DOI: 10.4274/mjima.2016.11

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2016;5:11

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2016.11>

Keyif Verici Maddeler ve Antiretroviraller: Keyfi Dünyaya mı Bedel Yoksa Keyfe mi Keder?

Recreational Drugs and Antiretrovirals: Is It Worth the World or Trivial?

Emre KARA¹, Ahmet Çağkan İNKAYA², Kutay DEMİRKAN¹, Serhat ÜNAL²¹Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

İnsan immün yetmezlik virüsü ["Human immunodeficiency virus" (HIV)]/Edinsel immün yetmezlik sendromu ["Acquired immune deficiency syndrome" (AIDS)] ile yaşayan insan sayısı, 2015 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünya üzerinde yaşayan tüm insanların yaklaşık 1/200'ini oluşturmaktadır ve her dakika yaklaşık dört kişi HIV ile enfekte olmaktadır. İnsan immün yetmezlik virüsü/Edinsel immün yetmezlik sendromu salgını ilk ortaya çıktığı zamandan itibaren keyif verici madde kullanıcıları ile salgın arasında bir ilişki olduğu fark edilmiştir. Keyif verici maddelerin kullanımı HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde genel nüfusa oranla daha fazla görülmektedir. Bu ilişkide enjektörlerin paylaşılması, kullanılan maddelerin neden olduğu psikolojik ve bilişsel durumun etkisi gibi faktörler rol oynamakta ve bulaşı kolaylaştırmaktadır. Tahminlere göre 2013 yılında 158 ülkede 12 milyon 190 bin damar içi madde kullanıcısı bulunmaktadır ve bu kişilerin yaklaşık 1.650.000'i HIV ile enfektidir. Sitokrom izoenzimleri (örneğin; CYP3A4, CYP2D6) antiretroviral tedavide (ART) kullanılan ilaçlardan non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, integras inhibitörleri ve kemokin reseptör tip 5 inhibitörlerinin ve aynı zamanda keyif verici maddelerin metabolizasyonundan sorumlu enzimlerdir. Keyif verici maddeler ve antiretroviral ilaçlar (ARV) benzer metabolik yollarla metabolize oldukları için pek çok ilaç etkileşimi gözlenebilmektedir. İlaç etkileşimleri farmakokinetik ve/veya farmakodinamik olarak ortaya çıkabilmektedir. CYP3A4 indüksiyonu (örneğin; kokain, tütün, kronik alkol kullanımı) ile ARV etkinliğinde azalma ve metabolitlere bağlı toksisite gözlenebilirken; inhibisyon (örneğin; esrar, akut alkol kullanımı) yoluyla ise yan etkilerde artış ve toksisite görülebilmektedir. Keyif verici maddeler kullanan için gerçeklikten uzaklaşmak ve toplumsal baskıyı azaltmak anlamına geldiğinde, keyfi dünyaya bedeldir. Öte yandan, iş hekim tarafından ART tercihi geldiğinde neden olabileceği ilaç etkileşimleriyle zorluklar çıkarmaktadır. Pek çok ilaç etkileşim riski taşıyan bu ajanlar hakkında klinisyenin farkındalığının artırılması gereklidir. Antiretroviral tedavi seçimi yapılırken kullanılan madde ile etkileşime girmeyecek ilaçlar tercih edilmelidir. İntegraz inhibitörleri ve nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri öncelikle tercih edilebilecek ilaç gruplarını oluşturmaktadırlar. Bu yazıda alkol, benzodiazepinler, opiatlar, kokain, metamfetamin, ekstazi, lizanjik asit dietilamid, ketamin, gama-hidroksibutirat, esrar ve fensiklidin kullanımında ortaya çıkabilecek ARV etkileşimleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Keyif verici maddeler, antiretroviral ilaçlar, ilaç etkileşimleri, İnsan immün yetmezlik virüsü, ilaç metabolizması

Abstract

According to the World Health Organization, 1 out of 200 people in the world was living with Human immunodeficiency virus (HIV)/Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 2015 and four new HIV infections occurred each minute. A relationship between HIV infection and recreational drug use was evident from the very beginning of the HIV epidemic. Recreational drug use is more common in patients living with HIV/AIDS compared to others. Needle-sharing activities, psychological and cognitive consequences of the abused substances facilitate new infections. It is assumed that 1.650.000 individuals were infected with HIV out of 12.190.000 intravenous drug users in 158 countries in 2013. Cytochrome isoenzymes (i.e. CYP3A4, CYP2D6) are responsible from metabolism of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, integrase inhibitors and chemokine receptor 5 inhibitors as well as recreational drugs. Recreational and antiretroviral drugs (ARV) may share the same metabolic pathways resulting in drug interactions. Drug interactions may occur because of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the drugs. Induction of CYP3A4 (due to cocaine, tobacco, chronic alcohol use, etc.) may lead to decreased antiretroviral treatment (ART) effectiveness and increased risk of metabolites-related toxicity, however, inhibition of CYP3A4 (due to marijuana, acute alcohol use, etc.) may lead to increased side effects and drug toxicity. The feeling of moving away from reality and reduction of social pressure associated with recreational drugs mean all the world to the user. However, drug interaction risk makes it challenging for the physicians, when it is time for the selection of ARV. Therefore, physicians' awareness on

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emre Kara,

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: eczemrekar@outlook.com

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 01.12.2016

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Published: 02 December 2016

the interaction of these drugs is very important. Interactions with recreational drugs should be considered when prescribing ART for these patients. Integrase inhibitors and nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors are safe to use in these circumstances. In this paper, drug interactions between ARV and alcohol, benzodiazepines, opiates, cocaine, methamphetamine, ecstasy, lysergic acid diethylamide, ketamine, gamma hydroxyl-butyrat, marihuana, and phencyclidine are reviewed.

