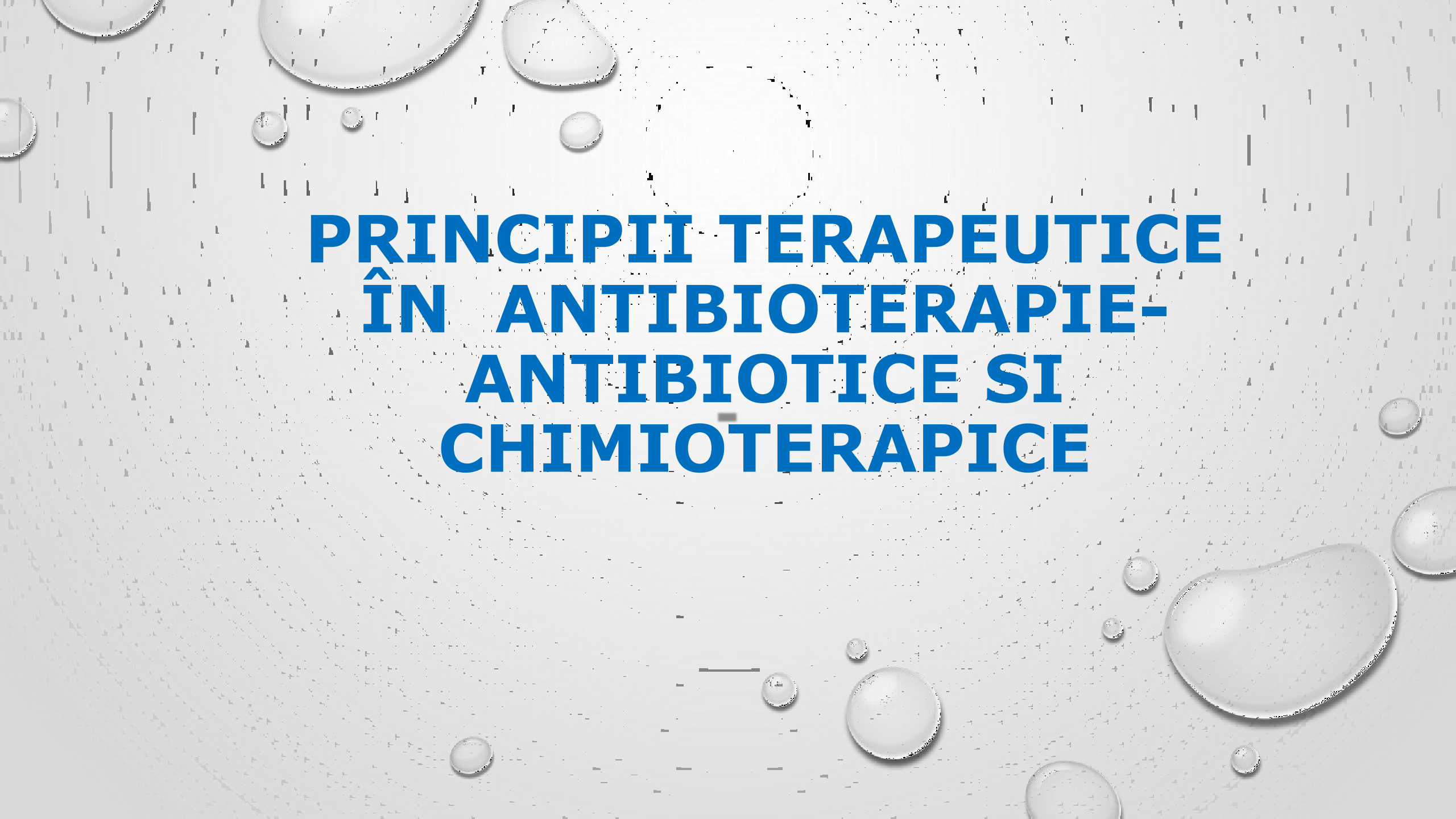


The background of the slide features a light gray grid pattern overlaid with numerous realistic water droplets of varying sizes. The droplets are rendered with soft shadows and highlights, giving them a three-dimensional appearance. They are scattered across the entire frame, with some larger droplets in the corners and smaller ones more densely packed in the center.

PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN ANTIBIOTERAPIE- ANTIBIOTICE SI CHIMIOTERAPICE

Termenul de antibiotic definește medicamentele cu acțiune toxică asupra diverselor microorganisme patogene (bacterii, rickettsii, fungi, protozoare) și asupra helminților.

Antibiotice

Sunt produse de microorganisme sau sunt sintetizate după modelul compușilor naturali.

Cele mai multe provin din mucegaiuri (genurile *Penicillium*, *Streptomyces*).

Chimioterapice de sinteză

Sunt molecule obținute prin sinteză (sulfamide, izoniazidă, trimetoprim, chinolone etc).

Mod de acțiune

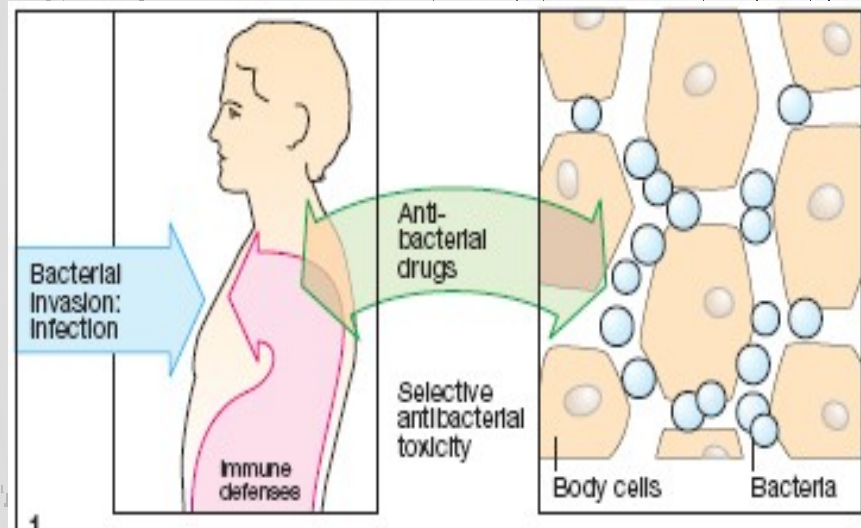
-bactericid – acțiune toxică ireversibilă, letală a germenilor bacterieni la concentrații minime inhibitorii (CMI) de antibiotic sau chimioterapic:

- acțiune bactericidă absolută – interesează și germenii în repaus (polimixine),

- acțiune degenerativ bactericidă – este operantă asupra germenilor în faza de multiplicare, cu metabolism activ (peniciline, cefalosporine);

-bacteriostatic – inhibarea multiplicării germenilor, care apoi sunt lezați ireversibil în timp, in vivo, prin intervenția mecanismelor de apărare ale organismului (sulfamide, tetraciclone, cloramfenicol, eritromicină etc.).

Unele bacteriostatice au proprietăți bactericide la concentrații de câteva ori mai mari decât CMI.



