

Dijital Glikozidleri ve Diğer İlaçlar Arasındaki Etkileşim

M. Sıtkı ÇOPUR*
Ali OTO**

Dijital glikozidleri tüm dünyada en sık kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Genellikle kullanım süresinin de uzun oluşu, birlikte kullanılan diğer ilaçlarla olan etkileşimleri önemli kılmaktadır. Bu yazıda dijital glikozidlerinin kardiyak ve nonkardiyak ilaçlarla olan etkileşimleri ile ilgili bilgiler derlenmeye çalışılmıştır.

DİJİTAL GLİKOZİDLERİNİN KARDİYAK İLAÇLARLA OLAN ETKİLEŞİMİ

Bu grupta en sık kullanılan ve en çok incelenmiş ilaçlardan antiaritmikler, diüretikler ve diğer kardiyak ilaçların dijital glikozidleri ile olan etkileşimlerinden söz edilecektir.

A — Antiaritmik İlaçlarla Etkileşim:

Kinidin: En sık kullanılan antiaritmiklerden olan kinidin dijital glikozidleri ile olan etkileşimi en çok incelenmiş konulardan biridir. Serum kinidin düzeyi 2 µg/ml veya daha yüksek seviyeye ulaştığında serum digoksin düzeyinin iki veya üç katına çıkabileceği bildirilmiştir (1). İki ilaç arasındaki etkileşim kinidin tedavisine başlandıktan birkaç saat sonra ortaya çıkmakla birlikte, yeni ve sabit bir digoksin düzeyine erişilmesi için günler hatta haftalar gerekebilmektedir (2). Kinidin digoksin kinetiğini bu ilacın dağılım volümünü, renal ve nonrenal klerensini azaltarak değiştirdiği ileri sürülmüştür (1,3). Nonrenal klerensdeki azalmanın serum kinidin düzeyine bağlı olmadığı, buna karşılık renal klerens ve dağılım volümündeki azalmanın yüksek serum kinidin düzeylerinde daha fazla olduğu gösterilmiştir (4-7). Fenster ve arkadaşlarının (8) yaptığı bir çalışmada ise kinidin digoksinin dağılım volümünü değiştirmedeği, ancak total vücut klerensini % 43 oranında azalttığı ve serum digoksin düzeyini % 85 oranında artırdığı gösterilmiştir. Diğer taraftan oral yoldan alınan digoksinin barsak-

tan emiliminin kinidin tarafından hızlandırıldığı, ancak emilim miktarının değişmediği konusunda ipuçları vardır (9). Bazı yazarlarca kinidine bağlı artmış serum digoksin düzeyinin kinidin digoksini miyokardiyal reseptörlerden uzaklaştırması sonucu olduğu ileri sürülmüş de (10) klinik ve laboratuvar çalışmaların çoğu bunu desteklememiştir (11).

Kinidine bağlı artmış serum digoksin konsantrasyonu kinidin negatif inotropik etkisi çıkarıldığında bile artmış bir digoksin etkisi oluşturmakta ve digoksinin dozunda bir azaltmayı gerektirmektedir. Bu bilgiler ışığında digoksin ve kinidin birlikte kullanmak gerektiğinde digoksin dozunu yarı yarıya azaltmak ve serum digoksin düzeylerini yakından izlemek önerilmiştir (12). Etkileşim çabuk olduğundan kinidin başlandığı gün digoksin dozunu atlamanın uygun olacağı bildirilmiştir (13). Diğer bir seçenek de bu iki ilacı aynı hastada kullanmaktan kaçınma şeklinde olabilir.

Kinidin digitoksin ile olan etkileşimi de digoksin ile olan etkileşimi kadar belirgindir. Ancak kinidin digitoksinin dağılım volümünü azaltmadığı ve bu nedenle serum digitoksin düzeylerinde ani yükselmelerin daha az olacağı bildirilmiştir (14).