Keywords: Recreational drugs, antiretroviral drugs, drug interactions, Human immunodeficiency virus, drug metabolism

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre İnsan immün yetmezlik virüsü ["*Human immunodeficiency virus*" (HIV)]/Edinsel immün yetmezlik sendromu ["*Acquired immune deficiency syndrome*" (AIDS)] ile yaşayan insan sayısı (2015 yılında eklenen 2.1 milyon kişi ile birlikte) 36.7 milyon kişiye ulaşmıştır^[1]. Dünya genelinde yeni hasta sayısı yıllara göre azalan bir eğilim göstermesine rağmen; Türkiye'nin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa ve Orta Asya bölgesinde yeni hasta sayısı logaritmik olarak artmaya devam etmektedir^[2].

Edinsel immün yetmezlik virüsü/Edinsel immün yetmezlik sendromu salgınının ortaya çıktığı 1981 yılından itibaren keyif verici madde kullanımı ile salgın arasında bir ilişki olduğu görülmektedir^[3,4]. Bu ilişkide enjektörlerin paylaşılması, kullanılan maddelerin neden olduğu psikolojik ve bilişsel durumun etkisi gibi unsurlar rol oynamakta ve bulaşı kolaylaştırmaktadır^[4]. Ülkelerin çoğunda HIV ile enfekte popülasyon, toplam nüfusun %1'inden azını oluştururken, Doğu Avrupa, Asya ve Afrika ülkelerinde damar içi madde kullanan kişilerde enfeksiyon prevalansı %20'nin üzerine çıkabilmektedir^[5]. Alkol, tütün, kokain ve metamfetamin kullanımı HIV ile enfekte hastalarda HIV ile enfekte olmayan kişilere göre üç kat fazladır^[4]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılında yayınlanan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi raporunda belirtildiği üzere; test edilen damar içi madde kullanıcılarının %9'u HIV pozitif ve bunların %45'i test öncesinde enfekte olduklarından habersizdir. Bu durum, madde kullanıcılarının HIV enfeksiyonu için riskli ve öncelikle ulaşılması gereken gruplardan olduğunu telkin etmektedir^[6].

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi, DSÖ, Birleşmiş Milletler Ortak Programları (HIV/AIDS) ve Dünya Bankası'nın ortak verilerine göre 2013 yılında 158 ülkede 12.190.000 damar içi madde kullanıcısı bulunmaktadır ve bu kişilerin 1.650.000'ini HIV ile enfekte kişiler oluşturmaktadır^[7].

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi 2014 yılı verilerine göre Türkiye'de yaşam boyu madde kullanımı insidansı %2,7 olarak bulunmuştur. Madde kullanımına eğilim oluşturan durumlar arasında, 15 ile 24 yaş arasında olmak, erkek cinsiyet, bekar olmak, gelir düzeyinin 500 TL ve altında olması, tütün ve alkol kullanımı ve hekim önerisi dışında ilaç kullanmak bulunmaktadır^[8]. Aynı verilerin değerlendirildiği Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi raporunda ise en sık kullanılan maddeler esrar (yaklaşık %25), amfetamin ve

ekstazi olarak belirtilmiştir^[9].

Türkiye'de HIV ile yaşayan hastalardaki damar içi madde kullanımının %0-5 arasında değiştiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir^[10,12]. Avrupa'da ise bu oran ülkelere göre %5,4 ile %37,6 arasındadır^[13].

Keyif verici maddelerin kullanımı enfeksiyonun kazanılması, AIDS ve HIV'in santral sinir sistemi etkilerinin gelişmesi açısından risk faktörüdür^[13,14]. HIV enfeksiyonu tedavisinde sağlanan başarı sayesinde enfekte bireylerin daha uzun süre yaşaması mümkün olmuştur. Öte yandan, yaşam süresindeki artış, HIV'in santral sinir sistemindeki etkilerinin (nöro-AIDS) belirgin hale gelmesine de yol açmaktadır^[15,16]. Nöro-AIDS gelişimi, enfekte kişilerde madde kullanımını daha da artırabilmektedir.

Bu makalede alkol, benzodiazepinler, opiatlar, kokain, metamfetamin, ekstazi, lizerjik asit dietilamid (LSD), ketamin, gama-hidroksibutirat, esrar ve fensiklidin (PCP) kullanımında ortaya çıkabilecek antiretroviral ilaç (ARV) etkileşimlerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

İlaç Metabolizasyonu

İlaçlar oksidasyon, redüksiyon, hidroliz gibi süreçler ile metabolize olurlar. Karaciğer ilaç metabolizasyonu için temel organdır. Metabolizasyonun amacı ilacın vücuttan atılmasını kolaylaştırmaktır; metabolizasyon sonucu çoğunlukla inaktif metabolitler oluşurken, bazı durumlarda metabolit ilacın aktif formu olabilmektedir. İlaç metabolizasyonunda en önemli enzim sistemi sitokrom P450 (CYP450) enzimleridir^[17]. Sitokrom P450 enzim sistemi 50'den fazla enzimden oluşmaktadır; bunlardan CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ve CYP3A5 ilaç metabolizasyonunun %50'sinden sorumludur^[18-20]. İnhibe edici ajanlar CYP enzimlerinin aktivitesini azaltırlarken, indükleyiciler ise enzimlerin aktivitesini artırırlar^[19]. CYP enzimleri ile etkileşimler reversible, irreversible ve yarı irreversible olarak üç farklı düzeyde görülebilmektedir^[21].

İlaç-İlaç Etkileşimi

İlaç-ilaç etkileşimi bir ilacın etkilerinin ve/veya yan etkilerinin başka ilaç tarafından değiştirilmesidir. İlaç etkileşimleri farmakokinetik (aynı metabolik enzimin substratı olan veya enzimi etkileyen maddeler arasında) ve/veya farmakodinamik (vücutta benzer etkilere neden olabilen maddeler arasında) olarak

ortaya çıkabilir. Farmakokinetik etkileşimlerin çoğu bir ilacın diğer bir ilacın karaciğerdeki metabolizasyonu (CYP450 enzimleri ve glukuronidasyon) etkilemesi ile gelişir; p-glikoprotein bağımlı ilaç taşınmasının ve ilaç emiliminin etkilenmesi sonucunda da farmakokinetik etkileşim gelişebilir^[22].

