaktadır. Bu enzim psikotrop ilaçların yanısıra terfenadin, astemizol, kalsiyum kanal blokerleri, siklosporin, eritromisin, steroidler, kodein, kinidin ve lidokain gibi önemli farmakolojik ajanları da metabolize etmektedir (7,18).

Tablo 3: Bazı SSRI'lerin Bazı Psikotropaların Kan Düzeylerini Artırıcı Etkileri⁽¹⁸⁾

SSRI	CYP 2C9/10 Tolbutamid	CYP 2C9/10 Fenitoin	CYP2C19 Diazepam	CYP 3A 3/4 Alprozolam	CYP 3A 3/4 Karbamazepin
Fluoksetin	%4	%161	%50	%26-33	%27-63
Fluvoksamin	önemsiz	önemsiz	%300	%100	%30-70
Paroksetin	%0	önemsiz	önemsiz	önemsiz	%0
Sertralin	%5	%0	%3	önemsiz	%0

Tablo 4: Bazı SSRI'lerinin Etkiledikleri CYP Subfamilyalarına Göre Dağılımları⁽¹⁸⁾

CYP Enzimi	Sitalopram	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin
1 A 2	Nadiren	Nadiren	Belirgin	Nadiren	Nadiren
2 C 9/10	?	?	?	Önemsiz	Önemsiz
2C 19	?	Orta	Belirgin	?	Önemsiz
2D 6	Hafif	Belirgin	Önemsiz	Belirgin	Hafif
3A 3/4	?	Hafif	Hafif	Nadiren	Nadiren

Tablo 5: Tipik İlaç-İlaç Etkileşimlerine Örnekler⁽¹⁸⁾

Tip	Görünüm	Etkilenen İlaç	Neden olan İlaç	CYP Enzimi
Atılımın engellenmesi sonucu ilaç kan düzeyinde artma	Doza bağlı beklenen yan etkilerde artma	Karbamazepin	Eritromisin	3A 3/4
		Dextrometorfan	Paroksetin	2D6
		Fenitoin	Fluoksetin	2C9/10
		Propranolol	Simetidin	1A2, 3A 3/4
		Teofilin	Fluvoksamin	1A2
		TSA'lar	Fluoksetin	2D6
		Warfarin	Fluvoksamin	1A2, 3A 3/4
İlaç kan düzeyinde azalma	Etki kaybı	Disopyramid	Fluvoksamin	1A2
		Oral kontraseptifler	Genitoin	3A 3/4
		Teofilin	Karbamazepin	3A 3/4
		Propranolol	Fenitoin	1A2
		Kinidin	Rifampisin	3A 3/4
		Teofilin	Fenobarbital	3A 3/4
		Warfarin	Fenitoin	1A2
Bir aktif metabolitin sentezinin engellenmesi	Etki kaybı	Codein	Secobarbital	1A2
			Paroksetin	2D6
TOSİK ETKİLEŞİM	BEKLENMEYEN ENTOKSİKASYON	Asetamizol Terfenadin	Ketakanazol	3A 3/4

Tablo 6: Psikotrop İlaçların Nörotransmitterlere Göre Etki ve Yan Etkileri (18)

Özellik	Olası Klinik Sonuçlar
Sinir sonlarına NA alınımının blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Depresyonun yatışması • Tremorlar • Taşikardi • Ereksiyon ve ejakülasyon bozukluğu • Guanetidin'in antihipertansif etkilerinin blokajı
Sinir sonlanmasına serotoninin alınımının blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Sempatomimetiklerin pressör etkilerinin artması • Depresyonun yatışması • Mide-barsak bozuklukları • Arksiyetede atıma yolda azolına (doza bağlı) • Cinsel fonksiyon bozukluğu • Ekstrapiramidal yan etkiler
Sinir sonlanmasına dopamin alınımının blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • L-triptofan, MAO inhibitörleri ve fenfluraminle etkileşimler • Psikomotor aktivasyon • Antiparkinsonyen etki • Psikozun alevlenmesi
Muskaridik reseptörlerin blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Bulantı görme • Ağız kuruluğu • Sinüs taşikardisi • Kabızlık idrar tutukluğu • Bellek bozukluğu • Terleme artışı
Histamin H ₁ reseptörlerinin blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Santral baskılayıcı ilaçların güçlendirilmesi • Sedasyon, uyukuluk, yorgunluk, bitkinlik • Kilo alma
Alfa-1 adrenerek reseptörlerinin blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotansiyon • Prazosin, terazosin, labetalol'un antihipertansif etkisinin güçlendirilmesi • Postüral hipotansiyon, baş dönmesi
Alfa-2 adrenerek reseptörlerinin blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Refleksif taşikardi • Klomidin ve alfa-metil dopa'nın antihipertansif etkilerinin engellenmesi
Dopamin (D ₂) reseptörlerinin blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Priapizm • Ekstrapiramidal hareket bozuklukları • Endokrin değişiklikler (prolaktin artışı)
Serotonin (5-HT ₂) reseptörlerinin blokajı	<ul style="list-style-type: none"> • Erkeklerde cinsel fonksiyon bozulması • Ejakülasyon bozulması • Hipotansiyon • Migren baş ağrılarının yatışması

IV-KLİNİK ÖNERİLER VE SONUÇ

Psikotrop ilaçların metabolizmasında CYP450 enzimlerinin öneminin fark edilmesi psikiyatride yeni bir çığır açmıştır. Psikotrop ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan bireyler arası ilaç etkinliği ve yan etkilerin farklılığını açıklamada yeni bilgiler sağlanmıştır (7,18).

