

تداخلات دارویی مهم در درمان بیماریهای پوستی

دکتر حبیب ا... ریاحی دهکردی؛ دکتر علیرضا فیروز*

۱- پژوهش عمومی؛ ۲- استادیار گروه پوست، مرکز آموزش و پژوهش بیماریهای پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

درماتولوژی خالی از فایده به نظر نمی‌رسد. در این مقاله سعی شده تا به اختصار برخی از مهمترین تداخلات یادشده بررسی وارانه شوند.

واژه‌های کلیدی: بیماریهای پوستی، داروهای سیستمیک، تداخلات دارویی

داروهای سیستمیک در درمان بسیاری از بیماریهای پوستی کاربرد دارند. اگرچه همه پزشکان با نحوه انتخاب بیمار و روش تجویز داروها آشنایی دارند اما با عوارض و تداخل داروهای سیستمیک رایج در درمان بیماریهای پوستی کمتر آشنا هستند. لذا بسیار آوری و مربوطی بر تداخلات دارویی رایج

آنـتـیـهـیـسـتـامـینـهـایـغـیرـخـوـابـآـورـ(Nonsedating Antihistamines) با سایر اقلام دارویی است. ترفنادین و آستمیزول تقریباً به طور کامل در همان نخستین گردش کبدی متابولیزه می‌شوند. به واسطه اثر گردش اولیه کبدی در خون قابل ردیابی و اندازه گیری نمی‌باشد. با این حال گروه داروهای ضد فارچی آزو (azole) شامل ایتراکونازول و بخصوص کتونازول و نیز آنتی بیوتیکهای ماکرولیدی نظیر اریتروماسین (ولی نه کلاریتروماسین یا آزیتروماسین) مهارکننده‌های آنتی‌بیوتیک سیتوکروم P-450A4 هستند که ترفنادین را به Fexofenadine (متابولیت فعال درمانی ترفنادین) متabolize می‌کنند (۲۱). هنگامی که این داروهای طور همزمان با آنتی‌هیستامین‌های غیر خواب آور تجویز گردند، مقادیر سرمنی دارو تا سطح مسمومیت زا افزایش یافته و منجر به طولانی شدن فاصله QT در نوار قلبی می‌گردد. افزایش فاصله QT بیماران را در معرض خطر بروز آریتمی‌های حمله‌ای و خطرناک بطنی از قبیل torsades de pointes قرار می‌دهد که می‌تواند متنه به مرگ ناگهانی با منشاء قلبی گردد. گزارش‌های متعددی از موارد بروز torsades de pointes در بیماران تحت درمان با آستمیزول و ترفنادین در دست است (۳). کتونازول نیز مقادیر پلاسمایی آستمیزول را افزایش می‌دهد. اخیراً سازمان غذا و دارو (FDA) تجویز فکسوفنادین

در داروهای سیستمیک می‌توانند هم در تاثیر و هم در سمیت یکدیگر از طریق تداخل در زیست فراهمی (Bioavailability)، اتصال پلاسمایی، سوخت و ساز و کلیرانس تاثیر بگذارند. یک داروی سیستمیک ممکن است از طریق تغییر در اسیدیته (PH) دستگاه گوارش، ایجاد خاصیت چنگالی (Chelating) - مانند کلسیتیرامین - و تغییر سرعت تخلیه محتویات معده (عوامل کولینرژیک) مانع از جذب سایر داروهای گردد. همچنین داروهای سیستمیک ممکن است بالقاء یا مهار آنزیم‌های کبدی، ایجاد اختلال در ترشحات روده‌ای کبدی و تغییر در خون رسانی کلیوی یا ترشح آن، موجب اختلال در سوخت و ساز و یا کلیرانس سایر داروهای گردد. بیشترین احتمال بروز تداخل دارویی خطرناک در بیماران سالمند و نیز بیماران مزمن ناتوان وجود دارد. این گروه از بیماران بیش از سایرین مبتلا به اختلال عملکرد کبد و یا کلیه می‌باشند و نیاز به تجویز داروهای گوناگون دارند. فهرست بعضی از مهمترین تداخلات دارویی در درماتولوژی در جدول شماره ۱ آمده است. شاخص ترین تداخلات دارویی در درمان بیماریهای پوستی مربوط به دو داروی خطرناک متوترکسات و سیکلوسپورین می‌باشد. این اختلالات را بعداً به طور مفصل بررسی خواهیم کرد.