Sitokrom izoenzimleri antiretroviral tedavide (ART) kullanılan ilaçlardan non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ), proteaz inhibitörleri (PI), integras inhibitörleri ve kemokin reseptör tip 5 inhibitörlerinin metabolizasyonu ve aynı zamanda keyif verici maddelerin metabolizasyonundan sorumludur. Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) karaciğerde en çok bulunan CYP enzimidir. İlaç etkileşimlerden en çok; 3A4 izoenziminin, takiben 2C19 ve 2D6'nın ve nadiren de 1A2'nin sorumlu olduğu görülmektedir^[23].

Sitokrom P450 enzim sistemi ile ilaçlar üç farklı şekilde; inhibisyon yoluyla, indüksiyon yoluyla ve substrat olarak etkileşebilmektedir. Substratlar, CYP3A4'ü inhibe edici, indükleyici veya her iki yönde etki gösterebilmektedir^[16,23,24]. Keyif verici maddeler, metabolize oldukları enzimler ve bu enzimler üzerindeki inhibitör veya indükleyici etkileri göz önüne alındığında, ARV anlamlı düzeyde etkileşebilir; tedavi başarısızlığı veya toksisiteye neden olabilir^[25]. Sitokrom P450 3A4 indüksiyonu (örneğin; kokain, tütün, kronik alkol kullanımı) ile ARV etkinliğinde azalma ve metabolitlere bağlı toksisite, inhibisyon (örneğin; esrar, akut alkol kullanımı) yoluyla ise yan etkilerde artış ve toksisite gözlemlenebilir.

Tüm NNRTİ'ler CYP3A4'ün indükleyicisi veya inhibitörüdür: Nevirapin CYP3A4 indükleyicisi, delavirdin inhibitörü, efavirenz ise hem inhibitör hem de indükleyicisidir^[25]. Kobisistat öncelikle CYP3A4'ün inhibitörüdür^[26]. Maravirok, senikrivirok, elvitegravir, dolutegravir CYP3A4 ile metabolize olurlar^[27]. Proteaz inhibitörleri arasında CYP3A4 üzerine etkinliklerinin gücüne göre: ritonavir>indinavir>sakinavir şeklinde bir sıralama yapılabilir^[28]. Nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ), rilpivirin, raltegravir, dolutegravir ve maravirok etkileşim açısından düşük risk potansiyeline sahip olan ilaçlardır^[29].

Sitokrom P450 dışında "çoklu ilaç direnç proteini", "p-glikoprotein", "çoklu ilaç direnci ile ilişkili protein" ve "meme kanseri direnç proteini" gibi efluks proteinleri ilaç etkileşimlerinden sorumlu olabilecek proteinlerdir. Bu proteinlerin indüksiyonu terapötik aktivite kaybına neden olabilirken, inhibisyonu toksisiteye neden olabilir^[25]. Antiretroviral ilaçlar efluks taşıyıcıların sadece substratı değil aynı zamanda inhibitörü ve indükleyicisi olabilmektedirler. Efluks taşıyıcıların inhibe edilmesi; istenmeyen yan etkilere ve toksisiteye neden olabilir, indüksiyonu ise tedavi etkinliğinin azalmasına neden olabilir^[16].

Antiretroviral bileşikler enzimlerin ve taşıyıcı proteinlerin substratı olması açısından üç ana gruba ayrılabilir:

1. P-glikoprotein veya CYP3A4 substratı olmayanlar, örneğin; NRTİ,

2. CYP3A4 ile metabolize olanlar, örneğin; NNRTİ,

3. Hem efluks pompası hem de CYP3A4 substratı olanlar, örneğin; pji^[25].

İlaç etkileşimlerine sebep olmasının yanında, HIV ile enfekte kişilerde damardan uyuşturucu kullanımı ilaç uyumsuzluğuna neden olurken, virolojik baskılamada başarısızlığa ve hastalığın ilerlemesine de neden olabilir^[16].

Keyif Verici Maddeler

Alkol

Alkol kullanımı HIV ile enfekte bireyler arasında yaygın bir durumdur^[16]. Dünya Sağlık Örgütü 2014 yılı verilerine göre; ülkemizde kişi başı alkol tüketiminin iki litre saf alkol olduğu belirtilmektedir. Bu miktar diğer Avrupa ülkelerindeki ortalama tüketimin yaklaşık üçte biri kadardır ve tüm dünya ile benzer şekilde ülkemizde de alkol tüketimi erkeklerde kadınlardan daha fazladır^[30].

Kronik alkol kullanımı CYP2E1 ve CYP3A4'ü indüklerken, akut kullanım CYP2D6 ve CYP2C19'u inhibe eder ve bu enzimlerle metabolize olan ilaçların metabolizasyonunda değişikliklere neden olur^[31]. Etanol karaciğer toksisitesi nedeniyle de birçok ilacın metabolizasyonunu etkiler^[24].

Etanol ve abakavir metabolizasyonu alkol dehidrogenaz enzimi ile olur. Etanol ile abakavirin birlikte kullanımında yarışmalı inhibisyona bağlı olarak abakavire maruz kalma (AUC) %41, maksimum kan konsantrasyonu (C_{max}) %15, yarı ömrü ($t_{1/2}$) ise %26 artışlar şeklinde farmakokinetik değişiklikler görülmektedir^[31-33].

Miguez ve ark.'nın^[34] HIV enfekte hastalarda alkol kullanımını değerlendiren çalışmasında; CD4 T lenfositlerin sayısındaki düzelmenin haftada 3-4 kere alkol kullanan hastalarda, daha az alkol tüketenlere kıyasla iki kat daha yavaş olduğunu göstermişlerdir ($p=0,03$). Benzer olarak alkol kullanan kişilerde viral yükün saptanamaz hale gelmesi de dört kat yavaş olmaktadır ($p=0,04$). Literatürde alkol kullanımının virolojik başarısızlık ve CD4 T lenfositlerin sayısında düşüklükle ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır^[35-38].

