



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΜΠΡΑΞΗ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ
ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΑΤΣΙΑΜΠΟΥΡΑ ΓΕΩΡΓΙΑ - ΦΩΤΕΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ

ΜΗΝΑΣ: ΙΟΥΛΙΟΣ, 2017

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Της μεταπτυχιακής φοιτήτριας Κατσιαμπούρα Γεωργία - Φωτεινή

Εξεταστική Επιτροπή

- Νανάς Σεραφείμ, Επιβλέπων
- Ρούτση Χριστίνα
- Βασιλειάδης Ιωάννης

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση τ... υποψηφίου κ... .., συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία τ. Κ... με τίτλο
.....
....., είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπεριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Νανάς Σεραφείμ, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Ρούτση Χριστίνα..... (Υπογραφή) _____
- Βασιλειάδης Ιωάννης..... (Υπογραφή) _____

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	12
B. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	16
2.1 ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ.....	18
2.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ	20
Γ. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	22
3.1 ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	23
3.2 ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	27
Δ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ.....	29
4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	30
4.2 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	32
4.2.α ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ.....	32
4.2.β ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΧΩΡΟΥΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ.....	33
4.2.γ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΤΟΠΟΥΣ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	34
4.2.δ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ.....	35
4.3 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	37

5. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	38
E. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΘ ΚΑΙ ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ.....	43
ΣΤ. ΣΚΟΠΟΣ.....	47
III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	48
1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	49
1.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	49
1.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΩΝ.....	49
2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	50
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	52
3.1 ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	52
3.2 ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ (APACHE) ΚΑΙ ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΡΓΑΝΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ (SOFA)..	57
3.3 ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	59
3.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	63
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	67
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	69
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	70
V. SUMMARY.....	73
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	76

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οφείλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Σεραφείμ Νανά. Χάρη στην πολύτιμη συμπαράσταση στην όλη μου προσπάθεια, στην καθοδήγηση, στην ενθάρρυνση, στην έμπνευση που μου παρείχε και στις καίριες συμβουλές που μου πρόσφερε ο κ. Νανάς, κατόρθωσα να ολοκληρώσω την εκπόνηση της διπλωματικής αυτής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς:

- την Αναπληρώτρια καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Δρ. Χριστίνα Ρούση για την συνεργασία και τις χρήσιμες παρατηρήσεις της.

- τον Δρ. Βασιλειάδη Ιωάννη, επίκουρο καθηγητή παθολογίας- εντατικής θεραπείας.

- την Καθηγήτρια Προϊστάμενη Τμήματος Νοσηλευτικής Α και Μέλος Συντονιστικής Επιτροπής του Διατμηματικού Π.Μ.Σ με τίτλο <<ΜΕΘ και Επείγουσα Νοσηλευτική>> κα Μαρβάκη Χριστίνα.

- Τους αγαπητούς φίλους και συναδέλφους νοσηλευτές και ιατρούς που συμμετείχαν και πρόσφεραν απλόχερα την βοήθεια τους για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Είναι χρέος να εκφράσω την εκτίμηση και τον σεβασμό μου σε όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού αυτού, για την δυνατότητα παρακολούθησης των μαθημάτων συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην απόκτηση και ανταλλαγή γνώσεων και απόψεων με στόχο τις σύγχρονες εξελίξεις της Εντατικής Ιατρικής και Θεραπείας και ιδιαίτερα εκείνων που αφορούν τη Νοσηλευτική.

Αφιερώνω το παρόν πόνημα στους αγαπημένους μου γονείς, που αγόγγυστα κόπιασαν επί δεκαετίες για την πρόοδό μου και είναι πάντα οι σκληρότεροι κριτές μου και οι πιο αφοσιωμένοι υποστηρικτές μου.

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η φαρμακευτική είναι αχώριστη από την ιστορία της ανθρωπότητας, καθώς ικανοποιεί μία πολύ βασική της ανάγκη. Από τα πρώιμα κιόλας χρόνια, ο άνθρωπος προσπάθησε να εξηγήσει τα φυσικά φαινόμενα που απειλούσαν την ζωή του, εντάσσοντας σε αυτά και την ασθένεια^[1].

Η δημόσια υγεία αποβλέπει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, στην προαγωγή της υγείας και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης όλου του πληθυσμού. Η θέση του φαρμάκου, μέσα στο φάσμα των δραστηριοτήτων που έχουν ως στόχο την προαγωγή και προστασία της δημόσιας υγείας, έχει καθοριστεί από την αρχαιότητα και μέχρι σήμερα αποτελεί μέρος της ανάπτυξης των νέων τεχνολογιών στον τομέα της υγείας^[2].

Οι ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας (Μ.Ε.Θ) χαρακτηρίζονται από τη συνύπαρξη μίας ή περισσότερων ασθενειών για τις οποίες λαμβάνουν διαφορετικά φάρμακα. Επίσης, παρακολουθούνται από ιατρούς διάφορων ειδικοτήτων με αποτέλεσμα, ο αριθμός των λαμβανόμενων φαρμάκων να αυξάνεται^[3].

Σημαντικά προβλήματα είναι η κατάχρηση των αντιβιοτικών και η πολυφαρμακία, που είναι εν πολλοίς και πρόβλημα της ελληνικής κοινωνίας^[2]. Η πολυνοσηρότητα, που παρουσιάζουν οι ασθενείς των Μ.Ε.Θ, οδηγεί συχνά σε πολυφαρμακία^[4].

Οι αλληλοεπιδράσεις ανάμεσα στα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής, αποτελούν τον πιο επικίνδυνο παράγοντα της πολυφαρμακίας^[3]. Πολλά φάρμακα μπορούν να αλληλεπιδρούν με επικίνδυνους τρόπους και να προκαλούν παρενέργειες, οι οποίες είναι πολύ χειρότερες από τις νόσους που προσπαθούν να θεραπεύσουν^[5-6].

