

İlaç etkileşmeleri ve advers ilaç reaksiyonlarına yaklaşım

Drug interactions and approach to adverse drug reactions

Ülker Göksel S

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

İlerleyen yaşla ilaç kullanımının artması advers ilaç reaksiyonları görülme sıklığının da artmasına neden olmaktadır. Hastane başvurularında veya yatışlarda gözlenen advers ilaç reaksiyonlarının %80'i doza bağımlı tip A reaksiyonlarıdır ve ilacın farmakolojik özellikleri bilindiğinden öngörülebilir ve önlenelirdir. İlaçlar tek başına advers etki oluşturmasa da bazı ilaç kombinasyonları sinerjistik etkiyle toksik olabilir. Geriatrik acil başvurularda en sık rastlanan advers reaksiyonlar gastrointestinal bozukluklar, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları ve kardiyovasküler bozukluklardır. Advers reaksiyonlara en sık neden olan ilaçlar ise nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, oral antikoagülanlar (warfarin), düşük doz aspirin (asetilsalisilik asid), kortikosteroidler (deksametazon), digoksin, amiodaron, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler, analjezikler, antibiyotikler, hipoglisemik ajanlar, antineoplastik ilaçlardır. Bu tür advers reaksiyonlara karşı riski artıran temel faktörlerden birisi kırılgnlıktır, kırılgn yaşlılarda bir diğer risk faktörü olan çoklu ilaç kullanımı da yaygındır. Geriatrik acil başvurularda advers ilaç reaksiyonlarını tanımak ve önleyebilmek için hasta veya yakınlarıyla iyi bir iletişim kurulmalı ve ilaç kullanım öyküsü dikkatle alınmalıdır. Advers reaksiyonu tanımlayabilmek ve klinik tabloyla ilaç etkisi arasında nedensellik ilişkisini kurabilmek önemlidir. Bu nedenle hekimin, özellikle yaşlı hastalarda klinik semptomları titizlikle değerlendirip ayırıcı tanı yaparken ilaç yan etkisi olasılığını da düşünmesi ve bu duruma göre yaklaşım benimsemesi gerekir.

Anahtar Sözcükler: Advers ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşmeleri, yaşlılık.

Summary

The increase in drug consumption with increasing age results in the rate of adverse drug reactions (ADRs). Almost 80% of ADRs causing admission or occurring in hospital are dose-related type A reactions in nature, and thus predictable from the known pharmacology of the drug and therefore potentially avoidable. The toxicity of some drug combinations may sometimes be synergistic and be greater than the sum of the risks of toxicity of either agent used alone. Gastrointestinal disorders, platelet, bleeding and clotting disorders and cardiovascular disorders are the most frequent ADRs in geriatric emergency admissions. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, oral anticoagulants (warfarin), low-dose aspirin (acetylsalicylic acid), dexamethasone, digoxin, amiodarone, angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics, analgesics, antibiotics, hypoglycemic agents and antineoplastic agents are the drugs most frequently involved in ADRs. Frail elderly patients appear to be particularly at risk of ADRs and this group is also likely to be receiving several medicines. In order to recognize and to prevent ADRs at geriatric emergency admissions, good communication is crucial; physicians should develop an effective therapeutic partnership with the patient and caregivers and take the drug consumption history of the patient carefully. It is crucial to determine the adverse drug reaction by establishing a causality relationship between the clinical diagnosis and the drug effect. In conclusion, the physicians in charge of geriatric population should bear the potential ADRs in mind while evaluating the clinical symptoms of a particular patient meticulously, making differential diagnosis and considering the therapy.

Key Words: Adverse drug reactions, drug interactions, elderly.

Giriş

Yaşlılıkta birlikte seyreden hastalıkların kontrol altına alınmasında çoklu ilaç tedavisi temel yaklaşımlardan birisidir, ancak tamamen güvenli bir ilaç tedavisinden söz etmek mümkün değildir.

Hemen hemen her ilaç kullanılan doza ve ilacın özelliklerine göre bireysel olarak çeşitli advers ilaç reaksiyonlarına neden olma potansiyeline sahiptir. Çoklu ilaç kullanımının söz konusu olduğu yaşlılık gibi durumlarda ilaçlar arası etkileşmelerin de klinik sonucu advers ilaç reaksiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Advers ilaç reaksiyonları, yaşlılarda hastaneye başvurunun yaygın nedenlerinden birisidir ve hastanede yatış sırasında da gözlenmektedir (1,2).

Yazışma Adresi: Sibel ÜLKER GÖKSEL
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
35100, İzmir, Türkiye

“Advers ilaç reaksiyonu”nun T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından da kabul gören tanımı, “bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etki” şeklindedir (3). İntihar amaçlı veya kazayla meydana gelen zehirlenme tabloları bu kapsamın dışındadır. Tanımda kullanılan “zararlı” kelimesi, oldukça müphemdir ve zararın boyutunu net olarak tanımlayamamaktadır, örneğin hastalar ağız kuruluğu gibi tedavide amaçlanmamış bir etkiyi çoğunlukla önemsememekte, dile de getirmemektedir ve bu nedenle ilaç advers etkilerinin takibi de zorlaşmaktadır. Bu duruma açıklık getirmek için advers ilaç reaksiyonları, “ciddi olan” ve “ciddi olmayan” şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ciddi advers etki ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatmaya veya hastanede kalma süresinin uzamasına, kalıcı veya belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers etkiyi ifade etmektedir, bu kapsam dışında kalan tüm etkiler ciddi olmayan advers etki olarak değerlendirilir (3).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ayrıca advers ilaç reaksiyonlarını nedenine göre 6 ana kategoride değerlendirmektedir (Tablo-1) (4). Klinik kullanımda en yaygın gözlenen advers etkiler A tipi etkilerdir ve hastaneye başvurulara neden olan veya yatışlarda saptanan tüm advers reaksiyonların yaklaşık %80’ini oluştururlar (4). Özellikle 65 yaş üstü nüfusun hangi tür olursa olsun advers ilaç reaksiyonuyla hastaneye başvurusuna ilişkin Türkiye’de herhangi bir epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Ancak Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan çok merkezli bir çalışmada hastanenin herhangi bir birimine başvuran geriatric hastalarda başvuru nedenleri içinde advers ilaç reaksiyonlarının katkısı % 10,5 saptanmıştır (5). İtalya’da gerçekleştirilen ve geriatri birimine başvuran 1756 hastada yapılan bir çalışmada advers ilaç reaksiyonu saptama oranı yaklaşık %6 bulunmuştur (6). Hindistan’da gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada hastaneye başvuran 65 yaş üstü hastaların 4-5 farklı gruptan günde ortalama 5-6 ilaç kullandığı saptanmış ve ilaç kullanımına bağlı başvuruların % 14,4 olduğu ve bu başvuruların % 6,7’sinin advers ilaç reaksiyonu, % 7,6’sının ise tedaviye uyumsuzluktan kaynaklandığı bildirilmiştir (7). Hastanede yatmakta olan yaşlı hastalarda advers ilaç reaksiyonu gözleme olasılığının % 30 gibi daha da yüksek oranlarda olabileceği bildirilmiştir (8), ancak bu yüksek saptama durumu muhtemelen advers ilaç reaksiyonu oluşmasının artışından çok, reaksiyonun hospitalize hastalarda saptanma olasılığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Sık Rastlanan Advers İlaç Reaksiyonları ve İlaçlarla İlişkisi

65 yaş üstü nüfusun hastane başvurularında en sık rastlanan advers ilaç reaksiyonlarını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır, ancak farklı çalışmalarda vurgulanan en temel advers reaksiyonlar gastrointestinal bozukluklar, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları ve kardiyovasküler bozukluklar olarak bildirilmiştir (5,6,7,8). Advers reaksiyonlara en sık neden olan ilaçlar olarak nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), oral antikoagülanlar (warfarin), düşük doz aspirin, deksametazon, digoksin, amiodaron, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, diüretikler, analjezikler, antibiyotikler, hipoglisemik ajanlar, antineoplastik ilaçlar vurgulanmıştır (6). Genel olarak bakıldığında bu ilaçların terapötik indekslerinin düşük olduğu (ortalama terapötik doz ile toksik doz arasındaki oran) ve bu ilaçların genelde yaşlıda dikkatle kullanılması önerilen ilaç listelerinde sıklıkla yer aldığı dikkati çekmektedir. Yaşlıda en sık gözlenen advers etkiler Tip A etkiler olmakla birlikte bazı önemli ve bazen ciddi olabilecek Tip B reaksiyonlar da gözlenebilir. Bunun en tipik örneği geniş spektrumlu bir antibiyotik olan flukloksasilin kullanımı veya ko-amoksilav gibi antibiyotik kombinasyonu kullanımı ile ilişkilendirilen hepatotoksitesidir ve bu advers etkinin yaşlılarda genç erişkinlere oranla daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (9).

