

İLAÇ GRUPLARI VE İLAÇLAR İÇİN İLAÇ ETKİLEŞİMİ ÖRNEKLERİ

Öner SÜZER*, Rahime NEŞETOĞLU*, Gültaç BARUKSAL*,
Burçak Deniz DEDEOĞLU*

İlaç etkileşimleri farmakokinetik veya farmakodinamik düzeyde olabilir. Bu konulara temel sağlamak amacıyla kitapçığa 2. Konu'da "farmakokinetik", 3. Konu'da ise "farmakodinamik" konusunda temel bilgiler verilmiştir. Yani okuyucu bu konuda karşılaşacağı kavramlar hakkında temel bilgilere ilgili konularda ulaşabilir.

Bu konu "Süzer Farmakoloji" kitabı ile çok önemli iki İngilizce kaynak kitabın [Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Laurence L. Brunton (editor), John S. Lazo, Keith L. Parker (associate editors), 11th Edition, McGraw-Hill 2006 ve Basic & Clinical Pharmacology; Bertram G. Katzung. 10th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill 2007] tamamında ilaç etkileşimleri konusunda oluşturdukları içeriğin taranmasıyla oluştu. Bu üç kitaptan alınan içerik belli bir mantık silsilesiyle harmanlandı ve aşağıdaki metin oluşturuldu. Aşağıdaki metin son şeklini almadan önce başka kaynaklar da incelenerek yorumlandı. Eğer bilgiler farklı kaynaklarda çelişkilise genellikle bu metin içinde yer almadılar.

Aşağıda ilaç gruplarına göre alfabetik sırada önemli ilaç etkileşimleri sunulmuştur.

ACE inhibitörleri

Antasitler, ACE inhibitörlerinin biyoyararlanımlarını azaltabilirler.

Kapsaisin ACE inhibitörlerinin oluşturduğu öksürüğü şiddetlendirebilir.

Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar, ACE inhibitörlerinin antihipertansif yanıtını azaltabilirler.

K⁺ tutucu diüretikler ve oral K⁺ verilmesi ACE inhibitörlerinin ortaya çıkarabileceği hiperkalemiyi şiddetlendirebilir. ACE inhibitörleri digoksin ve lityumun plazma düzeyleri ile allopurinole aşırı duyarlılık reaksiyonlarını arttırabilirler.

Aldehit dehidrogenaz inhibitörleri

Disülfiram

Metronidazol, bazı sefalosporinler ve sülfonamidler, griseofulvin, klorpropamid ve kloramfenikol, disülfiram benzeri etki göstererek, alkol alımı sonrası bulantı, kusma, baş

ağrısı, hipotansiyon yaparlar.

Disülfiram, antipirin, etanol, fenitoin ve varfarinin metabolizmasını inhibe eder.

α_2 adrenerjik agonistler

α_2 adrenerjik agonistlerin diğer ilaçlarla istenmeyen etkileşimleri nadirdir. Diüretikler bu ilaçların hipotansif etkilerini belirgin olarak potansiyelize ederler. Trisiklik antidepresanlar klonidinin antihipertansif etkisini engelleyebilirler, ancak bu etkileşimin mekanizması bilinmemektedir.

Alkoller

Etanol

Sedatif, hipnotikler, opioidler, trisiklik antidepresanlar, antihistaminiklerle kullanımları santral sinir sistemi depresyonunda artış, ataksi ve kaza yapma riskinde artışa sebep olurlar. Bunun dışında alkol ilaç metabolize eden enzimleri indükleyerek çok sayıda farmakokinetik etkileşime de neden olur (örn. parasetamolün hepatotoksik metabolitlerine dönüşümünü indükler).

Antasitler

Antasitler gastrointestinal sistem içinde ilaçlara bağlanarak onların emilimlerini azaltabilirler (örn. demir, florokinolonlar, ketokonazol, tetrasiklinler, tiroksin). Antasitler mide boşalmasını hızlandırarak ilaçların bağırsağa ulaşma hızlarını arttırırlar.

Bazı antasitler (örn. magnezyum hidroksitle birlikte alüminyum hidroksit) idrar pH'sını yükselterek atılımları idrar pH'sına bağlı olan ilaçlarla etkileşirler.

Antianemikler

Demir

Gastrointestinal sistemde ilaçlara bağlanarak emilimlerini azaltır (örn. kinolonlar, tetrasiklinler, tiroid hormonları).

Antianjinaller

Nitrogliserin

Nitrogliserin ve ilgili nitratlar damar düz kasında nitrik okside bağlı siklik GMP düzeylerinin artışı ile vazodilatasyon

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

oluştururlar. Sildenafil, tadalafil ve vardenafilin farmakolojik etkileri de, damar yataklarında siklik GMPyi inaktive eden fosfodiesterazın tip 5 isoformunun inhibisyonu ile oluşur. Dolayısı ile, nitrogliserin gibi nitrik oksit donörleri ile birlikte fosfodiesteraz 5 inhibitörünün verilmesi ağır ve sonucu ciddi olabilecek hipotansiyona yol açabilir.

Antiaritmikler

Amiodaron

Amiodaronun çok sayıda ilaçla etkileşimi vardır ve amiodaronla birlikte herhangi bir ilaca başlanırken veya doz ayarlaması yapılırken tüm ilaçlar birlikte düşünülmelidir. Amiodaron CYP3A4 substratıdır ve bu enzimi inhibe eden ilaçlar (örn. simetidin) plazma seviyesini yükseltirken, bu enzimi indükleyen ilaçlar (örn. rifampin) plazma seviyesini düşürür. Amiodaron karaciğerde ilaç metabolize eden sitokrom enzimlerini inhibe ederek digoksin ve varfarin gibi ilaçların kan seviyelerini yükseltir. QT intervalını uzatan diğer ilaçlarla birlikte verilmesi, ciddi bradikardi ve atrioventriküler blok riski oluşturabilmesi nedeniyle tavsiye edilmez.

Kinidin

Kinidin CYP2D6'nın potent bir inhibitörüdür. CYP2D6 ile büyük oranda metabolize olan ilaçları kullanan hastalarda kinidin kullanılması, ana ilacın birikmesi ve metabolitin oluşumunun engellenmesine bağlı ilaç etkilerinde değişimle sonuçlanabilir. Örn. kodeinin CYP2D6'yla metabolizmasının ve aktif metaboliti morfinin oluşumunun inhibisyonu analjezide azalmayla sonuçlanır. Diğer yandan propafenonun CYP2D6'yla metabolizmasının inhibisyonu plazma propafenon konsantrasyonunun artmasına ve β adrenerjik reseptör blokajının artmasına neden olur.

Kinidin digoksin ve digitoksinin klirensinin azalmasına neden olur; P-glikoprotein aracılı digoksin taşınmasını inhibe eder. Kinidin metabolizması fenobarbital, fenitoin ve rifampin gibi ilaçlarla indüklenmektedir. Bu ajanları kullanan hastalarda terapötik konsantrasyonu elde etmek için çok yüksek kinidin dozları gerekebilir. Eğer indükleyen ajanla tedavi sonlandırılırsa kinidin konsantrasyonu çok yüksek seviyelere çıkabilir ve dozunun aşağıya doğru ayarlanması gerekir. Simetidin ve verapamil de plazma kinidin konsantrasyonlarını arttırmaları, ancak bu etkiler genellikle hafiftir.

Asetazolamid, idrar pH'sını yükselterek kinidinin böbreklerle atılmasını artırır.

Potasyum kanal blokerleri

Sotalol ve kinidin gibi potasyum kanallarını bloke eden antiaritmik ilaçlar torsades de pointes olarak bilinen polimorfik ventriküler taşikardiye yol açabilirler. Polimorfik ventriküler taşikardiye yol açan anormal repolarizasyon hipokalemi ile artar ve potasyum kaybına yol açan diüretikler ilaçla indüklenen aritmi riskini artırır.

Antibiyotikler

Aminoglikozitler

Loop diüretikleri ile birlikte kullanımları ototoksik etkilerini artırır.

Daptomisin

Daptomisin CYP'leri inhibe etmez ve indüklemeyen, önemli bir ilaç-ilaç etkileşimi yoktur. Bununla birlikte daptomisin, aminoglikozitlerle veya statinlerle birlikte uygulanırken nefrotoksisite ve miyopati gibi potansiyel risklerinden dolayı dikkat edilmesi gerekir.

Eritromisin

Astemizol, sisaprid, terfenadin, teofilin ile ilaç metabolizmasının inhibisyonuna bağlı toksisite riskinde artış görülür.

Florokinolonlar

Karaciğerde sitokrom P450 enzim inhibisyonuyla teofilin ve kafeinin yıkımını azaltırlar.

Pefloksasin ve siprofloksasin, penisilin ve aminofilin ile farmasötik olarak geçimsizdir.

Sukralfat, siprofloksasin, norfloksasin ve muhtemelen diğer kinolonların gastrointestinal emilimini azaltır.

Kasprofungin

Bulunan tek potansiyel olarak anlamlı etkileşim, siklosporinin kasprofunginin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanını arttırmasıdır.

Kloramfenikol

Kloramfenikol birçok ilacı metabolize eden hepatik sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe eder ve varfarin, dikumarol, fenitoin, klorpropamid, antiretroviral proteaz inhibitörleri, rifabutun ve tolbutamid dahil bu sistem tarafından metabolize edilen ilaçların yarılanma ömrünü uzatır ve serum konsantrasyonlarını artırır. Bu gibi etkileri fark etmede yetersizlik yüzünden ciddi toksisite ve ölüm meydana gelmiştir. Bununla birlikte diğer ilaçlar da kloramfenikolün eliminasyonunu değiştirebilirler. Potent olarak CYP'leri indükleyen fenobarbital veya rifampin ile beraber uygulanması, antibiyotiğin yarılanma ömrünü kısaltır ve ilaç konsantrasyonları subterapötik düzeyde kalabilir. Parasetamol kloramfenikolün yıkımını azaltır.

Makrolidler ve ketolidler

Azitromisin dışında hepsi karaciğerde CYP'leri inhibe ettiklerinden önemli ilaç etkileşimleri vardır.

Eritromisin, telitromisin ve klaritromisin CYP3A4'ü inhibe eder ve klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi oluşturabilir. Eritromisin, muhtemelen bu ilaçların CYP'den metabolize olmalarına engel olarak karbamazepin, kortikosteroidler, siklosporin, digoksin, ergot alkaloidleri, teofilin, triazolam, valproat ve varfarinin etkilerini potansiyelize eder. Yapısal olarak eritromisin ile ilgili olan klaritromisinin benzer bir

ilaç etkileşim profili vardır. Azitromisin ve eritromisin analogu diritromisin ile bu etkileşimler görülmez. Yine de azitromisin eritromisin ile etkileşimi olduğu bilinen ilaçlarla kullanıldığında, tedbirli olunması tavsiye edilir.

Kloramfenikol ve linkozamidler de ribozomun 50S altünitesine bağlandıkları için eritromisinin etkisini antagonize ederler; bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır.

Telitromisin de, eritromisine benzer şekilde klinik açıdan belirgin olarak birçok ilaçla etkileşir. CYP3A4'ün hem bir substratı hem de güçlü bir inhibitörüdür. Güçlü bir CYP indükleyici olan rifampin ile birlikte kullanıldığında telitromisinin serum konsantrasyonu %80 azalır. CYP3A4 inhibitörleri (örn. itrakonazol) telitromisinin serum doruk konsantrasyonunu artırır. CYP3A4 substratlarının (örn. pimozid, sisapirid, midazolam, statinler, siklosporin, fenitoin) serum konsantrasyonu telitromisin tarafından artırılır. Telitromisin metoprolol ve digoksinin serum doruk konsantrasyonlarını da artırır. Troleandomisin, teofilin ve metilprednisolonun metabolizmasını inhibe eder.

Metronidazol

Metronidazol aktif SSS hastalığı olanlarda nörotoksisite potansiyeli nedeniyle, dikkatli kullanılmalıdır. İlaç aynı zamanda yüksek doz lityum kullanan hastalarda, lityum toksitesinin SSS işaretlerini bozmaktadır.

Karaciğerde mikrozomal metabolizmayı inhibe eden simetidin gibi ilaçlar tarafından metronidazolün plazma seviyeleri yükseltilebilir.

Kumadin antikoagülanları ile tedavi edilen hastalarda metronidazol, protrombin zamanını uzatabilir.

Sülfonamidler

Sülfonamidlerin en önemli etkileşimleri oral antikoagülanlar, sülfonilüre grubu hipoglisemikler ve fenitoin gibi antikonvulsanlardır. Bu etkileşimlerde sülfonamidlerin, diğer ilaçların etkilerini birincil olarak metabolizmalarını inhibe ederek ve muhtemelen albuminden ayırarak arttırdığı düşünülmektedir. Bu ilaçlar bir sülfonamidle birlikte kullanıldıklarında dozaj ayarlaması gerekebilir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinlerin, metoksifluranla birlikte kullanımının nefrotoksisiteye yol açtığı rapor edilmiştir. Tetrasiklin ve diüretik kombinasyonu azot retansiyonunu arttırabilir. Penisilin-tetrasiklin kombinasyonunu penisilinin antimikrobiyal aktivitesini azaltır.

Tetrasiklinler özellikle kullanıldıkları ilk aylarda oral kontraseptiflerin aktivitesini azaltırlar. Plazma protrombin aktivitesini azalttıkları için, antikoagülanlarla birlikte kullanıldıklarında antikoagülanın dozajı azaltılmalıdır.

Doksisiklinin plazma yarılanma ömrünü, CYP2C9'u indükleyen ajanlar olan barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin ve

rifampisin kısaltırlar. Emilimleri (doksisisiklin ve minosiklin dışında), yemekle, iki değerli katyonlarla (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}), Al^{3+} ile, süt ürünleriyle, multivalent katyon içeren antasitlerle ve alkali pH ile azalır.