آنـتـیـهـیـسـتـامـینـهـایـغـیرـخـوـابـآـورـ
یکی از مشهورترین تداخلات دارویی مربوط به تداخل

استروژن کم و استروژن زیاد برابر بود.(۱۶) جادارد خاطر نشان گردد که هنوز رابطه‌ای بین پیدایش حاملگی‌های ناخواسته و تجویز آنتی بیوتیک به طور همزمان با داروهای ضد بارداری خوراکی به اثبات نرسیده است(۱۵،۱۷).

رتینوئیدها

تداخلات دارویی قابل توجهی در بیماران تحت درمان با رتینوئیدها گزارش شده است. نزدیک به دوده از رتینوئیدهای خوراکی به منظور درمان آکنه، پسوریازیس و اختلالات کراتینزاسیون استفاده شده است. هر سه رتینوئید سیستمیک موجود در بازار (ایزو-ترینوئین، اترینات و آسیترین) همراه با پیدایش اختلالات جنبینی قابل توجه متعاقب تجویز در زنان حامله بوده اند.

تا همین اواخر، اترینات تنها رتینوئید مجاز برای درمان پسوریازیس در ایالات متحده بود. لیکن به واسطه نیمه عمر طولانی این دارو توصیه شده است که از آن برای خانم‌های درستین باروری استفاده نگردد. آسیترین متابولیت فعال اترینات می‌باشد. این دارو نیمه عمر کوتاهی داشته و لذا قاعدهاً خطر اختلالات جنبینی کمتری را دارد. با این حال، این متابولیت در حضور الكل به اترینات استریفیه می‌گردد(۱۸). احتمال زیادی وجود دارد که زنان در سنین باروری آسیترین را همراه با فرآورده‌های محتوى الكل (نظیر شربت FDA) به صورت همزمان مصرف نمایند. به همین دلیل تووصیه کرده است که زنانی که در سنین باروری از آسیترین استفاده می‌کنند، حداقل تا سه سال پس از قطع درمان از حاملگی اجتناب نمایند.(۱۹)

عارضه جانبی دیگری که در بیماران تحت درمان با رتینوئیدهای خوراکی در صورت مصرف همزمان تراسیکلین یا مینوسیکلین Pseudo tumor (cerebri) می‌باشد. در این عارضه بیمار چهار سردرد شدید همراه با تهوع و ادم پاپی می‌گردد. اینگونه اختلالات و عوارض جانبی تاکنون در بیماران تحت درمان با رتینوئیدهای خوراکی که به طور همزمان اریترومایسین، پنی سیلین یا سفالوسپورین‌ها را مصرف می‌کرده‌اند دیده نشده است(۲۰).

(Fexofenadine) را به جای ترفنادین توصیه کرده است که همان محاسن ترفنادین را بدون عوارض مسمومیت قلبی آن دارا است و در حال حاضر نیز در دسترس بیماران قواردارد(۴). اگر چه ثابت شده است که هم کتوکونازول و هم اریترومایسین موجب افزایش مقادیر سرمی لوراتادین می‌گردند، لیکن این افزایش تاکنون به مسمومیت قلبی - عروقی منجر نشده است(۵). سایمتیدین نیز موجب مهار سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450 می‌گردد ولی آنتی هیستامین‌های مسدود کننده گیرنده H₂ نظیر رانی تیدین هرگز سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450 را مهار نمی‌کنند.

قرص‌های ضد بارداری خوراکی

قرص‌های ضد بارداری خوراکی در بعضی بیماران که اقلام مختلفی از آنتی بیوتیکهارا دریافت می‌کرده‌اند، قادر اثر بوده‌اند(۶،۹). گفته شده است که ریفامپی سین، پنی سیلینها، سولفونامیدها و تراسیکلین همگی سبب اختلال در تأثیر این قرص‌ها می‌گردند. نخستین گزارش‌ها مربوط به بیماران مسلول تحت درمان با ریفامپین می‌باشد. ریفامپین به عنوان یک القاگر آنزیمی قدرتمند در تأثیر داروهای ضد بارداری خوراکی ایجاد اختلال می‌کند(۱۰،۱۱). با این حال این مکانیسم را نمی‌توان در مورد سایر آنتی بیوتیکهای تعمیم داد. پیشنهاد شده است که آنتی بیوتیکها در جذب مجدد قرص‌های استروئیدی از طریق چرخه روده‌ای - کبدی ایجاد اختلال می‌کنند. مقادیر استروژن ادراری یا پلاسمایی در زنان تحت درمان با آمپی سیلین یا نتو مایسین کاهش یافته است(۱۲،۱۳). به طور مشابه، از هر پنج زن درمان شده با تراسیکلین یا آمپی سیلین، سه نفر از آنها چهار کاهش مقادیر ادراری اتینیل استرادیول همراه با افزایش توان در ترشح مدفعی استروژن بوده‌اند(۱۴).

