

PEDİYATRİK PSİKOFARMAKOLOJİDE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Tümer Türkbay*, Hakan Erman**, Teoman Söhmen***

ÖZET

Amaç: Bu yazıda pediatrik psikofarmakolojideki ilaç etkileşimlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu konuda yazın taranırken, çocuk ve ergen psikiyatristleri ile pediatrik taraftan sık yazılan ilaçlar gözönünde bulundurulmuştur. **Sonuç:** Bir çok psikotrop ilacın diğer ilaçlarla olan etkileşimleri sitokrom enzim sistemi üzerinden olmaktadır. **Tartışma:** Psikotrop ilaçlarla sitokrom enzim sistemi arasındaki ilişkilerin bilinmesi, hekimlerin klinik olarak önemli ilaç etkileşimlerini yordayabilmelerine yardımcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: İlaç etkileşimleri, sitokrom enzimleri, pediatrik psikofarmakoloji.

SUMMARY: DRUG INTERACTIONS IN PEDIATRIC PSYCHOPHARMACOLOGY

Objective: The aim of this paper is to review the drug interactions in pediatric psychopharmacology. **Method:** As the relevant documents were searched from literatures, the common medications prescribed by child and adolescent psychiatrists and pediatricians has been focused on their important interactions. **Results:** Most of psychotropic drugs interact with other drugs because of depending on cytochrome enzymes. **Discussion:** Understanding the relationships between psychotropic drugs and cytochrome enzymes is to allow the clinician to predict the possibility of clinically important drug interactions. **Key words:** Drug interactions, cytochrome enzymes, pediatric psychopharmacology.

GİRİŞ

Çocuk ve ergen psikiyatrisi ile pediatri alanında çalışan hekimler ek tanı nedeniyle birden fazla ilaç kullanımı gereken hastalarda bazı güçlükler ve kaygılar nedeniyle izlenen ve uzun süre antiepileptik ilaç kullanan bir çocuğa, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu veya depresif bozukluk ek tanısı konulması durumunda tedaviye psikotrop ilaç eklenmesi gerekebilir. Bunun tersi olarak çocuk ve ergenlerdeki bir psikiyatrik bozukluk nedeniyle ilaç kullanan hastaların enfeksiyon nedeniyle, bir antibiyotik veya antihistaminik ilaç alması gerektiğinde pediatrik ilaç etkileşimleri yönünden kaygı yaşayabilir. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde sık kullanılan ilaçların birbirleriyle ve diğer pediatrik ilaçlarla etkileşimleri hakkında bilinenler henüz azdır. Birden fazla ilaç kullanan hastalarda ilaçların etkileşimi olasılığı nedeniyle yeni veya beklenmeyen etkilerin ortaya çıkması olasıdır. Bu nedenle ilaç et-

kileşimlerinin iyi bilinmesi ve hastanın ayrıntılı ilaç kullanım öyküsünün alınması önemlidir.

İlaçların birbirleriyle etkileşimi alım, emilim, metabolizma ve atılım aşamalarında olmaktadır. Psikotrop ilaçların etkileşimleri sıklıkla metabolizma aşamasında olmaktadır. İnsanda ilaç metabolizması karaciğerde daha fazla olmak üzere bağırsaklarda, akciğerlerde ve beyinde olmaktadır. Karaciğerde ilaç metabolizması tipik olarak iki fazda oluşur: Faz-I (oksidasyon) ve Faz-II (glukuronidasyon) metabolizması. İlaçların büyük bir kısmı karaciğerde Cytochrome P-450 (CYP-450) karma işlevli oksidaz sistemi olan Faz-I işlevi ile metabolize edilir. Sitokrom (CY) enzimleri 450 nm frekansındaki ışığı absorbe etme özellikleri nedeniyle P-450 ekini almaktadır (Meyer ve Rodvold 1996).

CYP-450 enzimleri yaklaşık 50 yıl önce tanımlanmasına karşın, son yıllarda hastaların ilaç tedavisine yanıtlarını belirlemede ve ilaç etkileşimleri konusunda çok önemli rollerinin olduğu anlaşıl-
maya başlanmıştır. Bu nedenle CYP-450 enzim sistemi tarafından metabolize edilen bir ilacın özgün yolunun tanımlanması, klinisyenin olası

* Uzm. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

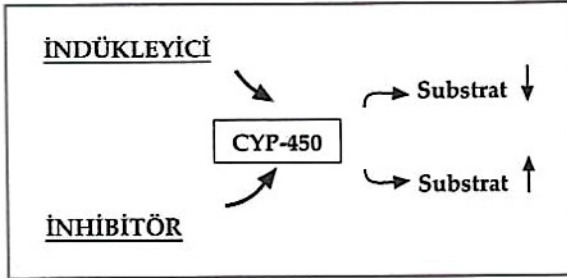
** Uzm. Dr., İMGE Ruh Sağlığı ve Danışma Merkezi, Ankara.