Antidepresanlar

Bazı antidepresanlar sadece CYP'lerle olan metabolizma için substrat olmayıp, bazen klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri yaparak, diğer ilaçların metabolik klirenslerini de inhibe edebilirler. Kayda değer inhibitör etkileşimler, CYP1A2 ile fluvoksamin; CYP2C9 ile fluoksetin ve fluvoksamin; CYP1A2 ve CYP2C19 ile fluvoksamin; CYP2D6 ile paroksetin, fluoksetin ve daha az olarak sertralin; CYP3A4 ile norfluoksetin; CYP3A3/4 ile fluvoksamin ve nefazodon etkileşimleridir. Venlafaksin, sitalopram, S-sitalopram ve sertralinin CYPler üzerinden etkileşim riski daha düşüktür. Önemli etkileşimler, çocuklar da dahil olmak üzere mikrozomal oksidaz sistemler yoluyla rölatif olarak hızlı metabolize eden kişilerde olasıdır.

Atomoksetinin, diğer birçok ajanın metabolizması üzerine zayıf etkisi vardır, fakat klirensi, paroksetin de dahil bazı SSRI'ler tarafından inhibe edilir. Duloksetin, büyük oranda CYP2D6 ile metabolize olan desipramin gibi ajanların metabolizmasını inhibe edebilir ve kendi metabolizması, paroksetinin de dahil olduğu bazı SSRI'ler tarafından inhibe edilir.

Fluvoksaminin, oksidatif olarak metabolize olan benzodiazepinlerin, klozapin, teofilin ve varfarinin dolaşımdaki konsantrasyonlarını arttırır. Sertralin ve fluoksetin, benzodiazepin, klozapin ve varfarin düzeylerini arttırabilir. Paroksetin, klozapin, teofilin ve varfarin düzeylerini yükseltir. Aynı zamanda fluoksetin, trisiklik antidepresanlar ile terapötik indeksi dar olan IC grubundaki bazı antiaritmikler de (enkainid, flekainid ve propafenon dahil) potansiyalize eder.

Nefazodon, lorazepam ve oksazepamdan başka benzodiazepinleri de potansiyalize eder.

Trisiklik antidepresanların plazma albuminine bağlanması, fenitoin, aspirin, aminopirin, skopolamin ve fenotiyazinler gibi bir kısım ilaçla yarışma yoluyla azaltılabilir. Sigara içme, barbitüratlar ve birçok antikonvulsan ajan (özellikle karbamazepin), CYP indüksiyonu yaparak antidepresanların karaciğer metabolizmasını arttırabilir. Karşıt olarak, SSRI'lerin diğer ilaçların metabolizmasıyla yarışma eğilimi, ciddi ve potansiyel olarak tehlikeli ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Örn. bazen daha hızlı bir terapötik etki sağlamak veya başka bir şekilde, tedaviye dirençli deprese hastaları tedavi etmek üzere trisiklik antidepresanlarla SSRI kombinasyonlarının kullanımı sırasında, trisiklik ilacın serum konsantrasyonları toksik düzeylere çıkabilir. Böylesi bir etkileşim, fluoksetinin kesilmesini takiben norfluoksetinin eliminasyon yarılanma ömrünün uzamasına bağlı olarak günlerce devam edebilir.

Antidepresanlar, alkol ve olasılıkla diğer sedatiflerin etkisini güçlendirirler. Trisiklik antidepresanların antikolinerjik aktivitesi, muskarinik aktiviteli antiparkinson ajanlar, düşük potensli antipsikotik ilaçlar (özellikle klozapin ve tiyoridazin) veya diğer bileşiklerin toksik etki oluşturmalarına katkıda bulunabilir. Trisiklik antidepresanların, etki yerlerinden normal olarak nöronal gerialım ile uzaklaşan noradrenalin gibi biyojenik aminlerle belirgin, potansiyel olarak tehlikeli ve potansiyelize edici etkileşimleri vardır. Bununla birlikte, noradrenalin taşınmasının söz konusu inhibitörleri, noradrenalin salınımı oluşturmak için sempatik nöronlar tarafından alınması gereken tiramin gibi dolaylı etkili aminlerin aktivitelerini bloke ederler. Olasılıkla benzer bir mekanizma ile trisiklik antidepresanlar, guanadrel gibi adrenerjik nöron bloke edici ajanların antihipertansif etkilerini engellerler. Trisiklik ajanlar ve trazodon, klonidinin santral aracılı antihipertansif etkisini de bloke edebilirler.

İlaç toksisitesinden kaçınmak ve serotonin sendromu oluşmasını önlemek için antidepresanlar arasında değişiklik yaparken etkinin süresi dikkate alınmalıdır. Örn. bir MAO inhibitörü, fluoksetini kestikten sonraki 5 hafta içinde başlanmamalıdır ve seçici olmayan bir MAO inhibitörü ilacı kesme ile trisiklik antidepresan bir ajanla tedaviye başlama arasında 2-3 hafta geçmelidir.

MAO inhibitörleri

İlaçlar ve gıdalarda bulunabilen (bira, şarap, peynir, tavuk ciğeri) tiramin gibi toksik maddelerin oksidatif deaminasyonunu katalizleyen oksidazları da bloke ettiklerinden MAO inhibitörleriyle sıklıkla ilaç-ilaç ve ilaç-gıda etkileşimi sonucu özellikle hipertansiyon gelişebilir.

MAO inhibitörleri ile ilişkili serebral entoksikasyon reaksiyonları, söz konusu ilaçların tiramin gibi dolaylı etki eden pressör fenetilaminlerle olan hipertansif etkileşiminden farklıdır. Bu etkileşim, dolaylı-etkili semptomimetik madde içerikleri olan ve reçetesiz satılan soğuk algınlığı ilaçları gibi birçok ajandan titiz bir şekilde kaçınmayı gerektirir. Böylesi hipertansif reaksiyonlarda, ölümcül intrakraniyal kanama meydana gelmiştir. Başağrısı sık rastlanan bir semptomdur ve ateş sıklıkla hipertansif olaya eşlik eder. Böylesi başağrıları için meperidin kesinlikle kullanılmamalıdır (ölümcül olabilir) ve MAO inhibitörü kullanan bir hasta şiddetli, zonklayıcı tarzda ya da başta basınç hissi şeklinde bir ağrı bildiriyorsa hemen kan basıncı değerlendirilmelidir. MAO inhibitörleri aynı zamanda stimulanların ve bupropionunun etkilerini de potansiyelize edebilir.

Serotonin sendromu: Serotonin aktivitesini değiştiren iki ilacın birlikte alınmasıyla gerçekleşir. Özellikle serotonin reuptake inhibitörleri (selektif veya nonselektif) ile MAO inhibitörlerinin birlikte kullanılmasıyla ortaya çıkan ve hayati tehlike yaratan bir durumdur. Şu belirtilerin en azından üçünün birlikte olması ile karakterizedir: Ajitasyon, ataksi, terleme,

ateş, hiperrefleksi, miyoklonus, titreme ve mental bozukluklar. Konvulsiyon ve kardiyovasküler kollaps da görülebilir. Bunu önlemek için antidepresan ilaç gruplarının birinden diğerine geçmeden önce en az 2 hafta beklenmelidir (ayrıca bkz. SSRI).

SSRI

SSRI'lerle ilaç etkileşimlerine örnekler, CYP1A2 (? adrenerjik reseptör antagonistleri, kafein, çeşitli antipsikotik ajanlar ve çoğu trisiklik antidepresanlar); CYP2C9 (karbamazepin); CYP2D6 (barbitüratlar, imipramin, propranolol ve fenitoin); CYP2D6 (? adrenerjik reseptör antagonistleri, bazı antipsikotikler ve birçok antidepresan); ve CYP3A3/4 (benzodiyazepinler, karbamazepin, birçok antidepresan ve çeşitli antibiyotikler) ile önemli bir oranda metabolize olan ajanların potansiyalizasyonu şeklindedir.

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri ve gerçekte serotonin-potansiyelize edici aktivitesi olan herhangi bir ajan, MAO inhibitörleri ile tehlikeli hatta ölümcül bir şekilde etkileşebilir (özellikle uzun etkili MAO inhibitörleri ile). MAO inhibitörleri ile tehlikeli etkileşimlerde, pentazosin, dekstrometorfan, fenfluramin, sık olmayan bir şekilde trisiklik antidepresanlar olduğu kadar, meperedin ve olasılıkla diğer fenilpiperin türevi (örn. fentanil, sufentanil) analjeziklerin de dahil olduğu başka ajanların da adı geçmektedir. Sonuçta ortaya çıkan reaksiyona "serotonin sendromu" denir. Serotonin sendromu, en sık iki veya daha fazla serotonerjik ajanla kombinasyon tedavisi alan hastalarda görülür. MAO inhibitörlerinin SSRI'lerle kombinasyonu yanısıra serotonin sentezini (örn. L-triptofan) veya salınımını arttıran (örn. amfetaminler ve kokain) ya da serotonin agonistleri gibi davranan (örn. buspiron, dihidroergotamin ve sumatriptan) veya başka şekilde serotonin aktivitesini arttıran (örn. EKT ve lityum) diğer ilaç kombinasyonları veya durumların hepsi serotonin sendromu gelişiminden sorumlu tutulmuşlardır. Bu sendrom tipik olarak, akatizi-benzeri rahatsızlık, kas kasılmaları, miyoklonus, hiperrefleksi, terleme, penis ereksiyonu, ürperme, titreme gibi daha şiddetli entoksikasyona başlangıç olan bulgular ile nöbetler ve koma şeklindedir. Tanı çabuk konur ve suçlu ajan kesilirse, reaksiyon sıklıkla kendi kendini sınırlayıcıdır. Bu toksik sendromların altında yatan kesin patofizyolojik mekanizmalar iyi tanımlanmamıştır. Daha yeni MAO inhibitörlerinin (örn. selejilin, moklobemid ve olasılıkla St. John worth preparatları) böylesi etkileşimler açısından bir miktar riski olacağı da göz önünde tutulmalıdır (ayrıca bkz. MAO inhibitörleri).

Trisiklik antidepresanlar

MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılırlarsa, hipertansiyon, hiperpireksi, konvulsiyon ve koma gelişebilir. Etanol ve diğer santral sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanılırsa toksik sedasyon oluşabilir.

Direkt etkili adrenerjik ilaçlar sinaptik aralıktan uzaklaştırıl-

malarını önleyerek biyojenik aminlerin etkilerini arttırmaları. İndirekt etkili sempatomimetik ilaçların etkilerini, hücre içi etki yerlerine ulaşmalarını önleyerek bloke ederler. Anestetiklerle etkileşim görülebilir.

Antiepileptikler

Etosüksimid

Etosüksimidin valproat ile birlikte uygulanması etosüksimidin klirensini azaltır ve kararlı durum konsantrasyonunu yükseltir. Başka önemli ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Fenitoin

Fenitoinin çoğu (%95) esas olarak CYP2C9/10, daha az oranda da CYP2C19 tarafından hepatik endoplazmik retikulumda metabolize edilir. Ana metaboliti olan parahidroksifenil türevi aktif değildir. Fenitoinin metabolizması doyurulabilir olduğundan, yukarıda adı geçen enzimler tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar fenitoinin metabolizmasını baskılar ve plazma konsantrasyonunu artırır. Tersine, bu enzimlerin substratı olan diğer ilaçların yıkılma hızı fenitoin tarafından baskılanır; varfarin buna örnektir ve varfarin kullanan bir hastaya fenitoin verilmesi kanama bozukluğuna yol açabilir. İlaç etkileşiminde bir diğer mekanizma fenitoinin çeşitli CYP'leri indükleyebilmesinden kaynaklanır; bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçların ve fenitoinin bir arada verilmesi, birlikte verilen ilaçların yıkımında artışla sonuçlanabilir. Bu yönden oral kontraseptifler açısından özel bir önem vardır, bu ilaçlar CYP3A4 tarafından metabolize edilir; fenitoin tedavisi oral kontraseptiflerin metabolizmasını arttırabilir ve planlanmamış bir gebeliğe yol açabilir. Fenitoinin potansiyel teratojenik etkisi bu etkileşmeye dikkat edilmesinin önemini gösterir. Karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ve primidon da CYP3A4'ü indükler ve benzer şekilde oral kontraseptiflerin yıkımını arttırmaları.

CYP2C9 ya da CYP2C10 tarafından metabolize edilen herhangi bir ilacın eşzamanlı verilmesi, fenitoinin metabolizma hızını azaltacağından plazma konsantrasyonu artabilir.

Karbamazepin, fenitoinin metabolize olmasını arttırır, plazma konsantrasyonunu düşürür. Fenitoin de karbamazepin konsantrasyonunu azaltır. Tedavide bu kombinasyon tercih edilmez.

Fenitoin ve fenobarbital arasındaki etkileşim değişkendir. Sitokrom P450 sistemini indükleyerek diğer antiepileptikler, oral kontraseptifler, kortizol, deksametazon, digitoksin, teofilin, kinidin, doksisisiklin, siklosporin, meksiletin, metadon verapamil ve levodopanin metabolizmasını arttırır. Klo-ramfenikol, dikumarol, simetidin, sülfonamidler, disülfiram ve isoniazid, fenitoinin karaciğerde mikrozomal enzimlerce yıkılmasını önleyip plazma konsantrasyonunu arttırır. Kortizol, deksametazon, digitoksin ve teofilinin metabolizmasını arttırır.

Doksisisiklin, metadon, kinidin, oral kontraseptifler, verapamilin enzim indüksiyonu nedeniyle metabolizmalarında artış görülür.

Gabapentin

İlaç etkileşimleri ihmal edilecek düzeyde azdır.

Karbamazepin

Fenobarbital, fenitoin ve valproat, CYP3A4'ü indükleyerek karbamazepin metabolizmasını arttırır; karbamazepin de fenitoinin biyotransformasyonunu arttırabilir. Karbamazepinle eşzamanlı verildiğinde valproat, lamotrijin, tiagabin ve topiramatin konsantrasyonları düşebilir. Karbamazepin, haloperidolün hem plazma konsantrasyonunu hem de terapötik etkisini azaltır. Karbamazepinin metabolizması propoksifen, eritromisin, simetidin, fluoksetin ve isoniazid tarafından baskılanabilir.

