



Antibiyotiklerle ilişkili ilaç etkileşimleri

Dr. Nurgül Ceran

- Bir ilaç tarafından diğer bir ilacın etkisi kalitatif veya kantitatif olarak değiştiriliyorsa bu iki ilaç arasında etkileşme vardır.
- Etkileşme oluşması için iki ilacın vücutta ve etkileşme yerinde aynı zamanda bulunmaları gerekir.

İlaç etkileşimleri

- İstenilen etkileşimler
 - İstenmeyen etkileşimler
 - Öngörülemeyen etkileşimler
- sınıflandırılabilir.
- } olarak

- İlaç etkileşimi kavramı genelde olumsuz sonuçları olan etkileşimler için kullanılır.
- İlaç etkileşimleri oluş mekanizmasına göre 3 gruba ayrılır.
- Farmakokinetik
- Farmakodinamik
- Farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşmeler.

Farmakokinetik Etkileşim

- Bir ilacın hedefi olan bir ilacın absorpsiyon, dağılım, metabolizma veya atılımını etkilemesi durumudur.
- Farmakokinetik etkileşmeden söz edebilmek için ilacın plazma düzeyinin veya yarılanma ömrünün diğer bir ilaç tarafından değiştirildiğinin saptanması gerekir.

Farmakodinamik Etkileşim

- Bir ilacın diğer bir ilacın beklenen etkisinde değişikliğe neden olması durumudur.

- Her ilaç etkileşiminde, **etkileşime neden olan bir ilaç** ve bunun için **hedef** teşkil eden ilaçtan oluşan bir çift mevcuttur. Arasıra ilaç çiftleri her iki yönde de etkileşim gösterebilir.

İlaç Etkileşimlerinin Genel Özellikleri

- 1- Kişiler arasında büyük farklılıklar gösterirler. Aynı kişide de farklı zamanlarda etkileşimde farklılıklar olabilir.
- 2-İlaç etkileşimleri silik olabilir, kolay ölçülemez ve saptanamaz.
- 3-Potansiyel etkileşim, monitarizasyonu ve doz ayarlaması bilindiği sürece ilaç çiftlerinin kullanımı için kontendikasyon oluşturmayabilir.
- 4-Çoğu ilaç etkileşimi doza ve etkileşim yerine bağlıdır. Etkileşimin sona ermesi günler veya haftaları bulabilir.
- 5-Aynı ilaç sınıfı içinde etkileşim açısından benzerlikler olmasına rağmen, sınıfın bütün üyeleri aynı derecede etkilenmeyebilir.

İlaç Etkileşim Noktaları

İlaç etkileşimleri hem vücut içinde, hem de vücut dışında (farmasötik etkileşimler) birçok farklı noktada oluşabilir.

- İlaçların infüzyon sıvılarına eklenmesi sırasında,
- Oral formlarının içinde,
- Emilim öncesi barsak lümeninde,
- Emilim sonrası plazma proteinlerine bağlanma sırasında,
- Vücutta metabolize edilme aşamasında,
- Vücuttan atılma sırasında.

Vücut Dışında Meydana Gelen Etkileşimler

- Aynı infüzyon sıvısı veya aynı enjektör içinde birden fazla ilacın verilmesi sırasında, bazı ilaçlarda çökme veya parçalanma olur(Beta laktam antibiyotikler aynı infüzyon sıvısında aminoglikozidlerle karıştırılırsa birbirlerini inaktive ederler).
- Seçilen ilaca, sıvının pH'sına ve sıcaklığına bağlı olarak bir ilaç diğerine göre daha fazla etkileşir.
Karbenisilin + gentamisin → Gentamisin aktivitesini kaybeder.
Amfoterisin serum fizyolojik içinde ,fenitoin dekstroz solüsyonu içinde çöker.

Oral Yolla Alınan İlaçların Biyoyararlanımında Değişmeler

- Antikolinergikler, opiatlar ve yiyecekler mide boşalmasını yavaşlatarak bazı ilaçların tepe konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatabilir ve tepe konsantrasyonunu azaltabilir.
- Eritromisin, sisaprid, metoklopramid gibi prokinetik ilaçlar mide boşalmasını ve ilacın barsağa geçişini hızlandırır. Tepe konsantrasyonuna ulaşım süresi kısalmır.
- Digoksin alan kişilerin %10'unda ilaç üst gastrointestinal bölgedeki bakteriler tarafından digoksin yıkım ürünlerine dönüştürülür. Bu bakterilerin üremesi oral antibiyotiklerle baskılanır. Digoksin biyoyararlanımı artar.

Oral Yolla Alınan İlaçların Biyoyararlanımında Değişmeler

- Gastrik pH bazı oral antibiyotiklerin (azol antifungaller, B-laktam ant.ler) çözünürlük ve kimyasal stabilitesi açısından önemlidir.
- Katyonik antasidler, sukralfat, kaolin-pektin bazı antibiyotiklerle (tetrasiklinler, florokinolonlar, linkozamidler) çözünmeyen şelat oluştururlar.
- Didanozin ketokonazolün absorpsiyonunu azaltır.

Plazma proteinlerine bağlanmada değişiklik

- Pek çok ilaç değişen oranlarda plazma proteinlerine (albumin, a-1 asit glikoprotein) bağlanır. Bir ilacın etkisiyle diğer bir ilaç plazma proteinlerine bağlanma noktasından ayrılabilir.

Plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonu artar. Bu durum tedavi indeksi dar olan ilaçlarda (oral antikoagölanlar, oral antidiyabetikler) önem taşır.