Benzodiazepinler

Benzodiazepinler CYP3A4 üzerinden metabolize olmalarına göre iki ana gruba ayrılabilir:

1. Metabolizasyonu CYP3A4'e bağımlı olanlar: Midazolam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam^[31,39],
2. Metabolizasyonu esas olarak üridin difosfat glukuronil transferaza (UGT) bağımlı olanlar: Lorazepam, oksazepam, temazepam, diazepam (minör düzeyde CYP3A4 ile metabolize olurlar)^[31].

Çoğu benzodiazepin (midazolam, triazolam ve alprazolam) p-glikoprotein ve CYP3A4 için substrat ve inhibitördür^[25]. Ritonavirin midazolam, triazolam ve alprazolam ile birlikte kullanımını değerlendiren çalışmalarda midazolam kan düzeylerinde artış, klirensinde azalma; triazolam ve alprazolam yarı ömründe artış ve klirensinde azalma olduğu gözlenmiştir^[25,39-41]. Ritonavir ve alprazolamın birlikte kullanımı alprazolam toksisitesine neden olabilir^[39]. Ritonavir tedavi başlangıcında CYP3A4 ve p-glikoprotein üzerinde inhibitör etki gösterebilirken kronik kullanımda indüksiyona neden olabilir. Lorazepam, oksazepam ve diazepam gibi diğer benzodiazepinler UGT ile metabolize olurlar. Bu ilaçlar UGT ile metabolize olmalarına rağmen, CYP ile metabolize olan ilaçlar gibi ARV ilaçlarla etkileşim olasılığı vardır^[25].

Opiatlar

Opiatların çoğu CYP3A4 ile metabolize olur ve p-glikoprotein substratı, inhibitörü veya indükleyicisidirler^[25,42]. Metadon eroin bağımlılığı tedavisinde kullanılan uzun etkili bir opiatdır. Metadon esas olarak CYP3A4 ile ve daha düşük düzeyde 2D6, 2C19 ve 2B6 enzimleri ile metabolize olduğu için NNRTİ ve Pİ'ler ile etkileşim olasılığı vardır. Metadon kullanılan bir hasta, lopinavir, ritonavir, efavirenz, nevirapin veya nelfinavirden birini kullandığında, opiat yoksunluk semptomları sergileyebilir. Metadon ve efavirenzin birlikte kullanımı sonrası metadona maruz kalmada %50 azalma olduğu ve semptomları kontrol altına almak için gerekli metadon dozunun %22 artırılması gerektiği gösterilmiştir^[32,43]. Ayrıca, opiat kullanan ve bağımlılık tedavisi alan hastalarda viral başarısızlık oranının arttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir^[44,45].

Lopinavir/ritonavir, metadon AUC, C_{max} , C_{min} değerlerinde önemli derecede azalmaya neden olur, aynı zamanda opiat yoksunluğu sendromuna da yol açabilir^[46]. Nevirapin ve efavirenz CYP450 enzimlerini güçlü bir şekilde indüklerler. Metadon tedavisi alan bir hastada kullanılmaları yoksunluk sendromları yaşanmasına neden olabilir. Nevirapin ile birlikte kullanımda metadona maruz kalmada %51 kadar azalma olduğu gösterilmiştir^[47]. Nelfinavir ile birlikte kullanımda metadon klirensinde 1,7-1,8 kat artış olduğu görülmüştür^[48]. Beraber kullanıldığında metadon zidovudine maruz kalmayı yaklaşık %40 kadar arttırabilirken, metadon kan düzeyinde değişiklik olmaz^[25,49,50]. Metadon substrat olmasının yanı sıra CYP2D6 ve CYP3A izoformlarının inhibitörüdür^[32].

Hidrokodeon, oksikodon ve buprenorfin esas olarak CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olurlar, bu yüzden bu enzimlerin indüksiyonu ve inhibisyonu ile analjezik etkide değişimler görülebilir^[25]. Efavirenz, buprenorfin metabolizasyonunu artırırken; delavirdin, ritonavir ve nelfinavir ise azaltır^[25,51]. Atazanavir ve atazanavir/r buprenorfin ve metabolitlerine maruz kalmada artışa neden olabilir^[52]. Buprenorfin %70-90 oranında

CYP3A4 enzimiyle metabolize olurken, ek olarak CYP2C8 de metabolizasyonunda rol oynar^[53]. Oksikodon ve hidrokodeon CYP2D6 ile metabolize olurlar, hidrokodeon ayrıca CYP3A4 ile de metabolize olur. Ritonavir gibi güçlü CYP2D6 inhibitörleri oksikodon ile kullanılmaya başlandığında veya kesildiğinde oksikodon etkisinde değişimler görülebilir. Hidrokodeon metabolize olarak daha güçlü bir metaboliti olan hidromorfona dönüşür, ritonavir ile birlikte kullanımda hidrokodeon etkisinde artıştan ziyade, azalma görülebilir; opiat yoksunluk semptomları görülebilir ve doz artışı yapılması gerekebilir^[22]. Kodein CYP2D6 ile morfine metabolize olur, ritonavir CYP2D6'yı inhibe ettiği için kodein etkinliğinde azalmaya neden olabilir^[54].

Kokain

Kokainin %10 kadarı CYP3A4 ile toksik metaboliti norkokaine metabolize olur. Bu yüzden kokain ve Pİ birlikte kullanıldığında (özellikle ritonavir) enzim inhibisyonuna bağlı olarak toksisite gözlenirken; nevirapin, efavirenz ve etravirin gibi enzim indüksiyonu yapan ajanlarla kullanıldığında yoksunluk belirtileri gelişebilir^[25,29]. Norkokain hepatotoksik bir ajan olarak bilinir. Kronik kokain kullanılması CYP3A4 üzerinde indükleyici etki gösterebilir^[22]. Sitokrom P450 3A4 indükleyicileri ile kokain kullanımında indüklenen metabolizasyona bağlı olarak norkokain oluşumu artabilir ve ciddi hepatotoksisteye neden olabilir^[16,31]. Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile ortaya çıkabilecek kokain yüksek doz etkisine bağlı olarak rabdomyoliz, aritmi ve kardiyovasküler kollaps gelişebilir^[31]. Kokainin immünotoksik bir madde olması, CD4 T lenfositlerin üretiminde azalmaya ve HIV enfeksiyonunda kötüleşmeye neden olabilir^[22].