Η συμβολή των φαρμάκων στη δημόσια υγεία είναι αδιαμφισβήτητη. Η ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων συμβάλλει στη νέα δυνατότητα δραστικής αντιμετώπισης ασθενειών που πριν ήταν μοιραίες για τους πάσχοντες. Το φάρμακο, αποτελεί αναγκαίο κοινωνικό αγαθό και κατέχει εξέχουσα θέση στη ζωή και την υγεία του πληθυσμού. Το ιπποκρατικό « ωφελείν ή μη βλάπτειν » αποτελεί τη βασική αρχή για τη διασφάλιση και προαγωγή της δημόσιας υγείας^[2]. Έτσι, μέσα από την παρακολούθηση των δεδομένων ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων από τους επαγγελματίες υγείας και τους διεθνείς

οργανισμούς, εξασφαλίζεται το κοινωνικό δικαίωμα του πληθυσμού σε αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα.

Επιπροσθέτως, για την πρόληψη εμφάνισης επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν τους μηχανισμούς με τους οποίους προκαλούνται. Η άγνοια των αλληλεπιδράσεων και η μη λήψη μέτρων για την αποφυγή τους, οδηγούν συχνά στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Καθώς η ανάπτυξη νέων και πιο ισχυρών φαρμάκων συνεχίζεται, όπως επίσης οι εισαγωγές ασθενών που εμφανίζουν πολυνοσηρότητα στις Μ.Ε.Θ αυξάνονται, ο καθορισμός των αλληλεπιδράσεων, μεταξύ του μεγάλου αριθμού των πιθανών συνδυασμών φαρμακευτικών ουσιών, γίνεται όλο και πιο πολύπλοκος^[4].

Η εμφάνιση της πολυφαρμακίας, καθιστά επιτακτική ανάγκη, τη γνώση των αλληλεπιδράσεων για τους επιστήμονες υγείας. Για το λόγο αυτό, γίνεται μια προσπάθεια παροχής βασικών πληροφοριών και γνώσεων, στο θέμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων, ώστε να επιτευχθεί η διευκόλυνση της λήψεως αποφάσεων στη θεραπευτική.

Η παρούσα μελέτη έλαβε χώρα σε μεγάλη πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της Αττικής, προσπαθώντας να εξετάσει την επίπτωση της πολυφαρμακίας στη Μ.Ε.Θ, καθώς και την καταγραφή των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων.

II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φάρμακα είναι όπλα στη μάχη της καταπολέμησης των νόσων, αλλά δεν αποτελούν πανάκεια. Η χορήγησή τους, πρέπει να ακολουθεί τόσο επιστημονικούς, όσο και δεοντολογικούς κανόνες. Τα προβλήματα υγείας των ασθενών που νοσηλεύονται σε Μ.Ε.Θ είναι πολύπλοκα και εξαστομικευμένα γι' αυτό πρέπει κάθε άνθρωπος να αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερο τρόπο και με ανάλογη εξαστομικευμένη φαρμακευτική αγωγή όταν αυτό είναι αναγκαίο^[2].

Πολλά νοσήματα ή δυσλειτουργίες (ανεπάρκειες) οργάνων μπορούν να συνυπάρχουν σε έναν και τον αυτόν ασθενή, καθώς νοσηλεύεται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, με αποτέλεσμα να λαμβάνει ταυτόχρονα περισσότερα από ένα φάρμακα^[7].

Καθώς, ο τυπικός ασθενής της ΜΕΘ φέρει ολοένα αυξανόμενες συνοσηρότητες με χρόνιες παθήσεις^[8], η παρουσία μιας νόσου είναι δυνατό να ασκεί σημαντική επίδραση στην εκάστοτε επιλογή του φαρμάκου, στις φαρμακοκινητικές του παραμέτρους και στην φαρμακολογική ανταπόκριση λόγω ατομικών διαφορών.

Από την πληθώρα των φαρμάκων που διατίθεται για θεραπευτικούς σκοπούς, υπάρχουν ορισμένα από τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες^[9]. Ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση πολλών φαρμάκων είναι σε αρκετές περιπτώσεις απόλυτα ενδεδειγμένη. Η αλληλεπίδραση δυο φαρμάκων μπορεί να έχει και ευνοϊκά αποτελέσματα για τον ασθενή^[10].

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Φάρμακο γενικά ονομάζεται κάθε χημική ουσία ικανή να επηρεάσει την λειτουργία του οργανισμού κάθε έμβιου όντος ή μικροοργανισμού όταν εισέλθει σε αυτόν. Απλούστερα χαρακτηρίζεται κάθε ουσία ή παρασκεύασμα που ανακουφίζει, είτε θεραπεύει, από ασθένειες ή πόνους του ανθρώπινου οργανισμού και γενικότερα αποκαθιστά την ανθρώπινη υγεία. Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) φάρμακο χαρακτηρίζεται: Κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών, που παράγεται, προσφέρεται προς πώληση, ή παρουσιάζεται για χρήση, στη διάγνωση, στη θεραπεία, στον μετριάσμό ή στην πρόληψη νόσου, μη φυσιολογικής φυσικής κατάστασης, ή των συμπτωμάτων τους στον άνθρωπο ή στα ζώα καθώς και για χρήση, στην αποκατάσταση, την διόρθωση, ή την μεταβολή οργανικών λειτουργιών στον άνθρωπο ή τα ζώα.

Κατά την διάρκεια των αρχαϊκών χρόνων, το φάρμακο χρησιμοποιούνταν με εμπειρικό τρόπο, ενώ η θεραπευτική του δράση ήταν μυστηριώδης και η χρήση του έπαιρνε έναν χαρακτήρα μαγικό και απόκρυφο. Ο θεραπευτής ασκούσε την φαρμακευτική διαμέσου της επιλογής των δρογών (που λόγω της κληροδοτούμενης από γενιά σε γενιά εμπειρίας, γνώριζε ότι ήταν προικισμένες με θεραπευτικές αρετές) μέσα από τα τρία φυσικά βασίλεια (φυτικό, ζωικό, ορυκτό), τις ανάμιξής τους και της εφαρμογής συγκεκριμένων τεχνικών ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή φαρμακοτεχνική μορφή. Η χορήγηση του φαρμάκου στον ασθενή συνοδεύονταν πάντα από προσευχές και δοξασίες. Για την χρήση τους, ως φάρμακα, τα μέρη των φυτών και τα άλλα φυσικά προϊόντα υποβάλλονταν σε σχετικά απλές επεξεργασίες όπως πολτοποίηση, ξήρανση, κονιοποίηση, ανάμειξη με άλλες ουσίες, βράσιμο σε νερό ή κρασί^[1,2].