Verapamil: İlk çalışmalarda bu iki ilaç arasında etkileşim olmadığı bildirilmiş, ancak daha sonra digoksinin verapamilin renal klerens, nonrenal klerens ve dağılım volümünü azaltarak serum digoksin düzeyinde % 60-70 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (15-16). Verapamile bağlı serum digoksin düzeyi artışı doza bağımlı olup uzun süreli tedavi ile geri dönebilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada bir hafta süre ile digoksin ve 240 mg/gün verapamil verildiğinde serum digoksin düzeyinde % 62 oranında artış olmasına rağmen 6 hafta sonunda ortalama serum digoksin düzeyi verapamil öncesi değerlere dönmüştür. Bu sonuçlar kalp hastalığı olmayan kişilerde iki ilaç arasındaki etkileşimin geçici bir du-

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kardiyoloji Bölümü Doçenti

rum olduğunu göstermektedir. Ancak önemli derecede böbrek bozukluğu olanlarda verapamilin digoksinin renal klerensi ve dağılım volümü üzerindeki etkisi serum digoksin düzeyinde önemli ve kalıcı artış oluşturabilmektedir (17). Verapamilin digoksin düzeyinde oluşturduğu artış kinidinin yaptığı artış kadar olmasa da yine önemlidir. Bu nedenle klinikte bu iki ilacın birlikte kullanıldığı durumlarda bu etkileşime göz önüne alınmalıdır.

Nifedipin: Digoksinin nifedipin ile etkileşimi konusundaki bilgiler çelişkili olup bu iki ilaç arasındaki etkileşim muhtemelen digoksinin verapamil ile olan etkileşiminden daha azdır (17). Belz ve arkadaşlarının (18) yaptığı iki çalışmada 30 mg/gün nifedipin verilen sağlıklı gönüllülerde ortalama serum digoksin konsantrasyonunun %43 oranında arttığı ve digoksinin renal klerensinde % 29 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan, Schwartz ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada ise günde 30-60 mg nifedipin verilen hastalarda 5 gün ila iki aylık sürelerde ortalama serum digoksin düzeyinde değişiklik gözlenmemiştir. Buna karşılık Pedersen ve arkadaşlarının (20) çalışmasında ise 30 mg/gün nifedipin verilen 8 gönüllü hastada digoksinin nonrenal klerensinin % 33 oranında arttığı gösterilmiştir.

Özet olarak nifedipin digoksinin farmakokinetik parametrelerini değiştirebilir fakat serum digoksin düzeyindeki değişikliğin miktarı verapamil ya da kinidinin yaptığından daha azdır.

Diltiazem: Bir kalsiyum kanal blokörü olan diltiazem ile digoksinin etkileşimi çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve değişik sonuçlar bulunmuştur. Elkayam ve arkadaşlarının (21) yaptığı bir çalışmada kalp hastalığı olan kişilere önemli derecede hemodinamik ve antianjinal etkiler oluşturacak düzeyde diltiazem verildiğinde bile serum digoksin düzeyinde ya da renal digoksin klerensinde azalma olmadığı gösterilmiştir. Digoksin tedavisi alan hastalarda kalsiyum antagonisti gerekli ise verapamil yerine diltiazem kullanılmasının daha uygun olduğu ileri sürülmektedir (21).

Amiodaron: Güçlü bir antiaritmik ilaç olan amiodaron ile digoksinin etkileşimi ilk defa Moyses ve arkadaşları (22) tarafından, amiodaron alanlarda serum digoksin konsantrasyonunda yükselme olduğu şeklinde bildirilmiştir. Daha sonra bu konuda pek çok çalışma yapılmasına rağmen amiodaronun serum digoksin düzeyini artırıp artırmadığı henüz tartışmalıdır. Yeterli derecede yüksek dozda amiodaron (3x200 mg, 7 gün süre ile) verildiğinde serum digoksin konsantrasyonunda % 69 oranında artma oluşturabileceği bildirilmiştir (22). Ayrıca amiodaronun serum kinidin düzeyinde % 50 oranında artışa ve ciddi aritmilere yol açtığı, bu nedenle digoksin, kinidin ve amiodaronu birlikte alan hastalarda serum digoksin düzeyini de arttırmasının beklenebileceği ileri sürülmüştür (17).

Prokainamid: Digoksin ile prokainamid arasında etkileşim gösterilememiştir (23).

Dizopramid: Yüksek kan konsantrasyonlarına ulaşacak şekilde (ortalama 5.05 /igr/ml) alındığında serum digoksin konsantrasyonunda % 15 oranında artış olduğu bildirilmiştir. İstatistiksel olarak önemli olan bu artışın klinik önemi olmadığı ileri sürülmektedir (13).

Dijital glikozidlerinin farmakokinetik parametrelerine antiaritmik ilaçların etkileri Tablo-I'de gösterilmiştir.