*** Prof. Dr., GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ilaç etkileşimlerini tahmin etmesini sağlar. CYP-450 enzimlerinin büyük miktarı karaciğerde bulunur. CYP-450 enzim sistemi 13 birincil enzimden oluşan bir süpergen ailesine sahiptir. Bir çok özgül gen bu izoenzimlerden sorumlu olmasına karşın, günümüzde insan ilaç metabolizmasından sorumlu 3 birincil CYP-450 gen ailesi tanımlanmıştır: Bunlar CYP 1, CYP 2 ve CYP 3'dür. Özgün altaileler veya izoenzimler olarak insanda psikotrop ilaçların metabolizması için en sık sorumlu tutulanlar: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19 ve CYP 3A4'dür (Cholerton ve ark 1992).

CYP-450 enzim sistemi ile etkileşen ilaçlar ya bu enzimleri inhibe ederler ya da indüklerler. Bazı ilaçlar ise CYP-450 enzimleri aktivitesi üzerine etkisizdir. Bir CYP-450 enzimi inhibe edilirse, o CYP-450 enziminin substratları daha yavaş hızla metabolize edilir ve dolaşımda substratın kan düzeyi artar. Tersi olarak enzim indüklenirse, o CYP-450 enziminin substratları daha hızlı metabolize edilir ve dolaşımda substratın kan seviyesi azalır (Şekil 1). İnhibisyon hemen oluşmasına karşın, indüksiyonun başlaması için 3-10 gün kadar bir zaman gerekmekte veya başlamış indüksiyonun durması 5-12 gün kadar bir zaman almaktadır (Meyer ve Rodvold 1996).

Şekil 1: İlaçların CYP-450 izoenzimleri etkileme tarzları



Çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından sık kullanılan psikotrop ilaçlarla etkileşime giren pediyatrik ilaçlar son yazın verilerine göre aşağıda verilmiştir.

STİMLANLAR

Stimulanlar çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda sıklıkla önerilmektedir. Stimulanlar çok

nadir olarak diğer ilaçlarla etkileşim göstermektedir. Stimulanlar daha çok benzer düzeneklerle etki gösteren ilaçlarla etkileşir. Stimulanların birincil düzeneği önemli nörotransmitterler olan dopaminin, norepinefrinin ve olasılıkla serotoninin postsinaptik konsantrasyonunu artırmasıdır. Bu nörotransmitterlerin ayarlanmasına etki eden herhangi bir ilacın veya bileşiğin stimulanlarla etkileşime girme olasılığı vardır.

Stimulanlar ile monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü ilaçların kombinasyonundan kaçınılmalıdır. İkisinin birlikte verilmesi, norepinefrinin ve diğer endojen araçların daha fazla salınımına ve MAO tarafından yıkımının azalmasına yol açar. Dolayısıyla yüksek ateş, hipertansiyon, beyin kanaması, aritmi ve konvulziyon gibi ciddi sorunlar ortaya çıkabilir (Krisiko ve ark. 1969.)

Stimulanlar dopamin salınımını artırarak, nöroleptiklerin farmakodinamik etkilerini antogenez ederler. Bunun sonucu olarak nöroleptiklerin (klorpromazin, haloperidol vs.) klinik etkilerinde azalmaya yol açma güçleri vardır. Stimulanlar, nöroleptiklerin aşırı dozda alınması ve toksisite durumlarında ortaya çıkan belirtilerin tedavisinde sıklıkla kullanılır (Angrist ve ark. 1974). Eğer bu ilaçlar birleştirilecekse, yeni ilacın dozu düşük tutulmalı ve hasta tedavi etkinliği ve yan etkiler yönünden izlenmelidir. Hedef etki oluşuncaya dek doz yavaşça artırılmalı, artış sadece tek ilaç üzerinden yapılmalıdır.