Simetidin, isoniazid, eritromisin, diltiazem ve propoksifen, karbamazepinin metabolizmasını engellerler. CYP2C9 ve CYP3A4 enzimlerini indükler; bu şekilde kendi metabolizmasını da indükler (otoindüksiyon). Östrojen ve progesteron metabolizmasını indüklediği için, oral kontraseptif kullananlarda istenmeyen gebeliklere neden olabilir.

Karbamazepinin metabolizmasını azaltan ilaçlar: Simetidin, klaritromisin, danazol, diltiazem, isoniazid, propoksifen, troleandomisin, verapamil

Karbamazepin tarafından metabolizmaları hızlanan ilaçlar:

Kortikosteroidler, siklosporin, doksisisiklin, östrojenler, progesteron, haloperidol, takrolimus, teofilin, varfarin.

Levetirasetam

Levetirasetam sitokrom P450 ile metabolize olmaz ve ilaç etkileşimleri çok azdır.

Valproat

Valproat CYP2C9 ve 2C19 substratıdır, enzim indüksiyonu yapmaz. Valproat primer olarak fenitoin ve fenobarbital gibi CYP2C9 ve CYP2C19 substratı olan ilaçların metabolizmasını baskılar. Valproat ayrıca UGT'yi baskılar ve bu yolla lamotrijin ve lorazepamın metabolizmasını inhibe eder. Valproat büyük oranda albumine bağlanır ve valproatin yüksek molar konsantrasyonları klinik olarak fenitoinin ve diğer ilaçların valproat tarafından albuminden uzaklaştırılmasıyla sonuçlanır. Özellikle fenitoin ele alındığında ilacın metabolizmasının valproat tarafından baskılanması, fenitoinin albuminden uzaklaştırılmasıyla şiddetlenir. Valproat ve klonazepamın eşzamanlı verilmesi, absans status epileptikus gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu komplikasyon nadir görülür. Valproat fenobarbital metabolizmasını inhibe ederek plazma fenobarbital konsantrasyonunu arttırır.

Oral kontraseptiflerle etkileşimi yoktur.

Antifungaller**Azoller**

Tüm azoller P450 sistemini bir dereceye kadar etkilerler.

Flukonazol

CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörüdür. Flukonazol amprenavir, sisaprid, siklosporin, fenitoin, sülfonilüreler (glipizid, tolbutamid ve diğerleri), takrolimus, teofilin, telitromisin ve varfarinin plazma konsantrasyonlarını belirgin olarak artırır. Günlük 400 mg'dan fazla kullanan hastalar veya flukonazol düzeyleri yükselmiş azotemik hastalar ilaç etkileşimleriyle karşılaşabilirler.

CYP3A4 inhibisyonu (itrakonazol = ketokonazol > vorikonazol > flukonazol).

CYP2C9 inhibisyonu (flukonazol, vorikonazol).

Enzim indükleyicilerle etkilenebilme (itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol).

Gastrointestinal emilimi pH'ya bağlı olanlar (itrakonazol, ketokonazol). Gastrik asiditeyi azaltan ilaçlar flukonazolün kan düzeylerinde anlamlı bir düşmeye neden olmazken proton pompası inhibitörleri itrakonazol ve ketoconazolün emilimini azaltır.

Barbituratlar, itrakonazol, ketokonazol ve vorikonazolün metabolizmasını hızlandırır.

Azoller, kalsiyum kanal blokerleri, karbamazepin, sisaprid, lovastatin, simvastatin, ve daha az miktarda, atorvastatinin metabolizmasını yavaşlatırlar. Flukonazol ve muhtemelen vorikonazol) fenitoinin metabolizmasını yavaşlatır.

Rifampin, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol ve flukonazolün metabolizmasını hızlandırır.

İtrakonazol

Etkileşimlerin çoğu, kinidin ve sisaprid ile olduğu gibi, beraber kullanılan ilaca bağlı olarak potansiyel ölümcül kardiyak aritmiler dahil ciddi toksisiteye neden olabilir. Diğer etkileşimler itrakonazol konsantrasyonlarını terapötik düzeyin altına düşürebilir.

İtrakonazol, alfentanil, alprazolam, astemizol, atorvastatin, buspiron, delavirdin, diazepam, digoksin, felodipin, fenitoin, indinavir, kinidin, loratadin, lovastatin, midazolam, nisoldipin, ritonavir, sakonavir, siklosporin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, sisaprid, takrolimus, triazolam, varfarin ve verapamilin metabolizmasını inhibe eder.

Ketokonazol

CYP3A4 ve 2C9 enzimlerini inhibe eder. Siklosporin, lovastatin, varfarinin, astemizol ve terfenadinin metabolizmasını inhibe eder. Astemizol, sisaprid, terfenadinin ilaç metabolizmasının inhibisyonuna bağlı kardiyak aritmi riskinde artış meydana gelebilir.

Vorikonazol

Vorikonazol CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve inhibe olur. Vorikonazol'ün afinitesi CYP2C19 için en fazladır, bunu sırayla CYP2C9 ve CYP3A4 izler. Vorikonazolün ana metaboliti, vorikonazol N-oksit, CYP2C9, CYP3A4 ve daha az derecede CYP2C19'un metabolik aktivitesini inhibe eder. Bu üç enzimin inhibitörleri ve indükleyicileri vorikonazol plazma konsantrasyonlarını sırasıyla artırabilir veya azaltabilir. Ek olarak, bu enzimler tarafından yıkılan diğer ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırması vorikonazol ve onun temel metaboliti için mümkündür.

Rifampin, rifabutin ve ritonavir ile birlikte uygulanması, vorikonazol metabolizmasının hızlanması yüzünden kontrendikedir. Efavirenz ve belki diğer 'nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörleri' (NNRTI'ler) vorikonazol metabolizmasını anlamlı olarak arttırırlar ve NNRTI metabolizması yavaşlar. Fenitoin ile verildiği zaman, vorikonazol dozu çift alınmalıdır. Siklosporin, takrolimus, fenitoin, rifobutin, varfarin ve sirolimus, vorikonazol kullanan hastalarda önemli derecede birikir. Sirolimusun plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı, vorikonazol verildiği zaman 11 kat arttığı için birlikte uygulanması kontrendikedir. Omeprazol dozu günde 40 mg veya daha fazla veriliyorsa, yarıya düşürülmelidir. Vorikonazol ile ilgili daha fazla deneyim elde edilene kadar, diğer azollerle olduğu bilinen ilaç etkileşimleri için dikkatli olmaya özen gösterilmelidir.

Griseofulvin

Varfarinin metabolizmasını arttırır.

Terbinafin

Terbinafin P450 sistemini etkilemez ve anlamlı ilaç etkileşimi gösterilmemiştir.

Antigut**Allopurinol**

Allopurinol karaciğerde ilaç metabolize eden enzimleri inhibe eder.

Allopurinol, probenesidin yarılanma ömrünü uzatır ve üriközürük etkisini arttırırken, probenesid de oksipürinölün klirensini arttırarak allopurinolün doz gereksinimini yükseltir. Allopurinol merkaptopürinin ve türevi olan azatioprinin ksantin oksidazla enzimatik inaktivasyonunu inhibe eder. Dolayısıyla, allopurinol oral merkaptopürin veya azatioprinle eşzamanlı olarak kullanıldığı zaman, antineoplastik ajanın dozajı olağan dozun dörtte veya üçte biri oranında azaltılmalıdır. Bu durum bir transplant alıcısında gut tedavisi uygulanacağı zaman önem kazanmaktadır. Allopurinol ksantin oksidazla metabolize olmayan sitotoksik ajanlarla, özellikle siklofosfamidle birlikte kullanıldığı zaman da kemik iliği baskılanması riski artmaktadır. Allopurinol varfarin gibi diğer ilaçların karaciğerde inakti-

vasyonu da etkileşebilir. Bu etki değişken olmakla birlikte, her iki ilacı da alan hastalarda protrombin aktivitesinin daha sık izlenmesi önerilmektedir.

Eşzamanlı olarak allopurinol ve ampicilin kullanan hastalardaki cilt döküntüsü insidansı artışının allopurinole mi yoksa hiperürisemiye mi bağlanması gerektiği bilinmemektedir. Böbrek fonksiyonunun tehlikeye girdiği hastalarda, özellikle allopurinol ve bir tiazit diüretik kombinasyonu alanlarda, aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Allopurinol ve teofilinin eşzamanlı olarak uygulanması teofilinin aktif metaboliti olan 1-metilksantin artarak birikmesine neden olmaktadır; plazma teofilin konsantrasyonu da artabilir.

Allopurinol, antipirin, dikumarol ve tolbutamidin de metabolizmasını inhibe eder.

Antihiperlipidemikler

Fibrat asit türevleri

Klofibrat, bezofibrat ve fenofibratın oral antikoagülanların etkisini-onları kısmen albumin üzerindeki bağlanma bölgelerinden ayırarak arttırdığı rapor edilmiştir. Bir fibrat ile tedaviye başlandığı zaman protrombin zamanını dikkatle izlemek ve antikoagülanın dozunu azaltmak uygun olacaktır.

Klofibrat, gemfibrozil ya da fenofibrat kullanan hastalarda bazen bir myopati sendromu gelişebilir; bu durum gemfibrozil ve yüksek doz statin kombinasyonu kullanan hastaların %5'i kadarında görülebilir. Myopati riskini azaltmak için, bir statin ve bir fibratla kombinasyon tedavisi başlandığında, statin dozları azaltılmalıdır. Bu yan etkilere birçok farklı ilaç etkileşimi katkıda bulunabilir. Gemfibrozil, statinlerin OATP2 tarafından karaciğer tarafından alınmasını inhibe eder. Gemfibrozil ayrıca statinlerin çoğunu metabolize eden glukuronil transferazlar için statinlerle yarışır. Sonuç olarak, birlikte verildiklerinde her iki ilacın da seviyesi artar; bu kombinasyonu kullanan hastalara potansiyel semptomlar açısından bilgi verilmeli ve hastalar 3 aylık aralıklar ile dikkatli bir öykü ve CK değerleri stabil olana kadar devam eden ölçümlerle takip edilmelidir. Fibratları rosuvastatin ile birlikte alan hastalar rosuvastatin dozları düşük (5-10 mg) olsa bile, bu spesifik kombinasyonun güvenliliği hakkında daha fazla bilgi ve tecrübe edininceye kadar daha da yakından izlenmelidir. Fenofibrat, statin glukuronidasyonunda rol almayan enzimlerle glukuronide edilir. Bu yüzden, fenofibrat-statin kombinasyonlarının myopatiye neden olma olasılığı gemfibrozil-statin kombinasyonlarından daha düşüktür.

Safra asidi bağlayıcı reçineler

Safra asidi bağlayıcı reçineleri çok sayıda ilacın emilimleri azaltılabilir: Örn. ezetimib, furosemid, kardiyak glikozitler, mikofenolat, parasetamol, tiazitler, tiroid hormonları.

Statinler

Tüm statinlerin biyotransformasyonu karaciğerde gerçekleş-

şir ve statin metabolitlerinin %70'ten fazlası karaciğerden atılır ve feçes ile uzaklaştırılır. Aşağıda da belirtildiği gibi, OATP2 (birçok statini hepatositlere taşır) aktivitesinin diğer ilaçlarla inhibisyonu ve CYP3A4'ün birçok farklı farmakolojik ajanla inhibisyonu ya da indüksiyonu, statinlerin de dahil olduğu ilaç-ilaç etkileşimlerinin temelini oluşturur.

Statinlerle birlikte verildiklerinde bu ilaçların miyopati riskini arttırmalarını açıklayan birçok farmakokinetik mekanizma vardır. Statine bağlı miyopati ile en yaygın olarak ilişkili ilaç olan gemfibrozil hem statinlerin aktif hidroksi asit formlarının hepatositlere OATP2 yoluyla alımlarını inhibe eder, hem de statinlerin çoğu CYP'ler ve glukuronidazlar ile transformasyonunu engeller. Esas olarak, OATP2 yoluyla olan karaciğer tarafından alınmasının inhibisyonuna bağlı olarak, gemfibrozilin rosuvastatinle birlikte verilmesi rosuvastatinin plazma seviyesini neredeyse ikiye katlar. Bu, gemfibrozilin rosuvastatinin glukuronidasyonu ya da oksidasyonu üzerine olan küçük etki gerçeğine rağmen oluşur, halbuki glukuronidasyon ve oksidasyon diğer statinlerin de katabolizmalarında önemli yollardır. Fenofibrat başta olmak üzere diğer fibratlar statinlerin glukuronidasyonunu bozamaz ve statin tedavisi ile kombine kullanıldıklarında miyopati gelişimi için daha az risk oluştururlar. Günde 80 mg simvastatin ve günde 160 mg fenofibrat ile eşzamanlı tedavi sonucunda klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşime rastlanmaz. Günde 10 mg olmak üzere düşük dozda rosuvastatin ve günde üç kez 67 mg fenofibrat ile yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Statinler niasinle birlikte verildiğinde ise myopatinin muhtemel nedeni iskelet kasındaki kolesterol sentezinin inhibisyonundaki artıştır (farmakodinamik bir etkileşim).