1. Gastrointestinal Bozukluklar

NSAİ ilaçlar, düşük doz aspirin, warfarin ve deksametazonun yol açtığı ve advers reaksiyon olarak değerlendirilen gastrointestinal bozukluklar arasında en sık gözlenen kanamadır, bunu peptik ülser ve eroziv gastrit izlemektedir. Bulantı ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklara en sık neden olan ilaç ise digoksindir. NSAİ ilaçların yaşlılarda prevalansı yüksek olan osteoartriküler bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılması bu ilaç grubunda advers reaksiyon görülme olasılığını artırmaktadır. Özellikle NSAİ ilaç kullanırken beraberinde gastroprotektif tedavinin uygulanmaması da bu duruma katkıda bulunmaktadır. Nitekim akut veya kronik aspirin veya diğer NSAİ ilaçları kullanan ileri yaşta bireylerde proton pompa inhibitörleriyle tedavinin hem komplikasyonsuz peptik ülser, hem de üst gastrointestinal kanama riskini azalttığı bildirilmiştir (10,11). Yaşlı hastalarda NSAİ ilaç kullanımına bağlı advers reaksiyon riski yüksek olduğu için bu popülasyonda gastrointestinal bozukluklardan korunmak için özel stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir.

Tablo-1. Advers ilaç reaksiyonu türleri.

Tipi	Açıklama	Örnekler	Tedavi
Tip A Doz-bağımlı (<i>Augmented</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Öngörülebilir.• Normal dozda ortaya çıkan etkilerin aşırı derecede olması• Advers etkilerin %80'ini oluşturur.• Mortalitesi düşük• Farmakokinetik mekanizmalar; farmakodinamik etkileşmeler, ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşmelerine bağlı	<ul style="list-style-type: none">• Yan etkiler: Konstipasyon, üriner retansiyon (antikolinerjikler) Hipokalemi (diüretikler) Bradikardi, bronkospazm (beta-bloker) Hipoglisemi (sülfonilüre) Başağrısı (nitrogliserin)• Toksik etkiler: Digoksin toksisitesi Warfarinle oluşan kanamalar SSRI ilaçların neden olduğu serotonin sendromu	<ul style="list-style-type: none">• Doz azaltılır veya ilaç kesilir.• Birlikte kullanılan tedavi gözden geçirilir.
Tip B Doz-bağımsız (<i>Bizarre</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Öngörülemez.• Olağan dışı• İlacın farmakolojik etkisiyle ilişkisiz• Ciddi (ölüm olasılığı yüksek)• İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmi, hümmoral, hümmoral immünite, aşırı duyarlılık, idiosinkraziye bağlı	<ul style="list-style-type: none">• İmmunolojik reaksiyonlar: Penisilin hipersensitivitesi• İdiosinkratik reaksiyonlar: Akut porfiri (barbituratlar, sulfonamidler) Malign hipertermi (volatil anestezipler) Hepatit (halotan, parasetamol) Agranülositoz (klozapin) Psödoallerji (ampisilin döküntüleri)	<ul style="list-style-type: none">• İlaç kesilir ve daha sonra kullanımdan kaçınılır.
Tip C Doz-bağımlı Zaman-bağımlı (<i>Chronic</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın değil• Kronik kullanıma bağlı birikici etkilerin geniş topluluklarda istatistiksel olarak saptanması	<ul style="list-style-type: none">• Kortikosteroidlere bağlı hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenin baskılanması	<ul style="list-style-type: none">• Doz azaltılır veya ilaç kesilir; ilaç kademeli ve zamana yayılmış olarak kesilir.
Tip D Zaman-bağımlı (<i>Delayed</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Gecikmiş tipteki etkilerin çoğu• Yaygın değil• Genellikle doz-bağımlı• İlaç kullanımından bir süre sonra ortaya çıkar.	<ul style="list-style-type: none">• Teratojeniz (diestilsitilbesterole bağlı vajinal adenokarsinom)• Karsinojeniz• Tardif diskinezi (nöroleptikler)	<ul style="list-style-type: none">• Sıklıkla inatçıdır.
Tip E Çekilme (<i>End of use</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın değil• İlaç kesildikten bir süre sonra başlar.	<ul style="list-style-type: none">• Opiat yoksunluk sendromu• β-bloker kesildiğinde ortaya çıkan miyokard iskemisi	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi tekrar başlanır ve ilaç kademeli olarak kesilir.
Tip F Tedaviye beklenmedik yanıtızlık (<i>Failure of therapy</i>)	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın• Doz-bağımlı• Sıklıkla ilaçlar arası etkileşmelere bağlı	<ul style="list-style-type: none">• Oral kontraseptiflerin uygunsuz kullanımı, özellikle enzim indükleyicilerle birlikte kullanım	<ul style="list-style-type: none">• Doz artırılır.• Birlikte kullanılan tedavi gözden geçirilir.

Diğer taraftan ilaç kombinasyonlarından sinerjistik etkileşmeler de beklenebilir ve kombinasyonun oluşturduğu advers etkiler her bir ilacın tek başına oluşturduğu etkiden fazla olabilir. Örneğin NSAİ ilaçlar 65 yaş üstü bireylerde peptik ülser riskini dört kat artırmaktadır (12). Genel olarak tek başına oral kortikosteroid kullananlarda peptik ülser gelişme riskinde %10'luk artış olmaktadır (13). Oysa kortikosteroidlerle birlikte NSAİ ilaç kullananlarda peptik ülser hastalığı riski her iki ilacı da kullanmayanlara oranla 15 kat artmaktadır (13). Benzer şekilde oral antikoagülan kullanan 65 yaş üstü hastalarda hemorajik peptik ülser ile hastaneye yatış riski %30'lara çıkmaktadır (14). Diğer taraftan antikoagülan ilaç alanlarda NSAİ ilaç kullanma prevalansı %13,5 olarak saptanmıştır, bu oran antikoagülan kullanmayanlardaki oranla benzerdir (14). Bu durum, özellikle yaşlı bireylerde ilaç reçete ederken bu tür toksik sinerjistik etkileşmelerin dikkate alınmadığını göstermektedir.

2. Kanama ve Pıhtılaşma Bozuklukları

Yaşlılarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların insidansını azaltmak için antitrombositler tedavide düşük doz aspirinin kullanımı da oldukça yaygındır. Günlük 75-325 mg dozda aspirinle antitrombositler tedavinin özellikle daha önce miyokard infarktüsü, anstabil anjina veya geçici iskemik atak geçirmiş hastalarda vasküler kökenli ölüm, non-fatal miyokard infarktüsü ve inme riskini azalttığı bilinmektedir (15). Ancak diğer taraftan düşük doz aspirin kullanımının özellikle yaşlı hastalarda peptik ülser ve kanama gibi ülsere bağlı komplikasyonların gelişmesi riskini artırdığı da dikkati çekmektedir (16). Bu hastalarda advers olay gelişme sıklığını muhtemelen gastroprotektif tedavi ve yaklaşımların yeterince uygulanmaması artırmaktadır.