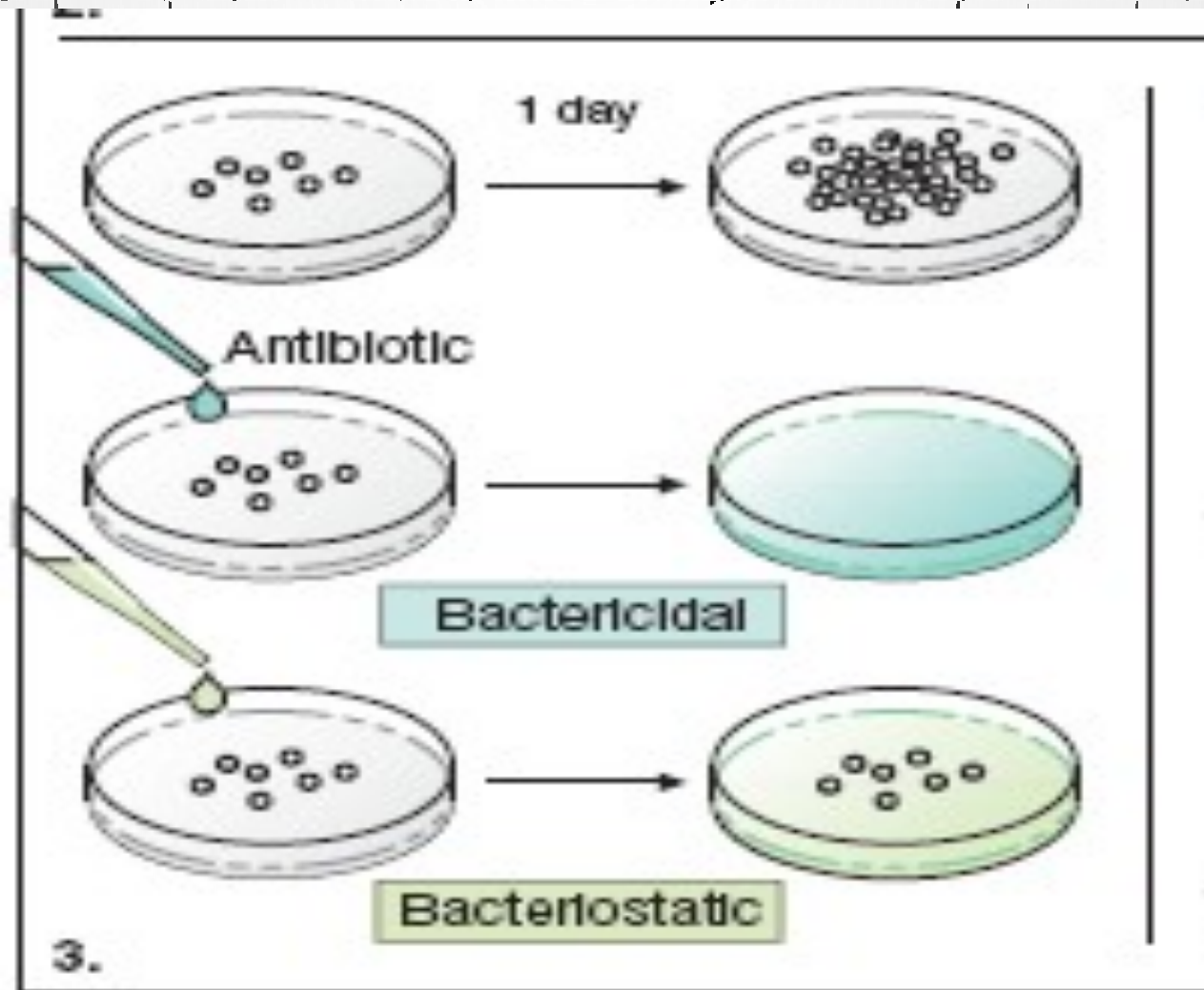
ALEGEREA ANTIBIOTICULUI FUNCȚIE DE STAREA DE IMUNITATE A INDIVIDULUI

- **in multe boli infecțioase, la pacienti imunocompetenți, agenții bactericizi și bacteriostatici sunt echivalenți.**
- **când mijloacele de apărare locale sau generale ale gazdei sunt scăzute, trebuie selectați agenții bactericizi, nu bacteriostatici.**
- **agenții bactericizi sunt necesari în endocardite sau alte infecții endovasculare, meningite și infecții la pacienți cu neoplazii maligne, neutropenici**

CLASIFICAREA AGENȚILOR BACTERICIZI

- AGENȚII CU ACȚIUNE BACTERICIDĂ SE POT ÎMPĂRȚI ÎN 2 GRUPE:
- **-AGENȚI CARE PRODUC EFECT BACTERICID DIRECT PROPORTIONAL CU CONCENTRAȚIA** (aminoglicozide, chinolone). viteza și extinderea efectului bactericid crește cu concentrația de antibiotic. Este un factor farmacodinamic de care depinde eficacitatea unei singure doze pe zi de aminoglicozide.
- **-AGENȚI CARE AU EFECT BACTERICID ÎN FUNCȚIE DE TIMP** (beta-lactami, vancomicina). Activitatea bactericidă continuă mai mult timp comparativ cu concentrații serice mai mari decât CMB. Concentrațiile agenților care au efect bactericid dependent de timp și care nu au efect postantibiotic trebuie menținute în jurul CMI în intervalul dintre doze.

ANTIBIOGRAMA



EFFECTUL POSTANTIBIOTIC MICROBIAN

- este întâlnit la aminoglicozide, fluorochinolone, unele antituberculoase
- se caracterizează prin menținerea efectului antibacterian câțva timp după ce CMI, în plasma, a scăzut la concentrații subinhibitorii.
- este datorat împiedicării sintezei proteinelor bacteriene și permite administrarea acestor medicamente la intervale de timp mai mari decât cele determinate de concentrația plasmatică eficace.

MECANISME DE ACȚIUNE

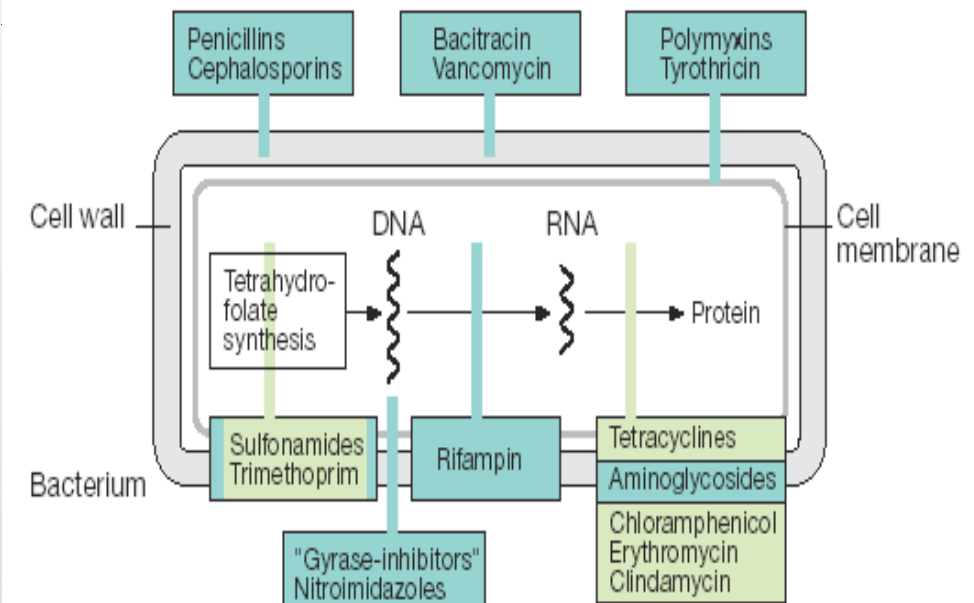
Mecanisme de acțiune la nivelul celulei bacteriene:

→ **acțiune asupra peretelui bacterian** – inhibarea sintezei peptidoglicanului care intră în constituția peretelui bacterian: betalactamine, vancomicina;

→ **acțiune asupra membranei citoplasmatică**
– modificarea barierei osmotice a membranei bacteriilor gram-negativ, cu pierderea constituenților citoplasmatici și moartea bacteriei: polimixine;

→ **inhibarea sintezei proteice ribozomale prin legarea de subunitatea ribozomală:**

- 30S: tetraciclina;
- 50S: cloramfenicol, macrolide, lincosamide;
- interferența dintre subunitățile 30S și 50S: aminoglicozide;