Στην αρχαία Ελλάδα, αλλά και σε άλλους πολιτισμούς της αρχαιότητας, αυτοί που εκτελούσαν ιατρικές- θεραπευτικές δραστηριότητες ανήκαν σε δύο κατηγορίες: τους «λαϊκούς θεραπευτές» και εκείνους που θα ονομάζαμε σήμερα «θεσμοθετημένους θεραπευτές». Λαϊκοί θεραπευτές ήταν, μεταξύ άλλων, οι ονομαζόμενοι «ριζοτόμοι» (αυτοί που έκοβαν και συνέλεγαν ρίζες κυρίως φαρμακευτικών φυτών) και οι «φαρμακοπώλαι» (αυτοί που

πουλούσαν φάρμακα και φαρμακευτικά φυτά). Οι άνθρωποι αυτοί, δεν είχαν ιδιαίτερα ιατρική μόρφωση^[2].

Με το πέρας των χρόνων, η ιατροφαρμακευτική και το φάρμακο αποκτούν σταδιακά, επιστημονικό χαρακτήρα. Στην προϊπποκρατική περίοδο γίνεται το πρώτο βήμα, καθώς η θεραπευτική παύει να έχει ερμητικό χαρακτήρα. Πλέον ασκείται από τους φιλοσόφους που από τις αρχικές θεωρίες περί ψυχής, αρχής του κόσμου κ.λ.π. προχώρησαν στην μελέτη του ανθρώπινου σώματος, της παθολογίας και της φυσιολογίας του, καθώς επίσης και στην μελέτη της δράσεως των φαρμάκων^[1].

Η αληθινή επανάσταση όμως θα γίνει από τον Ιπποκράτη (460 π.Χ. - 377 π.Χ.), τα γραπτά του οποίου δίνουν τις βάσεις όλων των επιστημονικών μεθόδων: παρατήρηση και ταξινόμηση, απόρριψη κάθε μη αποδεικνυόμενης θεωρίας, γενίκευση και αφαίρεση, κριτική συζήτηση και αναθεώρηση. Ο Ιπποκράτης, θα συσχετίσει τις ασθένειες με τα αίτια και θα βασίσει την θεραπεία στις ιδιότητες των δρογών, αποτελώντας τομή στην ιστορία της ιατρικής. Συνδυάζει τις δυο πηγές της γνώσης (την αίσθησιν και την διανόησιν), αξιοποιεί την εμπειρία και τον ορθό λόγο και προσαρμόζει την θεραπευτική του στον συγκεκριμένο ασθενή, τον οποίον αντιμετωπίζει ως ψυχοσωματική ολότητα.

Οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι τις ιατροφαρμακευτικής θα παραμείνουν Έλληνες. Οι αντιλήψεις και οι γνώσεις των αρχαίων Ελλήνων για τα φάρμακα και γενικότερα για την ιατρική, έμελλε να κυριαρχήσουν για πολλούς αιώνες, όχι μόνο στον ελληνόφωνο κόσμο, αλλά και σε όλη τη Δύση, προσφέροντας τις υπηρεσίες τους^[1,2].

Μετά τον Ιπποκράτη, ο μεγαλύτερος ιατρός της αρχαιότητας ήταν ο Κλαύδιος Γαληνός (131-201 μ.Χ.), όπου θεωρείται πατέρας της Φαρμακευτικής και ιδρυτής της πειραματικής φυσιολογίας και της περιγραφικής ανατομίας. Γνώρισε την θεραπευτική διαφόρων σχολών και τελικά εγκαταστάθηκε στη Ρώμη, όπου ίδρυσε κατάστημα, στο οποίο παρασκεύαζε ο ίδιος τα φάρμακα. Πειραματιζόταν στον εαυτό του και σε ζώα. Σημαντικές για την εποχή ήταν οι έρευνές του για τις νοθείες των απλών φαρμάκων ενώ έκανε και δοκιμασίες,

που αφορούσαν τα φυσικά τους γνωρίσματα (χρώμα, οσμή, γεύση), αλλά και τη σύστασή τους.

Επίσης, κατά την διάρκεια της ελληνορωμαϊκής περιόδου ο Διοσκουρίδης (40-90μ.Χ.), υπήρξε ο διασημότερος φαρμακογνώστης - φαρμακολόγος της αρχαιότητας. Είναι ο δημιουργός του έργου «Περί ύλης ιατρικής» (πρόδρομος της σύγχρονης φαρμακοποιίας). Το έργο αυτό μεταφράστηκε σε πάρα πολλές γλώσσες και είναι ανάμεσα στα πρώτα έργα που τυπώθηκαν στην Ελληνική, το 1499^[1].

Εν συνεχεία, η μετατροπή των ενεργών δρογών σε φάρμακο αποτέλεσε την πεμπτούσια της φαρμακευτικής τέχνης. Για πρώτη φορά οι γνώσεις που αποκτήθηκαν στον τομέα της βιολογίας, της χημείας και της φυσικής συνδυάστηκαν με την προώθηση της φαρμακευτικής επιστήμης. Η διεπιστημονική σκέψη, διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο, στην ανάπτυξη νέων ιατρικών εργαλείων και συναφών τεχνολογιών.

Παράλληλα, στη Κοπεγχάγη το 1953 ιδρύθηκε η πρώτη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω της επιδημίας πολιομυελίτιδας.

