

Το κείμενο αφορά κυρίως γιατρούς.

Οι νοσηλευτές θα πρέπει να μάθουν βασικές έννοιες (ονόματα και λεπτομέρειες δεν χρειάζονται). Ιδιαίτερη προσοχή στους μηχανισμούς αλληλεπιδράσεων

## **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ**

**Π Γαλανοπούλου-Κούβαρη†**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ  
**Χ Λιάπη** Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Καθώς η ανάπτυξη νέων και πιο ισχυρών φαρμάκων συνεχίζεται, ο καθορισμός των αλληλεπιδράσεων, μεταξύ του μεγάλου αριθμού των πιθανών συνδυασμών φαρμακευτικών ουσιών, γίνεται όλο και πιο πολύπλοκος. Οι γιατροί και οι φαρμακοποιοί δεν είναι δυνατό να γνωρίζουν τις κλινικές επιπτώσεις όλων των ισχυρών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμακευτικών ουσιών. Η πολυφαρμακία, η υπερκατανάλωση τροφίμων και ποτών, η αυξημένη μόλυνση του περιβάλλοντος και ιδιαίτερα η ατμοσφαιρική ρύπανση και, τέλος, η ευρύτατη διάδοση του καπνίσματος είναι οι σημαντικότεροι λόγοι, για τους οποίους η γνώση των αλληλεπιδράσεων είναι, πλέον, επιτακτική ανάγκη για τους επιστήμονες υγείας. Για το λόγο αυτό, γίνεται μια προσπάθεια παροχής βασικών πληροφοριών και γνώσεων, στο θέμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων, φαρμάκων-τροφής και ορισμένων σημαντικών αλληλεπιδράσεων, όπως αυτές μεταξύ φαρμάκων και αιθυλικής αλκοόλης, καπνίσματος και περιβάλλοντος. Σκοπός είναι η διευκόλυνση της λήψεως αποφάσεων στη θεραπευτική.

Ο όρος «αλληλεπίδραση» χρησιμοποιείται για να δηλώσει, ότι **η χορήγηση μιας ουσίας ή η έκθεση σε μια ουσία τροποποιεί την ανταπόκριση του ασθενούς σε ένα φάρμακο. Η ουσία μπορεί να είναι φάρμακο (drug-drug interactions), τρόφιμο (drug-food interactions) ή άλλη ουσία, όπως ο καπνός ή το οινόπνευμα.** (Russell, Pharmacotherapy). Αποτέλεσμα της συνύπαρξης του φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο ή ουσία είναι η μεταβολή των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη μεταβολή της αναμενόμενης ανταπόκρισης.

Το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μπορεί να είναι δυσάρεστο ή ευνοϊκό για τον ασθενή. Οι ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις, χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπευτική. Στην περίπτωση, όμως, των δυσάρεστων αλληλεπιδράσεων, στις οποίες, κυρίως, αναφέρεται το κείμενο αυτό, το φάρμακο είτε **παύει να είναι αποτελεσματικό**, οπότε αποτυγχάνει η φαρμακοθεραπεία, είτε **χάνει την ασφάλειά του**, οπότε εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες ή/και φαινόμενα τοξικότητας. Η ελαττωμένη αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου, εξαιτίας μιας αλληλεπίδρασης, μπορεί να είναι εξίσου βλαβερή, με μια τοξική αύξηση των επιπέδων του. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η ταυτόχρονη λήψη τετρακυκλινών με αντιόξινα ή γαλακτοκομικά προϊόντα, οπότε τα επίπεδα του αντιμικροβιακού στο αίμα μειώνονται σημαντικά, με αποτέλεσμα ο ασθενής να εμφανίσει υποτροπή.

Μια αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων (drug-drug interaction), μπορεί να οριστεί, ως η φαρμακολογική ή κλινική ανταπόκριση στη χορήγηση ενός συνδυασμού φαρμάκων, η οποία είναι διαφορετική από την αναμενόμενη, εάν το κάθε φάρμακο χορηγείτο χωριστά. Το κλινικό αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μπορεί να εκδηλώνεται ως ανταγωνισμός, συνέργεια ή αντίδραση ιδιοσυγκρασίας (μη-αναμενόμενη ανταπόκριση, διαφορετική από τις επιδράσεις κάθε φαρμάκου χωριστά). Σύμφωνα με μια αναλυτικότερη ταξινόμηση, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμακευτικών ουσιών διακρίνονται σε πέντε κατηγορίες: 1) Ανταγωνισμός (antagonism), 2) δυναμική συνέργεια (synergism), 3) αθροιστική συνέργεια (summation), 4) ενίσχυση (potentiation) και 5) μη-αναμενόμενες (unexpected) αλληλεπιδράσεις.

Η ένταξη μιας αλληλεπίδρασης σε κάποια κατηγορία, γίνεται ανάλογα με το φαρμακολογικό της αποτέλεσμα και το είδος αυτού (αυξημένη ή ελαττωμένη ανταπόκριση κ.ά.). Πιο συγκεκριμένα,

ως **ανταγωνισμός** ορίζεται η αλληλεπίδραση, κατά την οποία η κλινική ανταπόκριση ενός φαρμάκου ελαττώνεται, όταν χορηγηθεί ένα δεύτερο φάρμακο ( $1+1=0$ ). Ως **δυναμική συνέργεια**, ορίζεται η ειδική περίπτωση, κατά την οποία ο συνδυασμός των φαρμάκων παράγει μια υπερβολικά μεγάλη ανταπόκριση. Η ανταπόκριση αυτή είναι μεγαλύτερη ακόμη και από το αποτέλεσμα της χορήγησης της μέγιστης θεραπευτικής δόσης καθενός εκ των δυο φαρμάκων ( $1+1=3$ ). Η **αθροιστική συνέργεια** είναι η αυξημένη ανταπόκριση, που εμφανίζεται, όταν συγχωρηθούντα φάρμακα με παρόμοιες δράσεις ( $1+1=2$ ). Η **ενίσχυση** συμβαίνει, όταν ο συνδυασμός δυο φαρμάκων -τα οποία έχουν διαφορετική φαρμακολογική δράση- οδηγεί σε μια ανταπόκριση μεγαλύτερη της φυσιολογικής ( $1+0=2$ ). Οι **μη-αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις** μεταξύ φαρμάκων είναι, συνήθως, ανεπιθύμητες και δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση κάθε φαρμάκου, χωριστά.

## ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Οι αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν, επειδή στη θεραπευτική αγωγή είναι, συχνά, απαραίτητο να χορηγούνται στον ασθενή περισσότερα από ένα φάρμακα, προκειμένου να αντιμετωπισθούν διάφορα νοσήματα (ο ξέσασμα και χρόνια), ή να ανακουφιστεί ο ασθενής από συμπτώματα της ίδιας νόσου, τα οποία χρειάζονται διαφορετική θεραπευτική αγωγή. Η συχνότητα των κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Τα διαθέσιμα στοιχεία από τις κλινικές μελέτες ποικίλλουν, αλλά πρέπει να τονιστεί, ότι ακόμα κι αν η συχνότητά τους είναι μικρή, οι αλληλεπιδράσεις αυτές εξακολουθούν να αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό αριθμό ασθενών, που εκτίθενται σε κίνδυνο. Αρκεί να αναλογιστεί κανείς τον αριθμό των φαρμάκων που συνταγογραφούνται από γιατρούς και αυτών, που χορηγούνται από τους φαρμακοποιούς, με ή χωρίς συνταγή.

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία, είναι γνωστό, ότι στο **10-20%** των νοσηλευόμενων σε Γενικά Νοσοκομεία, εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα. Το **8%** περίπου των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών είναι αποτέλεσμα σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων, που λαμβάνουν οι ασθενείς. Γενικότερα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων θεωρούνται υπεύθυνες για το **1-4% των εισαγωγών** σε νοσοκομεία. Η συχνότητα των αλληλεπιδράσεων κυμαίνεται από **3 μέχρι 5%** σε ασθενείς που παίρνουν λίγα φάρμακα και φθάνει το **20%**, σε ασθενείς που παίρνουν **10-20** φάρμακα. Αν σκεφτεί κανείς, ότι οι νοσηλευόμενοι λαμβάνουν **τουλάχιστον 6 φάρμακα**, τότε γίνεται κατανοητό, πόσο σημαντική είναι η γνώση του θέματος των αλληλεπιδράσεων. Για παράδειγμα, στους επιληπτικούς, το **6%** των περιπτώσεων τοξικότητας από φάρμακα, οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις. Στους ηλικιωμένους, η πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπιδράσεων, από την ταυτόχρονη λήψη **2 φαρμάκων** είναι **6%**, αυξάνεται στο **50%** από τη λήψη **5 φαρμάκων** και καταλήγει στο **100%** (σίγουρη εμφάνιση αλληλεπίδρασης) από τη σύγχρονη λήψη **8 φαρμάκων**.