با این حال بسیاری از مطالعات به عمل آمده نتوانسته‌اند عدم کارایی داروهای ضد بارداری خوراکی را در بیماران تحت درمان با آنتی بیوتیک‌ها ثابت نمایند(۱۵).

بعضی مؤلفین پیشنهاد کرده‌اند که احتمال عدم کارایی (تأثیر) داروهای ضد بارداری خوراکی با مقدار استروژن کم نسبت به داروهای با مقدار استروژن زیاد، بیشتر است. لیکن در مطالعه Szoka و Edgren میزان عدم کارایی در قرص‌های با

آتش اسیدها و نیز با آهن موجود در مواد غذایی (و یا ترکیبات مکمل غذایی) پیوند می شوندو تشکیل کمپلکسی رامی دهنده که قابل جذب نیست (۲۴). آمپی سیلین و آموکسی سیلین شایع ترین علل واکنش دارویی در ایالات متحده هستند (۲۵).

اریترومایسین

اختلالات دارویی نسبت داده شده به اریترومایسین ناشی از اثر مهاری این آتشی بیوتیک بر آنزیم های کبدی است. غیر فعال شدن آنزیم های سیتوکروم P-450 توسط اریترومایسین منجر به افزایش سطوح سرمی تئوفیلین، وارفارین، دیگوکسین، آستمیزول و بنزو دیازپین ها می گردد (۲۶). اثر اریترومایسین در افزایش مقادیر سرمی سیکلوسپورین بعداً مورد بحث قرار خواهد گرفت.

تداخل دارویی اریترومایسین با ترقنادین بیشترین توجه را به خود جلب کرده است. به نظر می رسد سایر آتشی بیوتیکهای ماکرولیدی بسیار کمتر از اریترومایسین ایجاد تداخلات دارویی می کنند (۲۶).

کلاریترومایسین Clarithromycin به اندازه اریترومایسین ایجاد کمپلکس با آنزیم های سیتوکروم P-4503A4 نمی نماید و آریترومایسین Azithromycin نیز به هیچ وجه موجب مهار آنزیم های سیتوکروم P-4503A4 نمی گردد. بنابر این تجویز دو داروی نامبرده در بیماران مصرف کننده هر گونه دارویی که توسط سیستم آنزیمهای سیتوکرم P-4503A4 متابولیزه می گردد، اولویت دارد. همچنین اریترومایسین می تواند مقادیر دیگوکسین را تا مرز سمی بودن افزایش دهد. مکانیسم این تداخل دارویی ناشناخته است (۲۷).

آلوبورینول

در صورت تجویز آمپی سیلین به بیمارانی که به خاطر افزایش اسید اوریک خون آلوبورینول مصرف می نمایند، میزان بروز بشورات جلدی تا ۲۲/۴٪ افزایش می یابد (۲۸). آلوبورینول آنزیم گرانشین اکسیداز را که برای متابولیزه شدن آزاتیوپرین لازم است، مهار می کند. تجویز تقام این دارو می تواند منجر به مسمومیت و سرکوب شدید مغز استخوان شده و متنه به مرگ گردد (۲۹).

تداخل اپی نفرین موجود در محلول های تزریقی لیدوکائین با پروپرانولول

یکی از تداخلات قابل توجه دیگر که از نظر متخصصین پوست حائز اهمیت است، تداخل مابین آگونیست غیر انتخابی گیرنده بتا (پروپرانولول) و اپی نفرین می باشد. اپی نفرین گیرنده های آلفا و بتا را تحریک می کند. تحریک گیرنده های آلفا سبب انقباض عروقی و تحریک گیرنده های بتا موجب اتساع عروقی می گردد. تجویز تقام دو داروی پروپرانولول و اپی نفرین می تواند به فشار خون و خیم ناشی از تحریک لجام گسیخته آلفا آدرتریک در حضور انسداد گیرنده های بتا ۲ منجر گردد. Foster و Aston فشار خونهایی در حدود ۲۶۰/۱۵۰ میلی متر جیوه را در هشتادو پنج بیمار دریافت کننده پروپرانولول که در آنها اقدام به بیحسی موضعی توسط محلول لیدوکائین و اپی نفرین شده بود گزارش کردند (۲۱).