Statin oksidasyonunu bozan diğer ilaçlar primer olarak CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlardır ve bunlar arasında belli bazı makrolid antibiyotikler (örn. eritromisin); azol antifungaller (örn. itrakonazol); siklosporin; bir fenilpiperazin antidepresan olan nefazodon; ve HIV proteaz inhibitörleri bulunur. Farmakokinetik etkileşimler statinlerin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkilidir. Atorvastatin, lovastatin ve simvastatin primer olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Fluvastatin büyük kısmı (%50-80) CYP2C9 tarafından inaktif metabolitlerine metabolize edilir, ancak CYP3A4 ve CYP2C8 de metabolizmasına katkıda bulunur. Yalnız pravastatin CYP sistemi tarafından anlamlı miktarlarda metabolize edilmez ve idrarda değişmeden atılır. Pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatin CYP3A4 tarafından belirgin şekilde metabolize edilmez. Pravastatin ve fluvastatinin, myopatiye eğilimi arttıran ilaçlardan biriyle kullanıldıklarında myopatiye neden olma olasılıkları daha düşüktür. Yalnız, her iki ilaçta da myopati vakaları rapor edildiği için, herhangi bir statin ile kombine verilecek tedavinin yararları, myopati riski göz önünde bulundurularak tartılmalıdır. Rosuvastatin oksidasyon ile belirgin olarak transforme olmamasına rağmen, özellikle de gemfibrozil ile birlikte kullanıldığında myopati vakaları rapor edilmiştir.

Antihistaminikler**H₁ antagonistleri**

Birçok H₁ antihistaminik CYP'ler tarafından metabolize olur. Böylece, CYP aktivitesini inhibe eden eritromisin gibi makrolid antibiyotikler veya ketokonazol gibi imidazol antifungaller H₁ antihistaminik düzeyini arttırabilirler ve toksisite gelişebilir. Setirizin, feksofenadin, levokabastin ve akrivastin gibi bazı daha yeni antihistaminiklerle bu tür ilaç etkileşimleri oluşmaz.

Terfenadin ve astemizol, QT intervali uzaması ve fatal kardiyak aritmi meydana getirebilirler. Bu olasılık özellikle karaciğerde CYP3A4 enzim inhibisyonu yapan ilaçlarla (örn. ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, greyfurt suyu) alındığında artmaktadır. Bu nedenle terfenadin piyasadan çekilmiş ve karboksillenmiş türevi ve aktif formu olan ve kardiyak yan etkilere sahip olmayan feksofenadin geliştirilmiştir. Belirgin sedatif etkilere sahip H₁-reseptör antagonistleri santral sinir sisteminde depresyona yol açan başka ilaçlarla (örn. alkol, benzodiazepinler) birlikte alındıklarında aditif etkileşime sahiptir ve araç kullanma gibi dikkat eksikliğinde kazalara yol açabilecek durumlarda birlikte kullanılmamalıdır.

H₂ antagonistleri

Bugün nadiren kullanılan simetidin, CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe ettiği için çok sayıda ilaçla etkileşimi vardır. Varfarin, klordiazepoksit, diazepam, lidokain, fenitoin, kinidin, karbamazepin, teofilin ve imipramin metabolizmasını yavaşlatır ve böylece plazma konsantrasyonlarını arttırır.

Simetidin yüksek dozda uzun süre kullanılması testesteronun androjen reseptörlerine bağlanmasını azaltır ve estradiolü hidroksilleyen bir sitokrom enzimini inhibe eder. Bu etkiler klinik olarak kadınlarda galaktoreye, erkeklerde de jinekoma, sperm sayısı azalması ve impotansa neden olabilir.

Mide asit sekresyonunu inhibe eden tüm ajanlar, H₂-reseptör antagonistlerinin emilim hızını ve sonrasında biyoyararlanımlarını değiştirebilir. H₂ -reseptör antagonistleri ile olan ilaç etkileşimleri özellikle simetidin ile olur ve kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Simetidin sitokrom enzimlerini (örn. CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2D6) inhibe ettiği için bu enzimlerin substratı olan çeşitli ilaçların dolaşımdaki düzeylerini arttırabilir. Oral antikoagülanlar, fenitoin, karbamazepin, kinidin, nifedipin, teofilin ve trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanılmamalıdır. Simetidin ve ranitidin bazı ilaçların renal tübülün sekresyonunu bozabilir.

Ranitidin hepatik sitokrom enzimleri ile etkileşebilir fakat bu etkileşme simetidin yalnızca %10'u kadardır. Bundan dolayı, ranitidin diğer ilaçların karaciğer metabolizmasına çok az etki yapar. Famotidin ve nizatidin bu bakımdan daha

da güvenli ilaçlardır, zira hepatik sitokrom enzimlerinin inhibisyonu ile ilişkili anlamlı bir ilaç etkileşimleri yoktur. H₂-reseptör antagonistleri kullanımının tabii sonucu olarak kan-alkol konsantrasyonu yükselebilir fakat bunun klinik olarak bir anlamı yoktur. Antimuskarinikler, sedatiflerle etkide artış görülür.

Klorsiklizin

Steroid hormonların metabolizmasını arttırır.

Antikoagülanlar**Heparin**

Oral antikoagülanlar, trombolitikler, dekstran, antiagreganlar, NSAİİ, parenteral sefalosporinler ve penisilinler, antihistaminikler, tetrasiklinler, kinin, nikotin, digoksin heparine bağlı kanama riskini arttırırlar.

Nitrogliserin heparinin etkisini azaltır.

Antimanikler**Lityum**

Li⁺'un böbrek tübüllerinden geri emiliminin çoğu proksimal tübülde oluşur. Yine de, Li⁺ retansiyonu tiazitler başta olmak üzere Na⁺ eksikliğine neden olan herhangi bir diüretik ile arttırılabilir. Böbrekle atılım, osmotik diüretikler, asetazolamid ya da aminofilin uygulaması ile arttırılabilir. Ancak bunlar Li⁺ zehirlenmesinde çok az yararlıdır. Triamteren, iyonun bir kısmı geri emiliminin distal nefronda oluşabileceğini düşündürecek şekilde, Li⁺'un atılımını arttırabilir. Ancak, spironolakton Li⁺'un atılımını arttırmaz. Bazı nonsteroid antiinflatuar ilaçlar Li⁺'un böbrek tübüllerinden geri emilimini kolaylaştırabilir ve plazma konsantrasyonlarını toksik düzeylere çıkarabilir. Bu etkileşim özellikle indometasinde belirgindir, aynı zamanda ibuprofen, naproksen, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve daha az olasılıkla sülindak ve aspirin ile de oluşabilir ACE inhibitörleri ile, lityum retansiyonuna neden olabilen potansiyel bir ilaç-ilaç etkileşimi ortaya çıkabilir. Osmotik diüretikler ve asetazolamid lityum klirensini hızlandırır.

Metilksantinler renal kan akımını arttırarak lityumun renal klirensini hızlandırır.

Lityum farmakolojik dozda kullanılan iyodürün antitiroid etkinliğini arttırır.

Antimikobakteriyeller**İsoniazid**

Antipirin, dikumarol, probenesid, tolbutamidin metabolizmasını inhibe eder.

Rifampisin

Kumarin, antifungal azoller, kortikosteroidler, teofilin, tolbutamid, antikoagülanlar, digitoksin, glukokortikoidler, metadon, metoprolol, oral kontraseptifler, prednisolon, propranolol ve kinidinin metabolizmasını arttırır.

Levodopa tedavisinin optimizasyonu

Strateji	Örnek ilaçlar	Amaç
Periferik dopa dekarboksilaz inhibisyonu	Karbidopa Benserazid	Santral sinir sistemine geçen levodopa miktarını arttırmak, levodopanın periferik yan etkilerini azaltmak.
Periferdeki dopamin reseptörlerinin blokajı	Domperidon	Periferde dopamine dönüşen levodopanın yan etkilerini azaltmak.
COMT inhibisyonu	Tolkapon Entakapon	Levodopanın periferde yıkımını azaltmak; dopaminin santral sinir sistemindeki yıkımını azaltmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak.
MAOB inhibisyonu	Selejilin	Dopaminin santral sinir sistemindeki yıkımını azaltmak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak

Antimuskarinikler

Mide boşalma süresi uzadığı için ince bağırsaktan emilen ilaçların emilimi gecikir.

Antineoplastikler**Paklitaksel**

İlacın tek başına ya da doksorubisin veya sisplatin gibi diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılması için geliştirme çabaları hala devam etmektedir. Paklitakselden önce sisplatin kullanımı, paklitakselin klirensinin düşürür ve tam tersi uygulanmaya göre toksisitenin daha fazla olmasına neden olur. Paklitaksel, doksorubisinin klirensini azaltır ve kardiyotoksik etkisini artırır. Doksetakselin antrasiklinlerin farmakokinetiği üzerine görünürde etkisi yoktur.

Antiparkinson ilaçlar**Levodopa**

B₆ vitamini (piridoksin) levodopanın periferik yıkımını artırır. Fenelzin gibi MAO inhibitörleri, levodopa ile birlikte kullanıldığında katekolamin sentezi artar, yıkım azalır ve hipertansif kriz oluşur. MAO inhibitörleri kullananlarda levodopa-ya geçmek için ilaç kesilmeli ve en az 2 hafta beklenmelidir. Antipsikotikler levodopanın antiparkinson etkisini engellerler.

Antipsikotikler

Antipsikotiklerin farmakodinamik etkileşimleri farmakokinetik etkileşimlerinden daha önemlidir. Bu ilaçlar sedatif, α -adrenajik bloker, antikolinajik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında aditif etkiler oluşur.

Ziprasidon ve tioridazinin kinidin benzeri etkileri olduğu için benzer etkili ilaçlarla etkileşirler.

Çeşitli farmakokinetik etkileşimler rapor edilmiş olsa da bunların hiçbirinin klinik anlamı yoktur.

Antiülserler**Proton pompası inhibitörleri**

Proton pompası inhibitörleri hepatik sitokrom enzimleri tarafından metabolize edilir. Bundan dolayı bu yol ile temizlenen diğer ilaçların eliminasyonu ile etkileşebilir. Proton pompası inhibitörlerinin varfarin (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol ve rabeprazol), diazepam (esomeprazol ve omeprazol) ve siklosporin (omeprazol ve rabeprazol) ile etkileştiği gözlemlenmiştir. Proton pompası inhibitörleri arasında

yalnızca omeprazol CYP2C19'u inhibe eder, bu yüzden disulfiram, fenitoin ve diğer ilaçların klirensini azaltır. Omeprazol aynı zamanda CYP1A2'nin ekspresyonunu indükler, o nedenle de imipramin, çeşitli antipsikotik ilaçlar, takrin ve teofilinin klirensini artırır. Kronik omeprazol tedavisi B₁₂ vitamininin emilimini azaltır fakat bu etkinin klinik anlamı henüz net değildir. Midedeki asiditenin kaybı aynı zamanda ketokonazol, ampisilin ve demir tuzları gibi ilaçların biyoyararlanımlarını da etkileyebilir.

Sukralfat

Sukralfat diğer ilaçlara bağlanarak emilimlerini azaltabilir.

Antiviraller**Abakavir**

Abakavir klinik önemi olan hiçbir farmakokinetik ilaç etkileşimi ile ilişkili değildir. Bununla beraber, büyük dozda etanol (0.7 g/kg) abakavirin plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanını %41 arttırmıştır ve eliminasyon yarılanma ömrünü olasılıkla alkol dehidrojenazla yarışmadan dolayı %26 uzatmıştır. Abakavire başlayan hastalar abakavir hipersensitivitesi semptomlarına karşı uyarılmalıdır ve semptomlar çikarsa hemen tıbbi yardım istemeleri vurgulanmalıdır.

Adefovir

Böbrek fonksiyonlarını azaltan ya da aktif tübüler sekresyon için adefovirle yarışan ilaçlar adefovirin klirensini azaltmasına rağmen, bugüne kadar klinik olarak önemli bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. İbuprofen, adefovirin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanı hafif artırır. Adefovir bir nükleozit analogu ile ya da diğer antiretrovirallerle birlikte kullanıldığında laktik asidoz ve steatoz riski artabilir.

Amprenavir

Hepatik CYP3A4 aktivitesi indükleyicileri (örn. rifampin ve efavirenz) plazma amprenavir konsantrasyonlarını azaltabilir. Amprenavir CYP3A4'ün hem inhibitörü hem de indükleyicisi olduğu için metabolik ilaç etkileşimleri meydana gelebilir ve öngörülemez. Örn. atorvastatin, ketokonazol ve rifabutin konsantrasyonları amprenavirle anlamlı olarak artarken, delavirdin ve metadon konsantrasyonları azalır. Fosamprenavirin amprenavirinkine benzer bir ilaç etkileşim potansiyeli olması beklenir.

Anti AIDS ilaç kombinasyonlarının etkileşimleri (Kaynak 2 Tablo 49-4 temel alınmıştır).

İlaç	Serum konsantrasyonunu arttıran ilaçlar	Serum konsantrasyonunu azaltan ilaçlar
Abakavir		Tipranavir
Amprenavir/ fosamprenavir	Abakavir, atazanavir, delavirdin, indinavir, lopinavir, ritonavir, tipranavir, zidovudin	Didanosin, efavirenz, nevirapin, sakuinavir
Atazanavir	Ritonavir	Amprenavir, didanosin, efavirenz, stavudin, tenofovir
Darunavir	İndinavir	Lopinavir, ritonavir, sakuinavir
Delavirdin		Amprenavir, didanosin, lopinavir, nelfinavir, ritonavir
Didanosin	Tenofovir, gansiklovir	Atazanavir, delavirdin, ritonavir, tipranavir
Efavirenz	Ritonavir	Lopinavir, nelfinavir, nevirapin
Enfuvirtid	Ritonavir	
İndinavir	Delavirdin, nelfinavir, ritonavir, zidovudine, darunavir	Amprenavir, didanosin, efavirenz, nevirapin
Lamivudin	Nelfinavir	Abakavir, tenofovir, tipranavir
Lopinavir	Delavirdin, indinavir, ritonavir, darunavir	Amprenavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapin, tenofovir
Nelfinavir	Amprenavir, delavirdin, efavirenz, indinavir, ritonavir, sakuinavir	
Nevirapin	Amprenavir, lopinavir	Tipranavir
Ritonavir	Amprenavir, delavirdin, efavirenz, indinavir	Didanosin, tenofovir, zidovudin
Sakuinavir	Atazanavir, delavirdin, indinavir, lopinavir, nelfinavir, tenofovir, tipranavir	Efavirenz, nevirapin
Stavudin	İndinavir	Tipranavir
Tenofovir	Atazanavir, lopinavir, ritonavir	Tipranavir
Tipranavir	Didanosin, efavirenz	
Zidovudin	Amprenavir, indinavir, lamivudin	Didanosin, nelfinavir, ritonavir, tipranavir

Anti AIDS ilaçlar

Antiretroviral tedavi uygulanmakta olan hastalarda ilaç etkileşimleri özel bir durum oluşturmaktadır. Rifampin, proteaz inhibitörleri ve nonnükleosit revers transkriptaz inhibitörlerinin metabolizmasını hızlandırır. Rifamisinler içerisinde indavir ve nelfinavir gibi ilaçların serum düzeylerini en az etkileyen rifabutindir.