Metamfetamin (Kristal METH)

Metamfetamin öforiye neden olan oldukça etkili bir psikostimülan maddedir. Bu maddeyi kullanan kişilerde riskli davranışlarda bulunma artmaktadır. Ayrıca metamfetamin kullanan kişilerin viral yükleri, kullanmayanlara göre daha yüksektir^[55]. Metamfetamin kullanımı hem enfeksiyon kazanılma riskini arttırmakta hem de viral yük artışı ile kullanan kişileri daha bulaştırıcı hale getirmektedir^[56,57].

Metamfetamin CYP3A4 ve CYP2D6 ile metabolize olur ve CYP3A4'ü indükleyebilir ve ART ilaçlara yanıtta azalmaya neden olabilir^[16]. Metamfetamin metabolizasyonu ritonavirin inhibitör etkisiyle önemli derecede azalır, bu etkileşim toksisite ve mortaliteye neden olabilir^[25,29].

Metilen Dioksimetamfetamin

Ekstazi olarak da bilinen metilen dioksimetamfetamin (MDMA) esas olarak CYP2D6 ile ve bunun dışında 1A2, 2B6 ve 3A4 ile metabolize olur. Ritonavir CYP3A4 yanında CYP2D6, CYP2C9 ve CYP2C19'u da inhibe ederek, MDMA toksisitesinde artışa neden olur^[25,58]. Amfetamin ve ARV ilaçların farmakodinamik etkileşiminin bir sonucu olarak organ toksisitelerinde artış görülebilir^[29].

Liserjik Asit Dietilamit

Asit olarak da bilinir, güçlü bir halüsinojendir^[31]. Çalışmalar efavirenzin halüsinojen bir madde olan LSD ile benzer psikoaktif özelliklere sahip olduğunu göstermektedir^[59]. Beraber kullanılmaları farmakodinamik etkileşim sonucu LSD etkisinde ve efavirenz yan etkisinde artmaya neden olabilir. Metabolizasyon yolağı tam olarak bilinmemektedir. Sitokrom P450 inhibitörleri ile birlikte kullanımında toksisite görülebilir^[32].

Ketamin

Metabolizasyonunda CYP2B6, 3A4 ve 2C9 izoenzimleri rol alır^[29,31,32]. Ketamin ile özellikle ritonavir, nelfinavir, efavirenz arasında etkileşimler görülebilir. Sitokrom P450 3A4 ve CYP2B6 inhibitörleri (ritonavir, kobisistat vb.) ile birlikte kullanım ketamin toksisitesinde artış ile sonuçlanabilir. Efavirenz ve nevirapin gibi CYP3A4 ve CYP2B6 indükleyici olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanım sonucu ketamine maruz kalmada azalma görülebilir^[29].

Gama-Hidroksibutirat

Gama-hidroksibutirat, sıvı ekstazi, G gibi adlarla da adlandırılır. Öforik etkilerinden dolayı partilerde kullanılır. Proteaz inhibitörlerine (özellikle ritonavir) bağlı CYP3A4 ve 2D6 inhibisyonu ile toksik düzeye ulaşabilir ve etki süresinde uzama görülebilir^[31,32].

Esrar (Marijuana, Cannabis)

Çalışmalar esrarın metabolizasyonundan sorumlu muhtemel enzimlerin CYP3A, CYP1A, CYP2C9, CYP2A6 ve CYP2B6 olduğunu göstermektedir. Metabolizasyon ve ilaçlarla etkileşim yönünde karmaşık bilgiler olsa da ART ilaçlar ile etkileşim olasılığı yüksektir^[60]. Esrarın aktif maddeleri (tetrahidrokanabinol ve metabolitleri) CYP3A4 ve CYP2C9 ile metabolize olur. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (Pİ'ler, indinavir, nelfinavir ve ritonavir) esrar metabolizasyonunu etkileyerek toksisite riskinde artışa neden olabilir^[22].

Fensiklidin

Melek tozu, roket yakıtı veya öldürücü ot gibi isimlerle anılan PCP partilerde kullanılan maddelerden biridir ve halüsinojen özelliği vardır. Fensiklidin metabolizasyonunda rol oynayan ana enzim CYP3A4 olarak görülmektedir; bu durum ART ilaçlarla etkileşime girebileceğini ve bu etkileşimin sonucunda PCP toksisitesi görülebileceğini göstermektedir^[32].

Sonuç

Keyif verici maddelerin kullanımı HIV/AIDS ile yaşayan bireylerde genel nüfusa oranla daha fazla görülmektedir^[6,61]. Son yıllarda keyif verici madde kullanımının özellikle büyük kentlerdeki MSM ("men who have sex with men", erkekler ile seks yapan erkekler) gruplarında yaygınlaştığına dair raporlar dikkat çekmektedir^[62].