Πρέπει να τονιστεί, ότι αλληλεπιδράσεις μπορεί να συμβαίνουν και με τα φάρμακα, που ο ασθενής παίρνει χωρίς ιατρική συνταγή (Μη Συνταγογραφούμενα Φάρμακα, ΜΗΣΥΦΑ), με δική του πρωτοβουλία ή ακολουθώντας τις συμβουλές γνωστών, φίλων, συγγενών κ.ά. Φυσικά, δεν ενημερώνει το θεράποντα γιατρό του, ούτε για τα ΜΗΣΥΦΑ, που λαμβάνει, ούτε και για άλλα φάρμακα, που τυχόν του έχει συνταγογραφήσει γιατρός άλλης ειδικότητας. Ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού πολλών χωρών λαμβάνει ΜΗΣΥΦΑ, πιστεύοντας ότι είναι αθώες ουσίες, άνευ παρενεργειών και αντενδείξεων, μια άποψη που έχει αποδειχθεί εντελώς λανθασμένη. Σε σχετική μελέτη στις ΗΠΑ έχει αναφερθεί, ότι το **70% όλων των νόσων και κακώσεων** υποβάλλονται στην αρχή σε θεραπεία εκλογής του ίδιου του ασθενή, συχνά με φάρμακα που πωλούνται χωρίς ιατρική συνταγή. Για τη λήψη αυτών των ουσιών, σπάνια ενημερώνεται ο γιατρός.

Παράλληλα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς χρησιμοποιούν περισσότερα ΜΗΣΥΦΑ, από ό,τι οι νεότεροι, τα οποία συνήθως είναι αναλγητικά, βιταμίνες, ήπια καθαρτικά και φυτικά ηρεμιστικά. Στις ΗΠΑ το **40%** των ασθενών ηλικίας άνω των 60 ετών, παίρνουν καθημερινά ΜΗΣΥΦΑ και το **80%** αυτών, λαμβάνουν ταυτόχρονα οινοπνευματώδη ποτά και συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Αξίζει, τέλος, να αναφερθεί, ότι από τους ηλικιωμένους, που λαμβάνουν ΜΗΣΥΦΑ, το **82%** κινδυνεύει από πιθανές αλληλεπιδράσεις αυτών με άλλες ουσίες.

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Οι κλινικές επιδράσεις οποιασδήποτε αλληλεπίδρασης, όσο καλά τεκμηριωμένη κι αν είναι, δε συμβαίνουν, ούτε σε όλους τους ασθενείς, ούτε πάντα με την ίδια ένταση. Η συχνότητα εμφάνισης μιας αλληλεπίδρασης, καθώς και η σοβαρότητά της, εξαρτώνται από παράγοντες καθοριζόμενους και από το φάρμακο, αλλά και από τον ίδιο τον ασθενή. Οι παράγοντες, που σχετίζονται με τα χορηγούμενα φάρμακα είναι οι εξής: Σειρά, οδός, μορφή, δόση και χρόνος χορήγησης του φαρμάκου, καθώς και η διάρκεια θεραπείας.

Όσον αφορά την κατάσταση του ασθενούς, μεταξύ των παραγόντων, που καθορίζουν το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης, περιλαμβάνονται: Η παρουσία νόσου, η νεφρική και η ηπατική λειτουργία, η ηλικία, οι διαιτητικοί, φαρμακογενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

**Πίνακας 1: Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αλληλεπιδράσεων**

Χρήση φαρμάκων που συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος
Χρήση από του στόματος ουσιών με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου
Χρήση φαρμάκων με μικρό θεραπευτικό εύρος
Χορήγηση ουσιών σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα
Χορήγηση φαρμάκων σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια
Χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά
Χρήση φαρμάκων που απεκκρίνονται αργά, σε μακροχρόνιες θεραπείες

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα της τρίτης ηλικίας. Η πολυνοσηρότητα, που παρουσιάζουν τα ηλικιωμένα άτομα, οδηγεί συχνά σε πολυφαρμακία, όχι πάντα δικαιολογημένη. Έτσι, σε συνδυασμό με τις φυσιολογικές μεταβολές του οργανισμού, λόγω γήρανσης, τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν πολλά και ποικίλα συμπτώματα, κάθε ένα από τα οποία προσπαθούν να αντιμετωπίσουν με τη λήψη φαρμάκων. Μερικές από τις σημαντικότερες νόσους, που εμφανίζονται συχνά στα άτομα τρίτης ηλικίας, είναι η υπέρταση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η αρθρίτιδα, ο διαβήτης, η κατάθλιψη, η νόσος του Alzheimer και ο παρκινσονισμός.

Οι βιολογικές μεταβολές που συμβαίνουν στην ηλικία αυτή, μεταβάλλουν τη δρομολόγηση των φαρμάκων μέσα στον οργανισμό αλλά και τη δράση τους στο όργανο στόχο, είτε αυτά χορηγούνται μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμούς, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας εμφάνισης αλληλεπιδράσεων. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ευθέως ανάλογη του αριθμού των λαμβανομένων φαρμάκων. Στους παρακάτω πίνακες, φαίνονται ορισμένα στατιστικά δεδομένα, σχετικά με την εμφάνιση δυσάρεστων επιδράσεων των φαρμάκων σε άτομα τρίτης ηλικίας, καθώς και τα φάρμακα (συνταγογραφούμενα και μη), που συνήθως ευθύνονται για τα προβλήματα αυτά.

<b>Πίνακας 2: Συνταγογραφούμενα Φάρμακα που ευθύνονται συχνότερα για αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου</b>	
ΜΣΑΦ	Βρογχοδιασταλτικά
Αντιαρρυθμικά	Στεροειδή
Χημειοθεραπευτικά-Αντιβιοτικά	Αντιεπιληπτικά
β-αδρενεργικοί αποκλειστές	Αναστολείς διαύλων ασβεστίου
Υπογλυκαιμικά	Διουρητικά
Αντιπηκτικά	Μεθυλντόπα
Αναστολείς ΜΕΑ	Κλονιδίνη

<b>Πίνακας 3: Μη Συνταγογραφούμενα Φάρμακα σε ηλικιωμένους</b>
Το 40-50% των ΜΗΣΥΦΑ χορηγούνται σε ηλικιωμένους
Διπλάσια χρήση στις γυναίκες
Συχνότερα χρησιμοποιούμενα ΜΗΣΥΦΑ: Αναλγητικά, Βιταμίνες, Ήπια Καθαρτικά
Κίνδυνος απο από πιθανές αλληλεπιδράσεις στο 82% των ηλικιωμένων που παίρνουν ΜΗΣΥΦΑ

<b>Πίνακας 4: ΜΗΣΥΦΑ που ευθύνονται συχνότερα για αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου</b>	
Αναλγητικά	Βοηθητικά ύπνου
Αντιόξινα	Ήπια καθαρτικά
Αποσυμφορητικά, Φάρμακα κατά του κρυολογήματος	Βοηθητικά πέψης

Αξίζει να αναφερθεί, ότι στους ηλικιωμένους, η άμβλυση της μνήμης αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα αύξησης των αλληλεπιδράσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα. Έτσι, είτε δε θυμούνται να πάρουν το φάρμακό τους, γεγονός σοβαρό, αλλά όχι τόσο επικίνδυνο, είτε το παίρνουν παραπάνω από μια φορά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία και αυξημένο κίνδυνο αλληλεπιδράσεων και τοξικότητας. Επίσης, αρκετοί ηλικιωμένοι έχουν ένα «κουτί φαρμάκων» (όπως το «κουτί της Πανδώρας»), στο οποίο φυλάσσουν όλα τους τα φάρμακα, χωρίς τα κουτιά με τις οδηγίες ή την ονομασία τους, με αποτέλεσμα να παίρνουν όποιο φάρμακο πιάσουν ή όποιο μοιάζει με αυτό, που θα έπρεπε να πάρουν.

Εκτός, λοιπόν, από την αποφυγή πολύπλοκων δοσολογικών σχημάτων στους ασθενείς τρίτης ηλικίας, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να είναι, γενικά, πολύ προσεκτικός και ευαίσθητοποιημένος. Έναρξη από χαμηλές δόσεις και σταδιακή εξέλιξη της φαρμακοθεραπείας είναι ο ορθότερος

κανόνας, που πρέπει να ακολουθείται, για την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη θεραπευτική αγωγή.

Τέλος, θα πρέπει να συμπεριληφθούν και ηλικιωμένα άτομα σε όλες τις κλινικές μελέτες των νέων φαρμάκων, ώστε να υπάρχει μια πιο αντιπροσωπευτική εικόνα, για την επίδραση του κάθε φαρμάκου στους ασθενείς αυτούς, πριν το νέο φάρμακο κυκλοφορήσει στην αγορά.