Η ΜΕΘ χαρακτηρίζεται ως μονάδα υψηλής πολυπλοκότητας, όπου φιλοξενεί ασθενείς με πολλές παθήσεις και ανεπάρκειες οργάνων, λαμβάνοντας ένα μεγάλο αριθμό φαρμάκων. Χάρη στη ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας και της πληροφορικής, εφοδιάσθηκε με ηλεκτρονικούς αναπνευστήρες για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, παλμογράφους (μόνιτορ) για παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών, εξωτερικούς βηματοδότες, απινιδωτές, μηχανήματα τεχνητού νεφρού και διαγνωστικά μηχανήματα όπως αναλυτές αερίων αίματος^[11].

Στις μέρες μας, η ραγδαία ανάπτυξη της τεχνολογίας και οι αυξημένες γνώσεις που αποκτήθηκαν σχετικά με την πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό αλλά και την επίδραση του οργανισμού στο φάρμακο, όπως καθορίζονται από τη φαρμακοδυναμική και τη φαρμακοκινητική αντίστοιχα, διαμορφώνουν τις σύγχρονες αντιλήψεις για τις υψηλές προδιαγραφές των φαρμάκων και επηρεάζουν αντίστοιχα τον προσανατολισμό της έρευνας. Επιπροσθέτως, η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ή διεθνώς: Intensive Care Unit (ICU) αποτελεί ένα ειδικό τμήμα του νοσοκομείου όπου παρέχονται υπηρεσίες

επείγουσας και εντατικής ιατρικής^[12]. Συνεπώς, το φάρμακο πρέπει πρωτίστως να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές, ενώ παράλληλα, σύμφωνα με τις αυξανόμενες κοινωνικές απαιτήσεις για καλύτερη ποιότητα ζωής, πρέπει να είναι εύληπτο και φθηνό.

B. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η φαρμακολογία είναι μια γενική επιστήμη που εξετάζει τις ενέργειες των φαρμάκων (επιθυμητές και ανεπιθύμητες) στον άνθρωπο, τις θεραπευτικές ενδείξεις και αντενδείξεις τους στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις, κάθε τι που έχει σχέση με την λήψη φαρμάκων από τον άνθρωπο, καθώς και τις τοξικές ενέργειές τους και τον τρόπο αντιμετώπισής τους λαμβάνοντας υπόψη κυρίως, την φαρμακοδυναμική και την φαρμακοκινητική^[13].

Τα μη επιθυμητά αποτελέσματα από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων άρχισαν να μας απασχολούν ιδιαίτερα, αφ' ενός από τότε που διαπιστώθηκε η αιτιολογία της προέλευσής τους και αφ' ετέρου από τότε που η αναγκαιότητα ταυτόχρονης χορήγησης πολλών φαρμάκων στον ίδιο άρρωστο άρχισε να επιβάλλεται στη θεραπευτική, αποτελώντας συχνό φαινόμενο στη Μ.Ε.Θ. Ο τομέας των αλληλεπιδράσεων έχει αναπτυχθεί σήμερα πολύ περισσότερο προς την κατεύθυνση των ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων, διότι οι περιπτώσεις αυτές είναι δύσκολες και δεν ελέγχονται απόλυτα^[14].

Ως ανεπιθύμητη ενέργεια χαρακτηρίζεται κάθε μεταβολή της νοσολογικής κατάστασης ενός ασθενούς προς το χειρότερο, μεταβολή για την οποία πιστεύεται ότι θα μπορούσε να οφείλεται σε ένα φάρμακο που χορηγήθηκε σε συνήθεις δόσεις και για την ανάταξη της οποίας απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση η οποία μπορεί επίσης, να επιβάλει την ελάττωση των δόσεων ή τη διακοπή της θεραπείας. Είναι ακόμη δυνατό σε περίπτωση μεταγενέστερης θεραπείας στον ίδιο ασθενή με το ίδιο φάρμακο, να εξασφαλισθεί μια πρόβλεψη παρουσίας ενός ασυνήθους κινδύνου^[15].

Αν και τα φάρμακα είναι παρασκευασμένα για να έχουν όσο το δυνατό εκλεκτικότερη δράση, υπάρχουν περιπτώσεις που παρουσιάζουν κάποιες παρενέργειες^[2]. Από έρευνες που έχουν γίνει, υπολογίζεται ότι το 6% - 30% περίπου των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής τους^[16].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων μπορεί να έχουν μικρή κλινική σημασία, μπορεί όμως να είναι και σημαντική αιτία νοσηρότητας ή ακόμη να αποτελούν αιτία θανάτου, αν δεν διαγνωστούν έγκαιρα και ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων μπορούν να αποφευχθούν, αν

οι ιατροί γνωρίζουν τις βασικές αρχές φαρμακοκινητικών, φαρμακοδυναμικών και φυσικοχημικών ιδιοτήτων των φαρμάκων που συνδυάζουν^[7,13]. Κατά τον ΠΟΥ περίπου το 60% των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να προληφθεί^[2].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (κατά την ταξινόμηση των Rawlins & Thompson), μπορεί να διακριθούν σε δυο ομάδες: σε τύπου Α και σε τύπου Β. Οι διαφορές αυτών των δυο τύπων καταγράφονται στον πίνακα 1. Είναι εμφανές ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Α είναι αυτές που εκδηλώνονται ως υπέρβαση της κύριας ή κάποιας δευτερεύουσας, γνωστής όμως, ενέργειας ενός φαρμάκου και ως εκ τούτου είναι προβλέψιμες. Αντίθετα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Β είναι αυτές που δεν έχουν σχέση με τις φαρμακολογικές ενέργειες μίας ουσίας, όπως επί παραδείγματι συμβαίνει με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή ιδιοσυγκρασίας.

Εκτός από τους τύπους Α και Β, υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και με τη δόση και κυρίως αφορούν ασθενείς με μακρά παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, λόγω αυξημένης νοσηρότητας και πολυπλοκότητας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί ακόμη να διακριθούν ανάλογα με τη βαρύτητά τους σε ελαφρές που δεν απαιτούν θεραπεία, σε μέτριες που απαιτούν θεραπεία ή παράταση της παραμονής στο νοσοκομείο, σε σοβαρές που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή αφήνουν μόνιμες βλάβες και, τέλος, σε θανατηφόρες^[15].