Dar tedavi aralığı olan trisiklik antidepresanlar, karbamazepin ve antipsikotikler gibi ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimleri göz önüne alınarak bu ilaçların dikkatle uygulanması gerekir. Bunun yanı sıra CYP450 enzimleriyle metabolize olan herhangi bir ajanla bu enzimi inhibe eden başka bir ajan arasında ilaç etkileşimi potansiyeli olabileceği unutulmamalıdır. Klinik olarak anlamlı olabilecek ilaç etkileşiminde genetik polimorfizmi de gözden kaçırılmamalıdır.

İlaç metabolizmasındaki farklılıkları açıklayacak kalıtım, hastalık veya karşılıklı etkileşimlere bağlı bilgiler hızla artmakla birlikte bu bilgilerin kliniğe yansması halen oldukça kısıtlıdır. Tüm bunlara

rağmen CYP450 enzimlerinin metabolizmasıyla ilgili bilgiler klinisyenleri olası ilaç etkileşimlerine karşı dikkatli olmaya yönelmeli ve ilaç konsantrasyonlarında CYP450 enzimlerine bağlı olarak bireyler arası farklılıklar görülme potansiyelini de gözden kaçırmamalıdır (7,18).

Amitriptilin, klomipramin, desipramin ve imipramin CYP 2 D6 tarafından hidrosile edilmektedir. Kinidin ve fluvoksamin dışındaki SSRI'lar, bu enzimi üzerinde inhibitör etki gösterirler. Bu nedenle trisiklik ve SSRI'leri birlikte kullanımları sırasında trisiklik antidepresan ilaçların serum konsantrasyonunun artması neden olurlar. CYP 2 C; 9, 10 ve 19 alt tiplerini içermektedir. Imipramin, klomipramin ve amitriptilin bu enzim ile demetileze olmaktadır. Sitalopram, fenitoin, moklobemid, diazepam ve warfarin CYP 2C tarafından metabolize edilmektedir. SSRI ile birlikte warfarin kullanımında dikkatli olmak gerekir. CYP 2 E1, fenol ve etanolun metabolizmasından sorumludur. Bu enzim disülfram tarafından inhibe edilir (7,18).

İlaç seçiminde hedef semptomu belirlenerek ona

uygun ilaç seçilmelidir. Örneğin uykusuzluk hâkimse sedatif etkili/yan etkili ilaçlar tercih edilmeli. İştah bozukluğu varsa ona uygun ilaçlar verilmelidir.

Bu ilaç seçiminde hastanın yaşı, cinsi, yeri bulunduğu diğer ilaçlar fiziksel hastalığı olup olmadığı daima göz önünde bulundurulmalıdır. TSA'lar gibi ilaçların efektif dozlarına birden bire çıkılması yan etkilere intolerans yüzünden pek mümkün olmadığından; düşük dozdan kademeli olarak etkili doza çıkılmalıdır (1,18).

İlaç seçiminde ayrıca, daha önce kullandığı ilaçlar, varsa ailede diğer bireylerde kullanılıp iyi gelen ilaçlar öncelikle tercih edilmelidir. Bu tutum aynı zamanda CYP enzimlerinin ailesel / irksal farklılıkları açısından da gereklidir. İlaçların bağımlılık potansiyeli mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Günlük yaşamda sık kullanılan asetaminofen, fenasetin, kafein - teofilin ve klozapini CYP 1A2 enziminin metabolize ettiği bilinmektedir. Fluvoksamin bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle fluvoksaminin bu maddeler yanında haloperidol veya klozapin ile birlikte kullanıldığında bu maddelerin serum konsantrasyonlarında artış olmaktadır (7,18).

CYP 3 A3/4 ise karbamazepin, alprazolam, midazolam gibi ilaçların metabolizmasından sorumludur. Simetidin ve greyfurt suyu bu enzimi inhibe eden ajanlardır (18).

CYP 3 A3/4 enzimini inhibe eden fluvoxamine, nefazodon ve fluoksetin, ve özellikle uyku vermediği için sık kullanılan terfenadin gibi antihistaminiklerle, astenizol, alprazolam, triazolam ve karbamazepinle kullanılmalıdır (2-19).

CYP 2C9/10 ve CYP 2C19'un inhibisyonu aşağıdaki kombinasyonlarda çok dikkatli olmayı gerektirir: fluoksetin +fenitoin; sertralin + talbutamid; fluvoksamin + warfarin. Keza, uzun yarı-ömürlü fluoksetin gibi ilaçların uzun süre CYP enzimlerini inhibe ettikleri unutulmamalıdır.

SSRI'lerden sitolapram CYP1A2 enzimini çok az, CYP2D6'ı çok hafif oranda etkiler. Fluoksetin ise kuvvetli bir şekilde CYPD6'ı, orta düzeyde CYP2C19'u, hafif olarak CYP3A 3/4'ü, çok hafif CYP1A2'ı etkiler. Fluvoksamin ise temel olarak CYP1A2 ve CYP2C19'u, kısmen CYP2D6 ve orta düzeyde CYP3A 3/4'ü etkilemekte, Paroksetin kuvvetli oranda CYP2D6'ı, hafif olarak CYP1A2 ve CYP3A 3/4'ü, sertralin CYP2D6'ı orta düzeyde, CYP1A2'ı, CYP2C19'u, CYP2C9/10'u, CYP3A 3/4'ü, trazodon CYP2D6'ı etkilemektedir (7, 18).

Dirençli depresyon ve OKB tedavisinde zaman zaman tercih edilen ve dirençli olgularda özellikle iv. yoldan önerilen klomipraminin SSRI'lerle kombine kullanılmasının. CYP1A2'ı, CYP2C19'u, CYP2D6'ı, CYP3A 3/4'ü etkileyen klomipraminin diğer CYP enzimleri üzerinden metabolize olan SSSRI'lerle etkileşeceği göz önüne alınmalıdır. Ö-

neğin; klomipramin ile temelde CYP2D6 üzerinden metabolize olan fluoksetin birlikte kullanıldığında, klomipramin kan düzeyinin artışı bildirilmektedir. Bu kombinasyon örneğinde 20mg/gün kullanılan fluoksetin'in CYP2D6'nın % 85'ini inhibe ettiği bildirilmektedir. Kombinasyon sonucu klomipramin ve diğer TSA'ların kan düzeylerinin artması TSA'ların epilepsi eşliğini düşürmelerinden dolayı, SSRI +TSA kombinasyonu epilepsi nöbetlerine yol açabilir. Bu nedenlerle kombinasyon tedavisinde TSA dozunun düşük tutulması gerekmektedir(18).