En sık advers reaksiyona neden olan diğer bir ilaç warfarinle ilişkili en temel reaksiyonlar cilt altı hematoma, hematüri, serebral kanamalar, diş eti kanamaları, varis rüptürü, kanama bozukluğu olmadan INR yükselmesi şeklinde dikkati çekmektedir. Yaşlı hastaların bir çoğunda kumadin türevleriyle tedavi endikasyonu vardır, ancak yaş ilerledikçe kanama riskinin artması da büyük bir problem oluşturur. Kanama riski antikoagülan tedavi yoğunluğuyla birlikte log-lineer artış göstermektedir ve INR değerleri ile mortalite riski arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (17). Bu nedenle advers reaksiyonların azaltılması için tedavinin sıkı bir şekilde monitorizasyonu ve hastanın kullandığı diğer ilaçlar ve gıdalarla ilgili iyi bir eğitim alması çok önemlidir.

3. Kardiyovasküler Bozukluklar

Kardiyovasküler bozukluklara yol açan temel ilaçlar ise digoksin ve digital glikozidler, antihipertansifler (örneğin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya

anjiyotensin reseptör antagonistleri gibi renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri), diüretikler ve β -blokerlerdir. Digoksinle bağlı advers reaksiyonlar fonksiyonel ve kognitif yetersizlik, beslenme bozukluğu ve özellikle renal fonksiyonları azalmış ya da kronik renal yetmezliği bulunan yaşlılarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Ayrıca digoksinle birlikte furosemid kullanıldığında sıvı hacminin daralması sonucu digoksin entoksikasyonu riskinde artış olmaktadır ve bu ilaç etkileşmesi, özellikle 80 yaş üstü geriatrik hastalarda digoksin entoksikasyonu için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (18). Bu nedenle digoksin tedavisi altındaki geriatrik hastalarda digoksin serum düzeylerinin terapötik izleminin erişkin hastalardakine kıyasla daha sık yapılması önemlidir.

4. Diğerleri

Yaşlıda ilaca bağlı hipoglisemik reaksiyonlar gözlenebilir ve çoğunlukla bu tür reaksiyonlardan sulfonilüreler (örneğin glibenklamid, gliklazid ve glipizid) sorumludur (7).

Yaşlıda düşme ile acil servise başvurular da söz konusudur, özellikle düşmelerin neden olduğu kalça kırıklarının yaşının kullanmakta olduğu sedatif ilaçlarla ilişkisi olabilir; çünkü yaş ilerledikçe uykusuzluk şikayetlerinin artması sedatif ilaç kullanımında artışı da gündeme getirmektedir ve sedatif ilaçların en yaygın etkisi koordinasyonun ve uyanıklık halinin bozulmasıdır (19). Ek olarak yaşlı bireylerde postural dengeyi bozabilecek başka hastalıkların (örneğin Parkinsonizm) varlığı ve yaşa bağlı kemik kitlesinde azalma olması da düşmelere bağlı kırık riskini artırmaktadır.

Advers reaksiyonlarla hastaneye başvurularda önemli diğer bir tablo da kanser kemoterapisidir (7).

Yaşlıda Advers İlaç Reaksiyonu Riskini Artıran Faktörler

Polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı yaşlıda advers ilaç reaksiyonu riskini artıran temel faktörlerdir (Tablo 2). Ancak bunun dışında kırılabilirlik, hastanede yatışların uzaması, reçetesiz satılan ürünlerin (tezgah-üstü ilaçlar ve bitkisel ürünler) kullanımı ve hasta takibini yapan hekime bildirilmemesi gibi faktörler de advers ilaç reaksiyonu riskini artırmaktadır. En temel geriatrik sendromlardan birisi olan kırılabilirliğin özellikle dikkate alınması gerekir.

Kırılabilir yaşlılar advers ilaç reaksiyonu gelişme riskine daha açıktır. Bu durumun temel nedenlerinden birisi ilaç tedavisine başlarken yaş ve kırılabilirliğin ilaçların metabolizmasını ve özellikle de hepatik ve renal eliminasyonunu değiştirebileceğinin dikkate alınmaması ve gerekli olandan fazla doz ve miktarda ilaç reçete edilmesidir. Bir diğer nedeni ise çok sık kullanılabilen

bazı ilaç gruplarında ilaç dozunu seçerken yaşlı ve kırılğan bireylerde farmakodinamik duyarlılık olabileceğinin göz önünde bulundurulmamasıdır. Özellikle kardiyovasküler sistemi ve santral sinir sistemini etkileyen ilaçlarda bu durum önemlidir, çünkü kalp yetmezliği, hipertansiyon ve epilepsi gibi hastalıklara yaşlılarda sık rastlanır. Nitekim tüm ilaç grupları göz önüne alındığında kardiyovasküler ajanlar ve antikoagulan ilaçların hastanede yatış sürelerini uzatacak boyuttaki advers ilaç reaksiyonlarına daha çok neden olduğu gözlenmiştir (9).

Diğer taraftan yaşlıda hastaneye başvurularda klinik tablonun "kırılğanlığa" atfedilmesi de olası advers ilaç reaksiyonlarının atlanmasına neden olmaktadır. Örneğin düşmeler, deliryum, uyuklama hali, letarji, sersemlik, apati, üriner inkontinans, kronik konstipasyon ve dispepsi gibi tablolar genellikle yaşlılık ve kırılğanlığa bağlanmakta, halen uygulanmakta olan ilaç tedavisine bağlı gelişebileceği göz ardı edilmektedir (20). İlaça bağlı belirtilerin belirli bir klinik semptomdan ayırdedilememesi, bu semptomların da yeni bir ilaç tedavisiyle giderilmeye çalışılması sonucunu doğurmaktadır, bu durum da advers ilaç reaksiyonu gelişmesi ve ilaç etkileşmelerinin ortaya çıkması riskini artırmaktadır. Bu tablo "reçeteleme kaskadı" olarak tanımlanmaktadır (21)

Tablo-2. Advers ilaç reaksiyonu riskini artıran hasta özellikleri (22).

Kullanılan ilaç sayısı
≥ 8 ilaç yüksek risk
5-7 ilaç orta düzeyde risk
Daha önce rapor edilmiş advers ilaç reaksiyonu varlığı
≥ 4 medikal komorbidite
Karaciğer hastalığı
Kalp yetmezliği
Böbrek hastalığı
Yüksek riskli ilaç kullanımı
Antikoagulanlar
İnsulin veya oral hipoglisemik ilaçlar
Psikotropik ilaçlar
Sedatif-hipnotikler
Kardiyovasküler drugs (özellikle digoksin, nitratlar ve vazodilatörler)
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
Kognitif bozukluk
Yalnız yaşama
Tedaviye uyumsuzluk öyküsü
Bilinen psikiyatrik bozukluk ve madde kötüye kullanımı

Advers İlaç Reaksiyonlarının Önlenmesi

Yaşlılardaki advers ilaç reaksiyonlarının çoğu aslında öngörülebilir reaksiyonlardır, direkt olarak hastayla veya

bakımından sorumlu kişiyle iyi bir iletişim kurulması hayat kurtarıcı olabilir. Bu iletişimde özellikle üstünde durulması gereken noktalar kayıt altına alınmamış ilaç kullanımı, reçetesiz satılan ürünlerin kullanımı ve kayıtlı ilaçların dozlarındaki olası değişikliklerdir (9). Hastanın yaşı ve kullandığı ilaç sayısının kaydedilmesi ve kullanılan ilaç listesinin dikkatle, hatta kuşkucu bir yaklaşımla incelenmesi ilaç kullanımıyla ilişkili tutarsızlıkları da ortaya çıkaracaktır. Kullanılan ilaçların gözden geçirilmesi yaşlı hastanede yatarken rahatlıkla gerçekleştirilebilir; ayaktan poliklinik başvurularında ise yaşlıdan kontrole gelirken bir torba içinde kullandığı tüm ilaç ve ürünleri beraberinde getirmesi istenebilir. Ayrıca huzurevi veya bakımevi gibi kurumlarda da kullanılan ilaçların bir listesinin hasta yatağı başına asılması veya takip tablosunda kullanılan ilaçlarla ilgili ayrıntılı bilgilerin bulunması ilaç kullanımı konusunda iyi iletişim kurulabilmesi açısından pratik bir yaklaşımdır. Hastanın sürekli ilaç almakta olduğu eczane ile iletişim de yardımcı olabilir.