Πίνακας 1. Διάκριση ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την ταξινόμηση των Rawlins & Thompson.

	ΤΥΠΟΣ Α	ΤΥΠΟΣ Β
Φαρμακολογική ενέργεια	Αυξημένη	Ανεξάρτητη σχέση
Δυνατότητα πρόβλεψης	Ναι	Όχι
Εξάρτηση από δόση	Ναι	Όχι
Νοσηρότητα	Υψηλή	Χαμηλή
Θνητότητα	Χαμηλή	Υψηλή

1.1 ΑΙΤΙΑ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

Από όλο το φάσμα των φαρμακευτικών αιτιών σπουδαιότερο αίτιο για τον τύπο Α θεωρείται η αλλαγή στον τρόπο μορφοποίησης, αφού αυτή μπορεί να αλλάξει τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου με δυσάρεστα μερικές φορές αποτελέσματα. Στον τύπο Β ως φαρμακευτικά αίτια μπορεί να θεωρηθούν, καταρχήν, οι προσμίξεις, ενυπάρχουσες ως παραπροϊόντα κατά τη σύνθεση της πρώτης ύλης ή ως υπολείμματα διαλυτών που πραγματοποιήθηκαν κατά την παρασκευή του προϊόντος και προκαλούν αλλεργική αντίδραση που δεν έχει σχέση με το κύριο προϊόν ή μπορεί να εμφανίζουν κάποια τοξικότητα. Υπάρχουν ακόμη τα έκδοχα, όταν αυτά τροποποιούν τη βιοδιαθεσιμότητα, αλλά και τα προϊόντα αποικοδόμησης τα οποία μπορεί να είναι τοξικά, τα χρώματα ή τα βελτιωτικά της γεύσης και οτιδήποτε άλλο προστίθεται στη φαρμακοτεχνική μορφή, μπορεί να προκαλέσουν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια τύπου Β, όπως κάποια εκδήλωση αλλεργικής αντίδρασης^[17].

Στα φαρμακοδυναμικά αίτια, όπως φαίνεται και στον πίνακα 2, συγκαταλέγονται ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Α που μπορεί να προκληθούν από ορισμένα φάρμακα και από διαφορές που εμφανίζονται στην ευαισθησία των υποδοχέων. Επίσης, οι διαταραχές της ομοιόστασης, είναι πιθανό να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Α. Η διαταραχή της γενικής κατάστασης ενός οργανισμού μπορεί να οδηγήσει σε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία, υπό άλλες συνθήκες δε θα εμφανιζόταν^[15].

Επιπλέον, φαρμακοδυναμικά αίτια όπως, η αλλεργία, η ιδιοσυγκρασία, η έλλειψη του ενζύμου G-6-PD, οι αιμοσφαιρινοπάθειες που μπορεί να οδηγήσουν σε μια αιμολυτική κρίση, η κακοήθης υπερπυρεξία, η πορφυρία και η περιοδική παράλυση που συμβαίνει σε διαταραχές καλίου είναι δυνατό να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες τύπου Β.

Στα φαρμακοκινητικά αίτια, πιθανή εμφάνιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας τύπου Α, μπορεί να οδηγήσει οποιαδήποτε μεταβολή συμβεί στην απορρόφηση, στην κατανομή, στη βιομετατροπή ή στην απέκκριση ενός φαρμάκου^[15,17].

Πίνακας 2. Αίτια πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών

	ΤΥΠΟΣ Α	ΤΥΠΟΣ Β
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Αλλαγή στον τρόπο μορφοποίησης 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Παραπροϊόντα κατά την παρασκευή ➤ Έκδοχα ➤ Χρώματα ➤ Βελτιωτικά γεύσης
ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΑ	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ευαισθησία υποδοχέων ➤ Διαταραχές ομοιόστασης 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ανοσολογικές αντιδράσεις ➤ Έλλειψη G-6-PD ➤ Αιμοσφαιρινοπάθειες ➤ Περιοδική παράλυση ➤ Πορφυρία ➤ Κακοήθης υπερπυρεξία
ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Μεταβολές σε: <ul style="list-style-type: none"> • Απορρόφηση • Κατανομή • Βιομετατροπή • Απέκκριση 	

1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

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 (Πίνακας 3).

Οι παράγοντες, που σχετίζονται με τα χορηγούμενα φάρμακα είναι οι εξής: Σειρά, μορφή, δόση, οδός 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 ηλικία, η παρουσία νόσου, η ηπατική και η νεφρική λειτουργία, οι διαιτητικοί, φαρμακογενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες^[4,9].

Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι, στην καθημέρα πράξη εμφανίζονται συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 4). Φάρμακα, όπου χρησιμοποιούνται κατά κόρον στις Μ.Ε.Θ, όπως η δακτυλίτις, τα αντιβιοτικά, τα σκευάσματα καλίου, τα αντιπηκτικά, τα διουρητικά, τα αντιυπερτασικά, τα κορτικοστεροειδή και τα αναλγητικά εμπλέκονται συχνά στην πρόκληση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας^[15].

Πίνακας 3. Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αλληλεπιδράσεων

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

Πίνακας 4. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

1	Αρρυθμίες
2	Αλλεργικές αντιδράσεις
3	Αιμορραγίες
4	Καρδιακή ανεπάρκεια
5	Βρογχόσπασμος
6	Υπογλυκαιμία

Γ. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Για κάθε νέο φάρμακο, πριν τη χορήγησή τους σε ανθρώπους, διενεργείται έλεγχος τοξικότητας σε πειραματόζωα με σκοπό την αναγνώριση δυνητικών κινδύνων. Οι μελέτες αυτές πραγματοποιούνται με χορήγηση δόσεων που υπερβαίνουν αρκετά τα προβλεπόμενα θεραπευτικά επίπεδα δόσεων και στόχος τους είναι να διαπιστωθεί ποιά όργανα και ιστοί είναι πιθανοί " στόχοι" της τοξικής δράσης του φαρμάκου.