Delavirdin

Delavirdin CYP3A4 için hem substrat hem de inhibitördür ve diğer CYP3A4 substratlarının metabolizmasını değiştirebilir. Bundan ötürü amiodaron, propafenon, ergot türevleri, pimozi, triazolam ve midazolam dahil düşük terapötik indeksi olan CYP3A4 substratları ile birlikte delavirdin verilmesinden kaçınılmalıdır. Delavirdin CYP2C9, CYP2D6 ve CYP2C19'un zayıf in vitro inhibitörüdür. Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifabutinin ve rifampinin gibi potent CYP3A4 indükleyicileri delavirdin konsantrasyonunu azaltabilir bu nedenle onlardan sakınılmalıdır. Delavirdin HIV proteaz inhibitörlerinin çoğunun plazma konsantrasyonlarını artırır ve bu ajanların farmakokinetik profilini ılımlı şekilde arttırmak veya dozunu azaltmak için kullanılabilir.

Didanosin

Didanosin, formülasyonlarındaki tamponlama ajanları, pH değişimi veya tampondaki katyonlarla şelasyon nedeniyle beraber alınan bazı ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir. Örn. siprofloksasinin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanı (EAA) didanosinle verildiğinde %98 ci-

varında azalır ve emilimi pH'ya bağımlı olan ketokonazol ve itrakonazolun konsantrasyonları da azalır. Didanosin, indinavirin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanını da azaltır. Bu etkileşimlerden didanosini diğer ajanlardan en az 2 saat önce veya sonra vererek genellikle sakınılabılır. Didanosinin enterik kaplı formülasyonu siprofloksasin veya indinavirin emilimini değiştirmez.

Didanosin böbrek yoluyla atılır ve aynı böbrek sekresyonu yolunu kullanan ilaçlarla etkileşebilir. Oral gansiklovir plazma didanosin konsantrasyonunu yaklaşık iki kat arttırabilir ve didanosin toksisitesinde artış oluşturur. Allopurinol, didanosinin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanını dört kattan fazla arttırabilir ve bundan sakınılmalıdır. Tenofovir, didanosinin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanını %44-60 arttırır ve ayrıca didanosin toksisitesini de arttırabilir. Eğer bu iki ilaç birlikte verilirse, didanosin dozunun 400 mg'dan günde bir kez 250 mg'a azaltılması önerilir. Metadon muhtemelen gastrointestinal motilite değişikliği ve emilim gecikmesi sonucu didanosin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanını %57-63 azaltır. Bunun didanosin tedavisinin başarısız olma riskinin yüksek olması ile ilişkisi yoktur.

Efavirenz

Efavirenz karaciğer enzimlerinin özellikle CYP3A4'ün ılımlı bir indükleyicisidir. Sınırlı otoindüksiyona uğrar, ancak yarılama ömrünün uzun olması nedeniyle, tedavinin ilk haftalarında ilacın dozunu değiştirmek gerekmez. Efavirenz,

fenobarbital, fenitoin ve karbamazepinin konsantrasyonlarını azaltır; metadon plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanı kararlı durumda %33-66 azalır. Rifampin konsantrasyonları efavirenz birlikte alındığında değişmez, ancak rifampin efavirenz konsantrasyonlarını azaltabilir. Efavirenz rifabutin plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanını ortalama %38 değiştirir. Efavirenz HIV proteaz inhibitörleri üzerinde değişken bir etkisi vardır İndinavir, sakonavir ve amprenavir konsantrasyonları azalır, fakat ritonavir ve nelfinavir konsantrasyonları artar. CYP2B6 veya CYP3A4'ü (örn. fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin) indükleyen ilaçların efavirenzin klirensini artırması beklenir ve onlardan kaçınılmalıdır.

Emtrisitabin

Emtrisitabin CYP'lerle önemli derecede metabolize olmaz ve bilinen herhangi bir ilaç etkileşimine maruz kalmaz. Her ne kadar ilaç tenofovirin farmakokinetiğini değiştirmese de, trimetoprim ve lamivudin arasında olduğu gibi böbrek tübül sekresyonu kapsayan bir farmakokinetik etkileşim olasılığı emtrisitabin için araştırılmamıştır.

Famsiklovir ve pensiklovir

Bugüne kadar famsiklovir ve pensiklovirle klinikte önemli bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

HIV proteaz inhibitörleri

Tüm onaylanmış HIV proteaz inhibitörlerinde yaygın olan önemli bir toksisite metabolik ilaç etkileşimleridir. En potenti ritonavir olmak üzere, inhibisyon dereceleri çok değişse de, bu ilaçların çoğu klinikte elde edilen konsantrasyonlarda CYP3A4'ü inhibe ederler. Ritonavir, nelfinavir ve amprenavir de CYP3A4 ve glukuronozil S-transferaz dahil karaciğer enzimlerinin orta derecede/ılımlı indükleyicileridir. Tüm onaylanmış HIV proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonları diğer CYP indükleyiciler bulunduğunda azalabilir. Hastalar ve bakıcıları bu ilaçları kullanan hastalarda klinik açıdan önemli farmakokinetik etkileşimlerin olasılığı konusunda ihtiyatlı olmalıdır. Tedavinin başlamasından sonraki 4 hafta içinde genellikle semptomların çözümlenmesine rağmen, bulantı, kusma ve diyare yaygındır.

Lamivudin

Lamivudin, sitozin analogu zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu inhibe eder ve bu etkileşimin klinik önemi bilinmemesine rağmen, zalsitabinin antiretroviral aktivitesini in vitro antagonize eder. Probenesid tübül sekresyonunun inhibisyonu yoluyla zalsitabinin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanını muhtemelen %50 kadar artırır; simetidin bilinmeyen bir mekanizma ile plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanı %36 artırır. Zalsitabin-den pankreatit veya nöropati hikayesi olan hastalarda her iki komplikasyonun risk ve şiddetini arttırdığı için kaçınılmalıdır. Pankreatit veya nöropatiye neden olan diğer ilaçlarla birlikte alınması da bu semptomların risk ve şiddetini arttı-

racaktır. Bu nedenle antiretroviral ilaçlar didanosin ve stavudinin yanı sıra etambutol, isoniazid, vinkristin, sisplatin ve pentamidinden kaçınılmalıdır. Lamivudin ve emtrisitabinin hemen hemen aynı direnç ve aktivite paterni olduğundan kombine kullanımlarının bir mantığı yoktur. Lamivudin diğer nükleozid analoglarının çoğu ile in vitro sinerjistikdir. Trimetoprim-sülfametoksazol muhtemelen böbrek tübül sekresyonunun inhibisyonu yoluyla lamivudin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanını %43 kadar artırır. Bununla birlikte, hücre içindeki trifosfat konsantrasyonları üzerindeki etkisi bilinmemektedir ve doz ayarlaması önerilmez.

Nevirapin

Nevirapin CYP3A4'ü indüklediği için, bu ilaç birlikte alınan CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Nevirapin alan hastalarda olasılıkla metadonun klirensinin artmasının bir sonucu olarak metadon çekilmesi bildirilmiştir. Plazma etinil estradiol ve noretindron konsantrasyonları nevirapinle %20 azalır ve alternatif doğum kontrol metodları önerilir. Nevirapin beraber alınan bazı HIV proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarını da azaltabilir.

Oseltamivir

Oseltamivir fosfat ve karboksilat in vitro olarak sitokrom P450 enzimleri ile etkileşmez. Proteinlere bağlanmaları zayıftır. Bugüne kadar belirlenmiş klinik olarak anlamlı bir ilaç etkileşimi yoktur.

Ritonavir

Kronik uygulamada midazolamın metabolizmasını artırır.

Stavudin

Stavudin büyük ölçüde böbrek yoluyla atılır ve metabolik ilaç etkileşimlerine maruz kalmaz. Stavudin diğer nöropatik ilaçlarla kombine edildiğinde periferik nöropati insidansı ve şiddeti artabilir, bu nedenle etambutol, isoniazid, fenitoin ve vinkristin gibi ilaçlardan sakınılmalıdır. Stavudinin didanosinle kombine edilmesi periferik nöropati ve potansiyel olarak fatal pankreatit risk ve şiddetinin artmasına neden olur; bundan ötürü, bu iki ilaç çoğu durumda birlikte kullanılmamalıdır. Stavudin ve zidovudin hücre içinde fosforilasyon için yarışır ve aynı zamanda kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda, bu iki ilacı birlikte kullanan hastalarda ilaçları tek başına alanlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede kötü virolojik sonuç olduğu gösterilmiştir.

Tenofovir

Tenofovir CYP'lerle önemli derecede metabolize olmaz ve bu enzimleri inhibe ettiği ya da indüklediği bilinmemektedir ve genellikle klinik açıdan önemli farmakokinetik ilaç etkileşimi oluşturmaz. Bununla beraber, tenofovir, muhtemelen pürin nükleozid fosforilasyonu inhibisyonu yoluyla birlikte kullanılan didanosin konsantrasyonunu %25-40 artırır ve bu ajanlar birlikte verildiğine didanosin dozunun azaltılması

önerilir. Her ne kadar bu ilaç etkileşimlerinde sorumlu farmakolojik mekanizmalar bilinmese de tenofovir de birlikte verilen bazı HIV proteaz inhibitörlerinin konsantrasyonlarını %25 veya daha fazla azaltabilir.

Zanamivir

Zanamivirle bugüne kadar anlamlı bir klinik ilaç etkileşimi belirlenmemiştir. Zanamivir, enjekte edilen influenza aşısına karşı bağışıklık yanıtını zayıflatmaz.

Zidovudin

Zidovudin CYP'ler için bir substrat ya da inhibitör değildir. Bununla birlikte, probenesid, flukonazol, atovakuon ve valproik asit olasılıkla glukuronozil transferazın inhibisyonu yoluyla zidovudinin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Yüksek plazma konsantrasyonlarına rağmen hücre içindeki trifosfat düzeylerinin değişmeden kalması nedeniyle bu etkileşimlerin klinik önemi bilinmemektedir. Zidovudin kemik iliği baskılanmasına neden olabilir ve önceden anemi ya da granülositopenisi olanlarda ve diğer kemik iliği baskılayıcı ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Stavudin ve zidovudin hücre içinde fosforilasyon için yarışır ve birlikte kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda, bu iki ilacı birlikte kullanan hastalarda ilaçları tek başına alanlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede kötü virolojik sonuç olduğu gösterilmiştir.

Aromataz inhibitörleri

Anastrozol

Anastrozolun farmakokinetiği CYP sisteminden etkilenebilir. Tamoksifen ya da simetidin ile birlikte kullanıldığında etkileşim görülmemiştir.

Barbitüratlar

Karaciğerde sitokrom P450 mikrozomal enzimleri indüklerler (özellikle CYP2C9 ve 2C19). Bu şekilde barbitüratlar (özellikle fenobarbital), enzim indüksiyonu yaparak antifungal azoller, antikoagülanlar, barbitüratlar, desmetilmipramin, digitoksin, doksorubisin, östradiol, fenilbutazon, fenitoin, kalsiyum kanal blokerleri, kinidin, kinin, kloramfenikol, klorpromazin, kortikosteroidler, kortizol, kumarin, testosteron, varfarin gibi pek çok ilacın metabolizmasını arttırırlar. ?-aminosentaz (?-ALA) enzimi indüksiyonu yaptıkları için akut intermittant porfiriada kontrendikedirler. UDP-glukronosil transferazı indükledikleri için yenidoğan sarılığının tedavisinde kullanılırlar (özellikle fenobarbital). CYP2C19 enziminin hem substratlarıdır hem de aynı enzimi indüklerler (otoindüksiyon)

Sekobarbital kendi metabolizmasını inhibe eder. Valproik asit barbitüratların metabolizmasını azaltır. Plazmadaki fenobarbital konsantrasyonları valproik asit ile eşzamanlı verilmesi sırasında %40 kadar artabilir.

Barbitüratlar diğer SSS depresanları ile beraber ciddi dep-

resyona sebep olurlar. Bu etkileşime en sık etanolde rastlanır. Birinci-kuşak antihistaminiklerde sık etkileşime sebebiyet verirler. İsoniazid, metilfenidat ve monoamin oksidaz inhibitörleri de SSS depresanı etkisini arttırır.

Barbitüratlar bazı ilaçların metabolizmalarını kompetitif olarak inhibe ederler, fakat ilaç etkileşimlerinin büyük kısmı hepatic CYP'lerin indüklenmesi ilaç metabolizmalarının artması sonucudur. Fenobarbital kullanımı D ve K vitaminlerinin metabolizmasını hızlandırır. Bu durum kemik mineralizasyonunu engeller ve Ca²⁺ emilimini azaltır. Aynı zamanda annesi fenobarbital kullanan yenidoğanlardaki pıhtılaşma bozukluğundan da sorumlu olabilirler. Karaciğer enzimlerinin indüklenmesi endojen steroid hormon metabolizmasını aynı zamanda oral kontraseptif metabolizmasını da arttırır ve istenmeyen gebeliklere sebep olabilir. Barbitüratlar klorokarbon anesteziplerinin ve karbon tetraklorürün toksik metabolitlerinin karaciğerde üretimini arttırırlar. Bunun sonucunda lipid peroksidasyonu artar, bu da bu ilaçların sorumlu olduğu karaciğer periportal nekrozunu kolaylaştırır. Barbitüratların metabolizmalarını hızlandırdığı diğer ilaçlar: β-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, delavirdin, doksisisiklin, östrojenler, kinidin.