Klomipramin ve diğer TSA'ların, SSRI'lerle ya da nöroleptiklerle olan kombinasyonunda, TSA ve SSRI'lerin kan düzeyi artarken, karbamazepin in ise ilaç kan düzeyini düşürdüğü belirtilmektedir.

Benzodiazepinler, TSA ya da SSRI kombinasyonunda, diazepamın CYP2C19'u, alprozolam, klozapam, midazolam ve triazolamın CYP3A 3/4'ü etkileyerek her iki grup ilacın da kan benzodiazepin düzeylerinde artışa neden olduğu, TSA ya da SSRI kesildiğinde aynı dozda benzodiazepin verilse bile benzodiazepin çekilme reaksiyonuna bağlı "rebound anksiyete" belirtilerinin görülebileceği bildirilmektedir (7,18).

Anksiyetenin periferik etkilerini ortadan kaldırmak için klinisyenlerin zaman zaman kullandıkları propranolol'un CYP1A2'ı, CYP2C19'u, CYP2D6'ı etkilediği, bunun TSA veya SSRI kan düzeylerinde artışa neden olduğu konusu, kombine tedavilerde göz önünde tutulması gereken diğer önemli bir özelliktir (7,18).

Diğer yandan, TSA veya SSRI ya da benzodiazepinlerle birlikte kullanılabilir, makrolid grubu antibiyotiklerin ve rifampisin, steroid hormonların, kalsiyum kanal blokerlerinin, CYP3A 3/4'ü etkileyerek kan düzeylerinde artışa yol açarken; oral kontraseptifler ve karbamazepin kombinasyonunun oral kontraseptiflerin kan düzeylerinde azalmaya neden olacağı, dolayısıyla istenmeyen gebeliklere yol açabileceğinin bilinmesi, klinik takipte dikkat edilmesi gereken önemli özelliklerdendir (18).

Paroksetin 20 mg., trazodon 50 mg. kombinasyonu sonucu serotonerjik sendrom oluştuğu bildirilmiştir (18).

İlaç-ilaç etkileşmesi açısından: Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, nefazodon ciddi ilaç etkileşimlerine sahiptirler. Sertralin ve sitolapram kısmen güvenli ve venlafaksin ve mirtazapin ise daha güvenli antidepressanlardır (7,18).

Lityum tuzları böbreklerden atılırlar. Renal kan akımını, aktif tubuler sekresyonu ya da pasif tubuler geri emilimi etkileyen bir ilacın eş zamanlı olarak kullanılması aktif ilacın böbreklerden atılımını bozabilir. Lityumun indometazin renal kan akımında azalmaya sebep olduğundan lityum plazma düzeyinin yükselmesine neden olur. Proksimal tubuler üzerine etkisi nedeniyle tiazid grubu diüretikler de lityumun plazma düzeyini artırırlar (7,18).

V-KLİNİK UYGULAMADA İLAÇ- İLAÇ ETKİLEŞİMLERİYLE İLGİLİ PRATİK BİLGİLER

Tablo 7: İlaç Metabolizmasından Sorumlu Karaciğer Enzimlerini İndükleyen İlaçlar / Maddeler

Bu ilaçlar/ maddeler ilaçların kandaki miktarını **azaltırlar!**

Etanol	Barbitüratlar
Antihistaminikler	Difenhidramin
Fenasetin	Kortizon
Glutetimid	Sigara
Griseofulvin	Testosteron
Haloperidol	Tolbutamid
Hipnotik Sedatifler	Trifluoperidol
TSA'lar	Rifampisin
Klordiazepoksit	Karbamazepin
Klorpromazin	

Tablo 8: Karaciğer Enzim İnhibitörleri(2)

Kloramfenikol	INH
Etil Alkol	Östrojen
Disulfiram	Simetidin
TSA'lar	Allopurinol
Metilfenidat	Klordiazepoksit
Klorpromazin	MAOI'leri
Oral antikoagulanlar	Oral antidiyabetikler
Oral kontraseptifler	Parasetamol
Tiroksin	Prednisolon

Tablo 9: ETİL ALKOLLE 'le Etkileşen İlaçlar: (2)

Etkisini Artırdığı İlaçlar	Etkisini Azalttığı İlaçlar
Oral antikoagulanlar↑	Oral antikoagulanlar
Oral antidiyabetikler↑	
PSİKOTROP İLAÇLARIN ÇOĞU↑	MAOI'leri
Barbitüratlar↑	Salisilatlar
Fenotiyazin türevleri↑	
Disulfiram	

Tablo 10: Difenilhidantoin 'le Etkileşen İlaçlar:(2)

Barbitüratlar, Disulfiram, INH (↑)	Oral kontraseptifler↓
------------------------------------	-----------------------

Tablo 11: Fenil Butazon Etkisini Artıranlar(2)

Salisilatlar↑	Oral antikoagulanlar↑
Tetrasiklinler↑	Oral antidiyabetikler↑

Tablo 12: Furosemid Etkisini Artıranlar(2)

Sefalosporinler	MAOI'leri
Kortikosteroidler	

Tablo 13: İnsulin 'le Etkileşen İlaçlar(2)

Toksik: MAOI'leri(↑)(↑)	Azaltan: Propranolol
-------------------------	----------------------