Οι τοξικές επιδράσεις μπορεί να ποικίλουν από αμελητέες σε τόσο σοβαρές ώστε να υποχρεώνουν σε διακοπή της ανάπτυξης του φαρμάκου. Τα ενδιάμεσα επίπεδα τοξικότητας είναι περισσότερο αποδεκτά όταν προκαλούνται από φάρμακα που προσδιορίζονται για σοβαρές ασθένειες, όπως το AIDS ή κακοήθεις όγκοι και η απόφαση για το αν θα πρέπει να συνεχιστεί ή να διακοπεί η ανάπτυξη του φαρμάκου είναι συχνά δύσκολο να ληφθεί. Η ασφάλεια ενός φαρμάκου, σε αντίθεση με την τοξικότητα, μπορεί να εδραιωθεί μόνο κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ανθρώπους.

Οι τοξικές δράσεις των φαρμάκων μπορεί να είναι σχετιζόμενες με την κύρια φαρμακολογική δράση, όπως για παράδειγμα η αιμορραγία από αντιπηκτικά, αλλά και ανεξάρτητες από την κύρια φαρμακολογική δράση, όπως η ηπατοτοξικότητα από παρακεταμόλη. Η βλάβη σε ηπατικά ή νεφρικά κύτταρα αποτελεί συχνή αιτία διακοπής της ανάπτυξης ενός φαρμάκου κατά την διαδικασία του ελέγχου τοξικότητας^[17].

3.1 ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Για να αποβληθούν τα φάρμακα από τον οργανισμό πρέπει να είναι υδατοδιαλυτά. Οι περισσότερες φαρμακευτικές ουσίες είναι λιποδιαλυτές. Το ήπαρ το οποίο ονομάζεται «εργοστάσιο του οργανισμού του ανθρώπου» συγκεντρώνει, καταβολίζει τα περισσότερα φάρμακα και τα μετατρέπει από λιποδιαλυτά σε υδατοδιαλυτά ώστε να αποβληθούν από τη χολή ή το νεφρό. Το κάθε φάρμακο έχει μία ή περισσότερες οδούς μεταβολισμού στο ήπαρ. Το σύνολο των ουσιών που δυνητικά προκαλούν βλάβες στο ηπατικό παρέγχυμα αποκαλούνται ηπατοτοξίνες^[17].

Περισσότερα από 900 με 1000 φάρμακα ενοχοποιούνται για ηπατοτοξικές αντιδράσεις. Η ηπατοτοξικότητα από φάρμακα υπολογίζεται στο 4-10% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Το 1% των εισαγωγών στο νοσοκομείο οφείλεται σε ηπατοτοξικότητα από φάρμακα, το 10-33% οξείας ηπατίτιδας οφείλεται σε φάρμακα και το 10-25% των περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας. Μάλιστα, αναφέρεται για την κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια από φάρμακα ότι >90% των περιπτώσεων θα καταλήξουν αν δεν μεταμοσχευθούν. Η επίπτωση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα είναι δύσκολο να υπολογισθεί, λόγω του ότι δεν αναγνωρίζεται πάντα εύκολα, αλλά και σε πολλές περιπτώσεις δεν αναφέρεται από τον γιατρό στις αρμόδιες αρχές^[18].

Επίσης, οι παράγοντες κινδύνου που επιδρούν στην εμφάνιση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα είναι αρκετοί (πίνακας 5) και η ηπατοτοξικότητα των φαρμάκων εκδηλώνεται με διάφορους τύπους όπως: α) *Ενδογενής ή προβλέψιμη*: Είναι δοσοεξαρτώμενη, αναπαράγεται σε ζώα, έχει υψηλή επίπτωση και απαιτείται βραχύς χρόνος από τη λήψη του φαρμάκου μέχρι την εμφάνιση της ηπατικής βλάβης. Παραδείγματα αποτελούν: Ο τετραχλωράνθρακας και το χλωροφόρμιο, τα οποία αποσύρθηκαν, η παρακεταμόλη και ο θειϊκός σίδηρος, τα οποία δεν αποσύρθηκαν διότι παρουσιάζουν ηπατοτοξικότητα μόνο σε μεγάλες δόσεις και οι ουσίες: μεθοτρεξάτη, τετρακυκλίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, L-ασπαραγινάση, φώσφορος, αζαθειοπρίνη, οι οποίες εμφανίζουν ηπατοτοξικότητα αθροιστικά και β) *Ιδιοσυγκρασιακή ή μη προβλέψιμη*: Είναι μη δοσοεξαρτώμενη, δεν

αναπαράγεται σε ζώα, έχει χαμηλή επίπτωση και απαιτείται μεγαλύτερος χρόνος από την έκθεση μέχρι την εμφάνιση της ηπατικής βλάβης. Επιπροσθέτως, οι τύποι ηπατικής βλάβης από φάρμακα διακρίνονται σε ηπατοκυτταρική, χολοστατική και μικτή βλάβη.

Υπάρχουν ορισμένες αρχές για την αναγνώριση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα. Η ηπατοτοξικότητα από φάρμακα μπορεί να προσβάλλει κάθε είδος κυττάρου του ηπατικού παρεγχύματος (ηπατοκύτταρο, χολαγγειοκύτταρο, ενδοθηλιακό, αστεροειδές) και ο τύπος της ηπατικής βλάβης από φάρμακα μιμείται όλες τις μορφές οξείας και χρόνιας ηπατοπάθειας (πίνακας 6).

Κάθε φάρμακο μπορεί να προκαλέσει περισσότερα από ένα κλινικά σύνδρομα ηπατοτοξικότητας σε άλλοτε άλλο άτομο. Επίσης, μπορεί να προκαλέσει περισσότερα από ένα σύνδρομα ηπατοτοξικότητας ταυτόχρονα στο ίδιο άτομο, τα οποία μπορεί να συνυπάρχουν. Η διάγνωση της ενδογενούς ή προβλέψιμης ηπατοτοξικότητας είναι σχετικά εύκολη, διότι σχεδόν πάντα υπάρχει το πρόσφατο ιστορικό της υπερδοσολογίας του φαρμάκου, σε αντίθεση με τη διάγνωση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα ιδιοσυγκρασιακής αιτιολογίας. Έτσι, έγιναν προσπάθειες για τον ορισμό κριτηρίων, βάσει των οποίων θα τίθεται η διάγνωση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα (πίνακας 7).