Yaşlıda klinik bir tablonun medikal tedavisi planlanıyor ve bir çok ilaç grubu içinde spesifik bir tanesinin seçilmesi gerekiyorsa özellikle terapötik indeksi geniş olan ilacın reçete edilmesi uygun olacaktır. Ek sinerjistik etkileşme olasılığı bulunan ilaçların birlikte kullanımından kaçınmak gerekir (örneğin antikolinergik etki taşıyan iki ilacın birlikte kullanımı gibi). Farmakokinetik ve farmakodinamik duyarlılık sorun yaratıyorsa ilaç dozu iyi titre edilmelidir, özellikle düşük dozdan başlanmalı, doz artışları ilacın 3-4 yarı ömrü kadar sürede gerçekleştirilmelidir. Bazı durumlarda plazma ilaç konsantrasyonlarının terapötik izlemi yapılabilir, ancak dikkatli bir klinik değerlendirmeye üstünlüğü yoktur. Reçete edilen ilaç sayısı, hastayı izleyen hekim sayısı ve ilacın alındığı eczane sayısı minimum düzeyde tutulmalıdır; böylece birbiriyle etkileşmede olan ilaçları birarada kullanımı riski azaltılmış olur.

Yaşlıda akılcı bir ilaç uygulaması advers ilaç reaksiyonu gelişme olasılığını minimuma indirecektir. Bu amaçla 10 basamaklı bir yaklaşım önerilmektedir (22).

1. Kullanılan tüm ilaçlar kaydedilmelidir.
2. Advers ilaç reaksiyonu açısından yüksek risk altındaki hastalar belirlenmelidir. Bunun için risk analizi yapılmalıdır (23).
3. Yüksek riskli hastalarda yaşam beklentisi tayin edilmeli. Artan yaşla birlikte birden fazla organ sistemini tutan hastalıkların varlığı ve maluliyet yaşam beklentisini de düşürmektedir. Yaşam beklentisinin tayini bir sonraki basamağa geçiş için gereklidir.
4. Hesaplanan tahmini yaşam süresi referans alınarak genel bakım hedefleri tanımlanmalıdır. Yaşam

- beklentisi yüksek olan (örneğin 15 yıl) hastalarda belirgin bir fonksiyonel bozukluk da yoksa hekimin önceliği hastalığın progresyonunu önlemek ve hayati fonksiyonların ideal bir şekilde idamesini sağlamaktır. Belirgin fonksiyonel kısıtlılığı olan, hayat kalitesi düşük ve yaşam beklentisi 12 aydan daha az olan hastalarda ise öncelikle semptomların giderilmesi hedeflenmelidir, araya başka tedavi sokulmasından kaçınılmalıdır.
5. Halen devam etmekte olan tedavinin o an için endikasyonu olup olmadığı belirlenmelidir. Hastanın başvuru anında endike olmadığı halde kullanılan ilaçların varlığı, endikasyon varken uygunsuz ilaç alımı, endikasyon varken ve kullanılan ilaç uygunken doz şeması veya verilmiş yolunun uygunsuz olması gibi olasılıklar dikkate alınmalıdır. Orjinal tanıya dayalı spesifik endikasyon devam etmiyorsa veya ilaçların terapötik etkileri azalmışsa ya da saptanamıyorsa yaşının halen kullanmakta olduğu ilaçlar kesilmelidir.
 6. Hastalığa spesifik tedaviden yarar sağlanacağı süre belirlenmelidir. Yaşam beklentisinin öngörülmesi, hastalık tanısının doğrulanması, risk faktörlerinin belirlenmesinden sonra hastalığa spesifik tedavi başlandığında tahmin edilen yaşam süresi içinde bu tedaviden yarar sağlanıp sağlanmadığı gözlenmelidir. Daha sonra gelişebilecek olası advers reaksiyonları tedavi etmek için kullanılabilir ilaçlar da değerlendirilmelidir. Tedavinin başlatılması konusunda yaşam beklentisi önemli bir belirleyicidir, örneğin yaşam beklentisi 12 ayın altındaki bir hastada morbiditesi yüksek bir tabloyu tedavi için kullanılacak bir ilacın etki başlama süresi bu süreden uzunsa, o ilacın kullanılması uygun olmayacaktır. Bu durum için verilebilecek tipik örnekler osteoporotik kırıkların önlenmesi için bifosfonat kullanımı veya kardiyovasküler olayları önlemek için statin kullanımıdır, oysa her ki tedaviden de kısa vadede potansiyel advers etki oluşturması beklenir (bifosfonatlar için reflü özofajit, statinler için miyopati gibi). Belirli bir yaştan sonra bazı ilaçların kalan yaşam süresinden bağımsız olarak ise bazı hastalarda kullanılması uygunsuz olabilir, örneğin 80 yaşın üstündeki bayanlarda bifosfonatların kalça ve bilek kırıklarına karşı koruyucu olmadığı bildirilmiştir (24).
 7. Tedavinin kesilmesini destekleyebilecek, hastalığa spesifik yarar-risk eşikleri saptanmalıdır. Örneğin yaşlı hastalarda kan basıncı ile mortalite arasındaki U-şekilli ilişki vardır ve "optimal" kan basıncının 140 mmHg altında korunması diyastolik basınç düşüklüğünü de beraberinde getireceğinden yaşlıda risk yaratabilir (25).
 8. Yaşlı hastalarda tek tek ilaçların göreceli yararları incelenmelidir. İlaçların yararlılığı iki uçta uzanmaktadır: bir uçta yararlılığı yüksek, kanıtlanmış ve ölçülebilir yararı olan, tüm vakalarda kullanılabilir ilaçlar bulunmaktadır. Diğer uçta ise yararlılığı düşük, endikasyonları sürekli sorgulanan ve zarar verme olasılığı yüksek olan ilaçlar bulunmaktadır, bu tür ilaçların hemen hemen tüm olgularda kesilmesi uygundur. Bu iki uç arasındaki ilaçların kullanımı; yarar-risk arasındaki denge, ilaç uygulamanın vereceği yük ve göreceli yararlılık, hastanın bireysel özellikleri ve tedavi endikasyonları göz önüne alınarak olgu bazında değerlendirilir. Bu tür değerlendirmelerde daha önceden tanımlanmış Beer's veya STOPP (Screening Tool of Older People's Potentially Inappropriate Prescriptions) kriterleri gibi tablolar kullanılmalıdır (26,27). Beer's kriterleri belirli bir hastalık veya durumda yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçları listelemektedir (Tablo-3), ayrıca belirli bir hastalık durumundan bağımsız olarak yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçlar, yaşlanabilir sorunlar ve bu sorunların klinik ciddiyetini belirleyen bir tablo daha önermektedir (Tablo-4). STOPP kriterlerinde ise vücut sistemleri temeline dayanan ve yaşlılarda olası uygunsuz ilaç kullanımı tarama aracı olarak kullanılabilir bir tablo sunulmaktadır (Tablo-5).
 9. Kesilmesi veya doz azaltılması gereken ilaçlar saptanmalıdır.
 10. İlacın yararlılığı ve hastanın tedaviye uyumu izlenmelidir.
- Sonuç olarak, acil servis başvurularında advers ilaç reaksiyonlarının tanınması ve raporlanması önemlidir. Tip A advers ilaç reaksiyonlarının hemen hemen çoğu ilaç geliştirme aşamasında ve ruhsat alınmadan önce tanımlansa da bazen pazarlama sonrası da tip A reaksiyonlar saptanabilmektedir. Özellikle pazara sürüldükten sonra ilacın ruhsatlı endikasyonları dışında ("off-label") ve prospektüste önerilenin üstünde bir dozda kullanımı söz konusu olabilir. Ruhsat öncesi klinik araştırmalarda genellikle 65 yaş üstü popülasyon, gönüllü olarak kullanılmamaktadır ve yeni geliştirilmekte olan ilaçların yaşlılardaki güvenlilik verileri de ruhsat öncesi dönemde pek toplanmamaktadır. Bu nedenle özellikle yaşlılarda bir ilaçtan beklenebilecek advers reaksiyonların tümünün saptanması ancak pazarlama sonrası denetim çalışmalarıyla veya farmakovijilans irtibat noktalarına spontan bildirimlerle mümkündür. Spontan bildirim için öncelikle advers reaksiyonu tanımlayabilmek ve klinik tabloyla ilaç etkisi arasında nedensellik ilişkisini kurabilmek gereklidir. Bu nedenle yaşlılarda özellikle acil başvurularda klinisyenin klinik semptomları değerlendirip ayırıcı tanı yaparken ilaç yan etkisi olasılığını da düşünmesi ve bu duruma göre yaklaşım benimsemesi gerekir.