Diüretiklerle Etkileşim:

Spirolaktonun kinidin gibi digoksinin renal tubuler sekresyonunu bloke ettiğinin bulunmasından sonra diğer diüretiklerin de digoksin ile etkileşimleri konusu üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Digoksinin renal sekresyonunun hipokalemi durumlarında azaldığı gösterilmiştir (24). Diüretiklerin sıklıkla potasyum dengesini değiştirmeleri bu iki ilaç grubu arasındaki etkileşimi önemli kılmaktadır.

Triamteren: Bu ilacın digoksinin renal ve ekstrarenal klerensini azalttığı dağılım volümünü değiştirmedeği gösterilmiştir. Triamteren alımı sırasında total digoksin eliminasyonu % 20 oranında azalmakta ancak digoksinin bağlı inotropik etkide değişme olmamaktadır (25).

Spirolakton: Mevcut bilgilere göre spironolakton serum digoksin düzeyinde 2 veya 3 kat artış oluşturmaktadır (13). Bazı araştırmacılar tarafından bu artışın spironolaktonun digoksin düzeyinin tayin yöntemiyle ilgili olarak meydana getirdiği yalancı bir artış olduğu ileri sürülmüşse de, genel kanı spironolaktonun digoksin kinetiğini, bu ilacın renal ve nonrenal klerensini, dağılım volümünü azaltarak değiştirdiği şeklindedir (25-27). Ayrıca spironolaktonun metabolitleri ve digoksin arasında hipotetik inotrop dijital reseptörü düzeyinde ilaç reseptör etkileşimi sonucu spironolaktonun dijitalin pozitif inotropik etkisini azalttığı da bildirilmiştir (25).

Amilorid: Digoksin ve amilorid arasındaki etkileşimin klinik önemi hakkındaki bilgiler yetersizdir. Waldorff ve arkadaşları (28) amiloridin sağlıklı gönüllülerde digoksinin pozitif inotropik etkilerini azalttığını, renal tübüler sekresyonunu artırdığını ve dağılım volümünde değişiklik yapmaksızın ekstrarenal klerensini azalttığını göstermişlerdir. Net sonuç digoksinin total vücut klerensinde küçük ve istatistiksel olarak önemsiz bir azalma olup bunun kalp hastalığı olan kişilerdeki klinik önemi henüz belirlenmiş değildir.

Bumetanid: Furusemidten 40-60 defa daha güçlü bir lup diüretiği olan bumetanidin serum digoksin düzeyine etkisi olmadığı bildirilmiştir (29).

Tablo - 1
Dijital Glikozidlerinin Farmakokinetik Parametrelerine
Antiaritmik İlaçların Etkileri

İlaç	SDK	rCL	nrCL	Vd
KİNİDİN	Artırır	Azaltır	Azaltır	Azaltır
VERAPAMIL	Artırır	Azaltır	Azaltır	Azaltır
NİFEDİPİN	önemsiz Artırır	Azaltır	Artırır	Değiştirmez
DILTIAZEM	Önemsiz Artırır	Değiştirmez	Bilinmiyor	Bilinmiyor
AMIODARON	Artırır	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
PROKAINAMİD	Değiştirmez	Değiştirmez	Değiştirmez	Değiştirmez
DİZOPRAMİD	Artırır	Değiştirmez	Değiştirmez	Değiştirmez

Kısaltmalar:

SDK: serum digoksin konsantrasyonu, rCL: renal digoksin klerensi, Vd: dağılım volümü, nrCL: nonrenal digoksin klerensi

C- Diğer Kardiyak İlaçlarla Etkileşim:

Bu grupta bugüne kadar digoksin ile olan etkileşimi incelenmiş olan prazosin, Propranolol, atenolol ve nitrendipin söz edilecektir.

Prazosin: Bu güne kadar digoksinin prazosin ile olan etkileşimiyle ilgili insanlar üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Köpekler üzerinde yapılmış bir çalışmada prazosinin digoksinin plazma proteinlerine ve nonspesifik dokulara bağlanmasını azalttığı ve plazma serbest digoksin düzeyinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir (3). Tarafımızdan yapılan bir çalışmada digoksin ve prazosini birlikte alan 20 hastada prazosinin serum digoksin düzeyinde önemli derecede artışa neden olduğu, prazosin kesildikten sonra serum digoksin düzeylerinin prazosin verilmeden önceki değerlere döndüğü gösterilmiştir (31).