Stimulanlar serotonin salınımını başlatırlar. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanımında farmakodinamik olarak serotonin reseptör etkinliğini artırır. Bu nedenle SSRI ile stimulanların yüksek dozlarda kullanılması serotonin sendromu (aşırı ateş, mental durumda değişiklikler, hipertansiyon ve kalp atım sayısında artış) yapabilir. Metilfenidatın farmakodinamik olarak serotonin reseptör etkinliğinde artış yapması ve fluoksetinin metilfenidat serum düzeyini artırması nedeniyle, birlikte kullanılması durumunda, hastalarda ajitasyon yapma olasılığı artar. Bu nedenle doz titrasyonunun dikkatli yapılması gerekir (Barrett ve ark. 1996, Glue ve Blue 1996).

Stimulanlar trisiklik antidepressanların serum yoğunluklarında olası artış yaparlar. Ayrıca stimulanlar serotonin salınımını artırmaları ve tri-

Tablo 1: Çocuk psikiyatrisinde sık kullanılan SSRI'ların CYP-450 enzim sistemi üzerine inhibisyon dereceleri.

CYP-450 izoenzimi	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin
CYP 1A2	+	+++	+	+
CYP 2C9/10	++	++	+	+
CYP 2D6	+++	+	+++	+
CYP 3A 3/4	+	++	+	++

(Preskom 1996'dan)

+: Hafif ++: Orta +++: Güçlü

siklik antidepresanların nöronal gerilimini korumaları nedeniyle, yüksek dozlarda, serotonin sendromuna yol açabilirler (Siomopoulos 1975). Bu ilaçların birlikte kullanımında yavaş ve dikkatli doz titrasyonu yapılmalıdır. Stimulanlar imipraminin metabolizmasını inhibe edebilir. Metilfenidat, imipraminin kan düzeyini artırmaktadır. Her ne kadar bazı durumlarda metilfenidat ve imipramin güvenle kullanılabilse de bu birleştirme konfüzyon, duygulanımda oynaklık ve ciddi ajitasyonlara yol açabilmektedir (Grob ve Coyle 1986). Metilfenidat ile desipraminin birleştirilmesinde yan etkiler azdır. Hatta metilfenidat ve desipraminin bilişsel sorunlarının iyileşmesinde ayrı ayrı ve sinerjik etki gösterdiği bildirilmektedir (Kaplan ve Sadock 1998b).

Bazı yazınlarda stimulanlarla antikonvulzanların birleştirilmesi durumunda önemli yan etkilerin görülmediği bildirilmektedir. Bundan dolayı stimulanların antikonvulzanlarla birlikte çocuklarda güvenle kullanılabilceği belirtilmektedir (Ten Eick ve ark. 1998, Ghofrani 1988). Ancak, Behar ve arkadaşlarının (1998) karbamazepinin ileri derecede metilfenidat düzeyini düşürdüğüne ait bir olgu sunumu vardır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ile stimulan ilaçların birlikte kullanımında, ilaçların eklenen etkileriyle baş dönmesi, çarpıntı, halsizlik ve ajitasyon olabilir (Ten Eick ve ark. 1998).

Metilfenidat ile birlikte klonidin kullanımında çok dikkatli olunması gereklidir. Birlikte kullanılan çocuklarda 4 ölüm olgusu bildirilmiştir. Ancak ilaçlarla ölümlerin ilişkisi açıklanamamıştır (Kaplan ve Sadock 1998a).

SEÇİCİ SEROTONİN GERİALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

Bu ilaçlar serotoninin nöronal geri alımını inhibe ederler. SSRI'lar ile olan ilaç etkileşimlerinin büyük bir kısmı CYP-450 enzim sistemi üzerinden olur. CYP-450 üzerine inhibitör etkisi olan ve çocuk ve ergen psikiyatrisinde günümüzde sık kullanılan SSRI'lar Tablo 1'de verilmiştir. SSRI'lar içinde ilaçlarla en yüksek etkileşim olasılığı olan fluoksetin ve fluvoksamindir. Fluoksetin CYP 2D6'yı, metaboliti norfluoksetin CYP 3A4'ü inhibe eder. Paroksetin ve sertralin CYP enzimleri üzerinde inhibötör etkiyene (çoğunlukla 2D6'ya) sahip olmalarına karşın, çoğunlukla bunların metabolitleri bu enzimlerin etkinliklerini azaltacak klinik duruma neden olmaz ve herhangi bir ilaç etkileşiminden sorumlu değildirler (Preskorn ve Baker 1997).