Besin destekleri

Greyfurt (suyu)

Greyfurt (suyu), alprazolam, atorvastatin, sisaprid, siklosporin, midazolam ve triazolamın metabolizmasını inhibe eder. Greyfurt suyu içeriği bağırsaklardan ilaçların atılımında rol oynayan P-glikoproteinlerin de inhibitörüdür ve siklosporin gibi bazı ilaçların biyoyararlanımını arttırır.

Bitkisel ilaçlar

Aloe vera

Oral antidiyabetik ilaçlar, diüretikler, kortikosteroidler ve digoksin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Echinacea

İmmünsupresanlar, antineoplastikler, antiaritmikler, antifungal ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Efedra (ma huang)

Digoksin, halotan, guanetidin, MAO inhibitörleri, kafein ve dekonjestan ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Garlic (sarımsak)

Antiagregan etkileri nedeniyle pıhtılaşmayı azaltan ilaç (örn. varfarin, aspirin, ibuprofen) kullananlarda dikkatli olunmalıdır. Kanamanın belirti ve bulgularıyla, kan basıncı izlenmelidir. Sarımsak sakonavirin biyoyararlanımını azaltır.

Ginger (zencefil)

Antikoagülan, antiagregan ilaçlar, H₂ reseptör blokerleri, Proton pompa inhibitörleri, Antihipertansif ilaçlar, insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır.

Gingko biloba

Antikoagülan ilaçlar (varfarin, heparin, tiklopidin, klopidogrel, dipridamol), antiagregan ilaçlar (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar), parasetamol, pentoksifilin, E vitamini, insülin ve oral antidiyabetik ilaçlar, antiepileptik ilaçlar (bu ilaçların etkinliğini azaltır) ile birlikte kullanılmamalıdır

Ginseng

Kumadinin'in etkilerini arttırarak kanama problemlerine yol açabilir. Digoksin ile kullanılmaz. Bazı antidepresanlar ile birlikte kullanıldığında beklenmeyen yan etkileri olabilir. Morfin ile birlikte kullanılmaz (morfinin etkisini azaltır).

Licorice (meyan kökü)

Antihipertansif ilaçlar, antiaritmik ilaçlar, digoksin, diüretikler (loop/tiazid), MAO inhibitörleri ve oral kontraseptifler ile birlikte kullanılmamalıdır.

St. John's worth (sarı kantaron)

St. John's worth (sarı kantaron), alprazolam, siklosporin, digoksin, indinavir, oral kontraseptifler, ritonavir, simvastatin, takrolimus, varfarinin metabolizmasını arttırır.

Antineoplastikler, antiviral ilaçlar (proteaz inhibitörleri), digoksin, teofilin

antidepresan ilaçlar, MAO inhibitörleri, antikoagülan ilaçlar, oral kontraseptifler ile birlikte kullanılmamalıdır.

Valerian (kedi otu)

Hipnotik ilaçlar, benzodiazepin grubu anksiyolitik ilaçlar, antidepresan ilaçlar, genel anestezipler, kas gevşetici ilaçlar ve alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

Bronkodilatörler**Teofilin**

Teofilin, CYP1A2 sistemi ile metabolize olur. Rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve sigara içme teofilinin metabolizmasını arttırarak plazma konsantrasyonunu azaltır. Takrin, fluvoksamin, eritromisin, troleandomisin, diltiazem, verapamil ve zileuton teofilin metabolizmasını yavaşlatır. Oral kontraseptifler, eritromisin, siprofloksasin, Ca²⁺ kanal blokerleri, flukonazol ve simetidin plazma konsantrasyonunu yükseltir.

Ayrıca bkz. barbitüratlar, karbamazepin, simetidin, lityum, fenitoin, kinolonlar, rifampin.

Diüretikler

Diüretiklerin antihipertansif etkisi genellikle diğer antihipertansiflerin etkisine aditif olduğu için, diüretikler diğer ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Tiazitlerin ve kıvrım diüretiklerinin K⁺ ve Mg²⁺ düşürücü etkileri digital toksisitesi ile ilişkili aritmileri arttırabilir. Kortikosteroidler diüretiklerin yaptığı hipokalemiyi arttırabilirler. Bütün diüretikler Li⁺'un klirensini azaltabilir, plazma konsantrasyonları ve potansiyel toksisitesini arttırabilir. Prostag-

landin sentezini inhibe eden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar diüretiklerin antihipertansif etkilerini azaltırlar. Seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin böbrek prostaglandin sentezi ve fonksiyonlarına etkisi geleneksel nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarınkine benzerdir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, β adrenerjik reseptör antagonistleri ve ACE inhibitörleri aldosteronun plazma konsantrasyonunu düşürür ve K⁺ koruyucu diüretiklerin hiperkalemik etkilerini arttırabilir.

K⁺ koruyucu diüretikler

K⁺ koruyucu diüretikler hayatı tehdit edici hiperkalemiye sebep olabilirler. Bu ilaçlar hiperkalemili hastalarda ve hiperkalemi gelişme riski hastalık yüzünden ya da diğer ilaç uygulamaları (örn. ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, β-blokerler) yüzünden yüksek olan hastalarda kontrendikedirler. NSAİ ilaçlar bile Na⁺-kanal inhibitörlerini alan hastalarda hiperkalemi ihtimalini arttırabilir.

Spironolakton digoksinin metabolizmasını inhibe eder.

Karbonik anhidraz inhibitörleri

Karbonik anhidraz inhibitörlerinin yan etkilerin, kontrendikasyonların ve ilaç etkileşimlerinin çoğu idrarı alkalileştirilmelerine ya da metabolik asidoza sekonderdir. Zayıf baz ilaçların idrar atılım hızlarını azaltırken, zayıf asitlerin arttırırlar.

Loop diüretikleri

Kıvrım diüretikleriyle birlikte uygulandığında ilaç etkileşmesi oluşturabilenler:

- Aminoglikozidler (her iki ilacın sebep olduğu ototoksitenin sinerjizması)
- Antikoagülanlar (antikoagülan aktivite artışı)
- Digital glikozidleri (digital-kaynaklı aritmi artışı)
- Lityum (plazma lityum düzeyi artışı)
- Propranolol (plazma propranolol düzeyi artışı)
- Sülfonilüreler (hiperglisemi)
- Sisplatin (diüretik-kaynaklı ototoksitenin riski artışı)
- NSAİ (diüretiklere yanıtın duyarsızlaşması ve salisilatların yüksek dozda verildiğinde oluşan salisilat toksisitesi).

Ayrıca nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar prostasiklin sentezini azalttıkları için renal kan akımını ve glomerüler filtrasyonu düşürürler ve loop diüretiklerinin etkisini azaltırlar

Probenesid (diüretiklere yanıtın duyarsızlaşması)

Tiazit diüretikleri (her iki ilacın diüretik aktivitesinin sinerjizması önemli oranda diürece yol açar)

Amfoterisin B (nefrotoksitenin ve elektrolit dengesizliğinin dercesinde ve elektrolit dengesizliğine bağlı toksisitede artış).

Tiazitler

Tiazit diüretikleri antikoagülanların, gut tedavisinde kullanılan ürikozürük ilaçların, sülfonilürelerin ve insülinin etkilerini azaltabilir ve anestezipler, diazoksit, digital glikozidleri, lityum, kıvrım diüretikleri ve D vitamininin etkilerini arttırabilirler. Tiazit diüretiklerinin etkililiği COX-2 için seçici olan veya olmayan NSAİ ilaçlar ve safra asidi bağlayıcıları (tiazitlerin emilimi düşer) tarafından azaltılabilir. Amfoteri-

sin B ve kortikosteroidler, tiazit diüretikleri tarafından oluşturulan hipokalemi riskini arttırmırlar.

Tiazit diüretikleri ve kinidin arasındaki öldürücü bir ilaç etkileşmesi çok önemlidir. Kinidin tarafından oluşturulan QT interval uzaması, erken art-depolarizasyondan kaynaklanan tetiklenmiş aktivite yüzünden polimorfik ventriküler taşikardinin (torsades de pointes) gelişmesine yol açar. Genellikle kendini-sınırlayıcı olmakla birlikte, öldürücü ventriküler fibrilasyonu kötüleştirebilir. Hipokalemi kinidin-kaynaklı torsades de pointes riskini artırır ve tiazit diüretikleri hipokalemiye sebep olur. Tiazit diüretik-kaynaklı K^+ azalması, kinidin-kaynaklı ventriküler taşikardi olgularının çoğunun sebebini açıklayabilir. Kardiyak glikozidlerle tiazitler, hipokalemiye bağlı toksisite artışına neden olabilir. Lityumla birlikte kullanım ise total vücut suyu azalmasına bağlı plazma lityum düzeylerinde artışa yol açar.

GİS motilitesini uyarıcılar

Tegaserod

Tegaserodun klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

Gonadal hormonlar

Östrojenler

Metabolizmaları indüklenebilir. Bağırsak florasının azalmasıyla (örn. antibiyotiklerle) östrojenin enterohepatik sirkülasyonu durabilir ve bu şekilde oral kontraseptif etkileri azalır. Östrojen kortikosteroidlerin metabolizmasını azaltır. Fenitoin, primidon, rifabutin ve rifampin östrojenin metabolizmasını hızlandırır.

İmmüsupresifler

Azatiyoprin

Azatiyoprin katabolizmasında önemli bir enzim olan ksantin oksidaz, allopurinol ile bloke olur. Eğer allopurinol ve azatiyoprin aynı zamanda kullanılacaksa azatiyoprin dozu her zaman kullanılan dozdan %25-33 daha az olmalı, ancak en iyisi bu iki ilacın birlikte alınmamasıdır. Azatiyoprinin diğer immünosupresan ya da anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaçlarla birlikte uygulanmasıyla, kemik iliği baskılanması sonucu gelişen lökopeni, trombositopeni ve anemi oluşabilir. Ayrıca bkz. allopurinol.

Mikofenolat mofetil

Transplantasyonda sık kullanılan ilaçlarla mikofenolat mofetilin potansiyel etkileşimleri araştırılmıştır. Siklosporin, trimetoprim-sülfametoksazol veya oral kontraseptiflerle kombinasyonunda yan etki görülmemiştir. Siklosporinin aksine takrolimus MPA'nın MPAG'ye dönüşümünü azaltarak mikofenolat mofetilin eliminasyonunu geciktirir. Bu durum gastrointestinal sistem toksisitesini arttırabilir. Mikofenolat mofetilin, azatiyoprin ile kullanımı denenmemiştir. Alüminyum veya magnezyum içeren antasitlerle birlikte verilmesi emilimini azaltır, aynı anda verilmemelidir. Mikofenolat mofetil kolestimamin veya enterohepatik sirkülasyonu etkileyen diğer ilaçlarla birlikte verilmemelidir.

Bu ajanlar muhtemelen bağırsaklarda serbest MPA'ya bağlanarak plazma MPA konsantrasyonunu azaltmaktadırlar. Asiklovir ve gansiklovir tübüler sekresyon için MPAG ile yarışabilir ve muhtemelen kanda hem MPAG'nin hem de antiviral ajanların konsantrasyonunda artışına neden olur. Bu etki böbrek yetmezliği olan hastalarda daha da belirginleşebilir.

M-TOR kinaz inhibitörleri

Sirolimus ve everolimus gibi M-TOR kinaz inhibitörleri ile bir kalsinörin inhibitörü (örn. siklosporin, takrolimus, pimrekrolimus) kombinasyonu bir yıl içinde kalsinörin inhibitörünün yalnız kullanımından daha fazla böbrek toksisitesi yaratır. Bu durum bize mTOR inhibitörleri ile kalsinörin inhibitörleri arasındaki ilaç etkileşiminin toksisiteyi arttırırken rejeksiyonu azalttığını düşündürmektedir.

Sirolimusun CYP3A4'ün substratı olması ve P-glikoproteinle taşınması nedeniyle bu proteinlerle taşınan veya metabolize olan diğer ilaçlarla olan etkileşimine dikkat edilmelidir. Siklosporin ve sirolimus etkileşir ve bu nedenle farklı zamanlarda uygulanmalıdır. Diltiazem ya da rifampin ile verildiğinde doz ayarlaması gerekebilir. Sirolimus ve takrolimus kombinasyonu, siklosporin ve sirolimusun birlikte kullanımından daha fazla nefrotoksiktir. Sirolimusun asiklovir, digoksin, gliburid, nifedipin, norgestrel/etininil estradiol, prednizolon, trimetoprim-sülfametoksazol ile aynı anda kullanımında doz ayarı gerekmez. Bu liste tam olmadığından, diğer ilaçlarla kan seviyesi ve potansiyel ilaç etkileşimleri yakından takip edilmelidir.

Everolimusun bu güne kadar rapor edilen toksisitesi ve ilaç etkileşimleri sirolimusla aynı gibi görünmektedir.