Pek çok temas öncesi profilaksi çalışmasındaki sonuçlara benzer olarak IPERGAY çalışmasına katılanların da %40'ından fazlası son bir yıl içerisinde psikoaktif madde aldıklarını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada katılımcıların son iki ay içerisinde ortalama sekiz (minimum/maksimum: 5-17 kişi) farklı kişiyle cinsel aktivite yaşadıkları ortaya konmuştur^[63]. Erkekler ile seks yapan erkek gruplarında metamfetaminin parti ve eğlence amacıyla kullanımının yaygınlaşması, korunmasız çok eşli cinsel deneyimlerle ilişkilendirilmiştir^[64]. Polikliniğimize başvuran kişiler arasında son yıllarda keyif verici madde kullandığını belirten birey sayısında artış gözlenmektedir. Hatta keyif verici madde kullanımındaki artış belgesellere de konu olmaktadır. Londra MSM'ler arasındaki "Chemsex" (kimyasal madde kullanılarak girilen cinsel aktiviteler) hayatını anlatan "Chemsex" isimli belgesel yankı uyandırmıştır. Belgeselde röportaj veren kişiler kimyasal uyarıcı kullanımından sonra günler süren bir seksüel uyarılma ve hedoniden bahsetmektedirler. Yıllar süren toplumsal ayrımcılıktan, keyif veren maddeler etkisiyle kurtuldukları anda "görünmez" hale gelerek toplumsal tüm normlardan ve baskılardan uzaklaşmaktadırlar^[65,66].

Keyif verici maddeler, kullanan için gerçeklikten uzaklaşmak ve toplumsal baskıyı azaltmak anlamına geldiğinde, keyfi dünyaya bedeldir. Öte yandan, iş hekim tarafından ART tercihinin geldiğinde neden olabileceği ilaç etkileşimleri nedeniyle zorluklar çıkarmaktadır. Keyif verici maddelerin, keyfi kaçırdığı an bu andır. Pek çok ilaç etkileşim riski taşıyan bu ajanlar hakkında klinisyenin farkındalığının artırılması gereklidir.

Keyif verici madde kullanıcıları, HIV enfeksiyonunun kontrol altına alınabilmesi için öncelik verilen hedef gruplardan biridir. Bu kişilerin enfeksiyon durumlarının tespit edilmesi, tedaviye ulaşmaları ve tedavi uyumlarının artırılmasına yönelik sürekli iyileştirmeler yapılmalıdır.

HIV enfekte ve tanı almış tüm hastalara vakit kaybedilmeden tedavi başlanması tüm tedavi kılavuzlarında güncel öneri olarak yer almaktadır. Keyif verici madde kullanıcılarında da aynı şekilde tedavi hemen başlanmalıdır, ilaç seçimi ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri düşünülerek yapılmalıdır. Antiretroviral ilaçlar ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri düşünülerek seçilmeli ve kullanılan madde ile etkileşime girmeyecek ilaçlar tercih edilmelidir. İntegraz inhibitörleri ve NRTİ'ler metabolize edici enzimler üzerinde etkinlik göstermedikleri ve bu enzimlerle metabolize olmadıkları için madde kullanan hastalarda tedavi rejimlerinde öncelikle tercih edilebilecek ilaç gruplarıdır.

Antiretroviral ilaçlar ile keyif verici maddelerin etkileşimi sonucunda tedavide başarısızlık ve yan etki/toksisite riskinde artışlar gözlenebileceği, yoksunluk sendromları gelişebileceği ve keyif verici maddeye toksik ve ölümcül düzeyde maruz kalılabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar keyif verici madde kullanımı konusunda her poliklinik ziyaretinde sorgulanarak

hastanın zarar görmemesi için tedavinin planlanmasında bu bilgiler göz önünde tutulmalı ve hastalar bilgilendirilmelidir. Ayrıca klinisyenlerin hayatının kolaylaşması için ucuz ve etkili ilaç seviyesi bakabilen yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır, bu yöntemlerin geliştirilmesi ile birlikte hastalarda ilaç dozlarının daha uygun bir şekilde ayarlanabilmesi mümkün olacaktır.

Antiretroviral ilaçların ve keyif verici maddelerin inhibe ettikleri, indükledikleri ve metabolize oldukları enzimler Tablo 1'de verilmiştir^[67,68]. İlaçların metabolizasyonlarını ve etkiledikleri enzimleri tamamen akılda tutmak mümkün değildir, bu nedenle istenildiğinde ilaç etkileşimlerinin sorgulanması ve değerlendirilmesi için çevrimiçi yazılımlar ve kaynaklar

Tablo 1. Antiretroviral ilaçların ve keyif verici maddelerin inhibe ettikleri, indükledikleri ve metabolize oldukları enzimler^[67,68]

Enzim	İndükleyen ilaç/Madde	İnhibe eden ilaç/Madde	Substrat
CYP2B6	Nevirapin	Efavirenz Ritonavir	Efavirenz Nevirapin Ketamin Esrar
CYP2C9		Ritonavir Efavirenz	Etravirin Ketamin Esrar THC
CYP2C19		Ritonavir Efavirenz Akut alkol kullanımı	Etravirin
CYP2D6		Ritonavir Kobisistat Akut alkol kullanımı Metadon	Hidrokodeon Oksikodon Buprenorfin Kodein Metamfetamin Ekstazi GHB
CYP2E1	Kronik alkol kullanımı		
CYP3A4	Efavirenz Nevirapin Etravirin Ritonavir (kronik kullanım) Kronik alkol kullanımı Kronik kokain kullanımı Metamfetamin	Ritonavir (tedavi başlangıcında) Lopinavir/ritonavir Kobisistat Darunavir Midazolam Triazolam Alprazolam	NNRTİ'ler PI'ler Kobisistat Dolutegravir Elvitegravir Maravirok Midazolam Triazolam Alprazolam Flunitrazepam Metadon Hidrokodeon Oksikodon Buprenorfin Kokain Metamfetamin Ketamin GHB Esrar THC
P-glikoprotein	Ritonavir (Kronik kullanım) Etravirin Darunavir	Ritonavir (tedavi başlangıcında) Kobisistat	Ritonavir Dolutegravir Maravirok Midazolam Triazolam Alprazolam
Alkol dehidrojenaz		Etanol	Abakavir
UGT			INSTI'ler Lorazepam Oksazepam Temazepam Diazepam
OCST ve MATE		Dolutegravir	

GHB: Gama-hidroksibutirat, THC: Tetrahidrokannabinol, OCST: Organik katyon taşıyıcı 2, MATE: Çoklu ilaç ve toksik madde ekstrüzyonu, NNRTİ: Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri, PI: Proteaz inhibitörleri, INSTI: "Integrase strand transfer inhibitors", UGT: Üridin difosfat glukuronil transferaz

kullanılabilmektedir (Tablo 2). Bu yazılımlara ek olarak klinik eczacıların ART kararında aktif olarak rol almaları da hastaların sağlığı açısından fayda sağlayacaktır.