SSRI kullanan hastalarda ikinci kuşak antihistaminiklerden (astemizol, terfenadin), sisapriden ve MAOI etkinliği olan ilaçlardan ciddi toksisite olasılığı nedeniyle kaçınılmalıdır (Von Moltke ve ark. 1995, Swims 1993, Bedford ve Rowbotham 1996, Feighner ve ark. 1990). Özellikle fluoksetin ve fluvoksamin ile bu antihistaminikler ya da sisaprid verildiğinde yaşamı tehdit edici ciddi aritmiler olabilir. CYP 3A4'ü inhibe eden bir ilaç astemizol, terfenadin ve sisparidin birikimine yol açarak kardiyak toksisiteye neden olur. Eğer bu kuşak antihistaminikler veya sisparid alan bir hastaya bir SSRI verilmesi düşünülüyorsa, paroksetin ya da sertalin seçilmeli ve hasta yakından izlenmelidir.

Benzer şekilde karbamazepinin metabolizması da CYP 3A4 ile olmaktadır. Karbamazepinin flu-

oksetin veya fluvoksamin ile birlikte verilmesi ile benzer etkileşimi beklenir (Grimsley ve ark. 1991, Spina ve ark 1993); serum karbamazepin düzeyi artar. SSRI alan bir hastaya karbamazepin alışımlı dozdan daha düşük dozda başlanmalı ve serum karbamazepin düzeyi düzenli olarak izlenmelidir. Ters olarak, karbamazepin alan bir hastaya bir SSRI başlanması düşünülüyorsa, tercihen paroksetin ya da sertraline seçilmelidir (Ten Eick ve ark. 1998).

Flouksetin ve fluvoksamin ile fenitoinin birlikte verilmesi, fenitoinin klerensini azaltır; dolayısıyla fenitoin toksisitesi artabilir. Fenitoin toksisitesinde somnolans, ataksi ve niştagmus gözlenir. Buradaki olası mekanizma bilinmemektedir. Dikkatli titrasyon yapılmalı ve serum düzeyi izlenmelidir (Woods ve ark 1994).

Fluvoksamin teofilin ile birlikte verilmemelidir. Fluvoksaminin CYP 1A2 üzerine potent inhibitör etkisi vardır ve bu izoenzim teofilin metabolizmasından sorumludur. Teofilin ile fluvoksaminin birleştirilmesi durumunda teofilin birikir ve artmış olan teofiline bağlı olarak kardiyak toksisiteye ve konvulziyonlara yatkınlık olabilir (Brosen ve ark. 1993).

Siproheptadin, serotonin antagonistidir ve SSRI'ların teröpotik etkilerini antagonize ettiğinden bu ilaçlar birleştirilmesinden kaçınılmalıdır (Feder, 1991).

Fluvoksaminin ve fluoksetinin CYP 3A3/4 üzerine olan inhibitör etkileri nedeniyle, bu ilaçlar alprazolam ve diazepam ile birlikte verilirse, bu benzodiazepinlerin serum düzeyleri hafif veya orta derecede artar. Bu nedenle dikkatli titrasyon yapılmalıdır. (Lemberger ve ark. 1988, Fleishaker ve Hulst 1994).

TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Trisiklik antidepresanlar (TSA) norepinefrin, serotonin ve az olarak dopamin geri alımını inhibe ederler. TSA'ların birçok ilaç ile etkileşimi CYP-450 izoenzim sistemi üzerinden olur. TSA'lar birden fazla CYP izoenzimlerini etkiler. Örneğin, imipramin CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2D6 ve CYP 3A4'ü inhibe eder (Brosen 1995). Fakat SSRI'lardan farklı olarak TSA'lar alışımlı teröpotik dozlarda bu enzimler üzerine aktivasyon

ya da inhibisyon yapmazlar. TSA ile birlikte verilen ilaçlar, TSA'yı artırır ya da azaltırlar.

TSA'nın SSRI ile birlikte verilmesi durumunda genellikle TSA'nın serum düzeyleri artar. Özellikle fluoksetin ve paroksetin güçlü bir CYP2D6 inhibisyonu ile serum DSA düzeyinde artış yaparak, olası bir TSA toksisitesine yol açabilir. Bu durum sertralinde daha az olasılıktadır (Aranow ve ark. 1989, preskorn ve Baker 1997). Fluvoksamin CYP 1A1/2 ve CYP 2C19 için güçlü bir inhibitördür. Fluvoksamin ile klomipramin birlikte verilirse serum klomipramin düzeyi artar. Uygulamada, klomipramin ile fluvoksamin birlikte verilmişse, klomipramin dozu 1/3'e azaltılmalıdır; fluoksetin, klomipramin düzeyinde artış yapar (Vandel ve ark. 1995).