Siklosporin

Siklosporin sık kullanılan birçok ilaçla etkileşir ve bu nedenle ilaç etkileşimleri yakından takip edilmelidir. Mikrozomal enzimlerden özellikle CYP3A sistemini etkileyen herhangi bir ilaç, siklosporinin kan konsantrasyonunu etkileyebilir. Bu enzimi inhibe eden maddeler siklosporinin metabolizmasını azaltıp kan konsantrasyonunu arttırabilir. Bunlar Ca^{2+} kanal blokerleri (örn. verapamil, nikardipin), antifungal ajanlar (örn. flukonazol, ketokonazol), antibiyotikler (örn. eritromisin), glukokortikoidler (örn. metilprednizolon), HIV-proteaz inhibitörleri (örn. indinavir) ve diğer ilaçlardır (örn. allopurinol, metoklopramid). Greyfurt ve greyfurt suyu CYP3A ve çoklu ilaç dışı atış (multidrug efflux) pompasını bloke eder ve bu durum ilaç konsantrasyonunu arttıracağı için siklosporin kullanan hastaların greyfurttan kaçınması gereklidir. Bunun aksine CYP3A aktivitesini indükleyen ilaçlar siklosporin metabolizmasını arttırır ve kan seviyesini azaltır. Bu ilaçlar arasında antibiyotikler (örn. nafsilin, rifampin), antikonvulsanlar (örn. fenobarbital, fenitoin) ve diğer ilaçlar (örn. oktreotit, tiklopidin) yer alır. Genelde bu kombinasyonlar kullandığında siklosporin ve diğer ilacın kan düzeylerinin yakın takibi gerekir.

Siklosporin ve sirolimus arasındaki etkileşim bu iki ilacın farklı zamanlarda uygulanmasını gerektirir. Sirolimus, siklosporinin yaptığı böbrek fonksiyon bozukluğunu arttırırken, siklosporin de sirolimusun neden olduğu hiperlipidemi ve kemik iliği baskılanmasını arttırır. Siklosporin ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve diğer böbrek fonksiyon bozukluğu yaratan ilaçların kullanımında nefrotoksisitenin artışı, metotreksatın birlikte kullanımında metotreksat düzeyinin artışı ve prednizolon, digoksin ve statinler gibi bazı ilaçların klinrensini azalması olarak sıralanabilir.

Takrolimus

Takrolimusun nefrotoksik etkisi nedeniyle, nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında kan seviyesi ve böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Takrolimus ve siklosporinin aynı anda kullanılması aditif veya sinerjistik bir nefrotoksisite yaratacağından siklosporinden takrolimusa geçerken en az 24 saat beklenmelidir. Takrolimus da siklosporin gibi CYP3A tarafından metabolize edilir, bu yüzden siklosporin için tanımlanan potansiyel etkileşimler takrolimus içinde geçerlidir.

Kalsiyum kanal blokerleri

Kalp hastalığı olanlarda β adrenerjik reseptör antagonistlerinin kullanımında kanıtlanmış mortaliteye yararı olduğundan bu sınıf ilaçlar tedavide ilk seçenektir. Ancak bir β adrenerjik reseptör antagonisti artı nitratlarla anjina yeterince kontrol edilemediği zaman, özellikle eğer koroner vazospazm bileşeni varsa bir Ca^{2+} kanal blokerinin ilavesi ile bazen ek iyileşme sağlanabilir. Ca^{2+} kanal blokerlerinin kimyasal sınıfları arasındaki farklılıklar, β adrenerjik reseptör antagonistleri ile önemli beklenmeyen veya yararlı ilaç etkileşimlerine yol açabilir. Eğer hasta halen verapamil veya diltiazemin maksimal dozları ile tedavi ediliyorsa β adrenerjik reseptör blokajının ilave yarar göstermesi beklenmemelidir ve aşırı bradikardi, kalp bloğu veya kalp yetmezliği gelişebilir. Ancak nifedipin gibi bir dihidropiridinle veya nitratlarla tedavi edilen hastalarda önemli refleks taşikardi sıklıkla bu ajanların etkililiğini sınırlar. Bu durumda, egzersizle daha düşük kan basıncı ve kalp atım hızı oluşturan bir β adrenerjik reseptör antagonisti eklenmesi yararlı olabilir. Amlodipinin etkililiği bir β adrenerjik reseptör antagonisti kombinasyonu ile iyileştirilebilir.

Verapamil p-glikoprotein ile ilaç taşınmasını durdurur. Digoksinin böbreğe ve karaciğere sunulması bu yol ile yapılır. Böylelikle verapamil, digoksin ve vücuttan P-glikoprotein ile temizlenen ilaçların eliminasyonunu inhibe eder. Kinidin ile birlikte kullanıldığında Ca^{2+} kanal blokerleri, özellikle idiyopatik hipertrofik subaortik stenoza olan hastalarda, aşırı hipotansiyona neden olabilirler.

Kalsiyum kanal blokerleri siklosporinin plazma konsantrasyonunu yükselttikleri için immünosupresif tedavi görenlerde dikkatli kullanılmalıdır.

Kardiyak glikozitler

Digoksin

Plazma K^+ konsantrasyonunu düşüren ilaçlar (örn. loop diüretikleri) ve atılımını ve dokulara bağlanmasını değiştirerek sanal dağılım hacmini azaltıp plazma düzeyini yükselten ilaçlar (örn. kinidin, amiodaron ve verapamil iskelet kasında digital bağlanma kapasitesini azaltırlar; ayrıca eritromisin ve tetrasiklin) digoksine bağlı kardiyotoksisite olasılığını yükseltirler.

Potasyum ve digoksin birbirlerinin Na^+/K^+ ATPaz'a bağlanmasını engeller; bu nedenle hiperkalemi digoksinin enzim üzerine etkisini azaltır, hipokalemi ise kolaylaştırır. Hiperkalemi digoksinin kardiyak otomatisiteyi arttırıcı etkilerini azaltır.

Kalsiyum ise intraselüler kalsiyum depolarını doldurarak digoksinin toksisitesini arttırır ve digoksinin oluşturduğu otomatisiteyi kolaylaştırır. Magnezyum iyonunun etkileri kalsiyumun etkilere zıttır ve bu şekilde hipomagnezemi olması aritmi oluşturur.

Digoksinin etkisini arttırabilen ilaçlar: Amiodaron, diltiazem, serum potasyumunu düşüren ilaçlar, propafenon, kinidin, verapamil. Kaolin-pektin, digoksinin gastrointestinal emilimini düşürerek etkisini azaltır.

Monoklonal antikorlar

Anti-IL-2 reseptör monoklonal antikorları

Anti-IL-2 reseptör antikorlarıyla ciddi bir ilaç etkileşimi tanımlanmamıştır.

Nöromusküler blokerler

İnhalasyon anestetikleri (enfluran, isofluran, sevofluran) diazepam, antibiyotikler (aminoglikozitler, linkozamidler, polimiksinerler), diüretikler, lokal anestetikler ve antiaritmik ilaçlar (lidokain, kinin, kinidin), antihipertansifler, magnezyum, lityum ve dantrolen nöromusküler blokajı arttırırlar. Nitrogliserin panküronyumun etkisini arttırır. Neostigmin ve organik fosfatlar gibi asetilkolin esteraz inhibitörleri, antikonvülsanlar ve furosemid nondepolarizan blokerlerin etkisini azaltır.

NSAİ ilaçlar

İndometasin, ibuprofen, piroksikam ve siklooksijenaz-2 inhibitörleri dahil bir grup nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç özellikle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör inhibitörleri ve β adrenerjik reseptör antagonistlerinin kullanıldığı durumlarda antihipertansif tedaviyi antagonize ederler. Arteriyel basınç üzerindeki etkileri önemsizden ciddiye kadar değişen bir aralıkta oluşur. İlginç olarak bu siklooksijenaz inhibitörleri kalsiyum kanal blokerlerinin hipotansif etkilerini geri döndürmezler. Aspirin ve sülindak ise tam tersine, bu antihipertansif ilaçlarla beraber

kullanıldığında kan basıncını hafif derecede yükseltir veya hiç etki oluşturmaz.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, prostaglandin üretimini uyaran kininlerin yıkılmasını önler. Bu nedenle, NSAİ ilaçların vazodilatör ve natriüretik prostaglandinlerin üretimini engelleyerek ACE inhibitörlerinin etkinliğini azaltıyor olmaları mantıklı görünmektedir. NSAİ ilaçlar ve ACE inhibitörlerinin kombine edilmesi, hiperkalemiden ötürü özellikle yaşlı hastalarda ve hipertansif, diyabetik veya iskemik kalp hastalığı bulunan hastalarda senkopa yol açan bradikardiye neden olabilir.

NSAİ ilaçlar kortikosteroidlerle kombine edildikleri zaman gastrointestinal ülserasyon sıklığını veya şiddetini arttırmalırlar ve varfarin kullanan hastalarda kanama riskini arttırmalırlar. Birçok NSAİ ilaç plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve bu nedenle diğer ilaçları bağlanma yerlerinden ayırabilir. Bu tür etkileşimler varfarin, sülfonilüre grubu hipoglisemik ajanlar veya metotreksat ile birlikte salisilat veya NSAİ ilaç verilen hastalarda ortaya çıkabilir; toksisiteyi önlemek için bu ajanların dozunun ayarlanması gerekir.

Neredeyse tüm NSAİ ilaçlar normal trombosit fonksiyonlarını baskıladığı için, hem de bazı NSAİ ilaçlar aynı zamanda metabolizmasını etkileyerek varfarinin düzeylerini de arttırdığı için, bu ilaçların eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır. NSAİ ilaçlar furosemidin diüretik etkisini azaltırlar.

Aspirin

Birçok hasta geleneksel NSAİ ilaçlarla veya COX-2 inhibitörleriyle birlikte "kardiyoprotektif" düşük dozda aspirin almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar bu kombinasyon tedavisinin NSAİ ilaç sınıflarından birinin yalnız kullanılmasına kıyasla gastrointestinal istenmeyen olay olasılığını anlamlı derecede arttırdığını göstermektedir.

Trombosit COX-1'inin aktif bölgesinde sık kullanılan bir NSAİ ilaç olan ibuprofen ile önceden işgal edilmesi, aspirinin hedefi olan Ser 529'a ulaşmasını engeller ve geri dönüşümsüz trombosit inhibisyonunu önler. Epidemiyolojik çalışmalar bu durumun klinik sonuçları olumsuz etkileyip etkilemediği konusunda çelişkili veriler sağlamıştır, bu etkileşimi destekleyen kanıtlar kesin yanıt vermek için yeterli değildir. Teorik olarak, bu etkileşimin seçici COX-2 inhibitörleriyle ortaya çıkmaması gerekir, çünkü olgun insan trombositlerinde COX-2 yoktur.

Salisilatların plazma konsantrasyonu genellikle diğer ilaçlardan çok az etkilenir, fakat aspirinin eşzamanlı uygulanması indometasin, naproksen, ketoprofen ve fenoprofen konsantrasyonlarını -en azından kısmen plazma proteinlerinden ayırarak- azaltmaktadır.

Aspirin, antasitlerle alındığında emilimi azalır; heparin veya oral antikoagülanlarla alınırsa hemoraji olur (oral antikoagülanların dozu azaltılmalıdır); probenesit ve sülfonpirazon ile birlikte alındığında bu ilaçların ürikozürik etkisini azaltır. Aspirinin, tiyopental sülfonpirazon, fenitoin, naproksen, bilirubin, tiroksin veya triiyodotironin ile etkileşiminde plazma aspirin konsantrasyonu artar, yarılama ömrü uzar, toksisite oluşur.

Aspirin spironolaktonla indüklenen natriürezisi antagonize eder. Aspirin penisilin BOS'tan kana aktif transportunu bloke eder.

Fenilbutazon

Fenilbutazon, enzim indüksiyonu nedeniyle aminopirin, kortizol ve digitoksinin metabolizmalarını artırır; fenitoin ve tolbutamidinin ise metabolizmasını inhibe eder.

İndometasin

İndometasin varfarini doğrudan etkilemez, ancak trombosit inhibisyonu ve gastrik irritasyon kanama riskini artırır; eşzamanlı uygulamaları önerilmemektedir. İndometasin furosemid ve tiazit diüretiklerinin natriüretik ve antihipertansif etkilerini antagonize eder ve β reseptör antagonistlerinin, AT₁ reseptör antagonistlerinin ve ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltır.

Koksibler

Koksibler CYP3A, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP1A2 gibi çeşitli CYP'lerle metabolize olurlar. Rofekoksib metabolizmasının sitozolik redüktazlar tarafından katalizlendiği ilk basamağı açısından biraz farklıdır. Selekoksib, valdekoksib ve ön ilaç olan parekoksib çoğunlukla tüm ilaçların yaklaşık olarak %20'sini metabolize eden CYP2D6 ile metabolize olur; bu enzim çok az indüklenebilir, ancak çok düşük aktiviteye sahip olan polimorfik varyantları vardır (prevalansı beyaz ırkta yaklaşık olarak %10). İyi metabolize edemeyenlerde söz konusu NSAİ ilaçlar yüksek konsantrasyonlara ulaşma eğilimindedir, yaygın metabolize edenlerse enzimin kompetitif inhibisyonunun söz konusu olduğu ilaç etkileşimlerine yatkındır. Örn. selekoksib metoprolol metabolizmasını inhibe eder ve birikmesine neden olur. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, bazı nöroleptik ajanlar ve antiaritmik ilaçlarla benzer etkileşimler gözlenmiştir. Valdekoksib (ve parekoksib) de benzer etkileşimler oluşturabilir. Rofekoksib teofilin ile etkileşir. Geleneksel NSAİ ilaçların aksine, spesifik COX-2 inhibitörlerinin farmakodinamik olarak varfarinle kanama riskini arttırması beklenmez. Bununla birlikte, hem rofekoksib hem de valdekoksib varfarinin dağılımını etkileyebilir ve protrombin zamanı gibi ilaç etkisi ölçütlerini ve kanama riskini arttırabilir. Metotreksatla kemik iliği depresyonuna yol açan bir etkileşim gösterdiğine dair bildirimler bulunmaktadır. Spesifik COX-2 inhibitörleri, geleneksel NSAİ ilaçlar gibi, çeşitli antihipertansif ilaç sınıflarının etkililiğini sınırlayabilirler. Şu anda, geleneksel NSAİ ilaçlarla seçici COX-2 inhibitör-

lerinin karşılaştırmalı renovasküler komplikasyon insidansları bilinmemektedir. Tüm NSAİ ilaçlarla olduğu gibi, bu ilaçlar da karaciğer, kalp veya böbrek yetmezliği nedeniyle sekonder hiperaldosteronizm bulunan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Propiyonik asitler

Propiyonik asit türevleri antihipertansif ve diüretik ajanların etkisini değiştirebilir, varfarinle kanama riskini artırır ve metotreksatla kemik iliği baskılanması riskini arttırabilirler. İbuprofen aspirinin irreversible antitrombotik etkisini önler (bkz. aspirin). Naproksen ve aspirin arasında da benzer bir etki vardır.