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων δεν έχουν όλες την ίδια κλινική σημασία. Η σοβαρότητα μιας αλληλεπίδρασης σχετίζεται με το είδος και το μέγεθος της προκαλούμενης βλάβης, η οποία καθορίζει την αναγκαιότητα παρακολούθησης του ασθενούς ή τροποποίησης της θεραπείας του, προκειμένου να αποφευχθούν πολύ δυσάρεστα αποτελέσματα. Οι βασικότεροι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη, για τον καθορισμό της σοβαρότητας μιας αλληλεπίδρασης, συμπεριλαμβάνουν: Το μέγεθος της βλάβης, το χρόνο εμφάνισης των αποτελεσμάτων της αλληλεπίδρασης και το βαθμό τεκμηρίωσής της. Με βάση τα κριτήρια αυτά, η σοβαρότητα μιας αλληλεπίδρασης κωδικοποιείται με αριθμούς από 1 έως 5 (**Πίνακας 5**).

<b>Πίνακας 5: Εκτίμηση Σοβαρότητας</b>	
<b>Κωδικός</b>	<b>Ορισμός</b>
<b>1</b>	Μεγίστης σοβαρότητας αντιδράσεις τεκμηριωμένες, πιθανές ή ύποπτες, συμβαίνουν συχνά
<b>2</b>	Μέτριας σοβαρότητας αντιδράσεις τεκμηριωμένες, πιθανές ή ύποπτες, συμβαίνουν λιγότερο συχνά
<b>3</b>	Ελαχίστης σοβαρότητας αντιδράσεις τεκμηριωμένες, πιθανές ή ύποπτες, συμβαίνουν σπάνια
<b>4</b>	Μεγίστης ή μέτριας σοβαρότητας αντιδράσεις, λιγότερο πιθανές και λιγότερο συχνές
<b>5</b>	Ελαχίστης σοβαρότητας αντιδράσεις, λιγότερο πιθανές και όλες οι απίθανες αντιδράσεις

Στην καθημερινή πράξη, οι κλινικά πολύ σημαντικές αλληλεπιδράσεις με **Κωδικό (1)**, αφορούν επικίνδυνους συνδυασμούς, στους οποίους, η μόνη περίπτωση πρόληψης των δυσάρεστων ενεργειών είναι η αποφυγή της συγχορήγησης των φαρμάκων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η **αντένδειξη** της ταυτόχρονης ενδοφλέβιας χορήγησης φαινυτοΐνης και λιδοκαΐνης, η συγχορήγηση αναστολέων της MAO και γενικών αναισθητικών, καθώς και η ταυτόχρονη λήψη ασπιρίνης με per os αντιπηκτικά φάρμακα. Αυτές που έχουν **Κωδικό (2)**, είναι μέσης κλινικής σημασίας και η πρόληψή τους γίνεται με την αποφυγή της συγχορήγησης ή τη στενή παρακολούθηση των ασθενών, εφόσον η χορήγηση και των δυο φαρμάκων είναι αναπόφευκτη. Παράδειγμα τέτοιας αλληλεπίδρασης, είναι η συγχορήγηση θειαζιδικών διουρητικών και λιθίου, η οποία επιτρέπεται μόνο εάν ο ασθενής βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και τα επίπεδα λιθίου στο αίμα του μετρώνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Στις αλληλεπιδράσεις με **Κωδικό (3)**, η συγχορήγηση των φαρμάκων απαιτεί προσοχή και πρέπει να λαμβάνονται συγκεκριμένα μέτρα. Το ίδιο συμβαίνει και με τις αλληλεπιδράσεις με **Κωδικό (4)**, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση και το σχεδιασμό του δοσολογικού σχήματος του ασθενή, διότι και σε αυτή την περίπτωση, υπάρχει κίνδυνος. Οι αλληλεπιδράσεις με **Κωδικό (5)** είναι σχεδόν ασήμαντες και δε χρειάζονται πρόληψη.

## ΕΥΝΟΪΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Μερικές φορές, το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ ορισμένων φαρμάκων είναι ευνοϊκό για τον ασθενή, γι' αυτό και οι συνδυασμοί αυτών των φαρμάκων χρησιμοποιούνται με επιτυχία στη θεραπευτική. Η επινεφρίνη, για παράδειγμα, προστίθεται σε τοπικά αναισθητικά, όπως η λιδοκαΐνη, γιατί προκαλεί αγγειοσύσπαση, εμποδίζοντας την απορρόφηση του αναισθητικού.

Ο συνδυασμός της L-dopa με carbidopa στη νόσο του Parkinson, έχει πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα. Μια, ακόμη, θετική αλληλεπίδραση είναι αυτή της προβενεσίδης με την πενικιλίνη. Συγκεκριμένα, η προβενεσίδη αναστέλλει την απέκκριση της πενικιλίνης, αυξάνοντας, σχεδόν στο διπλάσιο, τα επίπεδά της στο αίμα και παρατείνοντας την αντιμικροβιακή της δράση.

Συνδυαστικές είναι, συνήθως, και οι στρατηγικές αντιμετώπισης της υπέρτασης. Αυτό, γιατί ο συνδυασμός ενός β-αδρενεργικού αναστολέα με ένα θειαζιδικό διουρητικό, οδηγεί σε αθροιστική αντιυπερτασική δράση και αποτελεσματικότερη θεραπεία. Παράλληλα, ο συνδυασμός της παρακεταμόλης με κωδεΐνη οδηγεί σε ενίσχυση της αναλγητικής δράσης και μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και των δυο φαρμάκων, αφού η ελάχιστη θεραπευτική τους δόση ελαττώνεται σημαντικά.

Συγχορήγηση κλαβουλανικού οξέος (αναστολέα β-λακταμασών) με αμοξυκιλλίνη ή τικαρκιλίνη, έχει σαν αποτέλεσμα την ενίσχυση της αντιμικροβιακής δράσης. Τέλος, ο συνδυασμός β-λακταμικών αντιβιοτικών, όπως είναι οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, με αμινογλυκοσίδες, οδηγεί σε σημαντική ενίσχυση της βακτηριοκτόνου δράσης τους.

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις προκαλούν τα φάρμακα, με τα οποία σταθεροποιείται η κατάσταση ενός ασθενούς, για μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Τέτοια φάρμακα είναι:

- **Αντιπηκτικά:** Βαρφαρίνη, ηπαρίνη
- **Αντιδιαβητικά per os:** Σουλφονουλourίες, μετφορμίνη
- **Αντιαρρυθμικά:** Κινιδίνη
- **Καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες:** Διγοξίνη, διγίτοξίνη
- **Αντιυπερτασικά:** β-αναστολείς, ανταγωνιστές ασβεστίου, ΑΜΕΑ
- **Αντιεπιληπτικά:** Φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη
- **Φάρμακα ΚΝΣ:** Αντικαταθλιπτικά, λίθιο
- **Στεροειδή:** Κορτικοστεροειδή, Αντισυλληπτικά per os
- **Χημειοθεραπευτικά:** Αμινογλυκοσίδες, μεθοτρεξάτη
- **Θεοφυλλίνη**
- **Κυκλοσπορίνη**

Η πείρα έχει δείξει, ότι οι σταθεροποιημένοι ασθενείς κινδυνεύουν πολύ περισσότερο από οποιαδήποτε μεταβολή στη θεραπεία τους. Η προσθήκη οποιουδήποτε νέου φαρμάκου εγκυμονεί τον κίνδυνο απορρύθμισης του ασθενούς.