Propranolol: Betaadrenoreseptör bloke edici ilaçlar iskemik ve hipertansif kalp hastalığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu hastalar sıklıkla digoksini de birlikte almaktadırlar, in vitro çalışmalarda yüksek Propranolol konsantrasyonlarında, digoksine bağlı pozitif inotropik etkinin inhibe olduğu ancak terapötik konsantrasyonlarda bu etkinin gözlenmediği bildirilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise digoksinin pozitif inotropik etkisinin beta adrenoreseptör blokajı ile değişmediği gözlenmiştir (32-34).

Atenolol: Atenololun digoksinin renal klerensini, serum digoksin düzeyini ve digoksine bağlı inotropik etkiyi değiştirmediği gösterilmiştir (35).

Nitrendipin: Nifedipin gibi bir dihidropridin türevi ve kalsiyum kanal antagonisti olan ve klinikte

antihipertansif amaçla kullanılan nitrendipinin sağlıklı gönüllülerde digoksin ile birlikte günde 20 mg dozunda alındığında plazma digoksin düzeyinde önemli derecede artışa neden olduğu bildirilmiştir (36).

DİJİTAL GLİKOZİDLERİNİN NONKARDİYAK İLAÇLARLA ETKİLEŞİMİ

Bu grupta dijital glikozidlerinin absorpsiyonunu ve metabolizmasını değiştirerek etki eden ilaçlar incelenecektir.

A— Dijital Türevlerinin Absorpsiyonunu Değiştiren İlaçlar:

Antiasitler: Magnezyum alüminyum hidroksit ve digoksin tablet birlikte alındığında serum digoksin pik düzeyi azalmakta, ancak bu düzeye ulaşılma zamanı ve digoksin emiliminin miktarı fazla etkilenmemektedir (37).

Antidiyaretikler: Kaolin-pektin içeren antidiyaretik ilaçların digoksin tablet ile birlikte verildiğinde serum digoksin pik düzeyinde % 36 azalmaya neden olduğu, digoksin tableten iki saat önce veya iki saat sonra verildiğinde ise herhangi bir etkileşimin olmadığı gösterilmiştir (38).

Kolestiramin ve Kolestipol: Her iki ilacın da dijital türevlerine bağlandığı bilinmektedir. Dijital glikozidleri ile birlikte kolestiramin ve kolestipol verildiğinde dijital absorpsiyonunu azaltırlar (39). Kolestipol 6 saatte bir verildiğinde digoksin yarı ömründe % 50, digoksin yarı ömründe ise daha fazla oranda azalmaya neden olmaktadır. Bu etkileşim

Tablo - 2

Dijital Glikozidlerinin Absorbsiyonunu Değiştiren İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

İlaç	SDK	Etki Mekanizması
Antiasitler	Azaltır	Dijital glikozidlerini bağlayarak
Kolestiramin ve Kolestirol	Azaltır	Dijital glikozidlerini bağlayarak
Antibiyotikler	Azaltır	Barsak florasını değiştirerek
Aktif Karbon	Azaltır	Dijital glikozidlerini absorbe edip dışkı ile atılımını sağlayarak
Propantelin	Artırır	Gastrointestinal motiliteyi değiştirerek
Metoklopramid	Azaltır	Gastrointestinal motiliteyi değiştirerek
Sitotoksik Ajanlar	Azaltır	Gastrointestinal mukozanın zarar görmesine yol açarak
Sulfasalazin	Azaltır	Absorbsiyonu azaltarak

SDK: serum digoksin konsantrasyonu

klirik olarak da önemli olup dijital entoksikasyonunda olan hastaların tedavisinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (40).

Antibiyotikler: Digoksin alan hastaların yaklaşık % 10'u alman digoksinin % 40'mı inaktif bileşiklere parçalar (41). Barsakların bakteriyel florası bu metabolik olayda en önemli rolü oynar. Barsak florasının antibiyotiklerle değiştirilmesi serum digoksin düzeyinde iki kata varan önemli artışlara neden olabilir (42). Friedman (43) tarafından yayınlanan bir vaka da sadece 4 doz 250 mg eritromisin verilen bir hastada serum digoksin düzeyinin 1.5 ng/ml'den 2.6 ng/ml'ye çıktığı gösterilmiştir. Digoksin antibiyotik arası etkileşim tüm hastaların ancak % 10'unda gözlemlendiğinden digoksin alan hastalara antibiyotik başlamak gerektiğinde digoksin dozunda hemen bir azaltma yapmak yerine hastaların yakın klinik izlemi ve serum digoksin düzeylerinin sık takibinin daha uygun olacağı ileri sürülmektedir (43).