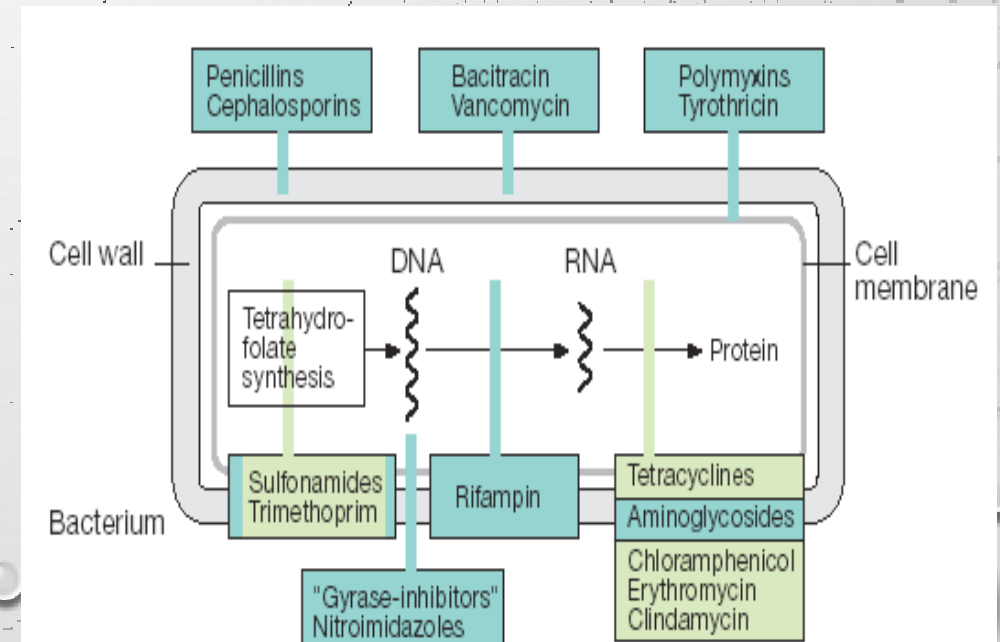
MECANISME DE ACȚIUNE

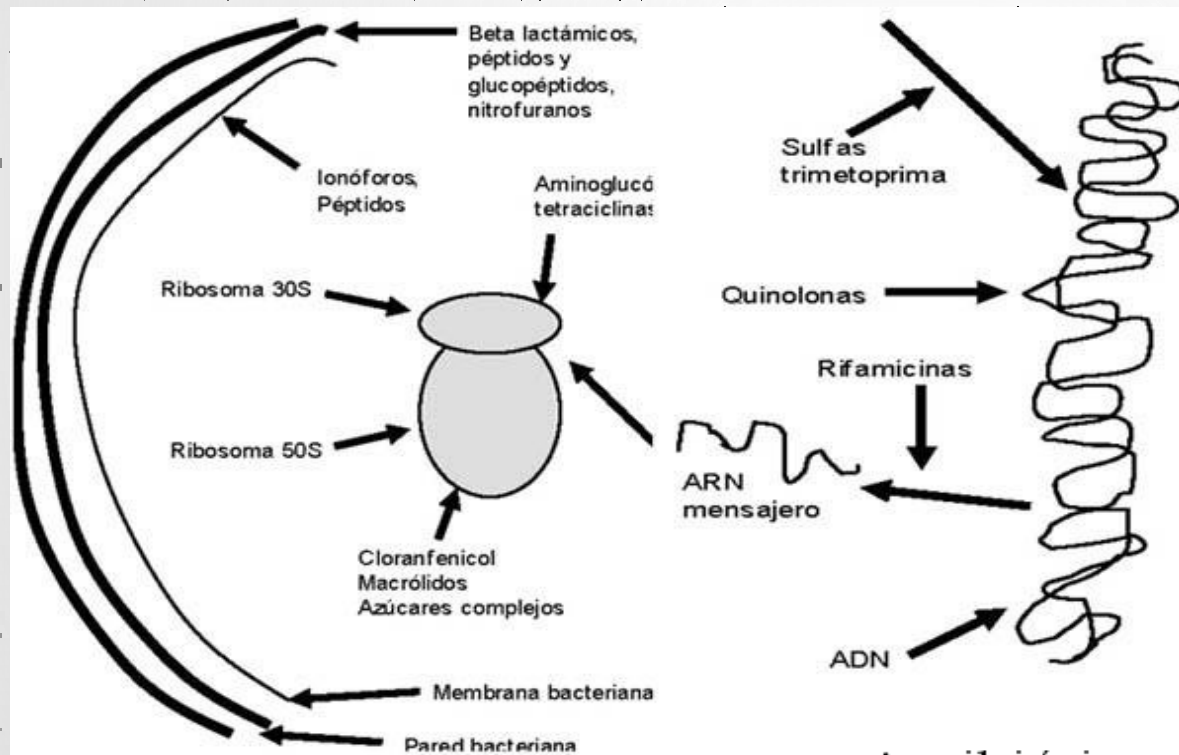
→ **acțiune la nivelul aparatului nuclear prin:**

-inhibarea ARN polimerazei ADN-dependentă și blocarea sintezei ARNm cu scăderea sintezei proteinelor ribozomale: rifampin;

-inhibarea ADN girazei bacteriene, enzimă care supraspiralizează ADN, blocând diviziunea celulară: acid nalidixic și fluorochinolonele;

-acțiune competitivă cu metaboliții omologi: co-trimoxazol.





Antibióticos

B-Lactâmicos

Penicilinas: Ge V
Oxacilina
Mecicilina
Amoxicilina (Ampicilina)
+ Clavulanato de K
+ Sulbactam

Cefalosporinas:
Cefalotina
Cefalexina

Vanco micina
Bacitracina
Isoniazida
Etanobutol

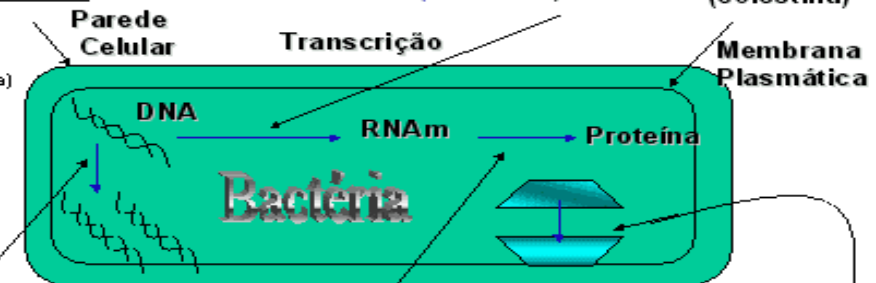
Replicação

Quinolona:
Ciprofloxacina

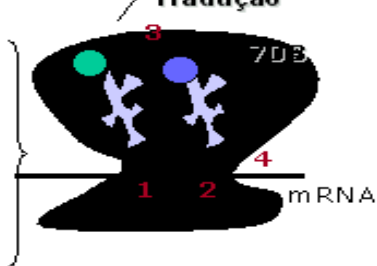
- Aminoglicosídeos – Estreptomicina
Gentamicina
Amicacina
- Tetraciclina – Clortetraciclina
Minociclina
Doxiciclina
- 3. Cloranfenicol - Cloranfenicol
- 4. Macrólídeos – Eritromicina
Clindamicina

Rifamicinas:
Rifampicina
(Rifaldin®)

Polimixinas
B e E
(colestina)



Tradução



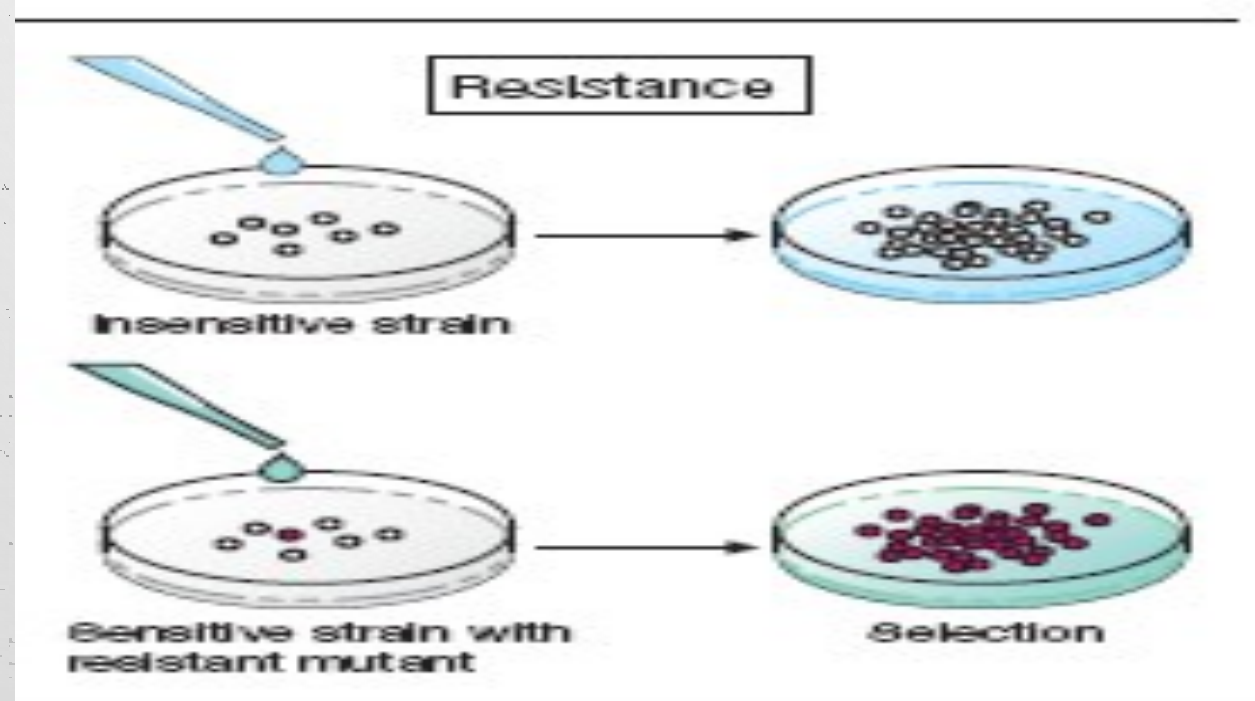
Síntese de
Metabólitos
Essenciais

Sulfametoxazol
Trimetoprim

Bactrin®

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE

capacitatea microorganismelor patogene de a se menține în stare activă și de a se multiplica în prezența antibioticelor și chimioterapicelor antibacteriene.