TSA ile karbamazepin ya da fenobarbital birlikte verildiğinde TSA metabolizması artar ve serum TSA yoğunluğu düşer; bu TSA'nın etkinliğini azaltır (Silverman ve Braithwaite 1972, Spina ve ark. 1996). Tersine valproik asit CYP metabolizmasını inhibe ederek serum TSA yoğunluğunu artırabilir (Wong ve ark. 1996). Bunun yanında TSA'nın epilepsi eşliğini düşürdüklerini akıldan çıkarılmamalıdır (özellikle klomipramin).

Klonidin, antikolinergik (örn., antihistaminik) ve sempatomimetik (örn., dekonjestif) özelliğe sahip ilaçlar TSA ile non-metabolik-dayanımlı bir etkileşim yapar. TSA ilaçlarla verilmesi klonidinin etkilerini antogonize edebilir (Gutkind ve Everno 1987). TSA antihistaminiklerle birlikte verildiğinde antikolinergik etkiler artar. Ayrıca antikolinergik özelliklere sahip ilaçlarla (atropin, fenotiyazinler) verilmesi durumunda dikkatli doz ayarının yapılması ve izlenmesi gerekir (Meyer ve ark. 1996).

Ayrıca 250 ml üzüm suyu içildiğinde CYP 3A3/4, daha az oranda da CYP 1A1/2 inhibe olarak klomipramin düzeyi 2-3 kat artar (Ten Eick ve ark. 1998).

BENZODİAZEPİNLER

Benzodiazepinler (BZ), GABA reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. Alprazolam, midazolam ve olasılıkla diazepam birincil olarak CYP 3A4 tarafından metabolize edilir. Bu enzimi etkileyen ilaçlar BZ'in etkilerini belirler. BZ etkile-

şimleri genellikle kliniğe hafif olarak yansımaktadır.

Özellikle azol türevi antifungal ilaçlar (flukonazol, itrakonazol, ketakonazol gibi) CYP 3A4 inhibisyonu yaparak BZ serum düzeylerini ileri derecede yükseltirler. Bunun sonucu olarak aşırı ya da uzamış sedasyon oluşur (Varhe ve ark. 1994).

Beta blokerler serum BZ düzeyini hafif derecede (Sonne ve ark. 1990), fluoksetin ve fluvoksamin orta derecede (Lemberger ve ark. 1988, Fleishaker ve Hulst 1994), makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritrosin, trolendomis) (Yasui ve ark. 1996, Yeates ve ark. 1996) ileri derecede artırır. Ayrıca siprofloksazin de serum BZ düzeyini artıran diğer bir antibiyotiktir (Kamali ve ark. 1993). Ters olarak karbamazepin CYP 3A4 enzimini indükleyerek BZ serum düzeyini düşürür. Karbamazepin kullananlarda alternatif BZ olarak lorazepam kullanılabilir (Backman ve ark. 1996).

NÖROLEPTİKLER

CYP 2D6 enzimini inhibe eden SSRI'lar (fluoksetin, paroksetin) serum haloperidol düzeylerini artırır. Bu durum sertralinde daha az olasılıklardır (Avenoso ve ark. 1997). Birkaç CYP enzimi klozapinin metabolizmasından sorumludur (CYP 1A2, 3A3/4 ve olası CYP 2D6). Fluvoksaminin ve fluoksetinin klozapinin serum düzeyini orta derecede artırdığı bildirilmiştir; fakat bu artışa neden olan enzimin hangisi olduğu kesin değildir (Hiemke ve ark. 1994, Centorrino ve ark. 1996).

Yüksek antikolinergik etkileri olan nöroleptiklerle (klorpromazin, tiyridazin gibi) TSA birleştirilmesinde artacak olan antikolinergik yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır (Meyer ve ark. 1996).

Yüksek antikolinergik etkileri olan nöroleptiklerle (klorpromazin, tiyridazin gibi) TSA birleştirilmesinde artacak olan antikolinergik yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır (Meyer ve ark. 1996).

Karbamazepin CYP enzim indüksiyonu yaparak haloperidolün serum yoğunluğunu düşürür ve haloperidolün tedavi yanıtı azalır (Arana ve ark.

1986). Aynı şekilde karbamazepin de klozapin kan düzeyini düşürmektedir. Eğer klozapine bağlı epileptik bir nöbet olmuşsa valproik asit gibi bir antikonvulzan tercih edilmelidir (Wirshing ve ark. 1997).