İlaçların Böbrek Yoluyla Atılımında Değişiklik

- Glomerüler filtrasyonun azalması, böbrekler yoluyla atılan ilaçların vücutta birikimine ve istenmeyen ilaç reaksiyonlarına neden olur.
- İlaçlar arasında renal tübüler sekresyon için kompetisyon veya tübüler geri emilimde değişiklik yoluyla da etkileşim meydana gelebilir. Metotreksat kullanan bir kişi trimetoprim alırsa atılım yönünden yarışır. Metotreksat toksisitesine neden olabilir.

Enzimatik Biyotransformasyon

- Biyotransformasyon, bir ilacın böbreklerden veya karaciğerden daha kolay atılabilen bir bileşiğe dönüştürülmesidir.
- Önemli ilaç etkileşimlerinin çoğu ilaç metabolize eden enzimler üzerinden gerçekleşir.
- Enzim inhibisyonu → ilaç aktivitesinde artış
- Enzim indüksiyonu → ilaç aktivitesinde azalma.

Mikrozomal Enzimler

- Sitokrom p450
- Flavin monooksijenaz(FMO3)

İlaç Metabolizmasının Fazları

- Faz I metabolizma
Oksidasyon /İndirgenme /Kopma
- Faz II metabolizma
Konjugasyon

İlaç Metabolizmasının Fazları

- Faz I metabolizmanın büyük kısmı hepatik ve intestinal sitokrom P450 enzimleri tarafından gerçekleştirilir.
- Sitokrom P450 enzimleri 300'den fazla aminoasit içeren hemoproteinlerdir.
- İnsanlarda tanımlanmış en az 12 sitokrom P450 ailesi vardır.

Sitokrom P450 Enzimleri

- İlaçların metabolizmasına katkıları bakımından en önemli sitokrom P450 izoformları:
 - CYP1A2
 - CYP3A
 - CYP2C9
 - CYP2C19
 - CYP2D6

Sitokrom P450 Enzimleri

- Sitokrom P450 enzimleri enzimin substratı olan veya olmayan ilaçlar tarafından indüklenir veya inhibe edilir.
- Kişiler arasında CYP subtipleri ve etkinliği bakımından 10-20 katı bulabilen farklılık vardır. Bu farklılık genetik polimorfizme bağlıdır.
- CYP enzimlerinin karaciğerdeki miktarı kişinin diyetine, maruz kaldığı çevresel etkenlere, cinsiyete, beslenme durumuna göre değişmektedir.
- Kişisel bazda ilaç etkileşimini önceden tahmin etmek mümkün değildir.

Inhibitors

1A2

amiodaron
e
cimetidine
ciprofloxaci
n
fluoroquino
lones
fluvoxamin
e
furafylline
interferon
methoxsal
en
mibefradil

2B6

thiotep
a
ticlopid
ine

2C8

trimetho
prim
querceti
n
glitazone
s
gemfibro
zil
montelu
kast
trimetho
prim

2C19

chloramphenic
ol
cimetidine
felbamate
fluoxetine
fluvoxamine
indomethacin
ketoconazole
lansoprazole
modafinil
omeprazole
oxcarbazepine
probenicid
ticlopidine
topiramate

2C9

amiodarone
fenofibrate
fluconazole
fluvastatin
fluvoxamine
isoniazid
lovastatin
phenylbuta
zone
probenicid
sertraline
sulfametho
xazole
sulfaphenaz
ole
teniposide
voriconazol
e
zafirlukast

2D6

amiodarone
bupropion
celecoxib
chlorpromazine
chlorpheniramine
cimetidine
citalopram
clomipramine
cocaine
doxepin
doxorubicin
duloxetine
escitalopram fluoxetine
halofantrine
red-haloperidol
levomepromazine
metoclopramide
methadone
mibefradil
midodrine
moclobemide
paroxetine
quinidine
ranitidine
ritonavir
sertraline
terbinafine

ticlopidine
histamine H1 receptor
antagonists
diphenhydramine
chlorpheniramine
clemastine
perphenazine
hydroxyzine
tripelennamine

2E1

diethyl-
dithiocarbamate
disulfiram

3A4,5,7

HIV Antivirals:
delaviridine
indinavir
nelfinavir
ritonavir

amiodarone
aprepitant
NOT
azithromycin
chloramphenicol
cimetidine
clarithromycin
diethyl-
dithiocarbamate
diltiazem
erythromycin
fluconazole
fluvoxamine
gestodene
grapefruit juice
itraconazole
ketoconazole
mifepristone
nefazodone
norfloxacin
norfluoxetine
mibefradil
star fruit
verapamil
voriconazole

Inducers

1A2

broccoli
brussel sprouts
char-grilled meat
insulin
methyl
cholanthrene
modafinil
nafcillin
beta-
naphthoflavone
omeprazole
tobacco