CLASIFICAREA REZISTENȚEI

- **Rezistența:**

- **naturală** - este un fenomen determinat genetic, ce aparține unor tulpini sau specii microbiene (rezistența bacililor gram negativ la penicilina G);

- **dobândită** – poate fi de natură genetică sau nu; cea dobândită genetic este consecutiva unor mutații cromozomiale sau apariției de plasmide.

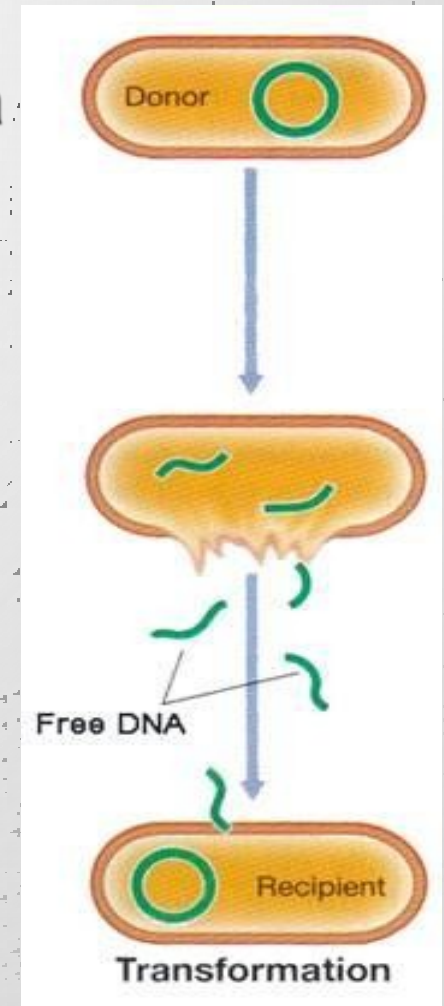
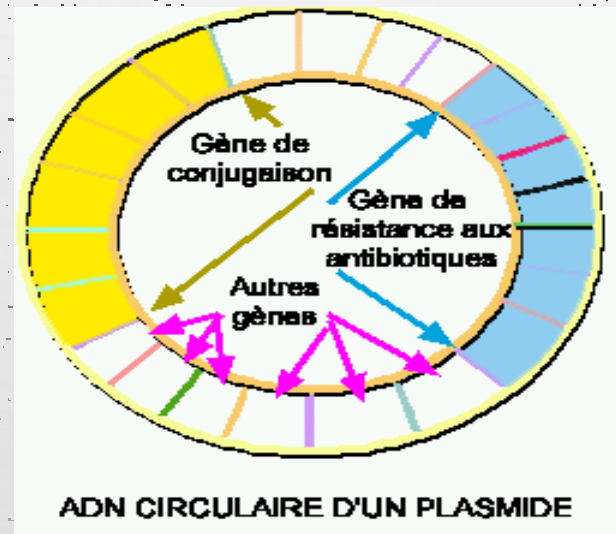
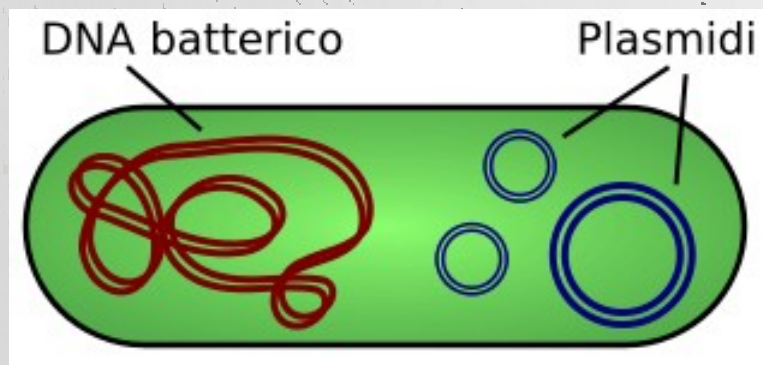
CLASIFICAREA REZISTENȚEI

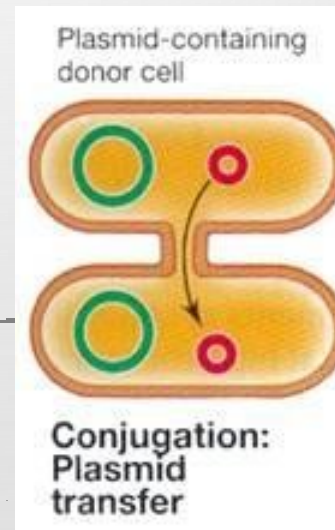
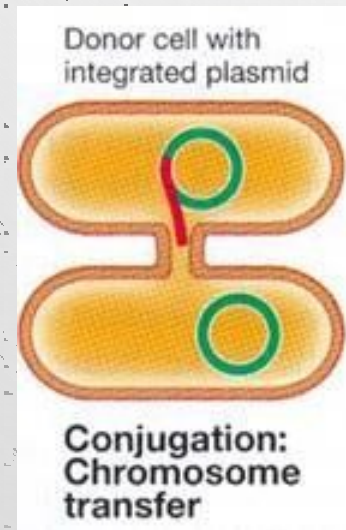
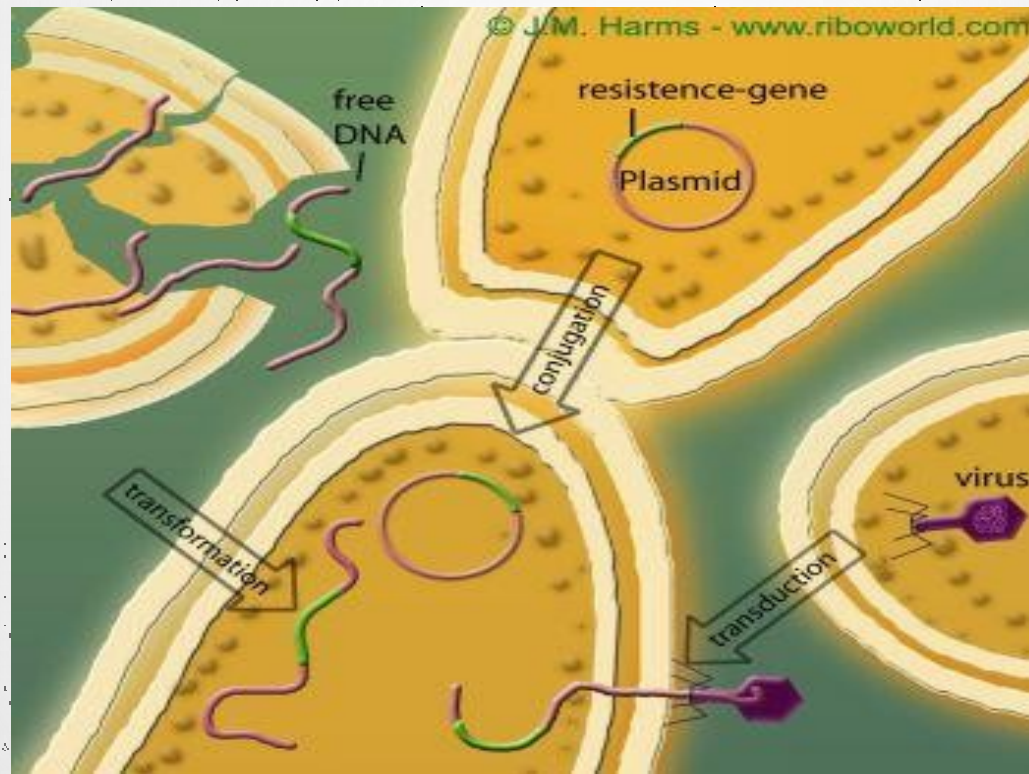
- **Rezistența prin transfer cromozomial:**