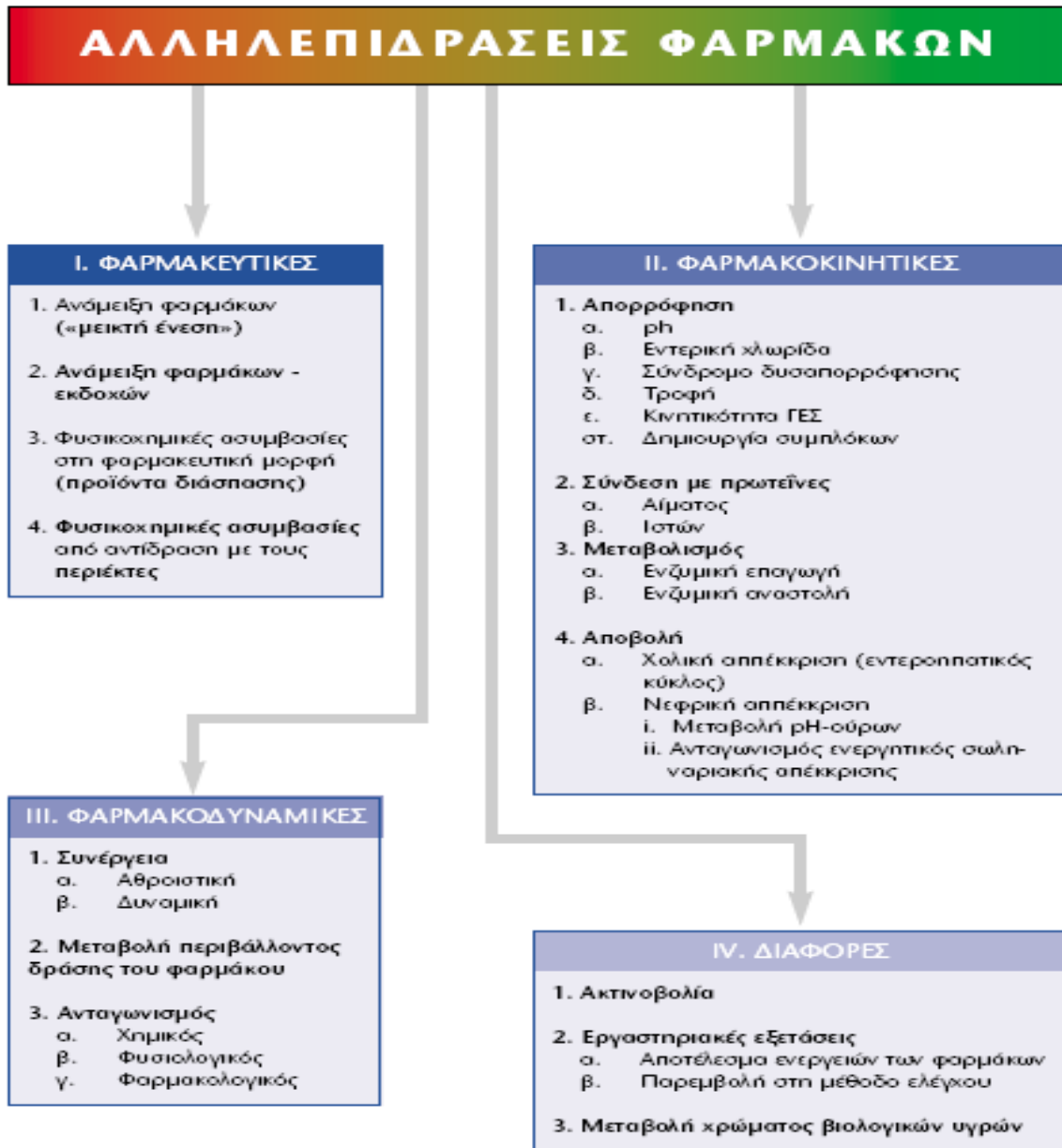
Τα αντισυλληπτικά αποτελούν μια ομάδα φαρμάκων με τα οποία σταθεροποιείται μια μη γόνιμη κατάσταση στον οργανισμό της γυναίκας. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μπορούν οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες κησεις. Επίσης στην περίπτωση που μια γυναίκα λαμβάνει αντισυλληπτικά και καπνίζει, ταυτόχρονα, η υγεία της τίθεται σε κίνδυνο, λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, από την αλληλεπίδραση αντισυλληπτικών-καπνίσματος. Ένα άλλο γνώρισμα πολλών από τα παραπάνω φάρμακα είναι, ότι έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, δηλαδή η απόσταση μεταξύ της θεραπευτικής και της τοξικής τους δόσης είναι σχετικά μικρή, ώ στε, ακόμη και μια ασήμαντη αύξηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα, μπορεί να έχει πολύ δυσάρεστα αποτελέσματα.

Πίνακας 6: Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Ουσία 1	Ουσία 2	Αποτέλεσμα	Μέτρα πρόληψης
Αντιπηκτικά (βαρφαρίνη)	Ασπιρίνη	Αιμορραγία	Εναλλακτικά: Παρακεταμόλη, Ιβουπροφένη
Αντισταμινικά (Τερφεναδίνη)	Χυμός grapefruit	Torsades de pointes (επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες)	Αποφυγή κατανάλωσης χυμού grapefruit
Διγοξίνη	Κινιδίνη	Δακτυλιδισμός	Μείωση δόσης ουσίας 1, παρακολούθηση
	Χλωροθειαζίδη	Δακτυλιδισμός	Έλεγχος K, Mg
Συμπαθομιμητικά	β-αναστολείς MAOIs Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Υπερτασική κρίση	Αποφυγή συνδυασμού
Σισαπρίδη	Κετοκοναζόλη	Torsades de pointes (επικίνδυνες κοιλιακές αρρυθμίες)	Αποφυγή συνδυασμού
Κυκλοσπορίνη	Ριφαμπικίνη	Απόρριψη μοσχεύματος	Στενή παρακολούθηση Αποφυγή συνδυασμού
Αμινογλυκοσίδες	ΜΣΑΦ Κεφαλοσπορίνες	Νεφροτοξικότητα	Αποφυγή συνδυασμού ή προσοχή στη χορήγηση
	Σουκινυλοχολίνη	Αναπνευστική παράλυση	
	Διουρητικά	Ωτοτοξικότητα- Νεφροτοξικότητα	
Θεοφυλλίνη	Ερυθρομυκίνη Σιπροφλοξασίνη Σιμετιδίνη	Τοξικότητα θεοφυλλίνης	Μείωση δόσης ουσίας 1, εναλλακτικά: κλαριθρομυκίνη
Παρακεταμόλη	Αιθανόλη (Αλκοολισμός)	Βαρεία ηπατική βλάβη	Αποφυγή υψηλών δόσεων παρακεταμόλης
Βενζοδιαζεπίνες	Αιθανόλη	Έντονη καταστολή ΚΝΣ	Αποφυγή κατανάλωσης αιθανόλης
Μετρονιδαζόλη	Αιθανόλη	Αντίδραση δισουλφιράμης	Αποφυγή κατανάλωσης αιθανόλης
Αντιδιαβητικά	Ασπιρίνη, ΜΣΑΦ Χλωραμφενικόλη Σουλφοναμίδες	Υπογλυκαιμία	Έλεγχος σακχάρου, μείωση δόσης ουσίας 1, εναλλαγή ουσίας 2.
Κινολόνες	Αντιόξινα	Υποτροπή	Αποφυγή συνδυασμού
Κυκλοσπορίνη	Χυμός grapefruit	Νεφροτοξικότητα	Αποφυγή κατανάλωσης χυμού grapefruit
ΜΣΑΦ	Διουρητικά ΑΜΕΑ β-αναστολείς	Εξασθένιση αντιπερτασικής δράσης ουσίας 2	Αποφυγή συνδυασμού Παρακολούθηση ΑΠ Εναλλακτικό ΜΣΑΦ
AZT	Λίπη (τροφή)	↓ δραστηριότητας AZT	Δίαιτα
Αντισυλληπτικά	Αντιβιοτικά ευρέως φάσματος	Ανεπιθύμητη κήση	Πρόσθετα μέτρα αντισύλληψης
H <sub>2</sub> -ανταγωνιστές	Κάπνισμα	Υποτροπή έλκους	Εναλλαγή φαρμάκου (π.χ. σουκραλαφάτη) Ελάττωση καπνίσματος

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Οι μηχανισμοί των αλληλεπιδράσεων είναι πολλοί και, αρκετές φορές, σύνθετοι, με την έννοια, ότι μπορεί να ευθύνονται περισσότεροι του ενός, για την πρόκληση μιας αλληλεπίδρασης. Για λόγους ευκολίας, οι μηχανισμοί των *in vivo* (εντός του οργανισμού) αλληλεπιδράσεων διακρίνονται σε αυτούς που αφορούν τις **φαρμακοκινητικές** παραμέτρους και σε αυτούς που αφορούν τις **φαρμακοδυναμικές** παραμέτρους των φαρμάκων. Εκτός αυτών, υπάρχει η κατηγορία των **φαρμακευτικών** αλληλεπιδράσεων, που περιλαμβάνουν τις *in vitro* (εκτός του οργανισμού), αλλά και ορισμένες *in vivo* αλληλεπιδράσεις ουσιών και, τέλος, διάφορες αλληλεπιδράσεις, που δεν εντάσσονται σε καμιά από τις παραπάνω κατηγορίες (**Σχήμα 1**).



**Σχήμα 1:** Ταξινόμηση αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων, σύμφωνα με το μηχανισμό πρόκλησής τους.



## I. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις είναι αποτέλεσμα φυσικοχημικής ασυμβατότητας και συμβαίνουν *in vitro*, αλλά και *in vivo*. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος προέρχεται από τη 'μεικτή ένεση', οπότε τα φάρμακα, τα οποία αναμειγνύονται στην ίδια σύριγγα ή σε διαλύματα εγχύσεως, είναι δυνατό να αδρανοποιηθούν. Η αδρανοποίηση αυτή οδηγεί στο σχηματισμό ιζήματος, που συχνά είναι μη αντιληπτό και μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των τριχοειδών των πνευμόνων.

Για παράδειγμα, η θειοπεντάλη είναι ασύμβατη με το σουξαμεθώνιο, την πεθιδίνη και την κεταμίνη. Μια άλλη περίπτωση είναι η *in vitro* ανάμειξη αμινογλυκοσιδών με πενικιλίνες ή με καρβαπενέμες, η οποία οδηγεί σε αδρανοποίηση των συγχρηγούμενων φαρμάκων. *In vivo*, η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Γενικά, δεν πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια περισσότερα από 2 φάρμακα. Ακόμα κι ένα φάρμακο, όταν προστίθεται στα υγρά εγχύσεως, πρέπει να ελέγχεται η συμβατότητά του με αυτά. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά φάρμακα.