Risperidonla ilaç etkileşimleri ile ilişkili çok az yazın olmasına karşın, risperidonun en az iki tip ilaçla etkileşimi önemlidir: Birincisi CYP 2D6 inhibitörü olan paroksetin ve fluoksetin gibi ilaçlar risperidonun kan düzeyini artırır. İkincisi karbamazepin gibi CYP 2D6 indükleyicisi, bu ilacın metabolizmasını artırır. Risperidon %0.3 hastada epileptik nöbetlere neden olmaktadır. Bu oran klozapine ve düşük potensli fenotiazinlere oranla anlamlı derecede azdır (Davis ve Janicak 1996).

LİTYUM

Lityum renal atılımı etkileyen ilaçlar ile etkileşir. Lityumla birlikte nöroleptik kullanımı birçok hastada herhangi bir sorun çıkarmamasına karşın, bazı hastalarda lityumun nörotoksitesisi riski artabilir (bulantı, kusma, sedasyon, tremor) (Goldman 1996).

Lityum ile bir SSRI'nın birleştirilmesi çoğu hastada sorun yaratmamaktadır. Ancak bu durum serotonin sendromunu tetikleyebilir. Bu nedenle böyle bir birleştirmede yan etkiler yönünden dikkatli bir izleme yapılmalıdır (Noveske ve ark. 1989, Ohman ve Spigset 1993).

Lityum alan hastaların tedavisine nonstroid anti-inflamatuar ilaçlar (ibfren, indometazin vs) ve tiazid diüretikler (klortiazid, indapamid) eklendiğinde mutlaka lityum toksitesisi yönünden izlenmeleri gerekir (Khan 1991, Crabtree ve ark. 1991).

DİĞER İLAÇLAR

Karbamazepin bir çok ilaçla etkileşim gösterir. en önemli etkilerini P450 enzim sistemi üzerinden yapar. Özellikle CYP 3A4 izoenzimini stimüle eder. Pediyatristler için klinik olarak önemle bilinmesi gereken karbamazepin ile makrolid antibiyotiklerin (eritromisin, klaritromisin) etkileşimidir. Bu etkileşim ciddi kardiyotoksitesiteye yol açabilir (Borowitz 1996).

Geriye dönüşümlü olmayan MAOI ile birlikte SSRI ve TSA'nın serotonin sendromu yapma riski vardır. Bu nedenle bir SSRI'a başlamadan en az iki hafta, bir TSA'a başlamadan da en az bir hafta önceden geriye dönüşümlü olmayan MAOI'nün kesilmesi gerekir. Eğer SSRI kullanımı sonrasında bir MAOI'nün başlanması düşünülüyorsa 5 haftalık bir aranın verilmesi önerilmektedir (White ve Simpson 1981, Feighner ve ark. 1990).

Bölümümüzde DEHB tanısı konan çocuk ve ergenlerde genellikle metilfenidat ve imipramin tercih edilmektedir. Metilfenidatın diğer ilaçlarla birlikte kullanımında çoğuyla etkileşiminin olmadığı dikkat çekmektedir. Bu nedenle tıbbi hastalığına ek tanı olarak DEHB tanısı konan çocuk ve ergenlerde metilfenidat kullanılmaktadır. Antikonvulzan ilaç kullanan epileptik çocuk ve ergenlerde dikkat eksikliği, aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtilerinin tedavisinde sıklıkla metilfenidatı tercih ediyoruz. Valproik asit kullananlarda metilfenidatın birlikte veriliminde iyi sonuçlar alınmakta ve herhangi bir etkileşime rastlanılmamaktadır. Ancak karbamazepin kullananlarda metilfenidatın belirtilerinin tedavisinde etkili olmadığı dikkatimizi çekmektedir. Bunun karbamazepinin metilfenidatın kan düzeyini aşırı düşürmesiyle ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Yazında bununla ilgili yalnızca bir olgu sunumu vardır (Behar ve ark. 1998). İki olgumuzda karbamazepin kan düzeyinin izlenerek metilfenidat dozu yükseltildiğinde belirtilerinin tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (Türkbay 1999).

Epilepsi ve depresyonun eşlik ettiği olgularda genellikle SSRI'ları tercih etmekteyiz. Çocuk ve ergen psikiyatrisinde kullanımı onaylanmış SSRI'lar içinde antikonvulzanlarla etkileşimi olasılığı az olduğu bildirilen (Ten Eick ve ark. 1998) sertralini ve paroksetini birlikte kullanılmaktadır.

