

## ANTİBİYOTİK-DİĞER İLAÇ / BESİN ETKİLEŞİMLERİ

Pınar YAMANTÜRK

Klinik açıdan önemli istenmeyen ilaç etkileşimleri ile çeşitli sıklıklarda karşılaşılmaktadır. Etkileşebileceği bilinen ilaçların kullanıldığı bir hasta grubunda % 0.3 oranında bu etkileşimler ortaya çıkarken (30), daha geniş bir hasta grubunda rastlanan istenmeyen ilaç reaksiyonlarının % 6.5'u ilaç etkileşimlerine bağlanmıştır (7). Çeşitli çalışmalarda ilaç etkileşimleri cerrahi girişim geçirmiş hastalarda % 17, hastanede yatan diğer hastalarda % 22 ve ayaktan izlenen hastalarda % 23 oranında gözlenmiştir (6,12,36). Birlikte kullanım sonucu ilaçların emilim hızı, proteine bağlanma derecesi, yıkılma ya da atılma hızları değişimi ile farmakokinetikleri; reseptöre bağlanmada yarışma ile ya da farklı mekanizmalarla aynı etkiyi oluştururken etkide artma ile farmakodinamik özellikleri değişebilir (20). İlaç-ilaç etkileşimleri yanında ilaç-besin etkileşimleri de bazen klinik önem taşıyabilmektedir. Tüm bu etkileşimler sonucu bir ilacın terapötik etkisi kaybolabileceği gibi farmakolojik etkisinin aşırı artması ile toksisite gelişebilir.

Etkileşen ilaçların birarada kullanılmasını gerektirecek nedenler olabilir. Etkileşimin bilinmesi, bunu önleyecek ayarlamaların yapılmasına ve etkileşim oluştuğunda erken tanıya olanak tanır.

İstenmeyen ilaç etkileşimi sıklıkla toksik dozu terapötik dozuna yakın olan dar tedavi indeksli ilaçlarda görülür. Bu ilaçların serum düzeyleri ölçülerek olası etkileşimler izlenir ve gerektiğinde doz ayarlaması yapılır. Aminoglikozidler ve vankomisin bu şekilde izlenen antibiyotiklerdir (4). Rifampin gibi dik doz-yanıt eğrisine sahip ilaçlarla da etkileşimler sık oluşur (24). Burada ilaç serum düzeyindeki hafif düşme terapötik etkide belirgin kayba yol açabilir.

Antibiyotikler, çok tüketilen ve istenmeyen ilaç etkileşimlerine açık geniş bir ilaç grubudur. Mikroorganizmalara yönelik seçici toksisiteleri ne kadar yüksek olsa da herbirine özgü farmakokinetik özellikleri ile bazen diğer ilaçlarla ve besinlerle etkileşmektedirler.

Penisilinler, tedavi indeksi çok geniş, güvenli ilaçlardır ancak bazı ilaçların etkilerini değiştirmektedirler. Oral antikoagülanların etkisini azaltabildikleri bildirilmiştir (31). Ampisilin, allopurinol ile birlikte kullanıldığında deri döküntüsü sıklığı artmaktadır (17). Oral kontraseptiflerin etkisi, ampisilin ve oksasilin ile azalabilmektedir. Bu etkileşim, estrojenin enterohepatik dolaşımının azalmasına bağlanmıştır (27). Nafsilin ile siklosporinin metabolizması artarak etkisi azalmaktadır (41). Yüksek sodyum içeren penisilinler lityum ile renal atılımın azalması sonucu hipernatremiye yol açabilmektedirler (13). Sefalosporinlerden moksolaktam ve sefamandol oral antikoagülanların etkilerini artırmaktadır (3). Sefoksitin ve pentoksifilin teofilinlerle serum hastalığına yol açmaktadır (28). Furosemid ile sefalosporinlerin kullanımı nefrotoksisiteyi artırmaktadır (33).

Fluorokinolonlar, metabolizmasını düşürerek teofilin toksisitesine yol açabilmektedir (42). Tetrasiklinler gibi (26), fluorokinolonların da etkisi, alüminyum ve magnezyum anti-asitleri ile emilimlerinin etkilenmesi sonucu azalmaktadır (14).

Eritromisin, metabolizmalarını azaltarak oral antikoagülanlar ile kanamaya (5) neden olurken, karbamazepin (37), siklosporin (21), digoksin (11) ve teofilin (23) toksisitesine yol açmaktadır. Makrolid antibiyotiklerin terfenadin ile kullanımı ciddi kardiyak aritmilere yol açtığı için kontrendikedir (39). Dizopiramid kullanan bir hastada, tedaviye azitromisin eklenmesi ile dizopiramid serum düzeyi yükselerek kardiyoversiyon gerektiren ventri-

küler taşikardi geliştigi bildirilmiştir (15).