Propiyonik asit türevleri albumine olan afinitelerinden ötürü diğer ilaçlarla etkileşebilirler. Bununla birlikte, oral hipoglisemik ilaçların veya varfarinin farmakokinetiğini değiştirdikleri gösterilmemiştir.

Salisilatlar

Salisilatlar, heparin ve varfarin ile birlikte kullanıldığında kanama riskini arttırabilir.

Kortikosteroidler ile kullanımları gastrik mukozada aditif toksisite oluşturabilir.

Sülfipirazon ile kullanımları ürikozürik etkinin azalmasına sebep olabilmektedir.

Karbonik anhidraz inhibitörleri (örn. asetazolamid) ile birlikte kullanıldıklarında, kan pH'sının düşmesine bağlı salisilat toksisitesi ve asetazolamidin serum konsantrasyonu artar. Salisilatlar metotreksatın konsantrasyonunu ve toksisitesini arttırırlar.

Opioidler

Metadon

Metadonun uzun süreli uygulaması sırasında, aşırı terleme, lenfositoz ve plazma prolaktin, albumin ve globülin düzeylerinde artış görülebilir. Rifampin ve fenitoin metadon metabolizmasını hızlandırır ve yoksunluk semptomlarını başlatabilir.

Morfin

MAO inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında hiperpireksik koma ve hipertansiyon görülebilir.

Düşük doz amfetamin, hidroksizin ve trisiklik antidepresanlar analjeziyi arttırır.

Morfin sedatif-hipnotiklerle birlikte kullanıldığında solunum depresyonu başta olmak üzere santral sinir sistemi üzerine depresif etkileri artar.

Antipsikotikler morfinin sedatif etkilerini arttırır. Solunum depresyonu yapıcı etkiler de şiddetlenebilir. Antipsikotikle-

rin antimuskarinik ve β bloker etkilerinden dolayı morfinin kardiyovasküler etkileri kuvvetlenir.

Oral antidiyabetikler

Sülfonilüreler

Klofibrat, fenilbutazon, salisilatlar ve sülfonamidler, plazma proteinlerinden sülfonilüreleri ayırırlar.

Allopurinol, probenesit, fenilbutazon, salisilatlar ve sülfonamidler, sülfonilüre ve metabolitlerinin idrarla atılımının azalmasına neden olurlar.

Dikumarol, kloramfenikol, MAO inhibitörleri ve fenilbutazon, karaciğerdeki yıkımlarını azaltır.

Her üç etkileşim tipi de ilaçların hipoglisemik etkilerini artırır. Ayrıca, alkol, anabolik steroidler ve propranolol de sülfonilürelerin yaptığı hipoglisemiyi arttırabilir.

Tiazolidinedionlar

Pioglitazon CYP3A4 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilirken rosiglitazon hepatik sitokrom P450 (CYP) 2C8 tarafından metabolize edilir. Bu enzimleri indükleyen veya inhibe eden diğer ilaçlar etkileşime neden olurlar. Mevcut tiazolidinedionlar ve diğer ilaç grupları arasındaki klinik olarak önemli etkileşimler henüz tanımlanmamıştır, ancak çalışmalar devam etmektedir.

Oral antikoagülanlar

Dikumarol

Fenitoinin metabolizmasını inhibe eder.

Varfarin

Varfarinin antikoagülan etkisini arttıran ve azaltan çok fazla sayıda ilaç etkileşimleri saptanmıştır. Barbitüratlar, karbamazepin, rifampisin, varfarini metabolize eden sitokrom P450 sistemi indüksiyonuna bağlı antikoagülan etkiyi azaltırlar. Oral antikoagülan varfarinin pıhtı oluşumunun terapötik inhibisyonu ile kanama komplikasyonları arasında dar bir terapötik aralığı vardır ve varfarin çok sayıda önemli ilaç etkileşimine yol açabilir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gastrik ve duodenal ülsera neden olurlar ve varfarinle verilmeleri gastrointestinal kanama riskini tek başına kullanımına oranla dört kat arttırırlar.

Aspirin ve fenilbutazon trombosit agregasyonunu inhibe ederek varfarin ile tedavi edilen hastalarda kanama insidansını arttırır, akut alkol entoksikasyonu, simetidin, kloramfenikol, kotrimoksazol, disülfiram, metronidazol ve fenilbutazon ise varfarin metabolizmasını inhibe etmek yoluyla antikoagülan etkileri potansiyelize eder. Bağırsak florasını etkileyen antibiyotikler bakteriler tarafından yapılan K vitamini sentezini azaltarak varfarinin etkisinin arttırırlar.

Kronik alkol kullanımı, barbitüratlar, glutetimit, griseofulvin ve rifampisin ise varfarin metabolizmasını arttırarak etkisini azaltır. Ayrıca, varfarinin çok sayıda yiyecek emilim düzeyinde etkileşimi vardır. Varfarin proteinlere yüksek

oranda bağlandığı için birçok ilaçla yarışmaya girerek farmakokinetik etkileşime neden olur.

Varfarinle etkileşimi olan bazı ilaçlar/durumlar.

Protrombin zamanını uzatanlar	Protrombin zamanını kısaltanlar
Akut alkol entoksikasyonu	Avokado aşırı tüketimi
Amiodaron	Barbitüratlar
Anabolik steroidler	Diüretikler
Aspirin	Glutetimit
Disülfiram	Griseofulvin
Eritromisin	Hipotiroidizm
Fenilbutazon*	K vitamini
Flukonazol*	Kalıtısal rezistans
Heparin	Karbamazepin
Hipertiroidizm	Kolestiramin
İsoniazid	Kortikosteroidler
Karaciğer hastalıkları	Kronik alkol kullanımı
Klofibrat	Rifampisin
Kloramfenikol	Sukralfat
Kotrimoksazol	
3. Kuşak sefalosporinler	
Metronidazol*	
Omeprazol	
Piroksikam	
Propafenon	
Propranolol	
Simetidin	
Sülfipirazon*	

* S-varfarinin oksidatif metabolizmasını inhibe ederler;
R-varfarine etkileri yoktur.

Oral kontraseptifler

Antipirinin metabolizmasını inhibe ederler.

Osteoporoz tedavisi

Sinakalset

Özellikle kalsiyum homeostazını etkileyen ilaçlar veya sinakalsetin emilimini engelleyen ilaçlar ile etkileşim beklenebilir. Bunlar, D vitamini analogları, fosfat bağlayıcıları, bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler, galyum ve sisplatin dir. Diğer bir ilaç etkileşime kategorisi CYP tarafından metabolize edilen bileşiklerdir. CYP3A4'ü inhibe eden ilaçlar (örn. ketakonazol, eritromisin veya itrakonazol), CYP2D6'yı inhibe eden ilaçlar (birçok , adrenerjik reseptör blokeri, flekainid, vinblastin ve birçok trisiklik antidepresan) ve diğer birçok ilaç ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunması önerilir.

PDE₅ inhibitörleri

Sildenafil, tadalafil ve vardenafil, sitokrom P450 ile metabolize edilirler. Makrolid ve imidazol antibiyotikler, bazı statinler ve antiretroviral ajanları içeren bu enzimin diğer substratlarını alan hastalarda bunların toksisitesi artabilir.

PDE5 inhibitörleri nitratlarla birlikte kullanılırlarsa yan etki insidansları artar; sonrasında nitrat kullanılacaksa sildenafil ve vardenafil için yaklaşık 24 saat ve tadalafil için oldukça uzun süre beklenmelidir. Bu zaman periyodu sırasında β adrenerjik reseptör antagonistleri gibi nitrat olmayan antianjinal tedavi kullanılmalıdır.

Poliklonal antikolar

Poliklonal antikolar ksenogenetik proteinler olup, hipotansiyon, titreme ve ateş gibi önemli yan etkiler oluşturabilirler. Kortikosteroidler, parasetamol ve/veya antihistaminiklerle premedikasyon yapılması ve antiserumun büyük bir damardan yavaş infüzyon ile verilmesi ilaca olan bu reaksiyonları en aza indirir. Serum hastalığı ya da glomerulonefrit de gelişebilir, anafaksi nadirdir. Hematolojik komplikasyon olarak lökopeni ve trombositopeni oluşabilir. İmmünosupresanlarda kombinasyon tedavilerinde daha belirgin olmak üzere enfeksiyon ve malignensi riski artar.

KAYNAKLAR

1. Aids To Pharmacology; Steven Sacs, RG Spector, Howard Rogers. 2nd Edition, Churchill Livingstone 1986.
2. Basic & Clinical Pharmacology; Bertram G. Katzung. 10th Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill 2007.
3. Clinical Anesthesiology; G. Edward Morgan Jr, Maged S. Mikhail. 3rd Edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill 2002.
4. Clinical Pharmacology; Cesari Sirtori (editor-in-chief), Jochen Kuhlmann, Jean-Paul Tillement, Bozidar Vrhovac (editors), Marcus Reidenberg (consulting editor). McGraw-Hill 2000.
5. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; Laurence L. Brunton (editor), John S. Lazo, Keith L. Parker (associate editors),. 11th Edition, McGraw-Hill 2006.
6. Harper's Biochemistry; Robert K. Murray, Daryl K. Granner, Peter A. Mayes, Victor W. Rodwell. 25th Edition McGraw-Hill/Appleton & Lange 1999.
7. Harrison's Principles of Internal Medicine; Fauci, Braunwald, Wilson, Martin, Kasper, Hauser, Longo. 14th Edition Volume 1 and 2, McGraw-Hill 1998.
8. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review; Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor; 7th Edition, Appleton & Lange 2005.
9. Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology; Richard D. Howland, Mary J Mycek. 3rd Edition Lippincott Williams & Wilkins 2006.
10. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden Farmakoloji; MJ Mycek, RA Harvey PC Champe. 2. Baskıdan Türkçe'ye tercüme Kemal Berkman, Şule Oktay, Filiz Onat, Zafer Gören (çeviri editörleri), Nobel Tıp Kitabevleri 1997.

11. Martindale The Complete Drug Reference; Sean C Sweetman (editör). 33rd Edition, Pharmaceutical Press 2002.
 12. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology; S. George Carruthers, Brian B. Hohhäm, Kenneth L. Melmon. 4th Edition, McGraw-Hill 2000.
 13. Pharmacology; HP Rang, MM Dale, JM Ritter, PK Moore. 6th Edition, Churchill Livingstone 2007.
 14. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji; Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp. 11. Baskı, Hacettepe Taş Yayınları 2005.
 15. Stedman Tıp Sözlüğü İngilizce-Türkçe; Hazırlayan Öner Süzer. Sistem Yayıncılık 1992
 16. Temel ve Klinik Farmakoloji; Bertram G. Katzung (editör). 6. Baskıdan Türkçe'ye tercüme 1. ve 2. Cilt.; Zeki Özuner, Öner Süzer (çeviri editörleri). Barış Kitabevi 1995.
 17. Therapeutic Drugs; Colin Dollery (editör). Volume 1 and 2, 2nd Edition Churchill Livingstone 1999.
 18. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Ders Kitabı; T. Arda Bökesoy, İclal Çakıcı, Mehmet Melli (editörler). Gazi Kitabevi 2000.
 19. Türkiye İlaç Kılavuzu 2007 Formüleri; Prof Dr Oğuz Kayaalp (editör). Turgut Yayıncılık 2007.
 20. Vademecum Modern İlaç Rehberi + ATC Index; Dr. Ecz. Rıza Ommaty. 23. Baskı, Hacettepe Taş 2004.
 21. Integrated Pharmacology; C Page, M Curtis, M Walker, B Hoffman. Second Edition, Mosby 2002.
 22. İlaç İndeksi 2003, Kasım Cemal Güven, Öner Süzer. Nobel Tıp Kitabevleri.
 23. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals; MJ O'Neil, A Smith, PE Heckelman (editörler). 13th Edition, Merck & Co Inc 2001
 24. Review of Medical Physiology; William F. Ganong (editör). 21th edition, Lange Medical Books/McGraw-Hill 2003.
 25. Poisoning & Drug Overdose; KR Olson (editör). 4th Edition, McGraw-Hill 2004
 26. Drug Information Handbook International; CF Lacy, LL Armstrong, MP Goldman, LL Lance (editörler). Lexi Comp 2004.
 27. RxMediaPharma 2008, İnteraktif İlaç Kaynağı. Genel Editör: Prof. Dr. Levent Üstünes (www.rxmediapharma.com).
 28. Brody's Human Pharmacology, Molecular to Clinical; Kenneth P. Minneman, Lynn Wecker (editörler), Joseph Larnet, Theodore M. Brody (konsültan editörler). 4th edition, Elsevier Mosby 2005.
 29. Netter's Illustrated Pharmacology; Robert B. Raffa, Scott M. Rawls, Elena Portyansky Beyzarov. 1st edition, Icon Learning Systems, 2005.
 30. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler; S. Oğuz Kayaalp. 3. Baskı, Hacettepe Taş Kitabevleri, 2005.
 31. Stockley's Drug Interactions, Karen Baxter (Editor) 8th Edition Pharmaceutical Press, 2008
- Not: Listede yararlanılan kaynakların son baskıları yer almaktadır. Gerektiği sürece kaynakların (varsa) önceki baskılarından da yararlanılmıştır.

Yararlanılan ve Önerilen İnternet Siteleri

www.pdr.net
 www.rxlist.com
 www.mdconsult.com
 www.drugs.com
 www.iuphar.org
 www.hm.saglik.gov.tr
 www.fda.gov