- mutațiile cromozomiale survin spontan sau sunt induse de agenți mutageni,
- mutațiile în genomul bacterian apar prin schimbarea unui singur nucleotid din molecula de ADN sau prin transpoziția unor secvențe mai mari de nucleotide;
- Se poate instala brusc, independent de concentrația antibioticului (streptomicină, rifampicină, eritromicină, izoniazidă)
- sau prin mutații succesive, dependente de concentrația de antibiotic (peniciline fără carbenicilină, cefalosporine pentru germenii gram pozitiv);

Rezistența prin transfer extracromozomial:

- se transmite prin plasmide, elemente extracromozomiale (molecule circulare de ADN bacterian autonom), prezente în citoplasma bacteriei;
- transmiterea plasmidelor de la o bacterie la alta se face prin: conjugare, traducere prin intermediul bacteriofagilor și transformare (materialul genetic este preluat direct de către altă bacterie în urma distrugerii celeilalte bacterii).





Plasmidele conțin secvențe de ADN care codifică rezistența – *factorul R* sau *plasmidă R-determinantă* și secvențe de ADN care codifică informațiile necesare conjugării a două bacterii – *factorul RTF* sau *factorul de transfer al rezistenței*; acești factori pot exista ca plasmide independente sau pot fi sumați în aceeași plasmidă, devenind factorul R complet, care permite transmiterea rezistenței de la o bacterie la alta pe cale sexuală, în cadrul aceleiași tulpini sau la tulpini diferite (nu la specii sau genuri diferite);

Rezistența plasmidică a fost descrisă la peniciline, cefalosporine, eritromicină, aminoglicozide, lincosamide, antibiotice cu spectru larg, sulfamide antibacteriene. Are obișnuit un caracter încrucișat față de chimioterapice neînrudite chimic și se descrie ca multirezistență.

Rezistența de natură negenetică este dată de starea metabolică inactivă (existența bacteriilor sub forma de “persisteri”, care pot supraviețui în prezența chimioterapeuticelor bactericide, deși sunt sensibile la acestea) în tuberculoză, lepră, infecții stafilococice și de pierderea structurii țintă pentru un medicament (ex. trecerea bacteriilor în forma L – protoplaști, lipsite de perete celular, care pot să apară în cursul tratamentului cu peniciline sau cefalosporine).

Mecanismele biochimice ale rezistenței naturale și dobândite sunt :

-producerea de enzime care inactivează antibioticele și chimioterapicele:

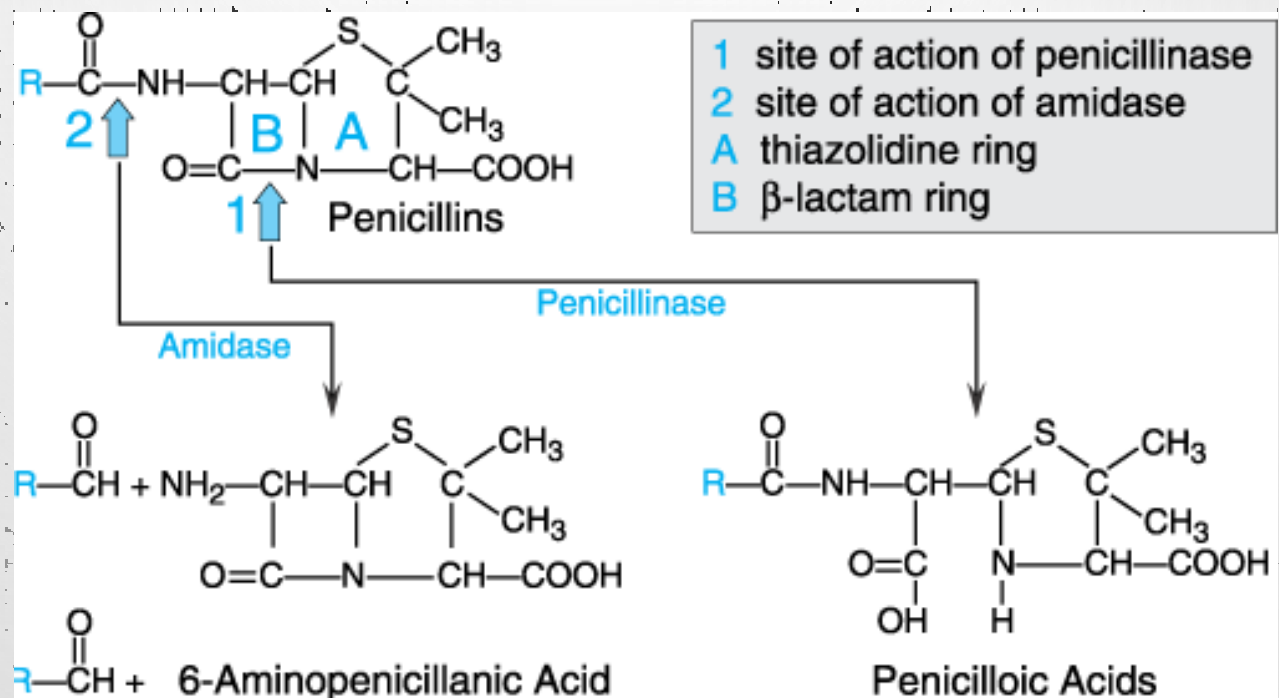
→betalactamaze care desfac inelul betalactam al betalactaminelor, anulând activitatea antibacteriană; sunt produse de stafilococi (mediate plasmidic) sau de unii bacili gram negativ (mediate cromozomial)

→aminoglicozidele - sunt inactivate de o nucleotidază, o fosforilază, o acetilază, mediate plasmidic;

→cloramfenicolul este inactivat de o acetiltransferază;

- scăderea permeabilității bacteriei pentru antibiotic la nivelul peretelui bacterian sau membranei citoplasmatică – rezistența gonococului la penicilină, cloramfenicol;**
- alterarea locului unde acționează antibioticul (modificarea structurii receptorului pentru streptomicină de pe subunitatea ribozomală bacteriană 30S);**
- producerea de enzime modificate (polimeraze, transpeptidaze, carboxipeptidaze);**
- creșterea sintezei de acid paraaminobenzoic, care anulează efectul de inhibare competitivă a sulfamidelor.**

STRUCTURE OF PENICILLINS AND PRODUCTS OF THEIR ENZYMATIC HYDROLYSIS.



SPECTRUL ANTIBACTERIAN = TOTALITATEA MICROORGANISMELOR SENSIBILE LA UN CHIMIOTERAPIC

Determinarea sensibilității germenilor se face prin metode difuzimetrice (metoda rondelilor), tehnici de diluție, stabilirea CMI sau a concentrației minime bactericide (CMB).

O clasificare imperfectă, dar utilă terapeutic, după spectrul antibacterian :

- antibiotice (AB) și chimioterapice (CT) cu spectru îngust de tip benzilpenicilină, active pe coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram pozitiv (penicilina G, peniciline antistafilococice, macrolide tip eritromicină, lincosamide de tip clindamicina, vancomicina);

SPECTRUL ANTIBACTERIAN = TOTALITATEA MICROORGANISMELOR SENSIBILE LA UN CHIMIOTERAPIC

-antibiotice și chimioterapice cu spectru îngust de tip streptomicină (aminoglicozide, polimixine), active pe coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram negativ;

SPECTRUL ANTIBACTERIAN = TOTALITATEA MICROORGANISMELOR SENSIBILE LA UN CHIMIOTERAPIC

-antibiotice și chimioterapice cu spectru larg de tip tetraciclină, coci gram pozitiv, coci gram negativ, bacili gram pozitiv, bacili gram negativ, spirochete, micoplasme, rickettsii, chlamidii; includ tetraciline, cloramfenicol, aminopeniciline, cefalosporine.