اما در اکثر این موارد مقدار اپی نفرین تزریق شده بسیار بیش از مقادیری بوده است که به طور معمول در جراحیهای پوست به کار می رود. کمترین مقدار گزارش شده ۸ میلی لیتر از محلول لیدوکائین نیم درصد همراه با اپی نفرین ۱/۲۰۰،۰۰۰ بوده است. مقادیر اپی نفرین که معمولاً برای جراحیهای پوست مورد استفاده قرار می گیرند خطر زیادی را برای بیماران تحت درمان با پروپرانولول ایجاد نمی کند (۲۲).

PH دستگاه گوارش

تغییرات اسیدیته (PH) نیز می تواند موجب تغییر درزیست فراهمی (bioavailability) داروها گردد. ضد فارج های گروه آزول (کتوکونازول و ایتراکونازول) برای جذب شدن از دستگاه گوارش نیاز به محیط اسیدی دارند. لذا جذب آنها در صورت مصرف همزمان آتشی اسید یا مسدود کننده های گیرنده H₂ کاهش می یابد. در واقع جذب این داروها حتی در صورت مصرف همزمان با غذا نیز می تواند تقلیل یابد. البته جذب فلوکونازول توسط آتشی اسیدهایا موارد غذایی مختلف نمی گردد (۲۳). آتشی اسیدها و مسدود کننده های H₂ جذب تراسیکلین ها را نیز مختل می کنند.

آتشی بیوتیک ها

تراسیکلین ها با کلسیم، منیزیم و الومینیوم موجود در

آمی تریپ تیلین

است . متوترکسات آنژیم دی هیدروفولات ردو کتاز انسانی را مهار می کند . اثر آنچی بیوتیک متوپریم تاحدی بر اساس مهار دی هیدروفولات ردوکتاز باکتریایی قرار دارد ولی این دارو اثر مهاری بر آنژیم انسانی نیز دارد . مصرف همزمان هر دو دارو می تواند منجر به سرکوب شدید مغز استخوان شود حتی اگر میزان مصرفی متوترکسات بسیار پائین (حتی تا حد ۷/۵ میلی گرم در هفته) باشد (۳۴، ۳۵).

ترکیب درمانی متوترکسات و ریتوئیدهای خوراکی در درمان پسوریازیس مورد تائید کلیه همکاران نیست . مسئله مهمی که بیماران مبتلا به نوع بسیار خیم و کشنده پسوریازیس پستولار و یا پسوریازیس اریترودرمیک با آن مواجه هستند ، تغییر درمان از دارویی به داروی دیگر بدون تجویز توان آن است . نظریهای وجود دارد مبتنی بر اینکه تجویز همزمان این دارو می تواند همان اندازه منجر به افزایش آسیب کبدی شود که در مصرف هر دارویه تنها ی دیده می شود . در واقع مقادیر سرمه متوترکسات در بیماران پسوریازیسی که به طور همزمان تحت درمان با اترینات خوراکی قرار گرفته اند ، به حداکثر افزایش یافته است (۲۰) . با این حال دفع کلیوی متوترکسات به طور مشهود تغییر یافته و در حقیقت تغییر ناچیزی در جذب و دفع اترینات به چشم می خورد . بنابراین عده ای معتقدند که این دو دارو را می توان بدون هیچ ترسی از سمیت کبدی به صورت توان تجویز کرد (۳۶) .

اختلاف عقیده بیشتری در مورد تجویز همزمان متوترکسات و سیکلوسپورین وجود دارد که مورد بحث و بررسی قرار خواهد گرفت .

سیکلوسپورین

فهرست داروهایی که سیکلوسپورین با آنها تداخل می نماید طولانی است و اثرات بالینی این تداخل هانیز می تواند بسیار قابل توجه باشد . باید توجه داشت که حتی اندکی افزایش در سطح خونی سیکلوسپورین می تواند منجر به مسمومیت کلیوی گردد و کاهش در سطح سیکلوسپورین نیز تاثیر آن را بسیار کاهش می دهد .