Tablo-3. Belirli bir hastalık veya durumda yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçlar (26).

Hastalık-Durum	İlaç	Yaşanan sorunlar
Kalp yetmezliği	Dizopiramid, β-blokerler, verapamil ve yüksek sodyum içeren ilaçlar (sodyum ve tuzları-aljinat bikarbonat, bifosfat, sitrat, fosfat, salisilat, sülfat),	Negatif inotrop etki veya sıvı retansiyonu, kalp yetmezliğinde şiddetlenme
Hipertansiyon	Fenilpropranolamin (2001'de pazardan çekildi), psödoefedrin, diyet hapları ve amfetaminler, NSAİİ	Sempatik aktiviteye ve su-tuz tutulmasına sekonder kan basıncı artışı
Postural hipotansiyon	Diüretikler, trisiklik antidepresanlar, levodopa, vazodilatörler, kısa ve orta etkili benzodiazepinler,	Ataksi, psikomotor fonksiyonlarda bozulma, senkop, düşme, kalça kırığı
Aritmiler	Trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin), verapamil, β-blokerler	Proaritmik etki, Q-T aralığı değişiklikleri
Pıhtılaşma problemleri varlığı veya antikoagülan ilaç kullanımı	Aspirin, NSAİİ, dipiridamol, tiklopidin, klopidogrel, ginkgo biloba ekstresi	Pıhtılaşma zamanında uzama, INR'de yükselme, trombosit agregasyonunda inhibisyon, kanamaya eğilimde artış
Bilişsel bozukluklar, demans, deliryum	Barbituratlar, santral antikolinergikler (propantelin, benzotropin), antispazmodikler, kas gevşeticiler, SSS uyaranları (dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin, pemolin) trisiklik antidepresanlar, antipsikotikler (fenotiazinler-tioridazin, haloperidol, loksapin), antiemetikler (prometazin), opioid analjezikler (meperidin, morfin), antiaritmikler (dizopramid), bronkodilatörler (ipratropium), levodopa	SSS etkileri, tablonun şiddetlenmesi
Depresyon	Uzun süreli benzodiazepin kullanımı, sempalolitikler (rezepin, guanetidin, metildopa)	Depresyon oluşturma, var olan depresyonu alevlendirme
Konfüzyon	Alkol, amantadin, benzodiazepinler, β-blokerler, bromokriptin, simetidin, kortikosteroidler, digoksin, levodopa, lityum, NSAİİ, anti epileptikler (fenobarbital, fenitoin, primidon), kinidin	Konfüzyonda artış
Uykusuzluk	Dekonjestanlar, teofilin, metilfenidat, MAO inhibitörleri, amfetaminler	SSS uyarıcı etki
Parkinson hastalığı	Metoklopramid, klasik antipsikotikler, takrin	Antidopaminerjik/kolinerjik etkiler
Mesane çıkışında obstrüksiyon, selim prostat hipertrofisi	Antikolinergikler ve antihistaminikler, gastrointestinal antispazmodikler, kas gevşeticiler, oksibutinin, flavoksat, tolterodin, antidepresanlar, dekonjestanlar, dizopramid	İdrar çıkışında azalma, üriner retansiyon
Stres inkontinans	α-blokerler (prazosin, doksazosin, terazosin), antikolinergikler, trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin), uzun etkili benzodiazepinler	Poliüri, inkontinansın kötüleşmesi
GİS'de ülserler	NSAİİ ve aspirin (>325 mg) (koksibler dışında), antikoagülanlar	Varolan ülserin alevlenmesi, yeni ülser oluşumu, üst GİS kanaması
Kronik konstipasyon	Kalsiyum kanal blokerleri, antikolinergikler, trisiklik antidepresanlar (imipramin, doksepin, amitriptilin), kalsiyum tuzları, opioid analjezikler	Konstipasyonda artış
Anoreksi ve malnutrisyon	SSS uyaranları: dekstroamfetamin, metilfenidat, metamfetamin, pemolin, fluoksetin	İştah kesici etki
Uyumsuz ADH salgısı sendromu, hiponatremi	SSRİİ: fluoksetin, sitalopram, paroksetin, fluvoksamin, sertralın	Uyumsuz ADH salgısı sendromu tetiklenmesi veya alevlenmesi
Diyabetes mellitus	Diüretikler, kortikosteroidler	Hiperglisemi
KOAH	Uzun etkili benzodiazepinler: klordiazepoksid, diazepam, kuazepam, halazepam, klorazepat. β-blokerler: propranolol, opioid analjezikler	SSS yan etkileri, solunum depresyonu riski, bronkokonstriksiyon
Hipokalemi	Digoksin	Kardiyak aritmiler
Kronik böbrek yetmezliği	NSAİİ, kontrast maddeler, aminoglikozidler	Akut böbrek yetmezliği
Dar açılı glokom	Antikolinergikler	Akut glokom krizi

Kısaltmalar: ADH, antiüretik hormon; GİS, gastrointestinal sistem; KOAH, kronik obstrüktif akciğer hastalığı; MAO, monoamin oksidaz; NSAİİ, non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar; SSRİİ, selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar; SSS, santral sinir sistemi.