Alkol kullanımı ile disülfiram-benzeri etki, metronidazol (1) ve sefamandol, sefoperazon, moksolaktam gibi sefalosporinler (40) ile gelişmektedir.

Rifampin, bazı sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek önemli ilaç etkileşimlerine neden olmaktadır. Oral antikoagülanların (32), barbitüratların (38), beta-adrenerjik blokerlerin (16), oral kontraseptiflerin (35), kortikosteroidlerin (8), siklosporinin (2), digoksinin (9), fenitoinin (19) etkilerini azaltmaktadır. Yakın zamanda da simvastatinin plazma düzeyini düşürdüğü bildirilmiştir (22).

Besin-ilâç etkileşimlerine en fazla emilim ve metabolizma süreçlerindeki değişimler neden olmaktadır. İlacın fizikokimyasal ve enantiomorfik bileşimi, ilâç alımına göre besinin alınma zamanı, besinin miktarı ve özellikle yağ, protein, lif içeriği ve doz besin-ilâç etkileşimlerinde önemli değişkenlerdir (33). Greyfurt suyu, barsak duvarında sitokrom P450 enzimlerinden CYP3A4'ü baskılayarak bazı ilâçların kan düzeyini yükseltmektedir. Öte yandan klaritromisin'in doruk konsantrasyonuna ulaşım zamanını artırdığı bildirilmiştir (10). Besinler ile minosiklin (25) ve rifampinin (29) biyoyararlanımları bozulurken, sparfloksasinin farmakokinetiği besin alımından etkilenmemiştir (18).

Antibiyotiklerin bu çok çeşitli istenmeyen ilâç etkileşimlerinden yeterli dikkat gösterilerek genellikle sakınlabilir. İlaç etkileşimi açısından ciddi hastalığı olanlar, terapötik etkinin kaybı ile önemli sonuçların çıkabilmesi gibi koşullara sahip olanlar, kullandığı ilâçların etkileşme olasılığı yüksek olanlar yüksek riskli hastalardır. Diğer ilâçlar ya da besinler tarafından ilâç etkisinin değişimi beklenirken tedaviyi izlemek ve uygun düzenlemeler yapmak potansiyel istenmeyen etkileşimleri önleyebilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Alexander I: "Alcohol-Antabuse" syndrome in patients receiving metronidazole during gynaecological treatment, *Br J Clin Pract* 39:292 (1985).
- 2- Allen RDM: Cyclosporin and rifampicin in renal transplantation, *Lancet* 1:980 (1985).
- 3- Angaran DM, Dias VL, Arom KV, et al: The influence of prophylactic antibiotics on the warfarin anticoagulation response in the postoperative prosthetic cardiac valve patient, *Ann Surg* 199:107 (1984).
- 4- Aronson JK, Grahame-Smith DG: Adverse drug interactions, *Br Med J* 282:288 (1981).
- 5- Bartle WR: Possible warfarin-erythromycin interaction, *Arch Intern Med* 140:985 (1980).
- 6- Borda IT, Slone D, Jick H: Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program, *JAMA* 205:645 (1968).
- 7- Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Adverse drug interactions, *JAMA* 220:1238 (1972).
- 8- Buffington GA, Dominguez JH, Piering WF, Hebert LA, Kauffman HM Jr, Lemann J Jr: Interaction of rifampin and glucocorticoids: adverse effect on renal allograft function, *JAMA* 236:1958 (1976).
- 9- Bussey HI, Merritt GJ, Hill EG: The influence of rifampin on quinidine and digoxin, *Arch Intern Med* 144:1021 (1984).