معمولًا سیکلوسپورین را همراه با یک حامل روغنی میل می کنند که باید در لوله گوارش توسط صفراء مولسفیه شده سپس جذب گردد . آنژیم های میکروزومال کبدی که سیکلوسپورین را

آمی تریپ تیلین سبب بروز پیگمانتابسیون های غیرطبیعی بخصوص در تواحی در معرض نور آفتاب می گردد . مینوسیکلین نیز همراه با پیگمانتابسیون آبی بوده و در صورت تجویز همزمان این دو دارو پیگمانتابسیون پوستی افزایش می یابد (۳۰) .

متوترکسات

دفع متوترکسات از بدن مستلزم کار هر دو ارگان کبد و کلیه می باشد . ۳۵٪ از متوترکسات خورده شده در حوضچه های روده ای - کبدی جذب شده و مابقی آن توسط ادرار دفع می گردد . داروهایی که باعث اختلال دردفع ادراری متوترکسات می شوند منجر به افزایش سطح خونی متوترکسات همراه با تاثیر بیشتر و مسمومیت آن می گردند .

به دلیل بروز همزمان پسوریازیس و آرتروپاتی پسوریازیس بهتر است که به بیماران مبتلا به پسوریازیس متوترکسات نیز تجویز شود . از آنجایی که داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی سبب کاهش خونرسانی به کلیه و کاهش دفع کلیوی متوترکسات می گردد ، مصرف همزمان آنها می تواند منجر به سرکوب حاد مغز استخوان و پان سیستوپنی و در نهایت مرگ گردد (۳۱) .

سه نوع داروی ضد التهاب غیر استروئیدی کتپیروفن ، پیروکسیکام و فلوبن باعث افزایش میزان متوترکسات در خون و سمیت آن نشده و می توان آنها را با متوترکسات تجویز کرد (۳۲) . همچنین گزارشاتی مبنی بر افزایش میزان متوترکسات در صورت مصرف همراه پنی سیلین وجود دارد . (۳۳)

شاید بتوان خطرناک ترین نوع تداخل دارویی در درماتولوژی را به مصرف همزمان متوترکسات و تریمتوپریم - سولفامتوکسازول نسبت داد . سه مکانیسم را برای این تداخل شرح داده اند (۳۴) :

بخشی از متوترکسات به آلبومین سرم پیوند می شود و سولفانامیدها می توانند جایگزین متوترکسات در کمپلکس متوترکسات - آلبومین شده ، موجب افزایش مقادیر سرمی دارو به صورت آزاد (غیر پیوندی) و نیز افزایش میزان سمیت آن شوند . همچنین داروهای گروه سولفانامیدها می توانند منجر به کاهش دفع کلیوی متوترکسات گردد . مکانیسمی که بین از همه در این تداخل نقش دارد ، خاصیت آنتی فولات هر دو دارو

در مقابل داروهایی که سبب افزایش ظرفیت کبدی و آنزیم های P-4503A4 می شوند می توانند باعث کاهش میزان سیکلوسپورین خون بشوند. یکی از قوی ترین القاکننده های آنزیم سیتوکروم P-4503A4 ریفامپین است. تجویز توان این دارو با سیکلوسپورین منجر به کاهش قابل توجه مقادیر خونی سیکلوسپورین می گردد. سایر القاکننده های P-4503A4 در جدول شماره ۳ طبقه بندی شده‌اند که مهمترین آنها داروهای ضد تشنج می باشند(۴۰).

باید به خاطر داشت که داروهای طبقه بندی شده در جداول ۳ و ۲ به هیچ وجه کنترالدیکاسیون مطلق تجویز سیکلوسپورین نمی باشد. حتی بعضی از مولفین تجویز توان سیکلوسپورین و کتونازول را به منظور کاهش دوز و ارزش درمانی سیکلوسپورین توصیه کرده‌اند(۴۱).

از طرفی یک‌گر باید به این نکته توجه داشت که سیکلوسپورین به گونه‌ای رقبتی موجب مهار متابولیسم سایر سوبستراهای P-4503A4 نظیر داروهای مسدودکننده کانال کلسمیم می گردد که تشریح کننده تأثیر یکسان این داروها در درمان فشار خون ناشی از سیکلوسپورین می باشد.