Spectrul antibacterian inițial al AB și CT s-a îngustat în timp prin dezvoltarea rezistenței diferitelor bacterii.

Cca 80% din tulpinile de stafilococ auriu sunt rezistente la benzilpenicilină, majoritatea tulpinilor de bacili gram negativ și unele tulpini de bacil tuberculos sunt rezistente la streptomycină.

ASOCIEREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR ANTIBACTERIENE

Are drept scop extensia spectrului antibacterian, potentarea reciprocă a activității antimicrobiene, evitarea sau întârzierea dezvoltării rezistenței microbiene, utilizare în infecții acute, severe, cu germeni neidentificați, infecții severe multimicrobiene.

-Chimioterapicele cu acțiune degenerativ bactericidă (peniciline, cefalosporine, aminoglicozide) se pot asocia între ele, având efecte aditive sau de potențare;

ASOCIEREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR ANTIBACTERIENE

- Chimioterapice bactericide absolute, prototipul polimixine, pot fi asociate între ele, dar prezintă un risc mare de reacții adverse;**
- Chimioterapicele degenerativ bactericide se pot asocia cu bactericide absolute producând un sinergism de potențare;**

ASOCIEREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR ANTIBACTERIENE

-Chimioterapicele bacteriostatice, tetraciclina, cloramfenicol, sulfamide, trimetoprim, pot fi asociate între ele datorită caracterului aditiv, uneori de potențare; câteodată prezintă relații antagonice;

-Asocierea chimioterapicelor degenerativ-bactericide cu cele bacteriostatice trebuie evitată considerând interrelațiile de tip indiferent sau antagonist;

ASOCIEREA ANTIBIOTICELOR ȘI CHIMIOTERAPICELOR ANTIBACTERIENE

-Consecințele asocierii chimioterapicelor bactericide absolute cu cele bacteriostatice sunt variabile și imprevizibile;

-Nu se asociază antibiotice și chimioterapice cu același tip de reacții adverse (la nivel renal, otic, sânge etc).

The background is a light gray gradient. It is decorated with numerous realistic water droplets of various sizes, some with highlights and shadows, giving them a 3D appearance. A faint, thin-lined DNA double helix is visible in the background, winding across the upper half of the image.

PRINCIPII DE ASOCIERE A MEDICAMENTELOR

ASOCIEREA MEDICAMENTELOR

Asocierea medicamentelor (fie in aceeasi formula, fie administrate separat) reprezinta factorul care permite multiple interactiuni, cu obtinerea fie a potentarii actiunii prin intensificarea efectului, fie o prelungire a duratei acestuia.

ASOCIEREA MEDICAMENTELOR

Interactiunile ce au loc inaintea patrunderii medicamentului in organism (prin aparitia diverselor fenomene de ordin fizico-chimic: precipitare, hidroliza etc.)=incompatibilitati.

Incompatibilitatea/tatile pot determina modificarea proprietatilor terapeutice (diminuarea efectelor, inactivare, aparitia de compusi toxici) sau realizarea unor forme farmaceutice necorespunzatoare.

ASOCIEREA MEDICAMENTELOR

Incompatibilitatile sunt mai frecvent observate in cazul administrarii solutiilor injectabile-im sau iv, de ex.:

Penicilina G potasica incompatibila cu vitamina B, acid ascorbic, aminofilina/preparate parenterale de calciu incompatibile cu tetraciclina, bicarbonat de sodiu, etc.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- Apar dupa patrunderea medicamentului in organism.
- Preparatele medicamentoase isi pot modifica dinamica farmacocinetica la nivelul proceselor :
 - absorbtie,
 - distributie,
 - metabolizare
 - excretie

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- Interactiuni în procesul de absorbție.
- În această etapă pot să apară *modificări ale cantității de medicament absorbit* (a biodisponibilității – scăderea sau creșterea fracției absorbite) sau ale *vitezei de absorbție*.
- Scăderea fracției absorbite a unui medicament, de către alt medicament, poate avea drept consecință diminuarea sau anularea eficacității terapeutice.
- Creșterea cantității absorbite are drept consecință intensificarea efectului, dar și a riscului apariției de reacții toxice.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- Interactiuni în procesul de absorbție.

În general, modificarea procesului de absorbție a unui medicament, de către alt medicament, se poate datora:

- *inactivării* (modificările de pH ale sucurilor digestive: pH-ul acid pentru medicamentele slab bazice, cel alcalin pentru medicamente slab acide - scad absorbția deoarece forma ionizată este neliposolubilă și trece greu prin membrane),
- *formării de complexe neabsorbabile în intestin* (de ex., tetraciclina formează compusi insolubili sau inactivi cu metalele bi – sau trivalente- Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+}),

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- **Interactiuni în procesul de absorbtie.**

- *modificării motilității gastrointestinale* (scădere - indusă de parasimpatolitice: atropină etc, cu favorizarea absorbtiei-lente; creștere- indusă de purgative, cu scăderea absorbtiei)
- *interferării procesului de epurare în tubul digestiv și la primul pasaj hepatic* (modificarea fluxului sanguin hepatic – scădere, cu creșterea concentrației plasmatică de medicament și, posibil, a reacțiilor adverse; creștere, cu reducerea concentrației plasmatică și implicit a efectului terapeutic).

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- **Interactiuni în faza de transport și distribuție.**

- Au loc prin deplasarea de pe proteinele plasmatică.
- Deplasarea depinde de *afinitățile relative* ale celor două medicamente pentru locurile de legare și de *concentrația lor plasmatică*.
- Competiția devine operantă când locurile de legare de pe macromoleculele proteice sunt aproape saturate (cuplate în proporție de peste 90 %).
- Asocierea unor astfel de medicamente, care au o afinitate mare pentru proteinele plasmatică, poate deplasa o parte din moleculele legate, crescând procentul de molecule libere, deci implicit concentrația plasmatică a medicamentului.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

!De reținut:

Când indicele terapeutic al medicamentului este redus, concentrația plasmatică poate atinge niveluri ↑↑↑, având drept rezultat apariția fenomenelor toxice.

De ex., afinitatea mare pentru proteinele plasmatică a unor anticoagulante orale - Warfarina se leagă în proporție de peste 99 % - , iar asocierea cu fenilbutazonă, cloralhidrat, sulfafenazol duce la creșterea procentului forme libere a anticoagulantelor, respectiv intensificarea efectului, cu un risc mare de accidente hemoragice.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- ***Interactiuni în procesul metabolizării medicamentelor.***

- a. Interactiuni prin inhibiție enzimatică***

Unele medicamente inhibă enzimele metabolizante, respectiv enzimele microzomiale hepatice, mai ales cele oxidative.

Consecutiv, este redus clearance-ul hepatic și crește concentrația plasmatică a farmaconilor, care, în mod obișnuit, se transformă sub acțiunea acestor enzime.

De ex.: oxidarea fenitoiniei este inhibată de anticoagulantele orale, cloramfenicol și izoniazidă, care cresc riscul reacțiilor toxice la aceasta.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- **Interactiuni în procesul metabolizării medicamentelor.**

- b. Interactiuni prin inducție enzimatică***

Un număr relativ mare de medicamente au proprietăți inductoare asupra enzimelor microzomiale, mai ales asupra oxidazelor hepatice.

Inducția produce creșterea clearance-ului și ↓ concentrației plasmatică a medicamentelor, care în mod normal sunt biotransformate sub acțiunea enzimelor respective.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- **Interactiuni în procesul metabolizării medicamentelor.**

- b. Interactiuni prin inductie enzimatică***

Consecutiv, efectele terapeutice pot fi diminuate sau anulate.

În cazul când biotransformarea determină apariția de metaboliti mai activi, efectul poate fi crescut, eventual apar reacții toxice.

Printre medicamentele inductoare enzimatic importante clinic sunt *barbituricele, fenitoina, rifampicina, griseofulvina*.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACOCINETIC

- **Interactiuni în procesul de eliminare renală.**

Acest proces are loc numai pentru moleculele libere; deplasarea de pe proteinele plasmatică favorizează eliminarea urinară.

Diureticele, măbind fluxul urinar, cresc eliminarea medicamentelor prin interferarea reabsorbției lor tubulare.