Aktif karbon: Oral yoldan verilen aktif karbon digoksin yarı ömrünü azaltmaktadır. Aktif karbonun digoksin klerensine etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte öncelikle barsak kanalındaki mevcut digoksini, ayrıca dolaşımdan pasif diffüzyon ile geçen ve bir miktar da safra ile barsak lümenine salgılanan digoksini absorbe ederek dışkı ile atılımını sağladığı sanılmaktadır (44).

Tablo - 3

Dijital Glikozidlerinin Metabolizmasını Değiştiren İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

İlaç	SDK	Etki Mekanizması
Kinin	Artırır	Digoksinin renal klerensini ve total vücut klerensini azaltarak
Simetidin	Artırır	Direkt etki ile ya da serum kinidin düzeylerini artırarak
Rifampisin	Azaltır	Hepatik mikrozomal enzim induksiyonu ve serum kinidin düzeylerini düşürerek
Antikonvulzanlar	Azaltır	Hepatik mikrozomal enzim induksiyonu ile
Fenilbutazon	Azaltır	Hepatik mikrozomal enzim induksiyonu ile

SDK: serum digoksin konsantrasyonu

Propantelin: Antikolinergik bir ilaç olan propantelin digoksin tablet ile birlikte verildiğinde serum digoksin düzeyinde artışa neden olurken, digoksin eliksiri ile birlikte verildiğinde bu artış olmamaktadır. Bu etki propantelinin digoksin emilimini artırmasına bağlıdır. Çünkü zaten iyi absorbe olan digoksin eliksiri ile bu artış olmamaktadır (45).

Metoklopramid: Benzamid türevi bir dopamin antagonisti ve barsak motilitesini artıran bir ilaç olan metoklopramid digoksin tablet ile birlikte verildiğinde serum digoksin düzeyinde azalma olmaktadır. Bu bulgu digoksin emiliminin gastrointestinal motilite ile ters orantılı olarak değiştiğini göstermektedir (45).

Sitotoksik ilaçlar: Kemoterapötik ilaçların çoğu digoksin emilimini azaltıp serum digoksin düzeyinde % 40-50 oranında azalmaya neden olabilmektedir. Kemoterapi kesildikten sonra 8 gün gibi kısa bir süre içinde bu etkinin kaybolması kemoterapi ile zarar gören barsak mukozasının düzeliş digoksin emiliminin yeniden eski haline döndüğünü düşündürmektedir (46). Digitoksin ile yapılan çalışmalarda ise kemoterapinin digitoksin emilim hızını azalttığı ancak emilim miktarını değiştirmediği gösterilmiştir. Bu nedenle kemoterapi alan hastalarda digoksin yerine digitoksin kullanılırsa serum dijital düzeyindeki oynamaların önlenilebileceği ileri sürülmüştür (47).

Sulfasalazin: Sulfapridin ile şahsılık asidin birleştirilmesi ile oluşmuş olan ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılan bu ilacın digoksin eliksiri absorpsiyonunu % 18-25 oranında azalttığı bildirilmiştir. Bu absorpsiyon azalmasının daha zor emilen tablet formu kullanıldığında daha fazla olması beklenebilir (48).

Dijital glikozidlerinin absorpsiyonunu değiştiren ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo-2'de gösterilmiştir.

B— Dijital Türevlerinin Metabolizmasını Değiştiren İlaçlar:

Kinin: Kinininin L izomeri olan kinin digoksinin nonrenal klerensini % 55 oranında azaltır. Total vücut klerensindeki azalma ise % 26 oranında olup dağılım volümü üzerine kininin etkisi olmadığı gösterilmiştir (49).

Simetidin: Simetidininin serum digoksin ve serum kinidin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Dijital glikozidleri üzerine simetidininin direkt etki ile mi yoksa kinidin düzeylerini artırarak mı etki ettiği henüz anlaşılamamıştır (49).

Rifampisin: Rifampisin hepatik mikrozomal enzimleri indükler, hepatositlerdeki granülsüz endoplazmik retikülümde proliferasyon ve hepatik sitokrom P-450 enziminde artışa neden olur (50). Ayrıca rifampisin kinidin eliminasyon yarı ömründe iki üç kat azalmaya neden olabilmektedir (51). Bu nedenle rifampisin hem doğrudan etki ile digoksin metabolizmasını artırarak, hem de digoksin ve kinidini birlikte almakta olan hastalarda serum kinidin düzeyini azaltarak serum digoksin düzeyinde azalmaya neden olabilir. Bu etkileşimler henüz tam açıklık kazanmamış olup daha fazla araştırmaya gerek göstermektedir.