گروهی از محققین پیشنهاد کرده اند که متوترکسات را نماید با سیکلوسپورین تجویز کرد زیرا هرکدام ممکن است باعث افزایش سمیت دیگری شوند(۴۲). بنابراین پیشنهاد این گروه از محققین از آنجایی که متوترکسات باعث آسیب کبد می شود، ممکن است باعث مهار سوخت و ساز سیکلوسپورین گردد. از طرف دیگر می دانیم که متوترکسات از طریق ادرار دفع می گردد. از آنجایی که سیکلوسپورین می تواند آسیب کلیوی ایجاد نماید، میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) کاهش یافته و ترشح کلیوی متوترکسات نیز کمتر از حد طبیعی می گردد. علیرغم همه این نکات تجویز توان سیکلوسپورین و متوترکسات برای درمان آرتربیت روماتوئید منجر به افزایش قابلیت و کارایی داروها همراه با تقلیل مقدار مصرفی هر دو دارو شده است(۴۳).

به هنگام تجویز سیکلوسپورین به همراه داروهایی که می توانند سمیت کلیوی داشته باشند (مانند آنتی‌بیوتیکهای آمینوگلیکوزیدی) باید توجه بیشتری نشان داد. همچنین داروهایی که موجب کاهش GFR می گردد (نظیر ضدالتهابی غیر استروئیدی) نباید همزمان مورد استفاده قرار

P-4503A4 شناخته می شوند(۳۷). آنزیم های P-450 دیگری هم وجود دارند ولی داروهای خاص دیگری را به غیر از سیکلوسپورین متابولیزه می نمایند. آنزیم های P-4503A4 به تنها یکی مسئول متابولیسم کبدی بسیاری از داروهای از جمله سیکلوسپورین هستند. متابولیت های سیکلوسپورین به مراتب راحت تر از خود دارو دفع می گردند. این متابولیت ها در ابتدا در داخل صakra تخلیه شده و سپس به مقدار ناجیز توسط دستگاه گوارش جذب می گردند و در نهایت از طریق مدفع دفع می شوند. در بررسیهای انجام شده بروی سیکلوسپورین نشان دار، فقط ۷/۶٪ از آن در ادرار ترشح می گردد(۳۸).

اکثر تداخلات دارویی سیکلوسپورین ناشی از مهار رقبتی سیستم آنزیمی سیتوکروم P-450 و یا القای این آنزیم است. داروهایی که به عنوان سوبستراهای سیستم آنزیمی P-4503A4 عمل می کنند می توانند با سیکلوسپورین برای رسیدن به این آنزیم ها رقابت کرده و بدین ترتیب سبب افزایش مقادیر خونی سیکلوسپورین گردد. فهرستی از این دارو هادر جدول شماره ۲ ذکر شده‌اند.

تجویز همزمان اریترومایسین و سیکلوسپورین منجر به افزایش سطح خونی سیکلوسپورین می گردد (۳۹). سایر داروهای مهارکننده شامل داروهای ضد قارچ آزول، کورتیکوستروئید ها، مسدودکننده های کانال کلسمیم و سایمتیدین می باشند. از داروهای فوق الذکر کتونازول بیشترین تمایل را نسبت به آنزیم های P-4503A4 داشته و تجویز توان آن با سیکلوسپورین می تواند باعث افزایش شدید سطح خونی سیکلوسپورین گردد.

بعضی از داروهای نامبرده در جدول ۲ به عنوان مهارکننده های P-4503A4 دارای میل ترکیبی ضعیفی نسبت به آنزیم بوده و در صورت تجویز همزمان با سیکلوسپورین منجر به تداخلات بالینی قابل توجهی از نظر بالینی نمی گردد. مثال بارز آن مسدودکننده های کانال کلسمیم (مانند نیفتیدپین) می باشد. میزان تمایل این دارو برای آنزیم های P-4503A4 تقریباً معادل یک دهم تمایل کتونازول نسبت به همان آنزیم است. نیفتیدپین به طور روزانه برای کنترل فشار خون بیمارانی که سیکلوسپورین دریافت می کنند تجویز می گردد و در موارد بسیار نادر تداخلات دارویی ناخواهای دیده شده است.

منظور پائین آوردن چربی خون را مصرف می کنند، به دلیل احتمال پیدایش رابدومیولیز باید تحت نظر باشند. در ضمن باید در نظر داشت که واکسیناسیون بیمارانی که سیکلوپسپورین مصرف می کنند به دلیل خواص ایمنی و سرکوب کننده ایمنی این دارو احتمالاً بی اثر خواهد بود.