Αλληλεπιδράσεις μπορούν να συμβούν μεταξύ φαρμάκων και εκδόχων, που υπάρχουν στις φαρμακοτεχνικές μορφές άλλων φαρμάκων, με αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιας αλληλεπίδρασης είναι η χορήγηση PAS με ριφαμπικίνη, όπου παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα της ριφαμπικίνης στο αίμα, επειδή τα δισκία του PAS περιέχουν σαν έκδοχο την ουσία μπεντονίτη, που έχει την ιδιότητα να προσροφά τη ριφαμπικίνη και να μειώνει την απορρόφησή της. Αυτός είναι ο λόγος, που τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται σε διαφορετικούς χρόνους (8-12 ώρες διαφορά).

## II. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνουν το μεγαλύτερο ποσοστό των αλληλεπιδράσεων, που παρατηρούνται στην κλινική πράξη και σχετίζονται άμεσα με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, που υφίσταται την επίδραση. Συμβαίνουν είτε στις θέσεις απορρόφησης, είτε στην πρωτεϊνική σύνδεση, είτε στο μεταβολισμό, είτε κατά την απέκκριση των φαρμάκων.

### A) ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οι αλληλεπιδράσεις αυτές συχνά παραβλέπονται, αλλά είναι υπεύθυνες για πολλές θεραπευτικές αποτυχίες. Αφορούν φάρμακα, που χορηγούνται από το στόμα, και επηρεάζουν την ταχύτητα απορρόφησης ή/και το συνολικό ποσό του απορροφούμενου φαρμάκου, δηλαδή τη βιοδιαθεσιμότητά του. Σχετίζονται με μεταβολές στο pH και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, τη δημιουργία δυσαπορρόφητων συμπλόκων, το είδος και την ποσότητα της λαμβανόμενης από τον ασθενή τροφής (**Σχήμα 1**).

Αξίζει να αναφερθεί, ότι ορισμένα αντιμικροβιακά φάρμακα, όπως οι τετρακυκλίνες, σχηματίζουν σύμπλοκα με το  $\text{Ca}^{2+}$  και άλλα μεταλλικά κατιόντα ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ), τα οποία δεν μπορούν να απορροφηθούν, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνονται θεραπευτικές συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών στο αίμα. Το αποτέλεσμα αυτό προκαλείται με τη συγχρηγίση των παραπάνω φαρμάκων και αντιόξινων. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι αρκετά σημαντική, αφού μειώνει την απορρόφηση των τετρακυκλινών κατά 80%.

Θα πρέπει να τονιστεί, ότι τα αντιόξινα επηρεάζουν την απορρόφηση πολλών φαρμάκων, με ποικίλους μηχανισμούς: α) Μεταβολή του pH του στομάχου, β) καθίζηση αδιάλυτων αλάτων (όπως συμβαίνει με τα άλατα σιδήρου και το φθοριούχο νάτριο) και γ) σχηματισμό συμπλόκων, τα οποία δεν μπορούν να απορροφηθούν. Οι παραπάνω αλληλεπιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν, αν τα αντιόξινα χορηγούνται 2-3 ώρες πριν ή μετά τη λήψη των φαρμάκων, με τα οποία αλληλεπιδρούν.

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις, σχετικά με την απορρόφηση, εμφανίζονται και μεταξύ πολλών άλλων φαρμάκων, σημαντικότερα από τα οποία είναι: Η ελαττωμένη απορρόφηση της διγοξίνης, της

βαρφαρίνης και της θυροξίνης, παρουσία χολεστυραμίνης, καθώς και η ελαττωμένη απορρόφηση της κετοκοναζόλης, παρουσία H<sub>2</sub>-ανταγωνιστών.

## **Β) ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΗ**

Η συνηθέστερη αλληλεπίδραση, που επηρεάζει την κατανομή ενός φαρμάκου, είναι η εκτόπισή του από τις πρωτεΐνες του αίματος ή των ιστών. Η εκτόπιση ενός φαρμάκου από τα σημεία σύνδεσής του, λόγω μεγαλύτερης χημικής συγγένειας ενός άλλου φαρμάκου, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου ποσοστού του πρώτου φαρμάκου και, συνεπώς, αυξάνει η ένταση ή/και η διάρκεια της φαρμακολογικής του δράσης. Σημαντικές αλληλεπιδράσεις εκτόπισης συμβαίνουν για όξινα φάρμακα (διγίτοξίνη, διαζεπάμη, μεθοτρεξάτη, κλοφιβράτη, προπρανολόλη, φαινυτοΐνη, βαρφαρίνη, τολβουταμίδη κ.ά.), τα οποία εμφανίζουν μεγάλο ποσοστό σύνδεσης (>90%) με τις πρωτεΐνες. Η κλινική σημασία της εκτόπισης είναι μεγαλύτερη, όταν ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι μικρός και, συνεπώς, η αύξηση του ελεύθερου ποσοστού του φαρμάκου είναι σημαντική. Ιδιαίτερα για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος, όπως η βαρφαρίνη, μια εκτόπιση μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση τοξικών φαινομένων.

## **Γ) ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ**

Ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί από φάρμακα ή ουσίες (επαγωγείς) ή να ελαττωθεί από αναστολείς των ενζύμων του μεταβολισμού, με αποτέλεσμα τη μεταβολή των επιπέδων του στο αίμα (βιοδιαθεσιμότητα) και του χρόνου ημιζωής του. Η επαγωγή ή η αναστολή γίνεται κυρίως στα μικροσωματικά ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου των ηπατικών κυττάρων. Κεντρικό ρόλο κατέχει το σύστημα του κυτοχρώματος P450, που περιλαμβάνει οικογένειες και υποοικογένειες, με περισσότερες από 30 ισομορφές. Τέτοιες είναι οι: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 κ.ά. που μεταβολίζουν διάφορα φάρμακα και ουσίες. Εκτός από φάρμακα, επαγωγή μπορούν να προκαλέσουν και αρκετές άλλες ουσίες, όπως οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, που παράγονται από το κάπνισμα, τα εντομοκτόνα και περιβαλλοντογενείς ουσίες (ρύποι). Από την άλλη πλευρά, αναστολή μπορεί να προκληθεί και από άλλες ουσίες, μη φαρμακευτικές, όπως είναι τα συστατικά του χυμού grapefruit.

Είναι ευνόητο, ότι εάν σε κάποιον ασθενή συγχρηγηθούν δυο φάρμακα, το ένα εκ των οποίων ανήκει στους επαγωγείς ή τους αναστολείς των ενζύμων, είναι πιθανό να δημιουργηθούν προβλήματα ελαττωμένης αποτελεσματικότητας ή τοξικότητας, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης εξαρτάται από τη μεταβολή των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα, που προκαλείται από τον επαγωγέα ή τον αναστολέα, και τις συνέπειες αυτής της μεταβολής.

Η πρόληψη τέτοιων αλληλεπιδράσεων είναι δυνατό να γίνει με την κατάλληλη ρύθμιση του δοσολογικού σχήματος. Σε αλληλεπίδραση με έναν επαγωγέα είναι εύλογο, ότι απαιτείται αύξηση της δόσης, ενώ στην περίπτωση του αναστολέα απαιτείται μείωση της δόσης του δεύτερου φαρμάκου. Πρέπει να τονιστεί, ότι αναπροσαρμογή της δόσης του φαρμάκου, το οποίο υφίσταται την επίδραση του επαγωγέα ή του αναστολέα, απαιτείται και μετά τη διακοπή της λήψης των τελευταίων.

## **Δ) ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ**

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις, που αφορούν την απέκκριση των φαρμάκων, σχετίζονται με μεταβολές της ενεργητικής απέκκρισης και της επαναρρόφησης των φαρμάκων αυτών. Η ενεργητική απέκκριση ενός φαρμάκου μπορεί να ανασταλεί από άλλα φάρμακα, λόγω συναγωνισμού για το ίδιο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς. Τα ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα, όπως η προβενεσίδη και η σουλφινπυραζόνη, αποτελούν ισχυρούς αναστολείς της ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης. Με αυτό το μηχανισμό, η προβενεσίδη αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα

στο αίμα διαφόρων φαρμάκων, όπως: β-λακταμικά αντιβιοτικά, PAS, ινδομεθακίνη, χλωροπροπαμίδη και αζιδοθυμίνη.

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, λόγω μεταβολών στο pH των ούρων, οδηγούν σε αύξηση ή ελάττωση της επαναρρόφησης των φαρμάκων και, συνεπώς, στη μεταβολή του βαθμού απέκκρισής τους. Η κλινική σημασία αυτού του είδους των αλληλεπιδράσεων είναι μικρή, αφού λίγα είναι τα φάρμακα, τα οποία αποβάλλονται αναλλοίωτα στα ούρα. Πρακτικά, η μεταβολή του pH των ούρων βρίσκει εφαρμογή μόνο σε υπέρβαση της δόσης ορισμένων φαρμάκων (φαινοβαρβιτάλη, σαλικυλικά), όπου συμβάλλει στην αύξηση της απομάκρυνσης των φαρμάκων από τον οργανισμό.