Tablo 14: Kloramfenikol(2) 'le Etkileşen İlaçlar

Kemik iliğini inhibe edici ilaçlarla kullanılmaz:	Etkisini artırdıkları:
Klozapin,	Oral antikoagulanlar
Karbamazepin	Oral antidiyabetikler

Tablo 15: KORTİKOSTEROİDLER'le Etkileşen İlaçlar(2)

Oral antikoagulanlar (etkisini ↓)	TOKSİK KOMBİNASYON: !!!!
	Etakrlinik asid, Furosemid, salisilatlar

Tablo 16: MAOI'leri İLE TOKSİK ETKİLEŞİMLER(2)

Etanol	Fenfluramin
Anestezikler	Fenotiyazinler
Barbitüratlar	Furosemid
Düretikler	Glutetimid
İnsulin	Karbamazepin
L-DOPA	Tiramimli yiyecekler
Oral antidiyabetikler	TSA'lar

Tablo 17: BETA BLOKERLERİ ile Etkileşen İlaçlar(2)

Oral antidiyabetikler (↑ / ↓)	Oral antidiyabetikler (↓)
MAOI'leri (↑)	İnsulin (↓)
Antihipertansifler (↑)	Barbitüratlar (↓)
Tiyoridazin (Kan düzeyini ↑)	
Klorpromazin (Kan düzeyini ↑)	
Teofilin (Kan düzeyini ↑)	

Tablo 18: SEMPATOMİMETİKLER'le Etkileşen İlaçlar(2)

Guanidin(↓)	MAOI'leri (↑) TOKSİK!
-------------	-----------------------

Tablo 19: TİPİK ANTİPSİKOTİKLER'le Etkileşen İlaçlar(2)

Antiasidler ↓→→→ 2 saat ara verilmeli
Antikolinergikler ↑→→→antikolinergik etki ↑
Simetidin ↓
Fenitoin + Tyoridazin.... TOKSİK!
TSA'lar ↑→→→antikolinergik+ sedatif etki + kan düzeyi↑
Floksetin ↑ kan düzeyi↑
Antihipertansiflerin etkisini ↓
SSS depresanlarının Etkilerini ↑
Sigara ↓→→→kan düzeyi ↓
Lityum= Entoksikasyon + / NMS
Propranolol ↑ kan düzeyi↑
Warfarin ↓→→→kan düzeyi ↓
Antikonvulsanlar ↓→→→kan düzeyi ↓

Tablo 20: ANTİHİSTAMİNİKLER 'le Etkileşen İlaçlar(2)

SSS depresanlarının Etkilerini ↑
 Klozapin ↑
 Fenotiazinler ↑
 MAOI'leri ↑
 Hidroksizin Meperidin'in ↑
 Siproheptadin SSRI'lerin etkisini ↓

Tablo 21: BARBİTÜRATLAR'le Etkileşen İlaçlar(2)

Simetidin ↑
 Disulfiram ↑
 INH ↑
 BZs ↑
 Digoxin ↑
 Nefazodon ↑
 Fluvoxamine ↑
 Eritromisin ↑

Tablo 22: BROMOKRİPTİN'le Etkileşen İlaçlar(2)

Butirofenonlar ↑
 Fenotiazinler ↑
 Antihipertansifler ↑
 Ergot alkaloidleri ile...M.I.,HT
 Sex Hormonları ile etkileşir.

Tablo 23: BUSPİRON'le Etkileşen İlaçlar(2)

Haloperidol ↑
 MAOI'leri ile verilmez, İKİ HAFTALIK WASHOUT olmalı!

Tablo 24: KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ ile Etkileşen İlaçlar(2)

Beta blokerlerle, Antihipertansiflerle ve Antiaritmiklerle
KULLANILMAZLARI !!!
 Verapamil ve Diltiazem + Karbamazepin...**TOKSİK!!!!**
 Simetidin kan düzeylerini ↑

Tablo 26: DİSULFRAM'le Etkileşen İlaçlar(2)

Kan düzeylerini ↑ ilaçlar
 Diazepam,
 Paraldehyt,
 Fenitoin,
 Kafein,
 Tetrokannabiol,
 Barbituratlar,
 Antikoagulanlar,
 INH,
 TSA'lar

Tablo 27: ATİPİK ANTİPSİKOTİKLER'le Etkileşen İlaçlar(2)

1. SEROTONİN-DOPAMİN ANTAGONİSTLERİ(2):

Tablo 29: KLOZAPİN'le Etkileşen Diğer İlaçlar(2)

Anestezikler → → → hipotansif etkisini ↑
 Antiasidler ↓ → → → 2 saat ara
 Antikolinergikler ↑ → → → antikolinergik eksi ↑, absorpsiyonu ↓
 Antikoagulanlar ↓
 Simetidin ↓
 TSA'lar ↑ → → → antikolinergik+ sedatif eksi + kan düzeyi ↑
 Floksetin ↑ kan düzeyi ↑
 Antihipertansiflerin etkisini ↑
 Sigara ↓ → → → kan düzeyi ↓
 Lityum= Entoksikasyon + / NMS
 Beta blokerler → → → hipotansif etkisini ≠
 Propranolol ↑ kan düzeyi ↑
 Warfarin ↓ → → → kan düzeyi ↓
 Antikonvulsanlar → → → antiepileptik kan düzeyini ≠, antipsikotik kan düzeyi ↓
 Karbamazepin ↓ → → → kan düzeyi ↓
 Diüretikler ve düz kas gevşeticileri → → → hipotansif etkisini ↑
 Alfametildopa → → → hipotansif etkisini ↑
 Barbituratlar
 Uzun süreli kullanımda → → → antipsikotik kan düzeyi ↓
 Kısa süreli kullanımda → → → SSS antidepressan etkisini ↑
 Östrojenler ↑ kan düzeyi ↑
 Lityum toksik sinerjizm olabilir
 Narkotikler Analjeziyi ↑ + Solunum depresyonu