2B6

phenobarbital
rifampin

2C8

rifampin

2C19

carbamazepine
norethindrone
NOT
pentobarbital
prednisone
rifampin

2C9

rifampin
secobarbit
al

2D6

dexamethaso
ne
rifampin

2E1

ethanol
isoniazi
d

3A,4,5,7

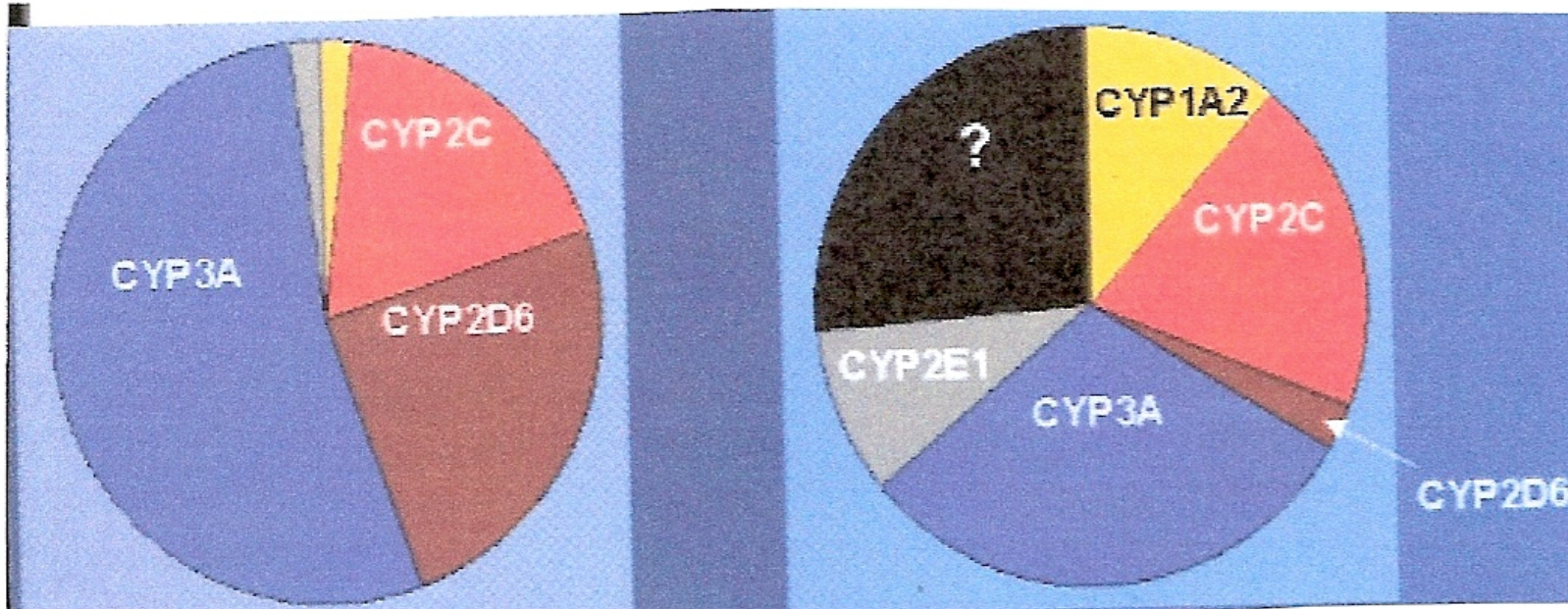
HIV
Antivirals:
efavirenz
nevirapine

barbiturates
carbamazepi
ne
glucocorticoi
ds
modafinil
phenobarbit
al
phenytoin
rifampin
St. John's
wort
troglitazone
oxcarbazepi
ne
pioglitazone
rifabutin

CYP450

İlaç metabolizmasında
p450'nin rölatif önemi
CYP2E1 CYP1A2

Karaciğerde p450'nin
rölatif miktarları



**ANTİMİKROBİYALLERLE İLİŞKİLİ
SIK GÖRÜLEN ETKİLEŞİMLER
FLOROKİNOLONLAR**

Florokinolonların Hedef İlaç Olduğu Etkileşimler

- Oral yolla iki veya üç değerlikli katyonlarla alındığında, ince barsaklarda absorbe edilmeyen kompleksler oluşur.
Al, Mg içeren antasitler kinolonların biyoyararlanımını %90'lara kadar azaltabilir.
- Sukralfat, kalsiyum, demir, çinko ve bizmut florokinolonların emiliminde azalmaya neden olur.
- Tedavi başarısızlığını önlemek için bu maddeler farklı zamanlarda (6 saat önce veya 2 saat sonra) alınmalıdır.
- Simetidin florokinolonların metabolizması ile etkileşebilir.
Pefloksasin ve enoksasinin serum klirensinde azalma, yarı ömründe uzamaya neden olur.

Florokinolonların Neden Olduğu Etkileşimler

- Enoksasin, siprofloksasin, norfloksasin CYP1A2'yi inhibe ederek teofilinin hepatik metabolizmasını azaltır, teofilin birikimi ve toksisitesine neden olur. Teofilinin total dozu enoksasin dozuna bağlı olarak %43-75 arasında değiştir.
- Teofilinin terapötik aralığı 10-20 mg/lt. Serum düzeyi 20 mg/lt olunca gastrointestinal yan etkiler ve santral sinir sistemi etkileri belirginleşir. 30 mg/lt'nin üzerinde konvülsiyon gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkar.
- Enoksasin-teofilin alan hastalarda bulantı-kusma insidansı yüksektir.

Florokinolonların Neden Olduğu Etkileşimler

- Siprofloksasin, enoksasinde kafeinle de etkileşim olur.
- Kahve 75-150 mg/fincan
- Çay 35-70 mg/fincan
- Kola 25-30 mg/fincan
- Kakao 5 mg/fincan
- Kahve içenlerin %20-40'ı günlük 600-1000 mg kafein alırlar.
- Kafeinin terapötik dozu 8-20 mg/lt. Normalde bu düzeylere erişilmez.
- Enoksasinle birlikte 200 mg kafein alındığında bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar yaygındır.
- Siprofloksasin kafeinin paraksantine dönüşümünü yavaşlatır. Yarı ömrünü uzatır.