Στις περισσότερες περιπτώσεις ηπατοκυτταρικής βλάβης η διακοπή του φαρμάκου και η υποστηρικτική αγωγή αποτελούν τη μοναδική θεραπεία. Το πιθανώς ηπατοτοξικό φάρμακο πρέπει να διακόπτεται αμέσως και η ηπατική λειτουργία να παρακολουθείται στενά, διότι στην αντίθετη περίπτωση η συνέχιση χορήγησης του φαρμάκου εκθέτει συχνότερα τον ασθενή στον κίνδυνο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας^[17,18].

Πίνακας 5. Παράγοντες κινδύνου για ηπατοτοξικότητα από φάρμακα

1	ΗΛΙΚΙΑ	Άτομα > 60 ετών έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ισονιαζίδη, ενώ τα παιδιά στο βαλπροϊκό.
2	ΦΥΛΟ	Οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη ευπάθεια στη μεθυλντόπα και τη νιτροφουραντοΐνη, ενώ οι άνδρες στην αζαθειοπρίνη.
3	ΦΥΛΗ	Κάποιες φυλές (όπως η μαύρη φυλή) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ηπατοτοξικότητα από φάρμακα.
4	ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	Η ιδιοσυγκρασιακή ηπατοτοξικότητα έχει σχέση με το γενετικό υπόστρωμα του ατόμου.
5	ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	Το αλκοόλ προκαλεί ευπάθεια του ηπατικού μεταβολισμού.
6	ΓΕΝΙΚΗ ΘΡΕΨΗ	Η παρακεταμόλη είναι πιο τοξική σε συνθήκες υποθρεψίας, ενώ η αλοθάνη σε παχύσαρκες γυναίκες. Σκευάσματα σιδήρου, απορροφούνται καλύτερα με άδειο στομάχι.
7	ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	Μεταβάλλεται η αποβολή φαρμάκου.
8	ΚΥΗΣΗ	Ειδικές κατηγορίες φαρμάκων στην εξέλιξή της.
9	ΜΟΡΦΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	Τα φάρμακα μακράς δράσης είναι πιο τοξικά από τα βραχείας δράσης.

Πίνακας 6. Τύπος ιστολογικής βλάβης από φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα και παραδείγματα φαρμάκων που την προκαλούν

ΤΥΠΟΣ ΒΛΑΒΗΣ	ΦΑΡΜΑΚΑ
Ηπατοκυτταρική νέκρωση	Δικλοφενάκη, παρακεταμόλη, λοβαστατίνη, κετοκοναζόλη
Χολόσταση	Χλωροπρωμαζίνη, οιστρογόνα, ερυθρομυκίνη, σιπροφλοξασίνη
Μικτή	Αμοξικιλίνη- κλαβουλανικό, καρβαμαζεπίνη, κυκλοσπορίνη, μεθιμαζόλη
Ανοσο- αλλεργική	Αλοθάνη, φαινυντοΐνη, σουλφαμεθοφαζόλη
Μικρο- φυσαλιδώδης	Διδανοσίνη, τατρακυκλίνη, ακετυλσαλικυλικό οξύ, αμιοδαρόνη
Ογκογένεση	Αντισυλληπτικά, ανδρογόνα
Αγγειακή	Αμφεταμίνη, νικοτινικό οξύ
Ίνωση	Μεθοτρεξάτη, βιταμίνη Α
Κοκκιώματα	Ντιλτιαζέμη, κινιδίνη
Στεατοηπατίτις	Αμιοδαρόνη, ανδρογόνα
Αυτοάνοση	Μεθυλντόπα, λοβαστατίνη, νιτροφουραντοΐνη

Πίνακας 7. Ορισμοί κριτηρίων για τη διάγνωση της ηπατοτοξικότητας από φάρμακα.

1	Χρόνος έναρξης της ηπατοτοξικής αντίδρασης από την έναρξη (εμφάνιση από 4 ημέρες-3 μήνες) ή από τη διακοπή του φαρμάκου (εντός 15- 30 ημερών).
2	Χρόνος από τη διακοπή του φαρμάκου για την ομαλοποίηση των βιοχημικών εξετάσεων και δοκιμασία απόσυρσης,(βελτίωση, από 1-6 μήνες).
3	Δοκιμασία επανέκθεσης, (οι ιατροί δεν την προτιμούν).
4	Αποκλεισμός άλλων αιτίων μη συσχετιζόμενων με φάρμακα.
5	Γνωστή ηπατοτοξικότητα από αναφορές, (συνοδευτικό έντυπο φαρμάκου ή βιβλιογραφικές αναφορές)

3.2 ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η φαρμακοεπαγόμενη νεφροτοξικότητα αποτελεί συνηθισμένο κλινικό πρόβλημα. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτεσίνης (α-ΜΕΑ) περιλαμβάνονται στις μέρες μας ως τις πλέον συνηθισμένες αιτίες οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Η νεφροτοξικότητα αυτή οφείλεται συνήθως στην κύρια φαρμακολογική δράση των φαρμάκων αυτών, τα οποία αν και γίνονται καλά ανεκτά από τους υγιείς, προκαλούν νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς με παθήσεις που επηρεάζουν τη σπειραματική διήθηση.

Η έναρξη θεραπείας με α-ΜΕΑ σε ασθενείς με αμφίπλευρη νεφρική αρτηριακή στένωση, προκαλεί οξεία διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η οποία είναι αναστρέψιμη αν η χορήγηση του φαρμάκου διακοπεί έγκαιρα. Επίσης, η χορήγηση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει αλλεργική διάμεση νεφρίτιδα. Η κατάσταση αυτή είναι σπάνια αλλά σοβαρή και συνήθως εμφανίζεται μερικούς μήνες έως και ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας. Οι πενικιλίνες και ιδιαίτερα η μεθικιλίνη, προκαλούν επίσης διάμεση νεφρίτιδα.