Tablo 25: KARBAMAZEPİN'le Etkileşen İlaçlar(2)

Toksik Etkileşim:	Karbamazepin Kan Düzeyinde ↓	Karbamazepin Kan Düzeyinde ↑ (Nontoksik Düzeyde)
Danazol, Diltiazem, Verapamil Eritromisin, INH, Grip Aşısı, nafimidon, Troleandomisin	Fenobarbital, Fenitoin, Primidon, Teofilin, TSA'lar,	Simetidin, Nikotinamid, Propoksifen, Valproik asid Floksetin

Tablo 28: KLOZAPİN'le Etkileşen İlaçlar(2)

Kemik iliğini inhibe edici ilaçlarla kullanılmaz!!!	EPİLEPSİ NÖBETİ, SEDASYON VE KARDİYAK YAN ETKİLERDEN DOLAYI kullanılmaz !!!	LİTYUM
Karbamazepin, Propiltiyourasil, Sulfonamidler, Kaptopril, SİMETİDİN'le Advers etkiler	Alkol, TSA'lar, SSS depresanları BENZODİAZEPİNLER'le Orostatik HT Serikop Apne; Sleep apne	Epilepsi Nöbeti, NMS, Konfuzyon, Hareket (movement) Bzkl. FLUOKSETİN Kan düzeyini (2) kat ↑ VALPROAT Kan düzeyini (minimal) ↑

Tablo 30: RISPERIDON'le Etkileşen İlaçlar(2)

Risperidon, CYP 2D6 ile metabolize edilir. Bu yüzden CYP 2D6 ile metabolize edilen: kinidin, haloperidol, perfenazin, zuclopentihol, thioridazine, beta-blokerler, opiatlar SSRI'lerden: fluoksetin, N-desmetil-citalopram, paroksetin, trisiklik antidepresanlar (TSA'lar)'dan: amitriptilin, klomipramin, desipramin, imipramin, N-desmetil klomipramin, nortriptilin, trimipramin; diğer antidepresanlar'dan: maprotilin, venlafaksin, nefazon'un M_c ppp metaboliti, ve trazodon ile amfetamine, difenhidramin, ondansetron, yohimbin, zopiclone'in etkilerini kısmen de olsa artırır.

Tablo 31: OLANZAPİN'le Etkileşen İlaçlar(2)

CYP1A2 ailesini güçlü bir şekilde inhibe eden **fluvoksamin** olanzapin'in kan düzeyini artırır. Karbamazepin ve **sigara** CYP450 enzimlerini indüklediği için, birlikte kullanımı olanzapinin metabolizmasını artırarak olanzapinin kan düzeyini düşürür (2).

Tablo 32: FENFLURAMİN'le Etkileşen İlaçlar(2)

Alkolle alınmamalı,
SSS depresanlarının etkilerini ↑
Antihipertansiflerin etkilerini ↑
SSRI'lerle ve MAOI'leri ile **KULLANILMAMALI!**

Tablo 33: LİTYUM'le Etkileşen İlaçlar(2)

Diüretikler → → → ↑ kan düzeyi TOKSİK ↑
Antipsikotikler → → → ↓ Li kan düzeyini ↓
Alkol → → → bilinmiyor
Karbamazepin → → → bilinmiyor
Yıyotlu ilaçlar → → → bilinmiyor
Nöromusküler blokaj yapan ilaçlar → → → bilinmiyor
Digoxin → → → bilinmiyor
ACE inhibitörleri → → → bilinmiyor
Metildopa → → → bilinmiyor
Diltiazem → → → bilinmiyor
Verapamil → → → bilinmiyor
Diüretikler → → → Li kan düzeyini ↓
Prostaglandin sentetaz inhibitörleri → → → ↑ kan düzeyi TOKSİK ↑
Loop diüretikleri (furosemid, etakrlinik asid, tiazid, metolazon, klortalidon, triamteren, spironolakton) → Li kan düzeyini ↑
Haloperidol le başlangıçta etkileşmez
Antikonvulsanlar (özellikle karbamazepin)'la nörolojik belirtiler ↑
EKT ile deliryum → → → Li iki gün önceden kesilmeli
Antibiyotikler → → → (tetrasiklin, streptomisin) Li kan düzeyini ↑
TSA'lar → → → maniyi tetikleyebilir.
Ksantinler (teofilin, kafein) → → → Li kan düzeyini ↓

Tablo 34: NALTROKSEN'le Etkileşen İlaçlar(2)

Opiodler (Öksürük, soğuk algınlığı, diyare ilaçları v.b.)'in faydası olmaz.

Tablo 35: SEROTONİN-SPESİFİK REUPTAKE İNHİBİTÖR(SSRI)'LERİ ile Etkileşen İlaçlara Bazı Örnekler(2)

Fluvoksamin-100mg/gün imipramin ve desipramin kan düzeylerini %14 ↑
Sertralın-150 mg/gündesipramin kan düzeylerini %54-70 ↑
Sitapram 40mg/gün.....imipramin ve desipramin kan düzeylerini %47 ↑
60mg/gün Fluoksetindesipramin kan düzeylerini %640 ↑
20mg/gün Fluoksetindesipramin kan düzeylerini %380 ↑
Paroksetin 20mg /gündesipramin kan düzeylerini %327-421 ↑

Tablo 36: VENLAFAKSİN 'le Etkileşen İlaçlar(2)

Zayıf CYP 2D6 inhibitörü (Simetidin ve MAOI'leri ile birlikte verilmemelidir). Ayrıca CYP 3A4 üzerinden metabolize olan ilaçlarla (diazepam gibi) etkileşir.