Ένα άλλο αίτιο πρόκλησης αλληλεπιδράσεων είναι η μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, από φάρμακα, που αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών (ινδομεθακίνη). Η ελαττωμένη νεφρική αιματική ροή οδηγεί, συχνά, στη μείωση της απέκκρισης ορισμένων φαρμάκων, όπως το λίθιο, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα και, πιθανώς, την εκδήλωση τοξικότητας. Παράλληλα, αλληλεπιδράσεις κατά την απέκκριση μπορούν να συμβούν και σε φάρμακα, τα οποία για την αποβολή τους ακολουθούν εντεροηπατικό κύκλο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου των αντισυλληπτικών, από αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, που καταστρέφουν την εντερική χλωρίδα και οδηγούν στην εμφάνιση ανεπιθύμητης κνήσεως.

### III. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Στις φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, η ενέργεια ενός φαρμάκου επηρεάζεται από την ενέργεια του άλλου, με μηχανισμούς, οι οποίοι ασκούνται στον τόπο δράσης των φαρμάκων, δηλαδή στους υποδοχείς, ή στο ίδιο λειτουργικό σύστημα. Τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα μπορούν α) να δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς, β) να συναγωνίζονται για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα ή γ) να μεταβάλλουν το περιβάλλον στο οποίο δρα το άλλο φάρμακο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση συνεργικών ή ανταγωνιστικών ενεργειών, άλλοτε επιθυμητών και άλλοτε ανεπιθυμητών. Είναι προφανές, ότι συνεργικές δράσεις μπορούν να προκύψουν μεταξύ κύριων ενεργειών - επιθυμητών ή ανεπιθυμητών- των φαρμάκων (**Πίνακας 7**).

Σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν, επίσης, να συμβούν, όταν ένα φάρμακο μεταβάλλει το περιβάλλον της δράσης ενός άλλου φαρμάκου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι αυτό της διγοξίνης, της οποίας οι ενέργειες εξαρτώνται από τη σχέση ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου καλίου. Έτσι, φάρμακα, τα οποία διαταράσσουν τα επίπεδα καλίου του οργανισμού, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά, ευνοούν την εμφάνιση τοξικού δακτυλιδισμού. Γενικά, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές προδιαθέτουν για την εμφάνιση ορισμένων αλληλεπιδράσεων (**Πίνακας 8**).

Τέλος, υπάρχουν και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες οδηγούν σε ανταγωνισμό (**Πίνακας 9**). Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να προβλεφθούν, όταν είναι γνωστός ο μηχανισμός φαρμακολογικής δράσης των συνδυαζόμενων φαρμάκων. Η κατάλληλη ρύθμιση των δοσολογικών σχημάτων εξασφαλίζει τις επιθυμητές και αποτρέπει την εμφάνιση ανεπιθυμητών ενεργειών, λόγω αλληλεπίδρασης.

<b>Πίνακας 7: Αθροιστική και δυναμική συνέργεια φαρμάκων, η οποία ενισχύει την τοξικότητα</b>		
<b>Συνδυασμός Φαρμάκων</b>		<b>Αποτέλεσμα</b>
<b>Αντιχολινεργικά +</b>	Φαινοθειαζίνες Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά Αντιισταμινικά Αντιπαρκινσονικά	Θερμοπληξία (θερμές & υγρές συνθήκες), παραλυτικός ειλεός, επίσχεση ούρων, ψυχώσεις, επιδείνωση γλαυκώματος
<b>Αντιυπερτασικά +</b>	Αντιστηθαγχικά Αγγειοδιασταλτικά Φαινοθειαζίνες	Ορθοστατική υπόταση
<b>Κατασταλτικά ΚΝΣ +</b>	Αιθανόλη Αντιισταμινικά Υπνωτικά	Υπνηλία, αναπνευστική καταστολή, κόμα, θάνατος
<b>Φάρμακα, που παρατείνουν το διάστημα QT (αμιωδαρόνη) +</b>	Δισοπυραμίδη	Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών
<b>Γενταμικίνη +</b>	Κεφαλοσπορίνες	Αθροιστική νεφροτοξικότητα
<b>Μυοχαλαρωτικά +</b>	Αμινογλυκοσίδες	Αυξημένος νευρομυϊκός αποκλεισμός, πρόβλημα στην ανάνηψη, άπνοια
<b>Μεθοτρεξάτη +</b>	Κοτριμοξαζόλη	Ενίσχυση μυελοτοξικότητας
<b>MAOIs +</b>	Πεθιδίνη SSRIs	Σύνδρομο σεροτονίνης (σύγχυση, μανία, εφίδρωση, διάρροια, ρίγη, πυρετός, μυοκλονία, τρόμος, κόμα)
<b>Συμπαθομιμητικές αμίνες (έμμεσες) +</b>	MAOIs Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά β-αναστολείς	Υπερτασική κρίση
	Τοπικά αναισθητικά (Αδρεναλίνη)	

**Πίνακας 8: Έμμεσες φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις  
(λόγω ηλεκτρολυτικών διαταραχών)**

<b>Συνδυασμός Φαρμάκων</b>	<b>Αποτέλεσμα</b>
Θειαζιδικά διουρητικά + Δακτυλίτιδα	⇒ ↓ Επιπέδων Καλίου Αρρυθμίες (Δακτυλιδισμός)
Θειαζιδικά διουρητικά + Χλωριούχο Λίθιο	⇒ ↑ Επιπέδων Λιθίου Κίνδυνος τοξικότητας
Χλωριούχο Λίθιο + Περιορισμός NaCl	⇒ ↑ Επιπέδων Λιθίου Κίνδυνος τοξικότητας
Χλωριούχο Λίθιο + Αύξηση NaCl	⇒ ↓ Επιπέδων Λιθίου Υποθεραπεία

<b>Πίνακας 9: Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, που οδηγούν σε ανταγωνισμό</b>		
<b>Συνδυασμός Φαρμάκων</b>		<b>Αποτέλεσμα</b>
<b>Κατηγορία 1</b>	<b>+ Κατηγορία 2</b>	
Αντιδιαβητικά per os	Κορτικοστεροειδή Θειαζιδικά διουρητικά	Αύξηση σακχάρου στο αίμα
Αντιπηκτικά	Βιταμίνη Κ	Ελαττωμένη αντιπηκτική δράση
Υπνωτικά	Καφεΐνη	Αϋπνία
L-dopa	Αντιψυχωσικά	Ελαττωμένη αντιπαρκινσονική δράση
β-αναστολείς	β-διεγέρτες	Βρογχόσπασμος
	Αντιδιαβητικά per os	Υπογλυκαιμία

### **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΡΟΦΗΣ-ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Η ανάμειξη φαρμάκων με τρόφιμα και ποτά μπορεί να προκαλέσει ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές στο αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η τροφή μπορεί να ελαττώσει, να αυξήσει ή να μην επηρεάσει καθόλου την απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων. Συστατικά της τροφής μπορούν να προκαλέσουν με φάρμακα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ή να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων.

Η απορρόφηση πολλών αντιμικροβιακών φαρμάκων (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, τετρακυκλίνες, μετρονιδαζόλη, σουλφοναμίδες, αντιφυματικά, κ.ά.), μειώνεται σημαντικά με τη λήψη τροφής. Επίσης, μειώνεται και η απορρόφηση πολλών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως η ασπιρίνη και η ιβουπροφένη, αλλά, παρόλ' αυτά, χορηγούνται μετά από την πρόσληψη τροφής, γιατί ερεθίζουν το γαστρικό βλεννογόνο και μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες.

Παράλληλα, τα κύρια συστατικά της τροφής, δηλαδή τα λίπη, οι πρωτεΐνες ή οι υδατάνθρακες, μπορούν να ασκήσουν επίδραση στην απορρόφηση ενός φαρμάκου: Γεύμα πλούσιο σε λίπη αυξάνει την απορρόφηση της γκριζεοφουλβίνης (αντιμυκητιασικού φαρμάκου), ενώ μειώνει την απορρόφηση της αζιδοθυμιδίνης (AZT, που χορηγείται στο AIDS). Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες ελαττώνει την απορρόφηση της παρακεταμόλης, ενώ μια δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες προκαλεί μείωση της απορρόφησης της L-dopa, που χορηγείται στη νόσο του Parkinson. Από παλιά ήταν, επίσης, γνωστή η αλληλεπίδραση μεταξύ αναλτολών της MAO (αντικαταθλιπτικών φαρμάκων) και τροφών, που περιέχουν τυραμίνη (τυριά, κόκκινα κρασιά - chianti - μπίρα, αλλαντικά, ρέγγα, κ.ά.), μια αλληλεπίδραση, που μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνη υπερτασική κρίση.