Tablo 4. Genel olarak yaşlıda kullanımı uygun olmayan ilaçlar ve yaşanan sorunlar (26)

İlaç	Yaşanan sorunlar-öneriler
ANALJEZİKLER	
Meperidin, propoksifen	Normal erişkin dozlarında fazlaca etkili değildirler, diğer narkotiklere üstünlükleri yoktur. Meperidin daha fazla konfüzyona neden olur, propoksifenin ise parasetamole üstünlüğü yoktur. Yaşlıda opioid analjezik gerekiyorsa morfin tercih edilir.
İndometazin	Tüm NSAİİ içerisinde en fazla SSS yan etkisi taşıyandır, yaşlıda tercih edilmez.
COX-2 selektif olmayan, yarı ömrü uzun NSAİİ'in (naproksen, oksaprozin, piroksikam) tam doz kullanımı	GİS kanaması, renal yetmezlik, kan basıncında artış ve kalp yetmezliği oluşturma potansiyelleri vardır. Yaşlıda bir NSAİİ gerekiyorsa gutta koksibler (selekosib, rofekoksib), artritte asetaminofen tercih edilir.
Ketorolak	Yaşlıda akut ve uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır, asemptomatik GİS patolojileri yapar.
ANTİDEPRESANLAR-ANTİPSİKOTİKLER	
Amitriptilin, doksepin	Güçlü antikolinerjik ve sedatif etkilidir, yaşlıda en son tercih edilir. Yaşlıda uygun alternatifleri SSRİ'dir.
Fluoksetin	Yarı ömrü uzundur. Yaşlıda SSS uyarısı, uyku bozuklukları ve ajitasyon yapabilir. Başka bir SSRİ tercih edilmelidir.
Tioridazin, mezoridazin	Yaşlıda SSS ve ekstrapiramidal yan etki riski yüksektir.
Meprobamat	Bağımlılık potansiyeli yüksek olan, sedatif etkili bir anksiyolitikdir. Uzun süreli kullanan bireylerde ilaç kesilecekse doz kademeli olarak azaltılmalıdır.
SEDATİF-HİPNOTİKLER	
Kısa etkili benzodiazepinler: lorazepam 3 mg, oxazepam 60 mg, alprazolam 2 mg, temazepam 15 mg, triazolam 0.25 mg üstündeki dozlar	Yaşlıda benzodiazepinlerin etkilerine duyarlılık artmıştır, düşük dozlar daha etkili ve güvenlidir. Toplam günlük doz verilen değerleri aşmamalıdır.
Uzun etkili benzodiazepinler: klordiazepoksid, diazepam, Kuazepam, halazepam, klorazepat	Bu ilaçların yaşlıda yarı ömrü uzamıştır (bazen birkaç güne kadar) ve uzun süreli sedasyon yapar, düşme ve kırık riskini artırır. Bir benzodiazepin kullanılması isteniyorsa orta veya kısa etkili tercih edilmelidir (örneğin diazepam yerine lorazepam).
Flurazepam	Yaşlıda yarı ömrü çok uzundur (günlerle ifade edilir), uzun süreli sedasyon yapar, düşme ve kırık riskini artırır. Orta ve kısa etkili benzodiazepinler tercih edilmelidir.
Tüm barbituratlar (fenobarbital dışında ve antiepileptik olarak kullanım dışında)	Bağımlılık potansiyelleri yüksektir ve yaşlıda çoğu sedatif-hipnotik ilaçtan daha fazla yan etki yapar.
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM İLAÇLARI	
Dizopramid	Tüm antiaritmikler içinde en fazla negatif inotrop etkiye sahip olanıdır, bu nedenle yaşlıda kalp yetmezliğini tetikleyebilir. Ayrıca güçlü antikolinerjik, başka antiaritmik tercih edilmeli.
Amiodaron	Q-T uzamasına neden olur ve torsades de pointes riski artar. Yaşlıda etkisi düşüktür.
Digoksin	Atriyal aritmilerin tedavisi dışındaki endikasyonlarda 0.125 mg/gün dozu aşmamalıdır. Yaşlıda renal klirensin azalması toksisite riskini artırır. Terapötik sınırlarda bile anoreksi ve konfüzyon yapar.
Kısa etkili dipiridamol	Ortostatik hipotansiyon yapabilir
Tiklopidin	Yaşlıda düşük doz aspirinden daha etkili değildir, ancak daha toksiktir.
Adrenerjik nöron blokerleri: guanetidin, guanadrel, rezepin	Ortostatik hipotansiyon yaparlar. Rezerpin 0.25 mg/gün üstündeki dozlarda SSS'e geçer ve ek olarak depresyon, impotans ve sedasyon yapar
Metildopa	Yaşlıda bradikardi yapabilir ve depresyonu tetikler.
Doksazosin	Hipotansiyon, ağız kuruluğu, üriner sorunlar yapabilir
Klonidin	Ortostatik hipotansiyon yapar, SSS yan etki riski taşır.
Kısa etkili nifedipin	Hipotansiyon ve konstipasyon yapar.
GİS İLAÇLARI	
GİS antispazmodik ilaçlar: disiklomin, hyosiyamin, propantelin, belladon alkaloidleri, klidinyum+klordiazepoksid	Güçlü antikolinerjik etki taşırlar ve yararları azdır. Kullanımdan (özellikle uzun süreli) kaçınılmalıdır.
Stimulan laksatifler (uzun süreli kullanım): bisakodil,	Barsak disfonksiyonunu tetikler, konstipasyonu şiddetlendirir.
Trimetobenzamid	En az etkili antiemetik ilaçtır, üstelik ekstrapiramidal yan etkiler içerir, yaşlıda tercih edilmez.
Simetidin	Konfüzyon vb. SSS yan etki riski taşır.

İlaç	Yaşanan sorunlar-öneriler
DİĞERLERİ	
Antihistaminikler: klorfeniramin, difenhidramin, hidrokisizin, siproheptadin, prometazin, tripeleminamin, deksklorfeniramin	Reçeteli-reçetesiz satılan tüm antihistaminikler güçlü antikolinergik etki taşır. Yaşlıda allerjik reaksiyonların tedavisinde antikolinergik etki taşımayanlar (loratidine, feksofenadin, setirizin) veya steroidli nazal spreyler tercih edilmelidir.
Difenhidramin	Yaşlıda kullanımından kaçınmak gerekir. Ağız kuruluğu, konfüzyon, sedasyon, üriner retansiyon ve konstipasyon yapar, hipnotik olarak kullanılmamalıdır. Birçok OTC kombinasyonda bulunduğu hatırlanmalıdır.
Kas gevşeticiler ve antispazmodikler: Metokarbamol, karizopradol, klorzoksazon, metaksalon, siklobenzaprin, orfenadrin	Antikolinergik yan etkiler, sedasyon ve halsizlik yarattıkları için yaşlılar kas gevşetici ve antispazmodik ilaçların çoğunu iyi tolere edemez, yaşının tolere edebildiği dozlarda etkililikleri şüphelidir. Bazıları daha fazla sedasyon ve antikolinergik etki taşır (orfenadrin)
Demir sülfat, 325 mg/gün üstündeki dozlarda	>325 mg/gün dozlarda emilen demir miktarında belirgin artış olmaz, üstelik konstipasyon riskini artırır.
Nitrofurantoin	Böbrek yetmezliği potansiyeli taşır. Daha güvenli alternatifleri tercih edilmelidir.
Etakrinik asid	Hipotansiyon ve sıvı-elektrolit dengesizliği yapar. Daha güvenli alternatifleri vardır.
Klorpropamid	Yaşlıda yarı ömrü uzar, uzamış hipoglisemi yapar. Uygunsuz ADH salgılanması sendromuna yol açan tek oral hipoglisemik ajandır. Yaşlıda hipoglisemik olarak sulfonilüreler veya kreatinin klirensi izlenerek metformin kullanımı önerilir.

Kısaltmalar: COX, siklooksijenaz; GİS, gastrointestinal sistem; NSAİİ, non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar; OTC, tezgah-üstü (over-the-counter) ilaç; SSRİİ, selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaçlar; SSS, santral sinir sistemi.

Tablo-5. STOPP (Screening Tool of Older People's potentially inappropriate Prescriptions)-Yaşlılarda Olası Uygunsuz İlaç Kullanımı Tarama Aracı (27).