Tablo 37: KLASİK MAOI'leri ile Etkileşen İlaçlar(2)**KESİNLİKLE KOMBİNE KULLANILMAYACAK İLAÇLAR**

Lokal anestetikler,
Sempatomimetik etkili tüm ilaçlar (amfetamin, kokain, metilfenidat, dopamin, metaraminol, epinefrin, norepinefrin, isoproterenol),
Antiastmatikler,
Antihipertansifler (Alfa metildopa, guanitidin, rezerpin, pargilin)
Diüretikler,
L-dopa,
L- triptofan,
SSRI,
Klomipramin,
Dekstrometorfan,
Aşpirin,
DIKKATLİ KOMBİNE KULLANILACAK İLAÇLAR
Antihistaminikler,
Disulfiram,
Hydralozin,
Prapranolol,

Tablo 38: NEFAZODON'le Etkileşen İlaçlar(2)

MAOI leri ile kullanılamaz!
Benzodiazepinlerin kan düzeylerini ↑.
Terfenadin ile kullanılamaz!
Astemizol ile kullanılamaz!
Sisaprid kan düzeylerini ↑.
Haloperidol kan düzeylerini ↑.
Propranolol kan düzeylerini ↑.

Tablo 39: MIRTAZAPİN'le Etkileşen İlaçlar(2)

CYP 2 D6, 1A2, 3A 3/4'ü etkileyen ilaçlarla etkileşir. Alkol ve benzodiazopinin etkisini artırır. MAOI'leri ile verilmemeli (2,62).

Tablo 40: SEMPATOMİMETİKLER 'le Etkileşen İlaçlar(2) (Amfetamin türevleri, Metilfenidat, Pemoline)

Guanitidin,
MAOI'leri
TSA'lar,
Primidon,
Warfarin,
Fenitoin,
Fenobarbital,
Fenitibuton ile etkileşirler.

Tablo 41: TİROİD HORMONLARI ile Etkileşen İlaçlar(2)

Warfarin ve diğer antikoagulanların etkisini potansiyalize ederler. Diyabetiklerin insulin ihtiyacını artırır. Sempatomimetikleri potansiyalize ettiklerinden kardiyak problemlere yol açabilirler.

Tablo 42: TRİSİKLIK VE TETRASİKLIK ANTİDEPRESANLAR'la Etkileşen İlaçlar(2)

Antihipertansiflerin etkilerini ↓.
Alfametildopa ile ajitasyon!
 Antipsikotiklerin kan seviyesini ↑.
 Antipsikotiklerin antikolinerjik ve sedatif etkilerini ↑.
 SSS depresanlarının sedatif etkilerini ↑.
Sempatomimetiklerle ciddi kardiyak yan etkiler o.ç.
MAOI'leri ile serotonin sendromu ve hipertansif krizler o.ç.
 Oral kontraseptifler, asetazolamid, fenitoin, aspirin, simetidin, tiiazid diüretikler, alkol ve sodyum bikarbonat TSA'ların kan düzeylerini ↑.
Askorbik asid, amonyum klorid, barbituratlar, sigara, kloral hidrad, lityum, primidon, fluoksetin TSA'ların kan düzeylerini ↓.

Tablo 43: TRAZODON'la Etkileşen İlaçlar(2)

MAOI'leri
 Alkol
 Fenitoin,
 EKT
 Fluoksetin'in yol açtığı uykusuzlukta yararlı. Ancak Alkol ve SSS antidepresanların etkilerini ↑.
 MAOI'leri ile kullanılmamalıdır.
 EKT yapılmamalı.
 Digoxin etkilerini ↑.
 Fenitoin etkilerini ↑.
 Antihipertansiflerin etkilerini ↑.

Tablo 44: SSRI Grubundan Başlıca İlaçların Farmakokinetik Farklılıkları(18)

Parametreler	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralın	Sitalopram
Başlangıç dozdan pik konsantrasyona ulaşma (saat)	4-8	2-8	3-8	6-10	4-8
TEK DOZ Eliminasyon yarı ömrü (saat)	1.9 gün	15 saat	10 saat	26 saat	33 saat
Aktif Metaboliti	Norfloksetin'in 16 güne kadar	—	—	desmetil sertralın 2-4 gün	Desmetil-Sitalopram 2-4 gün
MULTİPL DOZDA YARI ÖMÜR	5.7 gün	22 saat	21 saat	26 saat	33 saat
TEK DOZ / MULTİPL DOZDA YARI ÖMÜR DEĞİŞİKLİĞİ	%300	%50	%200	—	—
Protein bağlanma (%)	95	77	95	>97	88
Plazma yarı ömrü (günler)	14-28	10	4-14	10-14	7-10
Aktif metabolitler	Norfloksetin	-	-	Desmetilsertralın	Desmetil-
sitalopram					
CYP450	2D6 - 2C19	1A2- 2C19- 3A4	2D6	2D6 (hafif) 3A4	Başlangıçta 2C19 daha sonra 2D6 (hafif)
Doz(mg/gün)	{20-80}	{50-200}	{20-60}	{50-200}	{20-60}
ETKİLEŞTİĞİ İLAÇLAR	Desipramin↑ Karbamazepin↑ Diazepam≠ Haloperidol↑ TSA'la:↑ Fenitoin↑	Antipirin↑ Propranolol↑ TSA'lar↑ Warfarin↑ Terfenadin↑ Ketokonazol↑ Astemizol (hismanal)↑ Alprazolam↑ Diazepam↑ Teofilin↑ Klozapin↑ Metadon↑ Diltiazem↑ Etanol↑	Fenitoin↑ Simetidin↑ Haloperidol↑ TSA'lar↑ Warfarin↑	Diazepam↑ Warfarin↑ Simetidin↑	Diazepam↑
BİRLİKTE KULLANILMAMASI GEREKEN İLAÇLAR	MAOI'leri (Selegilin hariç) Lityum (nöbet ve Serotonin sendromu nedeniyle) Buspiron 'un kan düzeyini düşürür	MAOI'leri (Selegilin hariç) Lityum (nöbet ve Serotonin sendromu nedeniyle) Etanol Propranolol ↑ TSA'lar ↑ Warfarin ↑ Terfenadin ↑ Ketokonazol ↑ Astemizol (hismanal) ↑ Alprazolam ↑ Diazepam ↑ Teofilin ↑ Klozapin ↑	Zolpidem (hallüsinasyon dezorganizasyonu) MAOI'leri (Selegilin hariç) Lityum (nöbet ve Serotonin sendromu nedeniyle)	MAOI'leri (Selegilin hariç) Lityum (nöbet ve Serotonin sendromu nedeniyle)	MAOI'leri (Selegilin hariç) Lityum (nöbet ve Serotonin sendromu nedeniyle)