Antikonvülzanlar: Bazı antikonvülzanların hepatik enzimleri indükleyerek dijitalis glikozidlerinin hepatik klerensini artırdığı bilinmektedir. Kan digoksin düzeyinde azalma yapan fenobarbital ve fenitoin dışındaki antikonvülzanların digoksin metabolizması üzerine etkileri tam olarak incelenmemiştir. Chapron ve arkadaşları (52) pentobarbital digoksin ve kinidini birlikte alan bir hastada pentobarbital kesildiğinde kinidin metabolizmasının azalıp serum kinidin düzeyinin arttığını ve bu artışın serum digoksin düzeyini

artırarak dijital entoksikasyonuna yol açtığını bildirmişlerdir.

Fenilbutazon: Serum digitoksin düzeyi fenilbutazon tarafından muhtemelen hepatik enzim indüksiyonu ile azaltılır (53).

Dijital glikozidlerinin metabolizmasını değiştiren ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo-3'te gösterilmiştir.

SONUÇ

İlk defa 1978 yılında, o zamana kadar farkedilmemiş olan digoksin kinidin arası etkileşimin bildirilmesi dikkatleri bu konuya çekmiş ve bu iki ilaç arasındaki etkileşimin diğer ilaç etkileşimlerine göre daha fazla incelenmesine neden olmuştur. Digoksin kinidin arası etkileşimin önemi ve etken olan mekanizmaların aydınlatılması pek çok araştırmacıyı digoksinin diğer ilaçlarla olan benzer etkileşimlerini incelemeye yöneltmiştir. Bu konuda kısa süre içinde pek çok yayın yapılmasına rağmen hâlâ aydınlatılması gereken konular vardır; kinidin digoksin ile birlikte kullanımı terkedilmeli midir? Karaciğer ya da böbrek hastalığı olanlarda digoksinin diğer ilaçlarla etkileşimi nasıldır? Gözden kaçan başka digoksin diğer ilaç etkileşimleri var mıdır? Bu sorulardan sadece birkaçıdır. İlaç etkileşimleri konusundaki bilgilerimiz arttıkça ilaçları daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanabilmemiz mümkün olacaktır. İlaç etkileşiminin doğrudan kendisi hasta için bir tehdit oluşturmakta, ancak hekimin gerek bilgi eksikliği gerekse hastasını yetersiz gözlemi ve klinik tabloda ortaya çıkan değişimleri doğru açıklayamaması sonucu ilaç etkileşiminin farkında olamaması asıl tehdidi oluşturmaktadır.

Klinikte sık ve uzun süreli kullandığımız digoksin gibi bir ilacı daha bilinçli ve yararlı kullanabilmemiz için bu bilgileri ve ortaya çıkarılacak yenilerini yakın takip gereklidir. Bu yazıda bu konudaki son bilgiler derlenerek bu amaca katkıda bulunulmaya çalışılmıştır.

1. Schenk-Gustaffson K, R Dahlquist: Pharmacokinetics of digoxin in patients subjected to the quinidine digoxin interaction. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 11:181-184, 1981.
2. Cody RJ, A Waieter, D Greenblatt: Increased digoxin toxicity during quinidine administration. *Circulation* 62:183-187, 1980.
3. Hager PW, F Fenster, M Mayersohn, D Perrier, P Graves, FI Marcus, S Goldman: Digoxin-quinidine interaction. Pharmacokinetic evaluation. *N.Eng.J.Med.* 300:1238-1242, 1979.
4. OchsH, G Bodem, EJ Greenblatt: Impairment of digoxin clearance by coadministration of quinidine. *J.Clin.Pharmacol.* 21:396-399, 1981.
5. Pedersen KE, J Hastrup, S Hvidt: The effect of quinidine on digoxin kinetics in cardiac patients. *Acta.Med. Scand.* 207:291-295, 1980.
6. Hooymans P, N Holford, B Massie, M Witt, B Plugm, F Merkus: Quinidine decreases both metabolic and renal clearance of digoxin. *AmJ.Cardiol.* 45:453-458, 1980 (Abstr.).
7. Leihey EB, JT Bigger, VP Butler: Quinidine concentration dependent decrease in digoxin clearance in man. *Circulation (suppl.)* 62:29-33, 1980 (Abstr.).
8. Fenster PE, JR Powell, WD Hager, PE Graves, K Conrad, S Goldman: Onset and dose dependence of the digoxin quinidine interaction. *AmJ.Cardiol.* 45:413, 1980 (Abstr.).