Aşağıdaki ilaçların 65 yaş üstü bireylerde kullanımı olasılıkla uygun değildir:

A. Kardiyovasküler Sistem

1. Digoksin-renal fonksiyonları bozuk olan (tahmini GFR <50ml/dak) bireylerde uzun süreli günde 125µg'dan yüksek dozda kullanım (*toksosite riski yükselir*).
2. Lup diüretikleri-kalp yetmezliğinin klinik bulguları yokken ayak bileği ödeminde kullanım (*etkililik kanıtlanmamıştır, varis çorabıyla kompresyon uygulanması daha uygundur*).
3. Lup diüretikleri-hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde kullanım (*daha güvenli ve daha etkili alternatifler bulunmaktadır*).
4. Tiazid diüretikler-gut öyküsü olanlarda kullanım (*gut krizini tetikleyebilir*).
5. Kardiyoselektif olmayan beta-blokerler-kronik obstruktif akciğer hastalığında (KOA) kullanım (*bronkospazm riski*).
6. Beta-blokerler-verapamil ile kombinasyonda kullanım (*semptomatik kalp bloğu riski*).
7. Diltiazem veya verapamil-NYHA Sınıf III veya Sınıf IV kalp yetmezliğinde kullanım (*kalp yetmezliğini kötüleştirir*).
8. Kalsiyum kanal blokerleri-kronik konstipasyonda kullanım (*konstipasyonu şiddetlendirebilir*).
9. Aspirin ve warfarin-H₂ reseptör antagonisti (warfarinle etkileşim nedeniyle simetidin dışındakiler) veya proton pompa inhibitörü eklemekten birlikte kullanım (*gastrointestinal kanama riski yüksek*).
10. Dipiridamol-kardiyovasküler sekonder korumada tek ilaç olarak kullanım (*etkililik kanıtlanmamıştır*).
11. Aspirin-peptik ülser hastalığı öyküsü olanlarda H₂ reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü eklemekten kullanım (*kanama riski*).
12. Aspirin-günde 150 mg'dan fazla kullanım (*kanama riskinde artış, etkililiğin daha çok arttığı kanıtlanmamıştır*).
13. Aspirin-koroner, serebral veya periferik arteriyel semptomlar veya tıkaçıcı arteriyel olaylar olmadan kullanım (*endike değildir*).
14. Aspirin-serebrovasküler hastalığa bağlı olmayan sersemlik halinin tedavisinde kullanıma (*endike değildir*).
15. Warfarin-ilk geçirilen, komplikasyonsuz derin ven trombozunda 6 aydan daha uzun süreli kullanım (*ekstra yarar sağladığı kanıtlanmamıştır*).
16. Warfarin-ilk geçirilen, komplikasyonsuz pulmoner embolide 12 aydan daha uzun süreli kullanım (*ekstra yarar sağladığı kanıtlanmamıştır*).
17. Aspirin, klopidogrel, dipiridamol veya warfarin-kanama bozukluğu olanlarda with kullanım (*kanama riski yüksek*).

B. Santral Sinir Sistemi ve Psikotrop İlaçlar

1. Trisiklik antidepresanlar (TSA'lar)-demanslı bireylerde kullanım *kognitif fonksiyonlardaki bozulmanın artma riski*).
 2. TSA'lar-glokomda kullanım *(glokomu alevlendirebilir)*.
 3. TSA'lar-kalbin iletim bozulluklarında kullanım *(pro-aritmojenik etkiler)*.
 4. TSA'lar-konstipasyonda kullanım *(konstipasyonu kötüleştirebilir)*.
 5. TSA'lar-opiat veya kalsiyum kanal blokörüyle birlikte kullanım *(şiddetli konstipasyon riski)*.
 6. TSA'lar-prostatizm şikayeti veya üriner retansiyon öyküsü olan bireylerde kullanım *(üriner retansiyon riski)*.
 7. Klordiazepoksid, fluazepam, nitrazepam, klorazepat gibi uzun etkili benzodiazepinlerin veya diazepam gibi uzun etkili metaboliti olan benzodiazepinlerin uzun süreli (örn.1 aydan fazla) kullanımı *(sedasyonun uzaması, konfüzyon, denge bozulması ve düşme riski)*.
 8. Nöroleptikler-uzun süreli hipnotik etki için uzun süreli (örn.1 aydan fazla) kullanım *(konfüzyon, hipotansiyon, ekstrapiramidal yan etkiler ve düşme riski)*.
 9. Nöroleptikler-Parkinsonizmi olan bireylerde uzun süreli (örn.1 aydan fazla) kullanım *(ekstrapiramidal semptomları kötüleştirebilir)*.
 10. Fenotiazinler—epilepsili bireylerde kullanım *(nöbet eşliğini düşürebilir)*.
 11. Antikolinergikler-nöroleptik tedavinin ekstrapiramidal yan etkilerinin tedavisinde kullanım *(antikolinergik toksisite riski)*.
 12. Selektif serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI'ler)-klinik olarak anlamlı hiponatremi öyküsü olan bireylerde kullanım *(son 2 ayda sodyum düzeyi 130mmol/l altındaki iatrojenik olmayan hiponatremi)*.
 13. Difenhidramin, klorfeniramin, siklizin, prometazin gibi birinci kuşak antihistaminikler-uzun süreli (1 haftadan fazla) kullanım *(sedasyon ve antikolinergik yan etki riski)*.
-

C. Gastrointestinal Sistem

1. Difenoksilat, loperamid veya kodein fosfat-nedeni bilinmeyen diare tedavisinde kullanım *(tanıyı geciktirme riski, risk of delayed diagnosis, aşırı ishalle birlikte konstipasyonu tetikleyebilir, inflamatuvar barsak hastalığı varlığında toksik megakolonu tetikleyebilir, tanımlanmamış gastroenteritte iyileşmeyi geciktirebilir gastroenteritis)*.
 2. Difenoksilat, loperamid veya kodein fosfat-kanlı diare, yüksek ateş veya sistemik toksisite ile seyreden şiddetli enfeksiyöz gastroenterit tedavisinde kullanım *(enfeksiyonun alevlenmesi veya uzaması riski)*
 3. Proklorperazin veya metoklopramid-Parkinsonizmde kullanım *(Parkinsonizmi alevlendirme riski)*.
 4. Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler)-peptik ülser hastalığında tam terapötik dozlarda 8 haftadan uzun süreli kullanım *(peptik ülser hastalığı, özofajit veya gastroözofageal reflü hastalığının idame/profilaktik tedavisinde endikasyon olduğu halde ilacı daha erken kesme veya dozu daha erken azaltma riski)*.
 5. Antikolinergik antispazmodik ilaçlar-kronik konstipasyonda kullanım *(konstipasyonun şiddetlenmesi riski)*.
-

D. Solunum Sistemi

1. Teofilin-KOAH'nda monoterapide kullanım *(daha güvenli, daha etkili alternatif varlığı, terapötik indeksi darlığı nedeniyle advers etki riski)*
 2. Sistemik kortikosteroidler-orta ve şiddetli KOAH idame tedavisinde inhale kortikosteroidlerin yerine kullanım *(sistemik steroidlerin uzun süreli yan etkilerine gereksiz maruziyet)*.
 3. Nebulizer ipratropium-glokomda kullanım *(glokomu alevlendirebilir)*.
-

E. Kas-iskelet Sistemi

1. Non-steroidal anti-inflammatuvar ilaçlar (NSAİİ)-peptik ülser hastalığı veya gastrointestinal kanama öyküsü olan bireylerde tedaviye H₂ reseptör antagonist, PPI veya mizoprostol eklemeyen kullanım *(peptik ülser relaps riski)*.
2. NSAİİ-orta ve şiddetli hipertansiyonda kullanım (orta: 160/100mmHg-179/109mmHg; şiddetli: ≥180/110mmHg) *(hipertansiyonun alevlenmesi riski)*.
3. NSAİİ-kalp yetmezliğinde kullanım *(kalp yetmezliğinin alevlenmesi riski)*.
4. NSAİİ-osteoartritte hafif eklem ağrılarının rahatlatılmasında uzun süreli (3 aydan daha uzun) kullanım *(parasetamol gibi basit analjezikler tercih edilir ve ağrının dindirilmesinde NSAİİ kadar etkilidir)*
5. Warfarin ve NSAİİ-birlikte kullanım *(gastrointestinal kanama riski)*.
6. NSAİİ-kronik renal yetmezlikte kullanım (tahmini GFR 20-50ml/dak) *(renal fonksiyonların daha da bozulması riski)*.
7. Kortikosteroidler-romatoid artrit veya osteoartritin monoterapisinde uzun süreli (3 aydan uzun) kullanım *(sistemik kortikosteroid yan etkisi riski)*.
8. NSAİİ veya kolşisin-allopurinol kontrendikasyonu yokken kronik gut tedavisinde uzun süreli kullanım *(gutta profilaktik ilaç olarak ilk seçenek allopurinoldür)*