Florokinolonların Neden Olduğu Etkileşimler

- Minör Etkileşimler:
- Simetidin florokinolon-teofilin etkileşimini artırabilir.
- Warfarinle etkileşimleri minimal.
- Siklosporinin metabolizmasını azaltır ve nefrotoksisitesini artırır. Birlikte kullanıldığında monitorize edilmelidir.
- Florokinolonlar invitro hayvan çalışmalarında beyin dokusunda GABA'nın bağlanmasını inhibe eder. NSAİİ'larda florokinolonların bu etkisini artırır. NSAİİ, teofilin, opiatlar, trisiklik antidepresanlar, nöroleptikler alındığında epileptojenik potansiyelde artış gözlenir.

TRİMETOPRİM- SÜLFAMETOKSAZOL

- Etkileşim Mekanizmaları:
- Hepatik biyotrasformasyonda değişiklik
- Kompetitif renal atılım
- Farmakodinamik etkileşim

TRİMETOPRİM-SÜLFAMETOKSAZOL

- Trimetoprim, pentamidin, amilorid, triamterene benzer şekilde böbreklerde distal tübüllerdeki sodyum kanallarını bloke eder.
- Potasyum tutucu diüretik verilen kişilerde hiperkalemiye neden olur.
- Trimetoprim, tiazit grubu diüretiklerle birlikte verildiğinde ağır hiponatremiye neden olabilir.
- Amantadin, dapson, digoksin, metotreksat, prokainamid ve zidovudinin renal tübüler atılımını inhibe eder.

TRİMETOPRİM-SÜLFAMETOKSAZOL

- Sülfametoksazol ve diğer sülfametoksazol bileşikleri warfarine bağlı antikoagülasyonu artırır. Warfarinin plazma proteinlerine bağlanma yerinden ayrılmasına neden olur.
- S-Warfarin bileşiği CYP2C9 enzimi tarafından inhibe edilir.
- TMP-SMX ile warfarin etkileşiminin farmakodinamik yönü de bulunur.

TRİMETOPRİM-SÜLFAMETOKSAZOL

- Metotreksatla birlikte kullanımı kemik iliği baskılanmasına neden olabilir.
- Metotreksatın plazma proteinlerinden ayrılmasına neden olur.
- Dihidrofolat redüktazın kombine inhibisyonuna bağlı olarak gelişen farmakodinamik etki sonucu akut megaloblastik anemi ile sonuçlanabilir.

TRİMETOPRİM-SÜLFAMETOKSAZOL

- TMP ve SMX siklosporin düzeyini düşürerek greft reddine neden olabilir.
- Trimetoprim farmakodinamik mekanizmayla da siklosporinle etkileşir. Serum kreatinin artışı gözlenir.
- Trimetoprim ve azatioprin arasındaki farmakodinamik etkileşim sonucu lökopeni gelişir.
- TMP-SMX alan hastalarda bazı ilaçların(oral kontraseptifler, pimozyd, 6-merkaptopürin) etkileri azalır.

Trimetoprim Sulfametoksazol kullanımı sırasında gelişen ilaç etkileşimleri

Etkilenen İlaç	TMP-SMX'in etkisi	Dikkat edilmesi gerekenler
Azatioprin	Lökopeni	Lökosit takibi
Siklosporin	İlaç düzeyinde artış	Böbrek fonksiyon takibi
Dapson	Methemoglobinemi	Methemoglobin takibi
Digoksin	İlaç düzeyinde artış	Digoksin düzeyi takibi
Metotreksat	Lökopeni, stomatit	Lökosit takibi, folinik asit ilavesi
Metronidazol	Disülfiram benzeri reaksiyon	Birlikte kullanmaktan kaçınılır
Fenitoin	Fenitoin toksisitesi	Fenitoin düzeyi takibi
Potasyum	Hiperkalemi	Potasyum düzeyi takibi
K ⁺ tutucu diüretikler	Hiperkalemi	Potasyum düzeyi takibi
Prokainamid	İlaç toksisitesi	İlaç düzeyi EKG takibi
Rifampin	Rifampin düzeyinde artış	Gözlem
Sülfanilüre grubu	Hipoglisemik etkide artış	Glukoz düzeyi takibi
Tiazid diüretikler	Hiponatremi	Sodyum düzeyi takibi
Wafarin	Antikoagülan etkide artma	PT zamanı takibi
Zidovudin	Sitopeni (KC yetmezliğinde)	Hemogram takibi

MAKROLİD GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Makrolidler CYP3A4'ü inhibe etme ve buna bağlı gelişen ilaç etkileşimleri yönünden 3 gruba ayrılır.
- Grup-I:CYP3A4'ü kuvvetle inhibe eden eritromisin ve troleandomisin.
- Grup-II:CYP3A4'e bağlanma afinitesi orta derecede olan klaritromisin.
- Grup-III:CYP3A4'e bağlanma ve ilaç etkileşimleri minimal olan azitromisin.
- CYP3A4 aktivitesinde kişiler arasında önemli değişkenlik görülmesi nedeniyle makrolidlere bağlı etkileşimler önceden tahmin edilemez.