Όπως έχει προαναφερθεί, σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκου-τροφής είναι μεταξύ γαλακτοκομικών προϊόντων και τετρακυκλινών ή κινολονών (σιπροφλοξασίνης). Τα φάρμακα αυτά

με το ασβέστιο της τροφής σχηματίζουν σύμπλοκα, τα οποία δεν μπορούν να απορροφηθούν, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνονται θεραπευτικές συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών στο αίμα.

Ο χυμός grapefruit, που λαμβάνεται κυρίως σε δίαιτες, περιέχει μια ουσία, η οποία αναστέλλει το μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων και αυξάνει τα επίπεδά τους. Τέτοια φάρμακα είναι, για παράδειγμα, η τερφεναδίνη, η κυκλοσπορίνη και οι ανταγωνιστές ασβεστίου (νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη, νιτρενδιπίνη), τα επίπεδα των οποίων αυξάνουν με την ταυτόχρονη κατανάλωση χυμού grapefruit, με αποτέλεσμα να παρατείνεται η δράση και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Διαφορετικού είδους επιδράσεις στην ποσότητα του φαρμάκου, που φθάνει στην κυκλοφορία και οφείλονται στην παρουσία τροφής, μπορούν να συμβούν μεταξύ φαρμάκων, που ανήκουν στην ίδια κατηγορία. Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, για παράδειγμα, άλλοτε έχουν αυξημένη απορρόφηση (προπρανολόλη), άλλοτε μειωμένη (πενβουτολόλη) και άλλοτε δεν επηρεάζονται καθόλου από την τροφή (πινδολόλη), γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε περίπτωση εναλλαγής του χορηγούμενου β-αναστολέα.

Ανεπαρκής ή υπερβολική λήψη νατρίου ή καλίου, όταν λαμβάνονται ορισμένα φάρμακα, μπορεί να επηρεάσει το αναμενόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα ή να προκαλέσει ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Ασθενείς που παίρνουν αντιυπερτασικά, διουρητικά, β-αναστολείς, ανταγωνιστές ασβεστίου ή κορτικοειδή, πρέπει να περιορίζουν σημαντικά το αλάτι στην τροφή τους, για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών. Επίσης, οι ασθενείς, που λαμβάνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) ή καλιοσυντηρητικά διουρητικά (αμιλορίδη, σπιρονολακτόνη), δεν πρέπει να χρησιμοποιούν συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα NaCl, που περιέχουν κάλιο, γιατί υπάρχει κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα.

Πρέπει, επίσης, να αναφερθεί, ότι η καφεΐνη που περιέχεται στον καφέ, το τσάι, τη σοκολάτα και ορισμένα αναψυκτικά (Coca-cola), μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα φάρμακα, μια και η καφεΐνη διαθέτει φαρμακολογική δράση. Αν συνδυαστούν τα παραπάνω, με φάρμακα που διεγείρουν το ΚΝΣ, όπως η θεοφυλλίνη, τότε είναι πιθανό να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αύπνια, αρρυθμίες, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανιστούν και σε ασθενείς, που λαμβάνουν κινολόνες (ιδίως ενοξασίνη, σιπροφλοξασίνη και νορφλοξασίνη) ταυτόχρονα με καφεΐνη. Αυτό, γιατί οι κινολόνες αναστέλλουν το μεταβολισμό της καφεΐνης. Τέλος, ο καφές ενισχύει την ερεθιστική δράση ορισμένων φαρμάκων, όπως η κορτιζόνη, η ασπιρίνη και άλλα ΜΣΑΦ, στο γαστρικό βλεννογόνο.

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ-ΑΙΘΑΝΟΛΗΣ

Η ταυτόχρονη λήψη οινοπνευματωδών ποτών με φάρμακα οδηγεί σε διάφορες αλληλεπιδράσεις, οι οποίες εκδηλώνονται με ενίσχυση ή ελάττωση της δράσης ή ενίσχυση της τοξικότητας, ή με εμφάνιση μη αναμενόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (**Πίνακας 10**).

Θα πρέπει να τονίζεται στον ασθενή να αποφεύγει την κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας του με ορισμένα φάρμακα και, μερικές φορές, να παρατείνει την αποχή του, για 2-3 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε αλκοολικούς ασθενείς, όπου η απότομη διακοπή της λήψης οινοπνεύματος, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σοβαρού συνδρόμου στέρησης.

<b>Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις της αιθυλικής αλκοόλης με φάρμακα</b>	
<b>Φάρμακα</b>	<b>Αποτέλεσμα</b>
Βαρβιτουρικά (2)* Παραδεΰδη-Χλωράλη-Μεπροβαμάτη (2) Βενζοδιαζεπίνες (2) Βουτυροφαινόνες Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (2) Αντιισταμινικά (2) Οπιοειδή αναλγητικά (2)	Ενίσχυση καταστολής (Σημαντική διαταραχή προσοχής - επικίνδυνα η οδήγηση οχήματος)
Υπογλυκαιμικά per os (1) Φαινυτοΐνη (2) Αντιπηκτικά per os (3)	Ενίσχυση της δράσης των φαρμάκων. Σε αλκοολισμό, εξασθένιση δράσης
Νεότερες κεφαλοσπορίνες (κεφαμανδόλη, κεφαπεραζόνη) Νιτροφουράνια (νιτροφουραντοΐνη, φουραζολιδόνη) Νιτροϊμιδαζόλια (μετρονιδαζόλη, κινιδαζόλη) Χλωραμφενικόλη Σουλφονυλουργίες (χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη) Προκαρβαζίνη (1 ή 2)	Αντίδραση δισουλφιράμης (κεφαλαλγία, εφίδρωση, ερυθρότητα προσώπου, υπόταση)
Ασπιρίνη και λοιπά αντιφλεγμονώδη αναλγητικά (2)	Ενίσχυση της βλάβης του γαστρικού βλεννογόνου - υπνηλία
Παρακεταμόλη Μεθοτρεξάτη	Βαριά ηπατική βλάβη σε αλκοολισμό
Αντιπερτασικά (2 ή 3)	Υπόταση
* Ο αριθμός στην παρένθεση δηλώνει τη σοβαρότητα της αλληλεπίδρασης	

## **ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Με το κάπνισμα παράγονται πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, που, όπως έχει προαναφερθεί, ενισχύουν τη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την αύξηση του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων. Έτσι, μειώνονται τα επίπεδα και, συνεπώς, η αποτελεσματικότητα φαρμάκων, όπως η θεοφυλλίνη, η προπρανολόλη, τα οιστρογόνα, οι βενζοδιαζεπίνες και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, γεγονός που απαιτεί την τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος των φαρμάκων αυτών (αύξηση των δόσεων).

Σημαντικό πρόβλημα δημιουργείται, όταν ο ασθενής σταματά να καπνίζει, οπότε ελαττώνεται σημαντικά ο ρυθμός μεταβολισμού των φαρμάκων και υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας, από τη συσσώρευσή τους στον οργανισμό. Και στην περίπτωση αυτή απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (μείωση κατά 20-30% της χορηγούμενης με το κάπνισμα δόσης, για τη θεοφυλλίνη), ιδιαίτερα για φάρμακα, που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος.

Το κάπνισμα, επίσης, αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, στις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια. Μια, ακόμη, συνέπεια του καπνίσματος είναι και η ελάττωση της ανοχής στον πόνο. Έτσι, σε έναν καπνιστή είναι πιθανό να εμφανιστεί η ανάγκη λήψης ισχυρών αναλγητικών, σε μεγαλύτερες δόσεις, αφού, παράλληλα, μειώνεται και η αποτελεσματικότητα των αναλγητικών φαρμάκων, όπως η d-προποξυφαίνη, η πεθιδίνη και η πενταζοκίνη, κατά 40-50%. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε άτομα που ζουν σε περιοχές με αυξημένη ατμοσφαιρική ρύπανση. Οι διαβητικοί καπνιστές, από την άλλη, χρειάζονται περισσότερη ινσουλίνη, προκειμένου να επιτευχθεί η ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου τους στο αίμα.

Τέλος, καπνιστές με έλκος στομάχου, που λαμβάνουν H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές, εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στα φάρμακα αυτά και περισσότερες υποτροπές. Σε αυτούς πρέπει να χορηγούνται άλλα, εναλλακτικά φάρμακα, όπως η σουκραλφάτη, και να γίνεται προσπάθεια, ώστε να διακοπεί το κάπνισμα, που επιβαρύνει σημαντικά τη νόσο. Εάν επιτευχθεί, τελικά, η διακοπή του καπνίσματος, γιατρός και ασθενής πρέπει να γνωρίζουν, ότι απαιτείται τρίμηνη αποχή, για να εξαφανιστούν πλήρως οι επιδράσεις του καπνίσματος στη δράση των φαρμάκων.