9. Hager WD, M Mayersohn, PE Graves: Digoxin bioavailability during quinidine administration. *Clin.Pharmacol. Ther.* 30:594-598, 1981.
10. Hirsch PD, JJ Weiner, RL Wortth: Further insights into digoxin quinidine interaction: Lack of correlation between serum digoxin concentration and inotropic state of the heart. *AmJ.Cardiol.* 46:863-866, 1980.
11. Pedersen KE: Digoxin interactions. The influence of quinidine and verapamil on the pharmacokinetics and receptor binding of digitalis glycosides. *Acta.Med.Scand.* (suppl.) 697:1-40, 1985.
12. Bigger JT: The quinidine digoxin interaction. What do we know about it? *N.EngJ.Vled.* 301:779-783, 1979.
13. Bussey HI: The influence of quinidine and other agents on digitalis glycosides. *Am.Heart.J.* 104:289-302, 1982.
14. Garty M, P Sood, DE Rollines: Digitoxin elimination reduced during quinidine therapy. *Ann.Intern.Med.* 94:35-39, 1981.
15. Doering W: Quinidine digoxin interaction. *N.Eng.J. Med.* 301:400-404, 1979.
16. Pedersen KE, A Dorph-Pedersen, S Hvidt, F Nielsen-Kudsk, NA Klitgaard: Digoxin verapamil interaction. *Clin.Pharmacol.Ther.* 30:311-315, 1981.
17. Bussey HI: Update on the influence of quinidine and other agents on digitalis glycosides. *Am.HeartJ.* 107(1): 143-146, 1984.
18. Belz GG, P Aust, R Monkes: Digoxin plasma concentrations and nifedipine. *Lancet* 1:844-848, 1981.
19. Schwartz RB, AE Raizner, SE Akers: The effect of nifedipine on serum digoxin concentrations in patients. *Am.Heart.J.* 107:669-673, 1984.
20. Pedersen KE, A Dorph-Pedersen, S Hvidt, NA Klitgaard, K Kjaer, F Nielsen-Kudsk: Effect of nifedipine on digoxin kinetics in healthy subjects. *Clin.Pharmacol.Ther.* 32:562-565, 1982.
21. Elkayam U, K Parikh, B Torkan, L Weber, JL Cohen, SH Rahimtoola: Effect of diltiazem on renal clearance and serum concentration of digoxin in patients with cardiac disease. *AmJ.Cardiol.* 55:1393-1395, 1985.
22. Moysey JO, NL Jaggaro, EN Grundy, DA Chamberlain: Amiodarone increases plasma digoxin concentration. *Br. Med.J.* 282:272-276, 1981.
23. Leahey EB, JA Reiffel, EV Giardina, JT Bigger Jr: The effect of quinidine and other antiarrhythmic drugs on serum digoxin. *Ann.Intern.Med.* 92:605-608, 1980.
24. Steiness E: Suppression of renal excretion of digoxin in hypokalemic patients. *Clin.Pharmacol.Ther.* 23:511-514, 1978.
25. Waldorff S, PB Hansen, H Egeblad, J Berning, J Buch, H Kjaegard, E Seiness: Interactions between digoxin and potassium sparing diuretics. *Clin.Pharmacol.* 33(4): 418-423, 1983.
26. Waldorff S, JD Andersen, N Heeboll-Nielsen, OG Nielsen, E Moltke, U Sorensen, E Steiness: Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics. *Clin.Pharmacol. Ther.* 24:162-167, 1978.
27. Fenster EP, WD Hager, MM Goodman: Digoxin quinidine spironolactone interaction. *Clin.Pharmacol.Ther.* 36:70-73, 1984.
28. Waldorff S, PB Hansen, H Kjaegard, J Buch, H Egeblad, E Steiness: Amilorid induced changes in digoxin dynamics and kinetics. Abolition of digoxin induced inotropism with amiloride. *Clin.Pharmacol.Ther.* 30(2): 172-176, 1981.
29. Hayes AH, RA Shiroff, DW Schneek: Effect of bumetanide on the renal excretion of digoxin (Abstr.). *Clin. Pharmacol.Ther.* 25:228-232, 1979.
30. Plunkett LM, JJ Gokhale, JJ Vainer, RL Tackett: Prazosin alters free and total plasma digoxin levels in dogs. *Am.Heart.J.* 109:847-851, 1985.
31. Çopur MS, L Tokgözoğlu, A Oto, E Oram, Ş Uğurlu: The effects of oral prazosin on total plasma digoxin level. *Fundam Clin Pharmacol*, 2(1988) 13-17.
32. Crawford MH, MM Winter, RA Orouke, JS Karline, J Ross: Combined propranolol and digoxin therapy in angina pectoris. *Ann.Intern.Med.* 83:449-455, 1975.
33. Cokkinus DV, JN Demopoulos, ET Heimonas, EM Vorides: Influence of digitalis on cardiac function before and after autonomic blockade. *Acta.Cardiol.* 3: 185-194, 1978.
34. Koch-Wesser J: Beta receptor blockade and myocardial effects of cardiac glycosides. *Circulation* 28:109-118, 1971.
35. Hansen PB, J Buch, S Rasmussen, et al.: Influence of atenolol and nifedipine on digoxine induced inotropism in humans. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 18:817-822, 1984.
36. Kirch W, C Logeman, H Heidemann, SR Santos, EE Ohnhaus: Effect of two different doses of nitrendipine on steady-states plasma digoxin level and systolic time intervals. *EurJ.Clin.Pharmacol.* 31:391-395, 1986.
37. Allen M, DJ Greenblatt, JS Hartz, TW Smith: Effects of magnesium aluminum hydroxide and kaolin-pectin on absorption of digoxin from tablets and capsules. *J.Clin. Pharmacol.* 21:26-30, 1981.
38. Albert KS, WI Elliot, RD Abbott, TJ Gilbertson, JL Data: Influence of kaolin-pectin suspension on steady-state plasma digoxin levels. *J.Clin.Pharmacol.* 21:449-453, 1981.
39. Cady WJ, TL Rehder, J Camobel: Use of cholestyramine resin in the treatment of digoxin toxicity. *AmJ.Hosp. Pharm.* 36:92-97, 1979.
40. Payne VW, RA Sector, RK Noback: Use of colestipol in a patient with digoxin intoxication. *Drug.Intell.Clin. Pharm.* 15:902-905, 1981.
41. Lindenbaum J, DG Rund, VP Butler Jr, D Tse-Eng, JR Saha: Inactivation of digoxin by gut flora. Reversal by antibiotic therapy. *N.EngJ.Vled.* 305(14):789-794, 1981.
42. DohertyJE: A digoxin antibiotic interaction. *N.EngJ. Med.* 305:827-833, 1981.
43. Friedman HS: Erythromycin induced digoxin toxicity. *Chest.* 82:202-204, 1982.