Tablo 45: VALPROİK ASİD'le Etkileşen İlaçlar(2)

Antipsikotiklerle sedatif ve ekstrapiramidal yan etkilerini ↑.
SSS depresanlarının sedatif etkilerini ↑.
Warfarin ve aspirinin antikoagulan etkilerini ↓.
Laboratuvar testlerinden: idrar ketonlarını yanlış olarak ↑,
tiroid testlerini anormalleştirir.
MAOI'leri ve diğer antidepresanların etkilerini ↑.
Fluoksetin valproat kan düzeyini ↑.

Tablo 46: ZOLPIDEM'le Etkileşen İlaçlar(2)

Alkol ve diğer SSS depresanlarının etkilerini artırır.

Tablo 47: Çeşitli Medikal Hastalıklarda Kullanılan İlaçlarla Minimal Etkileşen ve Bu Hastalıklara Komorbid Bulunan Depresyonda Kullanılacak Antidepresanlar(1)**1. Kalp Damar Hastalıkları:**

- Konjestif kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı: Bupropion.
- İletim kusuru: MAOI inhibitörleri, bupropion, fluoksetin, setralin.
- Guanetidin veya guanedrin ile tedavi edilen hipertansiyon: Trazodon, bupropion.
- Prazosin, terazosin, dokazosin veya labetalol ile tedavi edilen hipertansiyon: Fluoksetin, bupropion, desipramin, protriptilin.
- Klonidin, alfa-metil dopa, guanabenz veya guanfacin ile tedavi edilen hipertansiyon: Bupropion, desipramin, protriptilin.
- Tedavi edilmeyen hafif hipertansiyon: Imipramin, MAOI inhibitörü.
- Postüral hipertansiyon: Fluoksetin, bupropion, paroksetin, setralin, protriptilin, desipramin. Amitriptilin, imipramin, trazodon, MAOI kullanılmamalı.

2. Nörolojik Hastalıklar:

- Epilepsi: MAOI, desipramin, imipramin tercih edilmelidir. Maprotilin, amoksapin, trimipramin, bupropiondan kaçınılmalıdır.
- Organik ruhsal bozukluklar: Trazodon, bupropion, fluoksetin, amoksapin, setralin.
- Kronik ağrı sendromu: Amitriptilin, doksepin.
- Migren baş ağrıları: Trazodon, doksepin, trimipramin, amitriptilin.
- Psikoz: Antidepresan + nöroleptik, amoksapin.
- Parkinsonizm: Amitriptilin, protriptilin, trimipramin, doksepin, bupropion, selegilin ? Amoksapinden kaçınılmalı.
- Tardif diskinezi: Trazodon, bupropion, fluoksetin, setralin. Amoksapinden kaçınılmalı.

3. Allerjik Hastalıklar : Doksepin, trimipramin, amitriptilin, maprotilin, nortriptilin, mianserin.**4. Mide Barsak Hastalıkları: Doksepin.****5. Ürogenital Hastalıklar:**

- Nörojenik Mesane : Trazodon, bupropion, fluoksetin, amoksapin, setralin.
- Organik impotans: Trazodon, bupropion, amoksapin, maprotilin, desipramin.

6. Göz Hastalıkları: (Dar açılı glaukom): Trazodon, bupropion, fluoksetin, amoksapin, setralin.**KAYNAKLAR**

- Aşkın R. Depresyonda farmakolojik tedavi. Depresyon, editör : Bekaroğlu, M. İnkılap Matbaası, Trabzon, 1995, s.57-79.
- Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry. Eight edition. Williams & Wilkins Co., Baltimore-Maryland, 1998.
- Yüksel, N: Psikofarmakoloji; bilimsel tıp Kitabevi, Ankara, 1998.
- Klein DF (eds), Textbook of Psychopharmacology, American Psychiatric Press, Washington, 1995 .
- Janicak P.G.; Davis JM, Preskorn SH, Ayd, FJ: Principles and Practice Psychopharmacotherapy, Williams&Wilkins, Baltimore. 1993.
- Tuğlular, I:Psikiyatride İlaç Kullanımı, E.Ü. Basımevi, Bornova,1991.
- Karamustafaloğlu N, Karaman E ve Alpay N: Sitokrom P450 enzimleri ve psikotrop ilaçlar. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 1997;7:5-9.
- Leonard BE: Fundamentals of Psychopharmacology, second edition, John Wiley & Sons, Chichester, 1997.
- Soykan A. Yeni antidepresan ilaçlar ve sitokrom P450 enzim etkileşimleri. 3P,Psikiyatri, psikoloji, psikofarmakoloji dergisi, 1998; 6:214-219.
- Birsöz, S; Turgay, A: Psikiyatride İlaç Tedavisi. Mediko-mat, Ankara, 1994.
- Stahl, SM: Essential Psychopharmacology, Cambridge University Press, Cambridge, 1996.
- Scatzberg, AF; Nemeroff CB:Textbook of Psychopharmacology, Am. Psychiatric Press, Inc. Washington DC,1995.
- Montgomery SA, Which antidepressant for which depression. In: Antidepressant Therapy at the Dawn of the Third Millennium, Briley M, Montgomery SA (eds), London, 1998, pp 333-348
- Richelson E, Antidepressants, pharmacology and clinical use. In: Treatments of Psychiatric Disorders, A Task Force Report of the American Psychiatric Association Vol.3, Klerman GL (eds), American Psychiatric Association, Washington, 1989 pp 1773-1786.
- Rosenbaum JF, Gelenberg AJ, Drug treatment of resistant depression. In: Treatments of Psychiatric Disorders, A Task Force Report of the American Psychiatric Association Vol.3, Klerman GL (eds), American Psychiatric Association, Washington, 1989 pp 1787-1802.
- Finder RM, Wieringa JH. Third-generation antidepressants. Med Res Rev 1993;13:259-325.
- Doogan PP and Gunn KP in: Antidepressants 30 years