گیرند زیرا خطر هیپرکالمی را افزایش می دهند. مصرف داروهای مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنتیوتانسین، داروهای مدر حفظ کننده پتاسیم و مکمل های دارویی محتوی A پتاسیم نیز می تواند منجر به هیپرکالمی شود. بیمارانی که به مهارکننده های ۳-هیدروکسی ۳-متیل گلوتریل کوآنزیم A به

منابع

- 1- Pohjola-Sintonens S, Viitasalo M, Toivonen L, et al. Torsades de pointes after terfenadine - itraconazole interaction . BMJ 1993; 306:186-190.
- 2- Honig PK, Wortham DC, Zamani K, et al. Terfenadine - ketoconazole interaction. JAMA 1993; 396:1513-1518 .
- 3- FDA Med Bull. 1993;23:2-3.
- 4- Physician's Desk Reference. New Jersey: Medical Economics Company, 1998:315,1189.
- 5- Andersen WK, Feingold DS. Adverse drug interaction clinically important for the dermatologist. Arch Dermatol 1995; 131:468-473.
- 6- Bacon JF, Shenfield GM . Pregnancy attribute to interaction between tetracycline and oral contraceptives. BMJ 1975; 4:467-468 .
- 7- Sparrow MJ. Pill method failure . N Z Med J 1987; 100 : 102-105 .
- 8- DeSano EA, Hurley SG. Possible interactions of antihistamines and antibiotics with oral contraceptive effectiveness . Fertil Steril 1982;37: 853-854.
- 9- Hughes BR, Cunliffe WJ. Interactions between the oral contraceptive pill and antibiotics (letter). Br J Dermatol 1990;122: 717-718.
- 10- Reimers D, Jezek A . Simultaneous use of rifampicin and other antituberculous agents with oral contraceptives . Prax Klin Pneumol 1971;25:255-262 .
- 11- Nocke- Finck L , Breuer H , Reimers D. Effects of rifampicin on menstrual cycle and on estrogen excretion in patients taking oral contraceptives. JAMA 1973;98:1521A-1523A.
- 12- William K, Pulkkinen MO . Reduced maternal plasma and urinary estriol during ampicillin treatment. Am J Obstet Gynecol 1971;109:893-896.
- 13- Pulkkinen MO, William K. Reduction of maternal estrogen excretion by neomycin. Am J Obstet Gynecol 1971;115:1153-55.
- 14- Swenson L, Goldin B , Gorbach SL. Effect of antibiotics on fecal/urinary excretion of ethinyl estradiol, an oral contraceptive. Gastroenterology 1980; 78:1332A.
- 15- Helmes SE, Bredle DL, Zajic J , et al. Oral contraceptive failure rates and antibiotics . J Am Acad Dermatol 1997;36:705-710.
- 16- Szoka PR, Edgren RA. Drug interactions with experience report database . Fertil Steril

- 1988; 49:S31-38 .
- 17- LaCasa C. California court denies wrongful birth claim. *J Law Med Ethics* 1996; 24:273-274.
- 18- Larsen FG, Jakobsen P, Kundsen J , et al . Conversion of acitretin to etretinate in psoriatic patients is influenced by ethanol . *J Invest Dermatol* 1993; 100:623-627 .
- 19- Physicians' Desk Reference. New Jersey: Medical Economics Company, 1998: 333, 2497.
- 20- Rollman O , Vahiquist A .Interactions of retinoids with other systemically administered drugs.*Dermatol Today Tommorrow* 1992;28:4-7.
- 21- Foster CA , Astone SJ. Propranolol - epinephrine interaction: A potential disaster. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:74-78.
- 22- Dzubow LM. The interaction between propranolol and epinephrine as observed in patients undergoing Mohs' surgery. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:71-75.
- 23- Thorpe JE, Baker N , Bromet - Petit M. Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of oral fluconazol . *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2032-2033.
- 24- Blint AJ, Burtt I . Adverse antibiotic interactions. *Drugs* 1980; 20 :57-68 .
- 25- Stern RS, Steinberg LA. Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. *Dermatol Clin* 1995;13: 681-688 .
- 26- Periti P, Mazzei T , Mini E , et al. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides . *Clin Pharmacokinet* 1992; 23:106-131.
- 27- Maxwell DL, Glimour - White SK, Hall MR .Digoxine toxicity due to interaction of digoxin with erythromycin . *BMJ* 1989; 298:572-76.
- 28- Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricemia . Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center . *N Engl J Med* 1972;286: 505-507.
- 29- Kennedy DT, Hayney MS , Lake KD. Azathioprine and allopurinol : The price of an avoidable drug interaction . *Ann Pharmacother* 1985; 30:951-957.
- 30- Basler RSW, Geotz CS. Synergy of minocycline and amitriptyline in cutaneous hyperpigmentation. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:577.
- 31- Stewart CF, Fleming RA, German BF, et al. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1514-1520 .
- 32- Tracy TS , Worster T, Bradley JD, et al. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen , piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:453-456.
- 33- Stockley IH. Drug interactions. London : Blackwell Scientific ,1991:363-364.
- 34-Thomas MH, Guterman LA. Methotrexate toxicity in a patient receiving trimethoprim - sulfamethoxazole . *J Rheumatol* 1986; 13:440-441.
- 35- Govert JA, Patton S, Fine RL. Pancytopenia from using trimethoprim and Methotrexate. *Ann Intern Med* 1992; 117:877-878.