44. Lalonde LR, PP Hamilton, DC Greenway: Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal. *Clin.PharmacolTher.* 37:367-371, 1985.
45. Manninen V, J Melin, A Apajalahti, M Karesoja: Altered absorption of digoxin in patients given propantheline and metoclopramide. *Lancet* 1398-1403, 1973.
46. Kuhlman J, W Zilly, J Wilke: Effects of cytostatic drugs in plasma level and renal excretion of beta-acetyldigoxin. *Clin.Pharmacol.Thor.* 30:518-523, 1981.
47. Kuhlman J, J Welke, N Rietbrock: Cytostatic drugs are without significant effect on digitoxin plasma level and renal excretion. *Clin.Pharmacol.Thor.* 32:646-649, 1982.
48. Juhl RP, RW Summers, JK Guillory, SM Blaug, FH Cheng, DO Brown: Effect of sulfasalazine on digoxin bioavailability. *Clin.Pharmacol.Thor.* 20(4):387-394, 1976.
49. Polish LB, RA Branch, GA Fitzgerald: Digoxin quinidine interaction: Potentiation during administration of Cimetidine. *South AfrJVled.J.* 74:633-636, 1981.
50. Henry G, L Linda, D Madonna, F Adrian: Digoxin rifampin interaction. *Clin.Pharmacol.Thor.* 35:750-754, 1984.
51. Ahmad D, P Mathur, J Ahuja, R Henderson: Rifampicin quinidine interaction. *BrJ.Dis.Chest.* 73409-413, 1979.
52. Chapron DJ, D Manford, GI Pistgolf: Apparent quinidine induced digoxin toxicity after withdrawal of pentobarbital: A case of sequential drug interactions. *Arch. Intern.Med.* 29:363-366, 1979.
53. Soloman HM, S Reich, N Spirt, WB Abrams: Interactions between digitoxin and other drugs in vitro and in vivo. *Ann. NY Acad.Sci.* 179:362, 1971.