F. Ürogenital Sistem

1. Mesaneye selektif antimuskarini ilaçlar-demanslı bireylerde kullanım (*konfüzyonda artma riski, ajitasyon*).
2. Mesaneye selektif antimuskarini ilaçlar-kronik glokomlu bireylerde kullanım (*akut glokom atağı alevlenmesi riski*).
3. Mesaneye selektif antimuskarini ilaçlar-kronik konstipasyonlu bireylerde kullanım (*konstipasyonun alevlenmesi riski*).
4. Mesaneye selektif antimuskarini ilaçlar-kronik prostatizmlili bireylerde kullanım (*üriner retansiyon riski*).
5. Alfa-blokerler-sık inkontinansı olan (günde en az bir veya daha fazla sayıda) erkeklerde kullanım (*idrara sıklığında artış ve inkontinansa kötüleşme riski*).
6. Alfa-blokerler-uzun süreli (2 aydan uzun) *in situ* üriner kateter taşıyıcılarında kullanım (*ilaç endike değildir*).

G. Endokrin Sistem

1. Glibenklamid veya klorpropamid-tip 2 diabetes mellitus hastalarında kullanım (*uzamış hipoglisemi riski*).
2. Beta-blokerler-diabetes mellitusu ve ayda bir veya daha fazla sayıda, sık hipoglisemik atakları olanlarda kullanım (*hipoglisemik semptomların maskelenmesi riski*).
3. Östrojenler-meme kanseri veya venöz tromboembolizm öyküsü olan bireylerde kullanım (*rekürrens riskinde artış*).
4. Östrojenler-sağlam uterusu bulunan bireylerde progesteronsuz kullanım (*endometriyal kanser riski*).

H. Duyarlı bireylerde düşme eğilimi yaratan ilaçlar (son 3 ayda bir veya daha fazla düşme)

1. Benzodiazepinler (*sedatif, duyu azalmasına neden olabilir, denge bozukluğu*).
2. Nöroleptik ilaçlar (*yürüme bozukluğu dispraksiye neden olabilir, Parkinsonizm*).
3. Birinci kuşak antihistaminikler (*sedatif, duyu bozulmaya neden olabilir*).
4. Vazodilatör ilaçlar-sistolik kan basıncında 20mmHg üstünde tekrarlayan düşmeleri olan persistan postural hipotansiyonlu bireylerde hipotansiyon yaptığı bilinen ilaçlar (*senkop riski, düşmeler*).
5. Opiatlar-tekrarlayan düşmeleri olan bireylerde uzun süreli kullanım (*uyuşukluk-uyuklama hali, postural hipotansiyon, vertigo*).

I. Analjezik İlaçlar

1. Morfin veya fentanil gibi güçlü opioidler-hafif ve orta şiddetli ağrının birinci basamak tedavisinde uzun süreli kullanım (*WHO analjezik merdiveni gözlenmemiştir*).
2. Basit opioidler-beraberinde tedaviye laksatif eklemekten kronik konstipasyonlu bireylerde 2 haftadan daha uzun süre kullanım (*şiddetli konstipasyon riski*).
3. Opiatlar-palyatif bakım için ve orta veya şiddetli kronik ağrı sendromunun tedavisinde endike olmadığı sürece demanslı bireylerde uzun süreli kullanım (*kognitif bozulmada artış riski*).

J. Aynı Sınıftan İlaçların Birlikte Kullanımı

Aynı sınıfa ait ilaçların birlikte kullanımı-örneğin opioidler, NSAİİ'ler, SSRI'ler, lup diüretikleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ana ilaç grubunun iki üyesinin birlikte kullanımı (*Yeni bir ilaç grubuna geçmeden önce belirli bir gruba ait ilaçlarla monoterapinin optimizasyonu gözlenmelidir*). Astım veya KOAH'da uzun ve kısa etkili inhale β_2 agonistlerin bir arada kullanımı veya şiddetli ağrının tedavisinde opioidlerin birlikte kullanımı gibi "gerektiğinde veya tablo devam ettiğinde" (*pro re nata*) mantığıyla kullanım bu kuralın dışındadır.

Kaynaklar

1. Manesse CK, Derckx FH, de Ridder MA, Man in 't Veld AJ, van der Cammen TJ. Adverse drug reactions in elderly patients as contributing factor for hospital admission: cross sectional study. *Br Med J* 1997;315:1057-8.
2. Gray SL, Sager M, Lestic MR, Jalaluddin M. Adverse drug events in hospitalized elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53(1):M59-M63.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik, 2012 http://www.ieg.gov.tr/Folders/TheLaws/beseri_guvenlik_e8f354b.pdf (Erişim tarihi: Ağustos 2012)
4. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
5. Williamson J, Chopin JM. Adverse reactions to prescribed drugs in the elderly. A multicentric investigation. *Age Ageing* 1980;9:73-7.
6. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008;31(6):545-56.
7. Malhotra S, Karan RS, Pandhi P, Jain S. Drug related medical emergencies in the elderly: Role of adverse drug reactions and non-compliance. *Postgrad Med J* 2001;77:703-7.

8. Harugeri A, Parthasarathi G, Ramesh M, Guido S, Basavanagowdappa H. Frequency and nature of adverse drug reactions in elderly in-patients of two Indian medical college hospitals. *J Postgrad Med* 2011;57(3):189-95.
9. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003;57(2):121-6.
10. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1091-7.
11. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly acute and chronic users of aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs; the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:494-9.
12. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-63.
13. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
14. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
15. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
16. Serrano P, Lanas A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-53.
17. Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death; a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073-5.
18. Pahor M, Guralnik JM, Gambassi G, Bernabei R, Carosella L, Carbonin P. The impact of age on risk of adverse drug reactions to digoxin. For The Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell' Anziano. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1305-14.
19. Ray WA, Griffin MR, Shorr RI. Adverse drug reactions and the elderly. *Health Affairs* 1990;9(3):114-22.
20. Tangiisuran B, Wright J, Van der Cammen T, Rajkumar C. Adverse drug reactions in elderly: Challenges in identification and improving preventative strategies. *Age Ageing* 2009;38:358-9.
21. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *BMJ* 1997;315:1096-9.
22. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Minimizing inappropriate medications in older populations: A 10-step conceptual framework. *Am J Med* 2012;125(6):529-37.
23. Şahin S. Yaşlının genel değerlendirmesi: Risk analizi. Ülker Göksel S, ed. Birinci Basamak Hekimlerine Yönelik Yaşlının Evde Takip ve Değerlendirme Kılavuzu. İzmir: MOPAK Endüstri Meslek Lisesi Matbaa Bölümü; 2011:9-15.
24. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, Delzell E. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: Results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users. *J Bone Miner Res* 2008;23:1435-41.
25. Ungar A, Pepe G, Lambertucci L, et al. Low diastolic ambulatory blood pressure is associated with greater all-cause mortality in older patients with hypertension. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:291-6.
26. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Int Med* 2003;163:2716-24.
27. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment): Consensus validation. *Int J Clin Pharm Ther* 2008;46:72-83.