Tablo 2. İlaç etkileşimlerinin sorgulanabileceği kaynaklar

Kaynaklar (İngilizce)	Erişim adresi
Liverpool University, HIV Drug Interaction	http://www.hiv-druginteractions.org/checker
HIV Medication Guide	http://www.hivmedicationguide.com/interactions-entre-medicaments.asp
National AIDS Manual, aidsmap	http://www.aidsmap.com/Interactions-with-recreational-drugs/page/1730491/
AIDS InfoNet Fact Sheet 494, Recreational Drugs and HIV	http://www.aidsinfonet.org/fact_sheets/view/494?lang=eng
AIDS Education and Training Centers, Recreational Drugs and HIV Antivirals: A Guide to Interactions for Clinicians	https://aidsetc.org/resource/recreational-drugs-and-hiv-antivirals-guide-interactions-clinicians

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Emre Kara, Ahmet Çağkan İnkaya, Kutay Demirkan, Serhat Ünal, Veri Toplama veya İşleme: Emre Kara, Analiz veya Yorumlama: Emre Kara, Ahmet Çağkan İnkaya, Literatür Arama: Emre Kara, Yazan: Emre Kara, Ahmet Çağkan İnkaya, Kutay Demirkan, Serhat Ünal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- World Health Organisation (WHO). Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/global-aids-update-2016-pub/en/>
- DeHovitz J, Uuskula A, El-Bassel N. The HIV epidemic in Eastern Europe and Central Asia. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014;11:168-76.
- Centers for Disease Control (CDC). *Pneumocystis pneumonia* Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1981;30:250-2.
- Kumar S, Jin M, Ande A, Sinha N, Silverstein PS, Kumar A. Alcohol consumption effect on antiretroviral therapy and HIV-1 pathogenesis: role of cytochrome P450 isozymes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8:1363-75.
- Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA, Wodak A, Panda S, Tyndall M, Toufik A, Mattick RP; 2007 Reference Group to the UN on HIV and Injecting Drug Use. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet.* 2008;372:1733-45.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6108a1.htm?s_cid=mm6108a1_w
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: http://www.unodc.org/unodc/en/hiv-aids/new/drug-use_and_HIV.html
- Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM). Son Erişim Tarihi: 31.10.2016. Erişim adresi: www.kom.pol.tr/tubim
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/countries/turkey>
- Yemisen M, Aydın OA, Gunduz A, Ozgunes N, Mete B, Ceylan B, Karaosmanoğlu HK, Yıldız D, Sargin F, Ozaras R, Tabak F. Epidemiological profile of naive HIV-1/AIDS patients in İstanbul: the largest case series from Turkey. *Curr HIV Res.* 2014;12:60-4.
- Karaosmanoglu HK, Aydın OA, Nazlıcan O. Profile of HIV/AIDS patients in a tertiary hospital in İstanbul, Turkey. *HIV Clin Trials.* 2011;12:104-8.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-in-Europe-2014.pdf>
- Nair MP, Samikkannu T. Differential regulation of neurotoxin in HIV clades: role of cocaine and methamphetamine. *Curr HIV Res.* 2012;10:429-34.
- Mimiaga MJ, Reisner SL, Fontaine YM, Bland SE, Driscoll MA, Isenberg D, Cranston K, Skeer MR, Mayer KH. Walking the line: stimulant use during sex and HIV risk behavior among Black urban MSM. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110:30-7.
- Mothobi NZ, Brew BJ. Neurocognitive dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:4-9.
- Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between anti-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:343-55.
- Lee J. Drug Metabolism. Last Accessed Date: 01.04.2016. Available from: www.merckmanuals.com
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005;352:2211-21.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician.* 2007;76:391-6.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138:103-41.
- Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35:361-90.
- Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7:152-60.
- HIV Clinical Resource. Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/hiv-and-substance-use/drug-drug-interactions-between-arv-agents-medications-used-in-substance-use-treatment-and-recreational-drugs/#top>
- Kumar S, Kumar A. Differential effects of ethanol on spectral binding and inhibition of cytochrome P450 3A4 with eight protease inhibitors antiretroviral drugs. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35:2121-7.
- Pal D, Kwatra D, Minocha M, Paturi DK, Budda B, Mitra AK. Efflux transporters- and cytochrome P-450-mediated interactions between drugs of abuse and antiretrovirals. *Life Sci.* 2011;88:959-71.
- Capetti A, Rizzardini G. Cobicistat: a new opportunity in the treatment of HIV disease? *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1289-98.