Birlikte kullanılması gereken ilaçların birbirleri ile etkileşimlerini bellekte saklamak güçtür. Bu nedenle hekim tarafından bilinen güvenli birleştirme tercih edilmelidir. Yeni bir birleştirme denenecek ise mutlaka CYP-450 enzim sistemindeki etkileşim değerlendirilmeli ve yazın gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Angrist B, Lee HK, Gershon S (1974) The antagonism of amphetamine induced symptomatology by a neuroleptic. *Am J Psychiatry* 131:817-819.
- Arana GW, Goff DC, Friedman H ve ark. (1986) Does carbamazepine induced reduction of plasma haloperidol levels worsen psychotic symptoms? *Am J Psychiatry* 143:650-651.
- Aranow RB, Hudson JI, Pope HG ve ark. (1989) Elevated antidepressant plasma levels after addition of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 146:911-913.
- Avenoso A, Spina E, Campo G (1997) Interaction between fluoxetine and haloperidol: pharmacokinetic and clinical implications. *Pharmacol Res* 35:335-339.
- Backman JT, Olkkola KT, Ojola M ve ark. (1996) Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 37:253-257.
- Barrett J, Meehan O, Fahy T (1996) SSRI and sympathomimetic interaction. *Br J Psychiatry* 168:253.
- Bedford Ta, Rowbotham DJ (1996) Cisapride: drug interactions of clinical significance. *Drug Safety* 15:167-175.
- Behar D, Schaller J, Sprent S (1998) Extreme reduction of methylphenidate levels by carbamazepine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37 (11):1128-1129.
- Bortowitz SM (1996) Carbamazepine: a review of its use in children with epilepsy. *Pediatric Pharmacotherapy* 2 (11):45-52.
- Brosen K, Skejelbo E, Rasmussen BB ve ark. (1993) Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P450 1A2. *Biochem Pharmacol* 45:1211-1214.
- Brosen K (1995) Drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* 29:20-45.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR ve ark. (1996) Serum levels of clozapine and nortriptyline in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 153:820-822.
- Cholerton S, Daly AK, Idle JR (1992) The role of individual cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends Pharmacol Sci* 13:434-439.
- Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD (1991) Comparison of the effect of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *Am J Psychiatry* 148:1060-1063.
- Davis JM, Janicak PG (1996) Risperidone: a new, novel (and better?) antipsychotic. *Psychiatric Annals* 26 (2): 78-87.
- Feder R (1991) Reversal of antidepressant activity of flu-