- on.Eds:Leonard B and Spencer P: Neuroscience Publishers London,PP:372-382,1990.
18. Preskorn SH.: Clinical Pharmacology of SSRI's. First Edition. Professional communications Ync., Kansas, 1996.
 19. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollack BV. Newer antidepressants and the cytochrom P450 system. *Am J Psychiatry* 1996;153:311-320.
 20. Tuğlular, I: "Atipik Antipsikotik" kavramı ve şizofreninin ilaçla tedavisinde yeni ufuklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1999;9: 1-14.
 21. Battal S., Çetin,M.: Depresyonun ilaçla tedavisinde temel ilkeler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1998;8: 202-215.
 22. ÇetinM ve Evren C: Atipik antipsikotikler. *Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-IV Sempozyum Kitabı*. Editörler: Çetin,M.; Ağarğün MY; Ebrinç S, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 1998, s:92-135.
 23. Oesterheld JR, Shader RI Cytochromes: a primer for child and adolescent psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(4):447-50.
 24. Venkatarishnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro: dominance of CYP 2C19 and 3A4. *Clin Pharmacol* 1998;38(2):112-21.
 25. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998;38(2):106-11.
 26. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Karsov D, Shader RI Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors in vitro: studies of phenytoin p-hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44(5):495-8.
 27. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Cotreau MM, Harmatz JS, Shader RI Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol* 1997;37(8):693-703.
 28. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Schmider J, Wright CE, Harmatz JS, Shader RI Human cytochromes mediating N-demethylation of fluoxetine in vitro. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132(4):402-7.
 29. Shader RI, Greenblatt DJ Fruit juices and pharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):245-6.
 30. Scavone JM, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Luna BG, Harmatz JS, Shader RI Influence of oral contraceptive use and cigarette smoking, alone and together, on antipyrine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 1997;37(5):437-41.
 31. Schmider J, Greenblatt DJ, Fogelman SM, von Moltke LL, Shader RI Metabolism of dextromethorphan in vitro: involvement of cytochromes P450 2D6 and 3A3/4, with a possible role of 2E1. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18(3): 227-40.
 32. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Karsov D, Vena R, Friedman HL, Shader RI Biotransformation of mestranol to ethinyl estradiol in vitro: the role of cytochrome P-450 2C9 and metabolic inhibitors. *J Clin Pharmacol* 1997;37(3):193-200.
 33. von Moltke LL, Duan SX, Greenblatt DJ, Fogelman SM, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI Venlafaxine and metabolites are very weak inhibitors of human cytochrome P450-3A isoforms. *Biol Psychiatry* 1997 Feb 1;41(3):377-80
 34. Shader RI, Fogelman SM, Greenblatt DJ Newer antidepressants: hypotheses and evidence. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(1):1-3.
 35. Ciraulo DA, Barnhill JG, Ciraulo AM, Sarid-Segal O, Knapp C, Greenblatt DJ, Shader RI Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic men: subjective responses, abuse liability, and electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol* 1997;37(1):64-73.
 36. Shader RI. Phenacetin O-deethylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by chemical probes, SSRI antidepressants, nefazodone and venlafaxine. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128(4):398-407.
 37. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI Drug interactions with newer antidepressants: role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 15:19-27.
 38. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI Inhibition of human cytochrome P450-3A isoforms by fluoxetine and norfluoxetine: in vitro and in vivo studies *J Clin Pharmacol* 1996;36(9):792-8.
 39. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, Duan SX, Wright CE, Harmatz JS, Shader RI Midazolam hydroxylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by fluoxetine, norfluoxetine, and by azole antifungal agents. *J Clin Pharmacol* 1996;36(9):783-91.
 40. Shader RI, von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Greenblatt DJ The clinician and drug interactions—an update. *Clin Psychopharmacol* 1996;16(3):197-201.
 41. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI Inhibition of cytochrome P450 by nefazodone in vitro: studies of dextromethorphan O- and N-demethylation. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(4):339-43.
 42. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Harmatz JS, Wright CE, Shader RI Inhibition of terfenadine metabolism in vitro by azole antifungal agents and by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: relation to pharmacokinetic interactions in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):104-12.
 43. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Duan SX, Karsov D, Shader RI Characterization of six in vitro reactions mediated by human cytochrome P450: application to the testing of cytochrome P450-directed antibodies. *Pharmacology* 1996;52(2):125-34.
 44. Schmider J, Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI N-demethylation of amitriptyline in vitro: role of cytochrome P-450 3A (CYP3A) isoforms and effect of metabolic inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275(2): 592-7.
 45. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms. Implications for drug interactions in psychopharmacology. *Clin Pharmacokinet* 1995;29 Suppl 1:33-43; discussion 43-4.
 46. Shader RI, Greenblatt DJ Protease inhibitors and drug interactions—an alert. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16(5): 343-4.