Makrolidlerin Hedef İlaç Olduğu Etkileşimler

- Etanol ve yiyecekler (klaritromisin hariç) tüm makrolidlerin emilimini azaltır.
- Ritonavir I. ve II. Gruptaki makrolidlerin enzimatik metabolizmasını inhibe eder.
- Simetidin yüksek doz eritromisin kullanan hastalarda geçici sağırılığa neden olabilir.

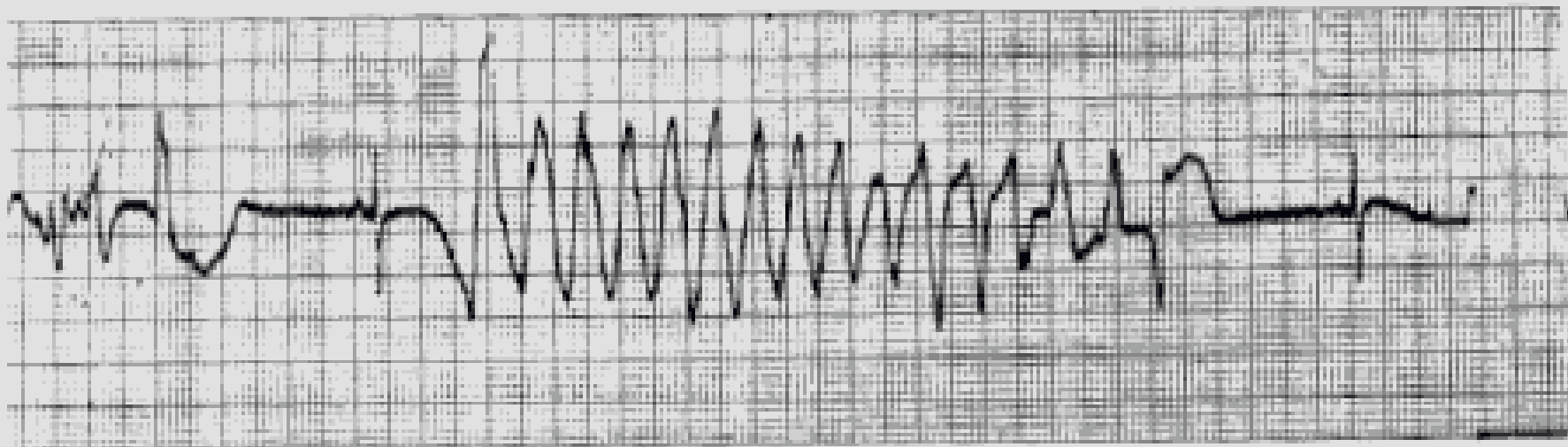
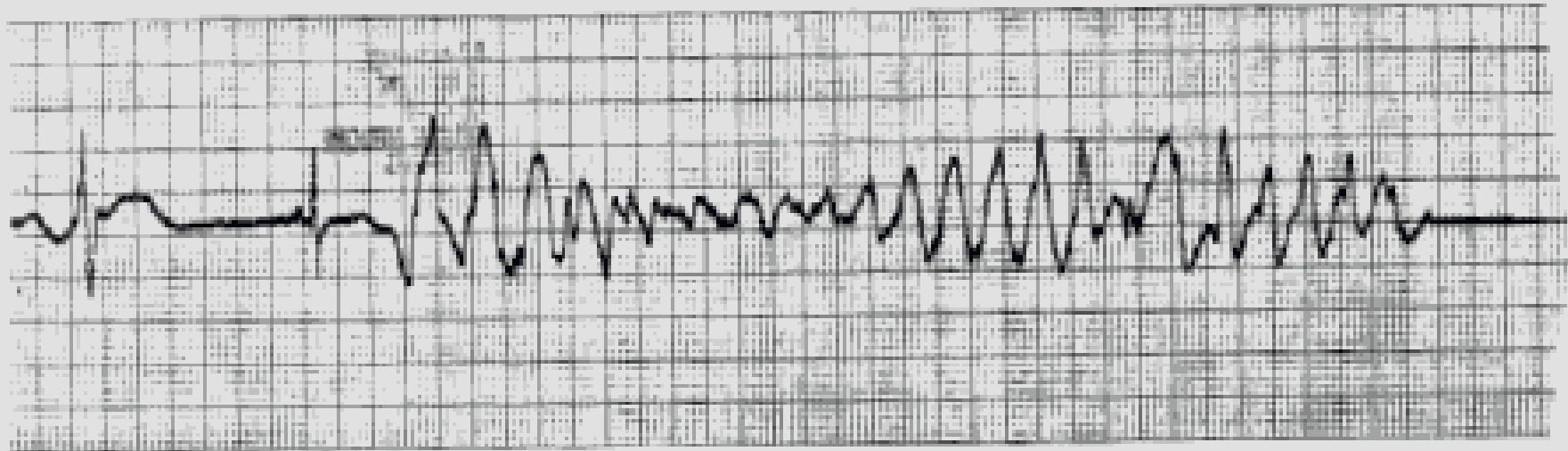
Makrolidlerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Makrolid kullanımı sırasında bazı ilaç etkileşimleri sık görülür ve tehlikelidir.
- Terfenadin ve astemizol CYP3A4 tarafından metabolize edilirler. CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri ile birlikte kullanılıncaya metabolizmaları yavaşlar ve vücutta birikir.
- Terfenadin ve astemizol doza bağılı olarak QTc aralığını uzatır ve nadiren “*torsades de pointes*”e neden olur.

Makrolidlerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Terfenadine bağlı kardiyotoksisite olgularının %10'undan makrolidler sorumludur.
- Sisaprid de QTc aralığında uzamaya neden olur. Makrolidlerle birlikte kullanıldığında kardiyotoksisite görülmemiş.
- Eritromisin digoksin alan hastalarda digoksin konsantrasyonunda artışa neden olur. Etkileşim mekanizması tam bilinmez.

Torsades de Pointes



Makrolid Grubu Antibiyotiklerle İlgili Etkileşim

Etkilenen İlaç	Makrolidlerin Etkisi	Dikkat Edilmesi Gerekenler
Astemizol	QTc aralığında uzama	QTc aralığının izlenmesi
Benzodiyazepinler	Sedasyon	Birlikte kullanım önerilmez
Karbamazepin	Karbamazepin toksisitesi	Birlikte kullanım önerilmez
Sisaprid	QTc aralığında uzama	Birlikte kullanım önerilmez
Klozapin	Konvülsiyon	Birlikte kullanım önerilmez
Siklosporin - Takrolimus	İlaç düzeylerinde artış	İlaç düzeyi takibi
Digoksin	Dijital toksisitesi	İlaç düzeyi takibi
Ergot alkaloidleri	Hipotansiyon, vazospazm	Birlikte kullanım önerilmez
Pimozid	Ani ölüm	Birlikte kullanılmamalı
Terfenadin	QTc aralığında uzama	Birlikte kullanım önerilmez
Teofilin	Teofilin toksisitesi	Birlikte kullanım önerilmez
Warfarin	Antikoagülan etkide artma	PT zamanının izlenmesi

Greg CR. Drug Interactions and Anti-infective Therapy. Am J Med 1999;106:227-37.

AZOL GRUBU ANTİFUNGALLER

İlaç etkileşim mekanizmaları:

- Azol grubu antifungalın çözünürlüğü veya emiliminde değişiklik.
- Sitokrom P450 enzimleri ile biyotransformasyon sırasında etkileşim.

Azollerin Hedef İlaç Olduğu Etkileşimler

- Ketokonazol ve itrakonazol asit ortamda çözünebilir. Ortam pH'sı 6'ya çıktığında çözünürlük %10'a iner.
- Antasitler, gastrik sekresyon inhibitörleri (H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri) ketokonazol ve itrakonazolün biyoyararlanımını azaltır.
- Sukralfatın ketokonazol emilimi üzerine etkisi zayıftır.
- Flukonazolün çözünme ve absorpsiyonu mide asiditesi ve yiyecek alımıyla ilişkili değildir.

Azollerin Hedef İlaç Olduğu Etkileşimler

- Rifampin ve rifabutin sitokrom P450 enzim indüksiyonu yaparak ketokonazol ve itrakonazolün metabolizmasını artırır. Ketokonazol düzeyi %80 oranında azalır. İtrakonazol düzeyleri tespit edilemeyecek seviyelere iner. Tedavi başarısızlığı gözlenir.
- Fenitoin ve karbamazepin tedavisi sırasında da mikrozomal enzim indüksiyonuna bağlı olarak ketokonazol ve itrakonazolün metabolizması hızlanır.
- INH tedavisi sırasında da ketokonazol serum konsantrasyonunda %80 oranında azalma olabilir.

Azol Grubu Antifungallerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Azolerle ilişkili etkileşimin ana mekanizması sitokrom P450 enzimlerini inhibe etmesidir. Her 3 sitokrom P450 enzim ailesinde inhibe edilir.
- En büyük inhibitör aktivite CYP3A4'e karşı gözlenir.
- 2. sırada CYP1A2 etkilenir.
- En zayıf inhibisyon CYP2C ve CYP2D6'ya karşı gözlenir.
- Ketokonazol ve itrakonazol CYP3A4'ü ,
- Flukonazol ise daha çok CYP2C9'u inhibe eder.

Azol Grubu Antifungallerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Azol antifungallerle ilişkili en ciddi etkileşim astemizol ve terfanadin arasında gözlenir. QTc aralığında uzama ortaya çıkar.En şiddetli etki ketokonazol ve itrakonazole bağlı gelişir. Flukonazolün etkisi daha hafiftir.
- Sisaprid kullanımı sırasında QTc aralığında uzama olabilir.
- Siklosporin ve takrolimus metabolizmaları CYP3A4 üzerinden inhibe olarak toksik etkiler ortaya çıkabilir.
- Oral yolla verilen midazolam, triazolam ve bazı anksiyolitiklerin metabolizması CYP3A4 tarafından inhibe edilir.İlaçların tepe konsantrasyonları 4 kat artar,yarı ömürleri uzar. Daha fazla ve uzun süreli sedasyon meydana gelir.

Azol Grubu Antifungallerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Flukonazol CYP2C9'u inhibe ederek fenitoinin plazma konsantrasyonunu artırır.
- S-warfarin CYP2C9 tarafından, R-warfarin CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilir. Flukonazol warfarinin antikoagülan etkisini artırır.
- Felodipin, kinidin, HmGCoA inhibitörleri, sülfonilüre bileşikleri azollerle aynı anda kullanım sırasında vücutta birikir.
- Azol antifungal ile rifabutinin eşzamanlı kullanımı sırasında anterior üveit gelişebilir.