27. Rao PSS, Cory TJ, Kumar S. New antiretroviral therapies and potential drug interactions in HIV-infected drug abusers. *J Antivir Antiretrovir*. 2014;6:86-91.
28. Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:190-4.
29. Bracchi M, Stuart D, Castles R, Khoo S, Back D, Boffito M. Increasing use of 'party drugs' in people living with HIV on antiretrovirals: a concern for patient safety. *AIDS*. 2015;29:1585-92.
30. World Health Organisation (WHO). Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
31. Wynn GH, Cozza KL, Zapor MJ, Wortmann GW, Armstrong SC. Antiretrovirals, Part III: Antiretrovirals and Drugs of Abuse. *Psychosomatics*. 2005;46:79-87.
32. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1598-613.
33. McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD, Stein DS. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1686-90.
34. Miguez MJ, Shor-Posner G, Morales G, Rodriguez A, Burbano X. HIV treatment in drug abusers: impact of alcohol use. *Addict Biol*. 2003;8:33-7.
35. Hessel NA, Kalinowski A, Benning L, Mullen J, Young M, Palella F, Anastos K, Detels R, Cohen MH. Mortality among participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women's Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis*. 2007;44:287-94.
36. Shacham E, Agbebi A, Stamm K, Overton ET. Alcohol consumption is associated with poor health in HIV clinic patient population: a behavioral surveillance study. *AIDS Behav*. 2011;15:209-13.
37. Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page JB, Campa A. Alcohol use accelerates HIV disease progression. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26:511-8.
38. Samet JH, Cheng DM, Libman H, Nunes DP, Alperen JK, Saitz R. Alcohol consumption and HIV disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:194-9.
39. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Alprazolam-ritonavir interaction: implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67:335-41.
40. Greenblatt DJ, Peters DE, Oleson LE, Harmatz JS, MacNab MW, Berkowitz N, Zinny MA, Court MH. Inhibition of oral midazolam clearance by boosting doses of ritonavir, and by 4,4-dimethyl-benziso-(2H)-selenazine (ALT-2074), an experimental catalytic mimic of glutathione oxidase. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:920-7.
41. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:129-36.
42. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1:323-39.
43. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:213-7.
44. Weber R, Huber M, Battegay M, Stahelin C, Castro Batanjer E, Calmy A, Bregenzer A, Bernasconi E, Schoeni-Affolter F, Ledergerber B; Swiss HIV Cohort Study. Influence of noninjecting and injecting drug use on mortality, retention in the cohort, and antiretroviral therapy, in participants in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2015;16:137-51.
45. Milloy MJ, Kerr T, Buxton J, Rhodes T, Krusi A, Guillemi S, Hogg R, Montaner J, Wood E. Social and environmental predictors of plasma HIV RNA rebound among injection drug users treated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59:393-9.
46. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Jatlow P. The protease inhibitor lopinavir-ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:476-82.
47. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, Reynolds HE, Gibbons SE, Barry MG, Back DJ. Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1595-7.
48. Kharasch ED, Walker A, Whittington D, Hoffer C, Bedynek PS. Methadone metabolism and clearance are induced by nelfinavir despite inhibition of cytochrome P4503A (CYP3A) activity. *Drug Alcohol Depend*. 2009;101:158-68.
49. Schwartz EL, Brechbuhl AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1992;5:619-26.
50. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;18:435-43.
51. Moody DE, Chang Y, Huang W, McCance-Katz EF. The in vivo response of novel buprenorphine metabolites, M1 and M3, to antiretroviral inducers and inhibitors of buprenorphine metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;105:211-5.
52. McCance-Katz EF, Moody DE, Morse GD, Ma Q, DiFrancesco R, Friedland G, Pade P, Rainey PM. Interaction between buprenorphine and atazanavir or atazanavir/ritonavir. *Drug Alcohol Depend*. 2007;91:269-78.
53. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis*. 2006;43(Suppl 4):216-23.
54. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003;44:515-20.
55. Passaro RC, Pandhare J, Qian HZ, Dash C. The Complex Interaction Between Methamphetamine Abuse and HIV-1 Pathogenesis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10:477-86.
56. Soontornniyomkij V, Kesby JP, Morgan EE, Bischoff-Grethe A, Minassian A, Brown GG, Grant I; Translational Methamphetamine AIDS Research Center (TMARC) Group. Effects of HIV and methamphetamine on brain and behavior: evidence from human studies and animal models. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016;11:495-510.
57. Meade CS, Lion RR, Cordero DM, Watt MH, Joska JA, Ghouse H, Burnhams W. HIV Risk behavior among methamphetamine users entering substance abuse treatment in Cape Town, South Africa. *AIDS Behav*. 2016;20:2387-97.
58. Laurenzana EM, Owens SM. Metabolism of phencyclidine by human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 1997;25:557-63.
59. Gatch MB, Kozlenkov A, Huang RQ, Yang W, Nguyen JD, González-Maeso J, Rice KC, France CP, Dillon GH, Forster MJ, Schetz JA. The HIV antiretroviral drug efavirenz has LSD-like properties. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2373-84.
60. France CP, Dillon GH, Forster MJ, Schetz JA. The HIV antiretroviral drug efavirenz has LSD-like properties. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2373-84.
61. Nichols SL, Lowe A, Zhang X, Garvie PA, Thornton S, Goldberger BA, Hou W, Goodenow MM, Sleasman JW. Concordance between self-reported substance use and toxicology among HIV-infected and uninfected at risk youth. *Drug Alcohol Depend*. 2014;134:376-82.
62. Xu JJ, Tang WM, Zou HC, Mahapatra T, Hu QH, Fu GF, Wang Z, Lu L, Zhuang MH, Chen X, Fu JH, Yu YQ, Lu JX, Jiang YJ, Geng WQ, Han XX, Shang H. High

- HIV incidence epidemic among men who have sex with men in china: results from a multi-site cross-sectional study. *Infect Dis Poverty*. 2016;5:82.
63. Petersson FJ, Tikkanen R, Schmidt AJ. Party and play in the closet? Exploring Club Drug Use Among Swedish Men Who Have Sex With Men. *Subst Use Misuse*. 2016;51:1093-103.
64. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I, Tremblay C, Le Gall JM, Cua E, Pasquet A, Raffi F, Pintado C, Chidiac C, Chas J, Charbonneau P, Delaugerre C, Suzan-Monti M, Loze B, Fonsart J, Peytavin G, Cheret A, Timsit J, Girard G, Lorente N, Préau M, Rooney JF, Wainberg MA, Thompson D, Rozenbaum W, Doré V, Marchand L, Simon MC, Etien N, Aboulker JP, Meyer L, Delfraissy JF. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015;373:2237-46.
65. Bonell CP, Hickson FC, Weatherburn P, Reid DS. Methamphetamine use among gay men across the UK. *Int J Drug Policy*. 2010;21:244-6.
66. Bianchi A. Chemsex and the city. *Lancet Infectious Diseases*. 2016;16:419.
67. Glyde T. Chemsex exposed. *The Lancet*. 2015;386:2243-4.
68. AIDSinfo. Last Accessed Date: 31.10.2016. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/285/nnrti-drug-interactions>