Modificarea pH-ului urinar influențează reabsorbția tubulară a medicamentelor sau metabolitilor acizi sau baze slabe, cărora le modifică proporția formei neionizate și ionizate.

INTERACTIUNI DE ORDIN FARMACODINAMIC

- ***SINERGICE***-de aditie sau potentare
- ***ANTAGONICE***-partial sau total, competitiv (ex. Ach-atropina)
necompetitiv (ex. Fenoxibenzamina-noradrenalina)
- ***INDIFERENTE***

Avantajele asocierilor medicamentoase:

- Sumarea sau potentarea efectelor terapeutice (nu și a celor toxice), prin administrarea de doze mici din medicamentele asociate cu eficiență mare, având și un avantaj economic;
- Evitarea apariției de tulpini microbiene rezistente;
- Antagonizarea efectelor adverse sau pentru antagonizarea tuturor efectelor, situație utilă în caz de intoxicație prin supradozare.

Dezavantajele asocierilor medicamentoase:

- Crește numărul de reacții adverse proporțional cu numărul de medicamente asociate și cu durata tratamentului;
- Suprasolicitarea proceselor de transport, metabolizare - biotransformare sau eliminare în cazul asocierii a două substanțe cu același caracter farmacocinetic.

INTERACTIUNI MEDICAMENTOASE

- ***FACTORI CARE DEPIND DE ORGANISM:***
- *Variabilitatea etnica*
- *Sex*
- *Calea de administrare*
- *Varsta*
- *Starea fiziologica si patologica*

INTERACTIUNI MEDICAMENTOASE

- ***FACTORI EXTERNI SI DE MEDIU:***

- *Temperatura si umiditatea*
- *Altitudinea*
- *Lumina*
- *Momentul administrarii etc.*

TABLE 66-1 Important drug interactions.

Drug or Drug Group	Properties Promoting Drug Interaction	Clinically Documented Interactions
Alcohol	Chronic alcoholism results in enzyme induction. Acute alcoholic intoxication tends to inhibit drug metabolism (whether person is alcoholic or not). Severe alcohol-induced hepatic dysfunction may inhibit ability to metabolize drugs. Disulfiram-like reaction in the presence of certain drugs. Additive central nervous system depression with other central nervous system depressants.	Acetaminophen: [NE] Increased formation of hepatotoxic acetaminophen metabolites (in chronic alcoholics). Acitretin: [P] Increased conversion of acitretin to etretinate (teratogenic). Anticoagulants, oral: [NE] Increased hypoprothrombinemic effect with acute alcohol intoxication. Central nervous system depressants: [HP] Additive or synergistic central nervous system depression. Insulin: [NE] Acute alcohol intake may increase hypoglycemic effect of insulin (especially in fasting patients). <i>Drugs that may produce a disulfiram-like reaction:</i> Cephalosporins: [NP] Disulfiram-like reactions are noted with cefamandole, cefoperazone, cefotetan, and moxalactam. Chloral hydrate: [NP] Mechanism not established. Disulfiram: [HP] Inhibited aldehyde dehydrogenase. Metronidazole: [NP] Mechanism not established. Sulfonyleureas: [NE] Chlorpropamide is most likely to produce a disulfiram-like reaction; acute alcohol intake may increase hypoglycemic effect (especially in fasting patients).

HP, Highly predictable. Interaction occurs in almost all patients receiving the interacting combination; P, Predictable. Interaction occurs in most patients receiving the combination; NP, Not predictable. Interaction occurs only in some patients receiving the combination; NE, Not established. Insufficient data available on which to base estimate of predictability.

Allopurinol

Inhibits hepatic drug-metabolizing enzymes. Febuxostat (another drug used in gout) will also inhibit the metabolism of azathioprine and mercaptopurine.

Antacids

Antacids may adsorb drugs in gastrointestinal tract, thus reducing absorption. Antacids tend to speed gastric emptying, thus delivering drugs to absorbing sites in the intestine more quickly. Some antacids (eg, magnesium hydroxide with aluminum hydroxide) alkalinize the urine somewhat, thus altering excretion of drugs sensitive to urinary pH.

Anticoagulants, oral: [NP] Increased hypoprothrombinemic effect.

Azathioprine: [P] Decreased azathioprine detoxification resulting in increased azathioprine toxicity.

Mercaptopurine: [P] Decreased mercaptopurine metabolism resulting in increased mercaptopurine toxicity.

Atazanavir: [NP] Decreased absorption of atazanavir (requires acid for absorption).

Digoxin: [NP] Decreased gastrointestinal absorption of digoxin.

Indinavir: [NP] Decreased absorption of indinavir (requires acid for absorption).

Iron: [P] Decreased gastrointestinal absorption of iron with calcium-containing antacids.

Itraconazole: [P] Reduced gastrointestinal absorption of itraconazole due to increased pH (itraconazole requires acid for dissolution).

Ketoconazole: [P] Reduced gastrointestinal absorption of ketoconazole due to increased pH (ketoconazole requires acid for dissolution).

Quinolones: [HP] Decreased gastrointestinal absorption of ciprofloxacin, norfloxacin, and enoxacin (and probably other quinolones).

Salicylates: [P] Increased renal clearance of salicylates due to increased urine pH; occurs only with large doses of salicylates.

Sodium polystyrene sulfonate: [NE] Binds antacid cation in gut, resulting in metabolic alkalosis.

Tetracyclines: [HP] Decreased gastrointestinal absorption of tetracyclines.

Thyroxine: [NP] Reduced gastrointestinal absorption of thyroxine.

Anticoagulants, oral

Metabolism inducible. Susceptible to inhibition of CYP2C9-mediated metabolism. Highly bound to plasma proteins. Anticoagulation response altered by drugs that affect clotting factor synthesis or catabolism.

Drugs that may increase anticoagulant effect:

Acetaminophen: [NE] Impaired synthesis of clotting factors.

Amiodarone: [P] Inhibited anticoagulant metabolism.

Anabolic steroids: [P] Altered clotting factor disposition?

Chloramphenicol: [NE] Decreased dicumarol metabolism (probably also warfarin).

Cimetidine: [HP] Decreased warfarin metabolism.

Clofibrate: [P] Mechanism not established.

Clopidogrel: [NP] Decreased warfarin metabolism and inhibits platelet function.

Danazol: [NE] Impaired synthesis of clotting factors?

Dextrothyroxine: [P] Enhanced clotting factor catabolism?

Disulfiram: [P] Decreased warfarin metabolism.

Erythromycin: [NP] Probably inhibits anticoagulant metabolism.

Fluconazole: [P] Decreased warfarin metabolism.

Fluoxetine: [P] Decreased warfarin metabolism.

Gemfibrozil: [NE] Mechanism not established.

Lovastatin: [NP] Decreased warfarin metabolism.

Metronidazole: [P] Decreased warfarin metabolism.

Miconazole: [NE] Decreased warfarin metabolism.

**Anticoagulants, oral
(cont.)**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: [P] Inhibition of platelet function, gastric erosions; some agents increase hypoprothrombinemic response (unlikely with diclofenac, ibuprofen, or naproxen).

Propafenone: [NE] Probably decreases anticoagulant metabolism.

Quinidine: [NP] Additive hypoprothrombinemia.

Salicylates: [HP] Platelet inhibition with aspirin but not with other salicylates; [P] large doses have hypoprothrombinemic effect.

Simvastatin: [NP] Decreased warfarin metabolism.

Sulfinpyrazone: [NE] Inhibited warfarin metabolism.

Sulfonamides: [NE] Inhibited warfarin metabolism.

Thyroid hormones: [P] Enhanced clotting factor catabolism.

Trimethoprim-sulfamethoxazole: [P] Inhibited warfarin metabolism; displaces from protein binding.

Voriconazole: [NP] Decreased warfarin metabolism.

See also Alcohol; Allopurinol.

Drugs that may decrease anticoagulant effect:

Aminoglutethimide: [P] Enzyme induction.

Barbiturates: [P] Enzyme induction.

Bosentan: [P] Enzyme induction.

Carbamazepine: [P] Enzyme induction.

Cholestyramine: [P] Reduced absorption of anticoagulant.

Glutethimide: [P] Enzyme induction.

Nafcillin: [NE] Enzyme induction.

Phenytoin: [NE] Enzyme induction; anticoagulant effect may increase transiently at start of phenytoin therapy due to protein-binding displacement.