Azol Grubu Antifungallerle İlaç etkileşimleri

Etilenen ilaç	Azollerin etkisi	Dikkat edilmesi gerekenler
Anksiyolitikler	Sedasyon	Alternatif ilaç kullanılmalı
Astemizol	QTc aralığında uzama	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı
Sisaprid	QTc aralığında uzama	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı
Siklosporin - Takrolimus	İlaç düzeyi artışı, azotemi	İlaç düzeyi ve renal fonk. takibi
HMGCoA Redüktaz inh.	Rabdomiyoliz	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı
Metil prednizolon	Adrenal süpresyon	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı
Fenitoin	Fenitoin toksisitesi	İlaç düzeyi takibi
Terfenadin	QTc aralığında uzama	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı
Warfarin	Antikuagülan etkide artış	PT zamanı takibi

Greg CR. Drug Interactions and Anti-infective Therapy. Am J Med 1999;106:227-37.

RİFAMİSİNLER

- Rifampin sitokrom P450 enzimini indükleyen tek antibiyotiktir.
- Enzim spesifitesi en geniş ilaçlardan biridir.
- CYP1A2, CYP2C, CYP3A4'ü indükleyerek bu enzimlerle metabolize edilen ilaçların metabolizmasını hızlandırır, biyoyararlanımını, plazma konsantrasyonunu ve yarı ömrünü azaltır.
- Tedavi başarısızlığına yol açar.
- Rifabutin daha zayıf bir inhibitördür.

Rifamisinlerin Hedef İlaç Olduğu Etkileşimler

- Ketokonazol, AlOH_3 , antasitler, pirazinamid rifampinin oral biyoyararlanımını azaltır.
- Klaritromisin, flukonazol, itrakonazolün rifabutininle aynı anda kullanımı sırasında rifabutinin serum düzeyi artar. Kronik üveit, poliartralji ortaya çıkabilir.
- HIV-1 proteaz inhibitörleri ve delaviridin güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür.
- Klaritromisin, rifabutinin metabolizmasını inhibe ederek serum konsantrasyonunu artırırken, klaritromisinin konsantrasyonu da metabolizması indüklendiği için yarıya iner.

Rifamisinlerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Kortikosteroidlerin dozunda ve etkisinde azalma görülür. Bu etki birkaç günde ortaya çıkar.Sonuçları klinik açıdan önemlidir.
- Siklosporin, takrolimus,itrakonazol,warfarin kullanımı sırasında bu ilaçların metabolizmasında artış, etkinliklerinde azalma ortaya çıkar. İlaç dozunun artırılması gerekir. Rifampisin tedavisi kesildiğinde sitokrom P450 metabolizmasının normal düzeyine dönmesi 1-3 haftalık süre alır.
- Rifampin isoniazidi hidrazine dönüştüren sekonder bir metabolik yolu aktive eder.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda digoksin ve digitoksinle etkileşerek ilaçların serum düzeylerini azaltır. İlaç dozunun %35-100 oranında artırılması gerekebilir.

Rifamisinlerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Rifamisinlerin en önemli etkileşimleri antiretroviral ilaçlarla olmaktadır.
- Zidovudinin glukronid metaboliti rifampinle indüklenir. Klirensi artar.
- Sakinavirin plazma konsantrasyonu ani olarak azalır.
- İndinavirin metabolizması yoğun bir şekilde indüklenir. İlacın maksimum konsantrasyonunda belirgin azalma görülür.
- Nelfinavir klirensinde 3-11 kat artış olur.
- **Proteaz inhibitörleri başlanmadan rifampin tedavisi kesilmelidir.**
- Delavirdin klirensi 27 kat artar. Plazma konsantrasyonu saptanamayacak düzeylere iner.

Rifamisinlerin Neden Olduğu İlaç Etkileşimleri

- Oral midazolam alan hastalarda ilacın konsantrasyonu %94 kadar azalır.
- Oral yolla alınan nifedipinin biyoyararlanımı da enterositlerdeki enzim indüksiyonuna bağlı azalır.
- Verapamil klirensi artar.
- Nortriptilin ve trisiklik antidepresanların metabolizması da artar.
- Oral kontraseptiflerin metabolizması hızlanarak istenmeyen gebelikler olabilir.

Rifampisinle İlişkili Önemli İlaç Etkileşimleri

Etkilenen İlaç	Dikkat Edilmesi Gerekenler
Oral antikoagülanlar	INR monitörizasyonu, ilaç dozu arttırılabilir
Oral kontraseptifler	Alternatif doğum kontrol yöntemi
Siklosporin	İlaç düzeyi takibi, gerekirse doz arttırılması
Dijitoksin	Aritmi monitörizasyonu, ilaç düzeyi takibi
Glukokortikoidler	İlaç dozunun arttırılması (2-3 kat)
İtrakonazol	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı ya da doz arttırımı
Ketokonazol	Birlikte kullanımdan kaçınılmalı ya da doz arttırımı
Metadon	Doz arttırılmalı, kesilme semptomlarının takibi
Midazolam, triazolam	Birlikte kullanılması önerilmez
Fenitoin	İlaç düzeyi takibi
Kinidin	İlaç düzeyi takibi, aritmi kontrolü, doz ilavesi
Teofilin	İlaç düzeyi takibi, doz arttırımı
Verapamil	Alternatif ilaç kullanımı

Finch CK, Crisman CR, Baciewicz AM. Rifampin and rifabutin drug interactions. Arch Intern Med 2002;162:985-92.