- 36- Tuyp E , Mackie R . Combination therapy for psoriasis with Methotrexate and etretinate . J Am Acad Dermol 1986;14:70-73.
- 37- Watkins PB. The role of cytochromes P-450 in cyclosporine metabolism. J Am Acad Dermatol 1990;23:1301-1311.
- 38- Lemaire M , Maurer G , Wood AJ. Cyclosporin: Pharmacokinetics and metabolism . Prog Allergy 1986;38:93-107.
- 39- Wadhwa NK, Schroeder TJ, Pesce AJ, et al. Cyclosporine drug interactions : A review .Ther Drug Monit 1987;9:399-406.
- 40-Katz HI. Dermatologists guide to adverse therapeutic interactions . Philadelphia: Lippincott Raven ,1997:50 - 55.
- 41- Butman SM, Wild JC, Nolan PE, et al . Prospective study of the safety and financial benefit of ketoconazole as adjunctive therapy to cyclosporine after heart transplantation. J Heart Lung Transplant 1991;10:351-358.
- 42- Korstanje MH ,van Breda Vriesman CJ, can de Staak WJ. Cyclosporine and methotrexate: A dangerous combination . J Am Acad Dermatol 1990;23:320-321.
- 43- Stein CM, Picus T, Yocum D, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty eight weeks : an open label extension study. The Methotrexate Cyclosporine Study Group. Arthritis Rheum 1997;40:1843-1851.

جدول شماره ۱ - شایع ترین تداخلات دارویی در درمان بیماریهای پوستی

آلوبورینول + آمپی سیلین
آستمیزول + ضد قارچ های آزوی
آسیترتین + اتانول
سیکلوسپورین *
اریترومایسین + تئو فیلین
ایپی نفرین + بتا بلوکرها
ایتراکونازول + بلوکر های H2 / آنتی اسیدها
کتراسپیوهای خوارکی + آنتی بیوتیک ها
متوترکسات + تری متیوریم - سولفا متوكسازول

* به جداول شماره ۲ و ۳ مراجعه کنید

جدول شماره ۲ - داروهایی که می توانند موجب افزایش سطح سرمی سیکلوسپورین شوند.

آلوبورینول
اتینل استرادیول
ارگوتامین
اریترومایسین
ایتراکونازول
ایستر فرون - گاما
بروموکریپتین
پردنیزون
پردنیزولون
پروژسترون
پروپوکسیفن
دیکلوفناک
دیلتیازم
دی هیدروارگوتامین
ریتوناویر
سایمیدین
سرتالین
فلوکونازول
کینیدین
کورتیزول
کلاریترومایسین
کتوکونازول
لواستاتین
متیل پردنیزولون
متولپرامید
میکونازول
میدازولام
نیکاردیپین
نیفذیپین
وراپامیل

جدول شماره ۳ - داروهایی که می توانند سبب کاهش سطح سرمی سیکلوسپورین شوند.

اوکتوثوتید
پردنیزون
تیکلوبیدین
دگزامتازون
ریقامپیسین
سولفین پیرازون
فتوباریتال
فتیل بوتازون
فنتی توئین
کاربامازپین
کورتیزول
گریزئو فولوین
نسلیلین