Primidone: [P] Enzyme induction.

Rifabutin: [P] Enzyme induction.

Rifampin: [P] Enzyme induction.

St. John's wort: [NE] Enzyme induction.

Effects of anticoagulants on other drugs:

Hypoglycemics, oral: [P] Dicumarol inhibits hepatic metabolism of tolbutamide and chlorpropamide.

Phenytoin: [P] Dicumarol inhibits metabolism of phenytoin.

Barbiturates (cont.)

Beta-adrenoceptor blockers

Beta-blockade (especially with nonselective agents such as propranolol) alters response to sympathomimetics with β -agonist activity (eg, epinephrine). Beta blockers that undergo extensive first-pass metabolism may be affected by drugs capable of altering this process. Beta blockers may reduce hepatic blood flow.

Tacrolimus: [NE] Increased tacrolimus metabolism.

Theophylline: [NE] Increased theophylline metabolism; reduced theophylline effect.

Valproic acid: [P] Decreased phenobarbital metabolism.

See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic.

Drugs that may increase β -blocker effect:

Cimetidine: [P] Decreased metabolism of β blockers that are cleared primarily by the liver, eg, propranolol. Less effect (if any) on those cleared by the kidneys, eg, atenolol, nadolol.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [P] Fluoxetine and paroxetine inhibit CYP2D6 and increase concentrations of timolol, propranolol, metoprolol, carvedilol, and labetalol.

Drugs that may decrease β -blocker effect:

Enzyme inducers: [P] Barbiturates, phenytoin, and rifampin may enhance β -blocker metabolism; other enzyme inducers may produce similar effects.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: [P] Indomethacin reduces antihypertensive response; other prostaglandin inhibitors probably also interact.

Effects of β blockers on other drugs:

Clonidine: [NE] Hypertensive reaction if clonidine is withdrawn while patient is taking propranolol.

Insulin: [P] Inhibition of glucose recovery from hypoglycemia; inhibition of symptoms of hypoglycemia (except sweating); increased blood pressure during hypoglycemia.

Prazosin: [P] Increased hypotensive response to first dose of prazosin.

Sympathomimetics: [P] Increased pressor response to epinephrine (and possibly other sympathomimetics); this is more likely to occur with nonselective β blockers.

See also Barbiturates; Theophylline.

Calcium channel blockers

Verapamil, diltiazem, and perhaps nicardipine (but not nifedipine) inhibit hepatic drug-metabolizing enzymes. Metabolism (via CYP3A4) of diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil, and probably other calcium channel blockers subject to induction and inhibition.

Atazanavir: [NE] Decreased metabolism of calcium channel blockers.

Carbamazepine: [P] Decreased carbamazepine metabolism with diltiazem and verapamil; possible increase in calcium channel blocker metabolism.

Cimetidine: [NP] Decreased metabolism of calcium channel blockers.

Clarithromycin: [P] Decreased metabolism of calcium channel blockers.

Colchicine: Decreased colchicine metabolism and transport with diltiazem and verapamil.

Conivaptan: [NE] Decreased metabolism of calcium channel blockers.

Carbamazepine

Induction of hepatic microsomal drug-metabolizing enzymes. Susceptible to inhibition of metabolism, primarily by CYP3A4.

Atazanavir: [NE] Decreased metabolism of carbamazepine.

Cimetidine: [P] Decreased carbamazepine metabolism.

Clarithromycin: [P] Decreased carbamazepine metabolism.

Corticosteroids: [P] Increased corticosteroid metabolism.

Cyclosporine: [P] Increased cyclosporine metabolism and possible decreased carbamazepine metabolism.

Danazol: [P] Decreased carbamazepine metabolism.

Doxycycline: [P] Increased doxycycline metabolism.

Erythromycin: [NE] Decreased carbamazepine metabolism.

Fluvoxamine: [NE] Decreased carbamazepine metabolism.

Estrogens: [P] Increased estrogen metabolism.

Haloperidol: [P] Increased haloperidol metabolism.

Isoniazid: [P] Decreased carbamazepine metabolism.

Nefazodone: [NE] Decreased carbamazepine metabolism.

Propoxyphene: [HP] Decreased carbamazepine metabolism and possible increased propoxyphene metabolism.

Rifampin: [P] Increased carbamazepine metabolism.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): [NE] Fluoxetine and fluvoxamine decrease carbamazepine metabolism.

Sirolimus: [P] Increased sirolimus metabolism.

St. John's wort: [P] Increased carbamazepine metabolism.

Tacrolimus: [P] Increased tacrolimus metabolism.

Theophylline: [NE] Increased theophylline metabolism.

See also Anticoagulants, oral; Antidepressants, tricyclic; Azole antifungals; Calcium channel blockers.

Chloramphenicol

Inhibits hepatic drug-metabolizing enzymes.

Phenytoin: [P] Decreased phenytoin metabolism.

Sulfonylurea hypoglycemics: [P] Decreased sulfonylurea metabolism.

See also Anticoagulants, oral.

HP, Highly predictable. Interaction occurs in almost all patients receiving the interactive combination. P, Predictable. Interaction occurs in most patients receiving the

Colchicine

Susceptible to inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein transport.

Amiodarone: [NP] Decreased colchicine metabolism and transport.

Amprenavir: [P] Decreased colchicine metabolism.

Carbamazepine: [P] Increased metabolism of colchicine.

Clarithromycin: [P] Decreased colchicine metabolism and transport.

Cyclosporine: [P] Decreased colchicine metabolism and transport.

Dronedarone: [NE] Decreased colchicine transport.

Erythromycin: [P] Decreased colchicine metabolism and transport.

Nefazodone: [NE] Decreased colchicine metabolism.

Rifampin: [P] Increased colchicine metabolism.

Ritonavir: [P] Decreased colchicine metabolism.

See also Azole antifungals, Calcium channel blockers.

Digitalis glycosides

Digoxin susceptible to alteration of gastrointestinal absorption. Digitalis toxicity may be increased by drug-induced electrolyte imbalance (eg, hypokalemia). Digitoxin metabolism inducible. Renal and nonrenal excretion of digoxin susceptible to inhibition.

Drugs that may increase digitalis effect:

Amiodarone: [P] Increased plasma digoxin concentrations.

Azithromycin: [NP] Increased plasma concentration of digoxin.

Clarithromycin: [P] Increased plasma concentration of digoxin.

Diltiazem: [P] Increased plasma digoxin and additive AV conduction effects.

Erythromycin: [NP] Increased plasma concentration of digoxin.

Potassium-depleting drugs: [P] Increases likelihood of digitalis toxicity.

Propafenone: [P] Increases plasma digoxin levels.

Quinidine: [HP] Increased digoxin plasma concentrations; displaces digoxin from tissue binding sites.

Spirolactone: [NE] Decreased renal digoxin excretion and interferes with some serum digoxin assays.

Verapamil: [P] Increased plasma digoxin levels and additive AV conduction effects.

See also Azole antifungals.

Drugs that may decrease digitalis effect:

Kaolin-pectin: [P] Decreased gastrointestinal digoxin absorption.

Rifampin: [NE] Increased metabolism of digitoxin and elimination digoxin.

Sulfasalazine: [NE] Decreased gastrointestinal digoxin absorption.

See also Antacids; Bile acid-binding resins.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Prostaglandin inhibition may result in reduced renal sodium excretion, impaired resistance to hypertensive stimuli, and reduced renal lithium excretion. Most NSAIDs inhibit platelet function; may increase likelihood of bleeding due to other drugs that impair hemostasis.

ACE inhibitors: [P] Decreased antihypertensive response.

Angiotensin II receptor blockers: [P] Decreased antihypertensive response.

Furosemide: [P] Decreased diuretic, natriuretic, and antihypertensive response to furosemide.

Hydralazine: [NE] Decreased antihypertensive response to hydralazine.

Methotrexate: [NE] Possibly increased methotrexate toxicity (especially with anticancer doses of methotrexate).

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Increased risk of bleeding due to platelet inhibition.

Thiazide diuretics: [P] Decreased diuretic, natriuretic, and antihypertensive response.

Triamterene: [NE] Decreased renal function noted with triamterene plus indomethacin in both healthy subjects and patients.

See also Anticoagulants, oral; Beta-adrenoceptor blockers; Lithium.