- 10- Cheng KL, Nafziger AN, Peloquin CA, Amsden GW: Effect of grapefruit juice on claritromycin pharmacokinetics, *Antimicrob Agents Chemother* 42:927 (1998).
- 11- Doherty JE: A digoxin-antibiotic drug interaction, *N Engl J Med* 305:827 (1981).
- 12- Durrence CW, DiPiro JT, May JR: Potential drug interactions in surgical patients, *Am J Hosp Pharm* 42:1553 (1985).
- 13- Finch RA: Hypermnatremia during lithium and ticarcillin therapy, *South Med J* 74:376 (1981).
- 14- Fleming LW, Moreland TA, Stewart WK, Scott AC: Ciprofloxacin and antacids, *Lancet* 2:294 (1986).
- 15- Granowitz EV, Tubor KL, Kirchhoffer JB: Potentially fatal interaction between azithromycin and disopyramide, *Pacing Clin Electrophysiol* 23:1433 (2000).
- 16- Herman RJ, Nakamura K, Wilkinson GR, Wood AJ: Induction of propranolol metabolism by rifampicin, *Br J Clin Pharmacol* 16:565 (1983).
- 17- Jick H, Porter JB: Potentiation of ampicillin skin reactions by allopurinol hyperuricemia, *J Clin Pharmacol* 21:456 (1981).
- 18- Johnson RD, Dorr MB, Hunt TL, Jensen BK, Talbot GH: Effects of food on the pharmacokinetics of sparfloxacin, *Clin Ther* 21:982 (1999).
- 19- Kay L, Kampmann JP, Svendsen TL, et al: Influence of rifampicin and isoniazid on the kinetics of phenytoin, *Br J Clin Pharmacol* 20:323 (1985).
- 20- Klaassen CD: Principles of toxicology and treatment of poisoning. "Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds): *Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*" kitabunda s. 63, McGraw-Hill Company, New York (1996).
- 21- Kohan DE: Possible interaction between cyclosporine and erythromycin, *N Engl J Med* 314:448 (1986).
- 22- Kyrklund C, Backman JT, Kivisto KT, Neuvonen M, Laitila J, Neuvonen PJ: Rifampin greatly reduces plasma simvastatin and simvastatin acid concentrations, *Clin Pharmacol Ther* 68:592 (2000).
- 23- Maddux MS, Leeds NH, Organek HM, Hasegawa GR, Bauman JL: The effect of erythromycin on theophylline pharmacokinetics at steady state, *Chest* 81:653 (1982).
- 24- McInnes GT, Brodie MJ: Drug interactions that matter: A critical reappraisal, *Drugs* 36:83 (1988).
- 25- Meyer FP: Minocycline for acne. Food reduces minocycline's bioavailability, *Br Med J* 312:1101 (1996).
- 26- Neuvonen PJ: Interactions with the absorption of tetracyclines, *Drugs* 11:45 (1976).
- 27- Orme M L'E, Back DJ: Therapy with oral contraceptive steroids and antibiotics, *J Antimicrob Ther* 5:124 (1979).
- 28- Panwalker AP, Gibson K, Glynn MI, Hanson VA: Serum sickness associated with cefoxitin and pentoxifylline therapy, *Drug Intell Clin Pharm* 20:953 (1986).
- 29- Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE: Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions with food, and with antacids, *Chest* 115:12 (1999).
- 30- Puckett WH, Visconti JA: An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital, *Am J Hosp Pharm* 28:247 (1971).
- 31- Qureshi GD, Reinders TP, Somori GJ, Evans HJ: Warfarin resistance with nafcillin therapy, *Ann Intern Med* 100:527 (1984).

- 32- Romankiewicz JA, Ehrman M: Rifampin and warfarin: a drug interaction, *Ann Intern Med* 82:224 (1975).
- 33- Simpson IJ: Nephrotoxicity and acute renal failure associated with cephalothin and cephaloridine, *NZ Med J* 74:312 (1971).
- 34- Singh BN: Effects of food on clinical pharmacokinetics, *Clin Pharmacokinet* 37:213 (1999).
- 35- Skolnick JL, Stoler BS, Katz DB, Anderson WH: Rifampin, oral contraceptives, and pregnancy, *JAMA* 236:1382 (1976).
- 36- Stanaszek WF, Franklin CE: Survey of potential drug interaction incidence in an outpatient clinic population, *Hosp Pharm* 13:255 (1978).
- 37- Straughan J: Erythromycin-carbamazepine interaction ? *S Afr Med J* 61:420 (1982).
- 38- Syvalahti EK, Pihlajamaki KK, Lisalo EJ: Rifampin and drug metabolism, *Lancet* 2:232 (1974).
- 39- Thompson D, Oster G: Use of terfenadine and contraindicated drugs, *JAMA* 275:1339 (1996).
- 40- Uri JV, Parks DB: Disulfiram-like reaction to certain cephalosporins, *Ther Drug Monit* 5:219 (1983).
- 41- Veremis SA, Maddux MS, Pollak R, Mozes MF: Subtherapeutic cyclosporine concentrations during nafcillin therapy, *Transplantation* 43:913 (1987).
- 42- Wijnands WJA, Vree TB, van Herwaarden CL: The influence of quinolone derivatives on theophylline clearance, *Br J Clin Pharmacol* 22:677 (1986).