Rifampisinle İlişkili İlaç Etkileşimleri

Etkilenen İlaç	Dikkat Edilmesi Gerekenler
Beta adrenerjik blokörler	Klinik yanıt takibi,gerekirse doz artırımı
Kloramfenikol	Serum konsantrasyon takibi
Klaritromisin	İnfeksiyon semptom ve bulgularının takibi
Dapson	Klinik yanıt takibi
Diazepam	Klinik yanıt takibi
Digoksin(oral)	Aritmi kontrolü,yetmezlik bulguları takibi,ilaç düzeyi
Diltiazem	Alternatif ilaç kullanımı
Dizopramid	Aritmi kontrolü,doz artırılması
Doksisiklin	Klinik yanıt izlenmesi,doz artırılması
Flukonazol	Klinik yanıt takibi,doz artırılması
Haloperidol	Klinik yanıt takibi
Nifedipin	Alternatif ilaç düşünülmesi
Sülfonilüre bileşikleri	Kan glukoz düzeyi takibi
Takrolimus	İlaç düzeyi ve klinik yanıt takibi
Tokainid	Aritmi takibi, doz arttırılması

ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

■ Nükleotid Bileşikleri

- Zidovudin:Pek çok farmakokinetik etkileşimde hedef ilaçtır ve ciddi etkileşimi vardır.
- Flukonazol,interferon,metadon veya valproat hepatik glukronidasyonunu;
- trimetoprim renal atılımını,
- probenesid her iki yolu da inhibe eder.
- Hepatik glukronidasyonu rifamisinler tarafından azaltılır.
- Yağlı yiyecekler absorpsiyonunu inhibe eder.
- Zidovudin, stavudinle birlikte kullanıldığında beklenmiyecek şekilde virolojik,klinik, immunolojik cevapta azalma gelişir. Çünkü zidovudin stavudinin hücreiçi fosforilasyonunu inhibe eder.

ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

■ Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri:

- Nevirapin ve delavirdin her ikisi de CYP3A4 tarafından metabolize edilir.
- Nevirapin CYP3A4'ü indükler. Oral kontraseptifler ve proteaz inhibitörlerinin etkisini azaltır.
- Delavirdin ise CYP3A4'ü inhibe eder.
- Delavirdinin metabolizması mikrozomal enzim indükleyici ilaçlarla hızlandırılır (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin ve rifamisinler).

ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

■ Proteaz İnhibitörleri:

-İndinavir,nelfinavir,sakinavir,ritonavir hepsi de CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Ritonavir ayrıca CYP2C9 ve CYP2D6 izoenzimlerinin de substratıdır.

-Proteaz inhibitörlerinin hepsi CYP3A4'ün inhibitörüdür.

-Ritonavir en potent inhibitörken, sakinavir en az potent olanıdır. Sakinavirin düşük doz ritonavirle kombine kullanımı sakinavirin biyoyararlanımını artırır.

-Proteaz inhibitörleri astemizol, sisaprid, ergot alkaloidleri, midazolam, triazolam ve rifampinle birlikte kullanımı önerilmez.

Ritanovirle Birlikte Kullanımı Önerilmeyen İlaçlar

İlaç Sınıfı	İlaçlar
Analjezikler	Meperidin, metadon, piroksikam
Antiaritmikler	Amiodaron, enkainid, kinidin
Antibiyotikler	Rifamisinler
Antiviraller	Nevirapin
Antihistaminikler	Astemizol, terfenadin
Antihipertansifler	Bepridil
Oral Kontraseptifler	Etinil östradiol
Ergot Alkaloidleri	Hepsi
Gastrointestinal İlaçlar	Sisaprid
Hipnotik, anksiyolitikler	Benzodiyazepinler
Diğer	Karbamazepin, pimozyd

Antiretroviral Kombinasyonda İlaç Etkileşimleri

İlaç Kombinasyonu	Farmakokinetik Etki	Virolojik Sonuç
Ritonavir ve sakinavir	Sakinavirin etkisi,yarılanma ömrü artar,gereken dozu az.	Antiviral aktivite de artma
Ritonavir ve indinavir	İndinavir etkisi,yarılanma ömrü artar,gereken dozu az.	Mükemmel antiviral etki
Ritonavir ve nelfinavir	Nelfinavirin etkinliği ve aktif metabolit oluşumu artar	Şiddetli diyare,yetersi virolojik veri
Delavirdin ve indinavir	İndinavir etkinliği artar	Yeterli çalışma yok
Nevirapin/efavirenz ve indi.	İndinavir etkinliği azalır,doz ilavesi önerilir	Mükemmel antiretroviral etki
Nevirapin ve nelfinavir	Her iki ilaçta etkileşim yok	Mükemmel antiretroviral etki
Stavudin ve zidovudin	Stavudinde fosforilasyon az.	Stavudin aktivite kaybı
Lamivudin ve zalsitabin	Lamivudinde fosf. azalması	Kombinasyon yapılmamalı
Didanosin ve hidroksiüre	Didanosinde fosf. artışı	Antiviral aktivitede artış

İlaç Etkileşimlerine Yaklaşım

- Ayrıntılı bir tıbbi hikaye almak (AVOID Mistakes)
- Antibiyotiklerle etkileşim açısından yüksek riskli hasta grubunu belirlemek.
 - İlaç etkileşimleriyle ilgili olumsuz etki sıklığı 4 ve daha fazla ilaç alanlarda daha da artar.
 - Yüksek riskli ilaçlar: Antikonvülzanlar, digoksin, warfarin, amiodaron, bazı kardiyak ilaçlar.
- İlaç etkileşimi için iyi bir rehber hazırlamaktır.

AVOID Mistakes: Allerji

Vitamin and herbs

Old drug and QTc

Interactions

Dependence

Mendel





TEŞEKKÜR EDERİM