- oxetine by cyproheptadine in three patients. *J Clin Psychiatry* 52:163-164.
- Feighner JP, Boyer WF, Tyler DL ve ark. (1990) Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *J Clin Psychiatry* 51:222-225.
- Fleishaker JC, Hulst LK (1994) A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 46:35-39.
- Ghofrani M (1988) Possible phenytoin-methylphenidate interaction. *Dev Med Child Neurol* 30:267-268.
- Glue P, Blue P (1996) SSRI and sympathomimetic interaction. *Br J Psychiatry* 168-653.
- Goldman SA (1996) Lithium and neuroleptics in combination: is there enhancement of neurotoxicity leading to permanent sequelae? *J Clin Pharmacol* 36:951-962.
- Grimsley SR, Jann MW, Carter JG ve ark. (1991) Increased carbamazepine plasma concentrations after fluoxetine coadministration. *Clin Pharmacol Ther* 50:10-15.
- Grob CS, Coyle JT (1986) Suspected adverse methylphenidate-imipramine interactions in children. *Dev Behavior Pediatr* 7:265-266.
- Gutkind JS, Everno MA (1987) Differential pharmacological interaction of clonidine and guanabenz with antidepressive drugs. *Clin Exp Hypertens* 9:1531-1547.
- Hiemke C, Weigmann H, Hartter S ve ark. (1994) Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 14:279-281.
- Kamali F, Thomas SHL, Edwards C (1993) The influence of steady-state ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of diazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 44:365-367.
- Kaplan IH, Sadock BI (1998a) Biological therapies. *Synopsis of Psychiatry içinde, IH Kaplan ve BI Sadock (eds.), Eight Edition, Williams&Wilkins Co., Baltimore s:932-1127.*
- Kaplan IH, Sadock BI (1998b) Attention-deficit disorders. *Synopsis of Psychiatry içinde, IH Kaplan ve BI Sadock (eds.), Eight Edition, Williams&Wilkins Co., Baltimore, s:1193-1200.*
- Khan IH (1991) Lithium and non-streoidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J* 32:1537-1538.
- Krisko I, Lewis E, Johnson JE (1969) Severe hyperpyrexia due to tranyl cypromine-amphetamine toxicity. *Ann Intern Med* 70:559-564.
- Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC ve ark. (1988) The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 43:412-419.
- Meyer MC, Baldessarini RJ, Goff DJ ve ark. (1996) Clinically significant interactions of psychotropic agents with antipsychotic drugs. *Drug Safety* 15:333-346.
- Meyer MJ, Rodvold KA (1996) Drug biotransformation by the cytochrome P-450 enzyme system. *Infect Med* 13(6):452-464.
- Noveske FG, Nahn KR, Flynn RJ (1989) Possible toxicity of combined fluoxetine and lithium. *Am J Psychiatry* 146:1515-1516.
- Ohman R, Spigset O (1993) Serotonin syndrome induced by fluvoxamine-lithium interaction. *Pharmacopsychiatry* 26:263-264.
- Preskorn SH (1996) How does this knowledge relate to the clinical use of SSRIs. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors içinde, SH Preskorn (ed) Professional Communications Inc., Caddo, OK, s:175-196.*
- Preskorn SH, Baker B (1997) Fatality associated with combined fluoxetine amitriptyline therapy. *JAMA* 277:1682.
- Preskorn SH (1997) Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 32 (suppl 1):1-21.
- Silverman G, Braithwaite R (1972) Interaction of benzodiazepines with tricyclic antidepressants. *Br Med J* 4:111.
- Stomopoulos V (1975) Cocaine, amphetamine, and tricyclic antidepressants and synaptic transmission. *Lancet* 1:988-989.
- Sonne J, Dossing M, Loft S ve ark. (1990) Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam during concomitant administration of propranolol and labetalol. *Br J Clin Pharmacol* 29:33-37.
- Spina E, Avenoso A, Pollocino AM ve ark. (1993) Carbamazepine coadministration with fluoxetine or fluvoxamine. *Ther Drug Monit* 15:247-250.
- Spina E, Pisano F, Perucca E (1996) Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine: an update. *Clin Pharmacokinet* 31:198-214.
- Swims MP (1993) Potential terfenadine-fluoxetine interaction. *Ann Pharmacokinet* 31:198-214.
- Swims MP (1993) Potential terfenadine-fluoxetine interaction. *Ann Pharmacother* 27:1404-1405.
- Ten Eick AP, Nakamura H, Reed MD (1998) Drug-drug interactions in pediatric psychopharmacology. *Pediatric Clin North America* 1233-1264.
- Türkbay T (1999) *Pediyatrik psikofarmakolojide ilaç etkileşimleri. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Haftalık Semi-*

nerleri, GATA, Ankara.

Vandel S, Bertschy G, Baumann P ve ark. (1995) Fluvoxamine and fluoxetine: Interaction studies with amitriptyline, clomipramine, and neuroleptics in phenotyped patient. *Pharmacol Res* 31:347-353.

Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ (1994) Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole and itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 56:601-607.

Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Schmider J ve ark. (1995) Metabolism of drugs by cytochrome P450 3A isoforms: implications for drug interactions in psychopharmacology. *Clin Pharmacokinet* 29 (suppl 1):33-44.

White K, Simpson G (1981) Combined MAOI-trycyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *J Clin Psychopharmacol* 1:264-282.

Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR ve ark. (1997) Atypical Antipsychotics: A Practical Review. *Medscape Mental Health* 2(10):1-16.

Wong SL, Cavanaugh J, Shi H ve ark. (1996) Effects of divalproex sodium on amitriptyline and nortriptyline pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 60:48-53.

Woods DJ, Cautler DM, Pillans P ve ark. (1994) Interaction of phenytoin and fluoxetine. *N Z Med J* 107:19-23.

Yasui N, Otani K, Kaneo S ve ark. (1996) A kinetic and dynamic study of oral alprazolam with and without erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP 3A4 in alprazolam metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 59:514-519.

Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T (1996) Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 34:400-405.

II. ÇOCUK ve ERGEN
RUH SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
KONGRESİ

ÖN DUYURU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

SSK ANKARA ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM HASTANESİ VE
ASSOCIATION EUROPEENNE
DE PSCHOPATHOLOGIE
DE L'ENFANT
ET DE L'ADOLESCENT (AEPEA)

ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI DERNEĞİ
SAMİ ULUS ÇOCUK HASTANESİ'NİN KATKILARIYLA

LETONYA GOLF HOTEL
BELEK - ANTALYA
21-24 NİSAN 2001