### **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ**

Τα αντισυλληπτικά φάρμακα αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ουσιών, αφού, εκτός από τις θεραπευτικές τους χρήσεις (αμμηνόρροια, δυσμηνόρροια κ.ά.), λαμβάνονται και για την αποφυγή ανεπιθύμητης κνήσεως. Στην περίπτωση αυτή, εάν για οποιονδήποτε λόγο, μειωθούν τα επίπεδα του αντισυλληπτικού φαρμάκου στο αίμα, δεν εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες στην υγεία της γυναίκας, αλλά υπάρχει η πιθανότητα εγκυμοσύνης. Ορισμένα φάρμακα μειώνουν τη στάθμη των αντισυλληπτικών στον οργανισμό της γυναίκας, επιταχύνοντας το μεταβολισμό τους. Τέτοια φάρμακα είναι η ριφαμπικίνη, τα αντιεπιληπτικά και άλλοι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων.

Το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό (διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου των αντισυλληπτικών, λόγω καταστροφής της χλωρίδας του εντέρου), όπως έχει προαναφερθεί, παρατηρείται κι όταν οι γυναίκες λαμβάνουν ταυτόχρονα ορισμένα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, όπως τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, αμικιλίνη, αμοξυκιλλίνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται, ώστε να επιλέγεται άλλη μέθοδος αντισύλληψης, για την αποφυγή ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Σταγόνες αίματος ή ενδιάμεσες αιμορραγίες μπορεί να σημαίνουν πτώση της αντισυλληπτικής προστασίας.

Παράλληλα, τα αντισυλληπτικά ανταγωνίζονται τη δράση των per os λαμβανομένων αντιπηκτικών φαρμάκων και, συνεπώς, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης θρομβώσεων. Σε άτομα με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας, προδιαθεσικούς παράγοντες θρομβοεμβολικής νόσου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, η χορήγηση αντισυλληπτικών αποτελεί απόλυτη αντένδειξη. Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί, ότι τα αντισυλληπτικά ανταγωνίζονται την αντιυπερτασική δράση των ΑΜΕΑ, των β-αποκλειστών και των διουρητικών φαρμάκων, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τη συνταγογράφηση αντισυλληπτικών, σε υπερτασικές γυναίκες.

### **IV. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΙΤΙΑ**

Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν την ευαισθητοποίηση του δέρματος, λόγω της ικανότητάς τους να αλληλεπιδρούν με την ηλιακή ακτινοβολία, με αποτέλεσμα την εμφάνιση φωτοευαισθησίας (τετρακυκλίνες, σουλφοναμίδες, κινολόνες, νιφεδιπίνη, καπτοπρίλη, ΜΣΑΦ, φουροσεμίδη, υπογλυκαιμικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά κ.ά.). Επίσης, ορισμένα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ποιοτικές και ποσοτικές αλλοιώσεις, σε ορισμένες εργαστηριακές εξετάσεις, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση μιας νόσου. Αυτό είναι αποτέλεσμα, είτε των ενεργειών του φαρμάκου, όπως, για παράδειγμα, η αύξηση του ουρικού οξέος και του σακχάρου στο αίμα, από θειαζιδικά διουρητικά, είτε της παρέμβασης του φαρμάκου στη μέθοδο ελέγχου, όπως είναι η ψευδώς θετική δοκιμασία σακχάρου, από χορήγηση αμικιλίνης.



## ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Η πρόληψη όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών, από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, δεν είναι εύκολη, αν αναλογισθεί κανείς τον τεράστιο αριθμό των πιθανών συνδυασμών από ουσίες, σε ασθενείς που απαιτούν πολλαπλή φαρμακοθεραπεία. Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορούν να προκληθούν από αλληλεπιδράσεις, είναι αναστρέψιμες και δεν αποτελούν απειλή για τον ασθενή. Η άγνοια των αλληλεπιδράσεων και η μη λήψη μέτρων για την αποφυγή τους, οδηγούν στην εμφάνιση επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων. Σίγουρα, πάντως, το πρόβλημα δε λύνεται με την αποφυγή της συγχορήγησης φαρμάκων.

Μια πρώτη λύση είναι η αποφυγή των πολυσύνθετων θεραπευτικών σχημάτων και ο περιορισμός της συνταγογράφησης μόνο στους απαραίτητους -για κάθε ασθενή- συνδυασμούς φαρμακευτικών ουσιών. Για να μπορεί να προληφθεί μια αλληλεπίδραση, θα πρέπει να είναι γνωστός ο μηχανισμός, με τον οποίο προκαλείται. Ανάλογα, λοιπόν, με αυτόν το μηχανισμό, μπορούν, γενικά, να ληφθούν ορισμένα μέτρα, όπως για παράδειγμα:

- ❖ Χορήγηση των φαρμάκων σε διαφορετικούς χρόνους
- ❖ Χρήση διαφορετικών οδών χορήγησης
- ❖ Έλεγχος επιπέδων φαρμάκου με στενό θεραπευτικό εύρος
- ❖ Έλεγχος σημαντικών παραμέτρων (χρόνος προθρομβίνης, σάκχαρο αίματος, ηλεκτρολύτες, αρτηριακή πίεση)
- ❖ Εξατομίκευση δοσολογικού σχήματος φαρμακοθεραπείας
- ❖ Χορήγηση εναλλακτικού φαρμάκου, εάν υπάρχει
- ❖ Στενή παρακολούθηση ασθενούς
- ❖ Αποφυγή του συγκεκριμένου συνδυασμού φαρμάκων, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητος

Ο **γιατρός**, εκτός από τα μέτρα, που προαναφέρθηκαν, θα πρέπει:

- να γνωρίζει την ηλικία, τις νόσους και τις διαιτητικές συνήθειες του ασθενούς,
- να παίρνει πλήρες και έγκυρο ιστορικό,
- να γνωρίζει τις φυσικοχημικές, τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές ιδιότητες των φαρμάκων, που συνταγογραφεί,
- να διαφωτίζει τους ασθενείς, σχετικά με τον τρόπο λήψης των φαρμάκων, αλλά και σχετικά με το τι θα πρέπει να προσέχουν ή να αποφεύγουν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- να εφαρμόζει εναλλακτικές θεραπείες, σε ασθενείς με ιδιαιτερότητες.
- να έχει πάντα υπόψη, πως ακόμα και αν η πείρα λέει ότι αλληλεπίδραση δεν υπάρχει, δεν είναι καθόλου απίθανο να βρίσκεται αντιμέτωπος με το πρώτο περιστατικό, παγκοσμίως.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adverse drug interactions in dental practice, JADA, vol.130, January 1999, p.47-54
2. Cadieux R.J.: Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. Postgraduate Medicine, 86: 179, 1989.
3. Γαλανοπούλου-Κούβαρη Π. «Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων» Έκδοση Πανεπιστημίου Αθηνών, 1994
4. Drug Interaction Facts. Ed. D.S. Tatro, Facts and Comparisons, St Louis, A Wolters Kluwer Company, 2004
5. Evaluations of Drug Interactions (EDI) American Pharmaceutical Association, 2002
6. Gilman A.G., Rail T.W. Nies A.S., Taylor P. (eds). Goodman and Gilman's. The Pharmacological basis of Therapeutics 10th ed., New York, Pergamon Press, 2001

7. Hansten Ph. Important drug interactions and their mechanisms in: Basic & Clinical Pharmacology, B.G.Katzung, eighth edition, Lange, 2001
8. Jusko W.J. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. J. Pharmacokinetic. Biopharm., 6:7, 1978
9. May, E. Drug interactions and multiple drug administration. Clin. Pharmacol. Ther. 22: 322, 1977
10. Prescott, L.F. Clinically important drug interactions In: Drug treatment. Ed.: Avery, G. 3rd Ed. Adis Press, New York, pp. 255, 1987.
11. Russell J. May. The Basics of Drug Interactions In: Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. Elsevier Science Publishing Co., Inc. Chapter 7: 69, 1989.
12. Smith D.C., Munoz C., Arnold M. et al. Grapefruit juice and naringin interaction with nitrendipine. Clin. Pharmac. and Therap. 51: 156, 1992.
13. Stockley's Drug Interactions, sixth edition, 2002
14. Weinberger M.M., Smith G., Milavetz G. et al. Decreased theophylline clearance due to cimetidine. N. Engl. J. Med., 304: 672, 1981.
15. The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions, Ed R.B. Kims and Editors of the Medical Letter, Inc., New York, 2001
16. Managing Clinically Important Drug Interactions, Hansten Ph. D, Horn J. R, Facts and Comparisons, 2002
17. Π.Γαλανοπούλου-Κούβαρη: «Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων και η σημασία τους στη θεραπευτική», Κλινικά Φροντιστήρια, Τόμος 15, Τεύχος 4, Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων, Εκδ. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 2003
18. Π.Γαλανοπούλου-Κούβαρη: Αλληλεπιδράσεις Αντιψυχωσικών Φαρμάκων, 2005