Η νεφροπάθεια από αναλγητικά είναι το τρίτο είδος νεφρικής βλάβης που μπορεί να προκαλέσουν τα ΜΣΑΦ. Χαρακτηρίζεται από νέκρωση των νεφρικών θηλών και χρόνια διάμεση νεφρίτιδα. Η παρατεταμένη και η αλόγιστη κατάχρηση των αναλγητικών και ιδιαίτερος της παρακεταμόλης, της φαινακετίνης και των ΜΣΑΦ, επιβαρύνουν σε σημαντικό βαθμό την κλινική πορεία του ασθενή.

Η καπτοπρίλη, σε υψηλότερες δόσεις από τις συνιστώμενες, μπορεί να προκαλέσει έντονη πρωτεϊνουρία, ενώ η κυκλοσπορίνη που χρησιμοποιείται για την πρόληψη απόρριψης των μοσχευμάτων, προκαλεί νεφρική βλάβη. Πολλά φάρμακα που προκαλούν ηπατοτοξικότητα, όπως η παρακεταμόλη, μπορεί επίσης να είναι και νεφροτοξικά.

Επιπροσθέτως, η νεφροτοξικότητα σε όσους κάνουν χημειοθεραπεία είναι συχνή επιπλοκή. Τα νεφροτοξικότερα κυτταροστατικά είναι η σισπλατίνη, οι νιτροζουρίες, η ιφωσφαμίδη, η μεθοτρεξάτη και η κυκλοφωσφαμίδη^[17].

Επίσης, η ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών αμινογλυκοσιδών και άλλων νεφροτοξικών παραγόντων, όπως η αμφοτερικίνη Β, η σισπλατίνη, η κυκλοσπορίνη ή η βανκομυκίνη μπορεί να αποτελέσει επιπρόσθετο κίνδυνο για ανάπτυξη νεφροτοξικότητας^[19].

Δ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Οι μηχανισμοί των αλληλεπιδράσεων είναι πολλοί και, αρκετές φορές, σύνθετοι, διότι μπορεί να ευθύνονται περισσότεροι του ενός, για την πρόκληση μιας αλληλεπίδρασης.

Με βάση τον μηχανισμό πρόκλησης των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων στον οργανισμό, ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες:

- στις φυσικοχημικές ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
- στις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις
- στις φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις^[14,19].

4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ (PHARMACEUTICAL INTERACTIONS)

Οι φαρμακευτικές ή φυσικοχημικές αλληλεπιδράσεις, αφορούν τις φυσικοχημικές ιδιότητες των μορίων ενός ή περισσότερων φαρμάκων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και οδηγούν στην εξουδετέρωση της φαρμακολογικής δραστηριότητας ή στη δημιουργία τοξικών προϊόντων αλληλεπίδρασης που είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενή^[14]. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές, είναι αποτέλεσμα φυσικοχημικής ασυμβατότητας και μπορεί να παρατηρηθούν *in vitro* (κατά την ανάμιξη ή χορήγηση φαρμακευτικών διαλυμάτων με την ίδια σύριγγα, φιάλη, στην ίδια ενδοφλέβια οδό), αλλά και *in vivo* (μέσα στον οργανισμό).

Παράδειγμα μεταβολής των φυσικοχημικών ιδιοτήτων φαρμάκων από αλληλεπίδραση που γίνεται μέσα στον οργανισμό, είναι η εξουδετέρωση της αντιπηκτικής ενέργειας της ηπαρίνης από την θειϊκή πρωταμίνη.

Άλλο παράδειγμα αποτελεί η ανάμιξη χλωριούχο ασβεστίου (CaCl_2) με διπτανθρακικό νάτριο (NaHCO_3) στην ίδια σύριγγα και στην ίδια ενδοφλέβια οδό χορήγησης, σχηματίζοντας ίζημα ανθρακικού ασβεστίου όπου μπορεί να αποφράξει τα μικρά διαμέτρου τριχοειδή των πνευμόνων προκαλώντας σοβαρή βλάβη του πνευμονικού ιστού.

Επίσης, η θειοπεντάλη είναι ασύμβατη με το σουξαμεθώνιο, την πεθιδίνη και την κεταμίνη.

Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατών να εμφανιστούν και "μικτές" φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων. *In vitro* ανάμιξη αντιβιοτικών της β-λακτάμης και αμινογλυκοσιδών, η οποία οδηγεί σε αδρανοποίηση των συγχορηγούμενων φαρμάκων, που συνεπάγεται απώλεια της αντιμικροβιακής τους ενέργειας. *In vivo*, η συγκεκριμένη αλληλεπίδραση έχει μεγάλη κλινική σημασία και παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια^[4].

Γενικά, θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση δύο ή περισσότερων φαρμάκων στην ίδια ενδοφλέβια οδό. 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.

Για την αποφυγή των ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που παρασκευάζει και χορηγεί τα ενδοφλέβια διαλύματα, θα πρέπει να γνωρίζει τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων που συνδυάζουν^[14].

4.2 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^[4]. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές δημιουργούν τους περισσότερους και σοβαρότερους κινδύνους, διότι η εμφάνισή τους πολλές φορές είναι τελείως απρόβλεπτη^[14]. Λόγω της αυξημένης πολυπλοκότητας που διακατέχουν οι περισσότεροι ασθενείς στη ΜΕΘ και της κρίσιμης κατάστασης όπου βρίσκονται, οι χορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές αποτελούνται συνήθως από ένα ευρύ φάσμα φαρμάκων, έχοντας ως αποτέλεσμα την προδιάθεση για φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα^[20].

Σύμφωνα με τα διάφορα στάδια της φαρμακοκινητικής όπου λαμβάνουν χώρα και ανάλογα με την φαρμακοκινητική διαδικασία στην οποία παρατηρούνται, διακρίνονται σε:

- α) αλληλεπιδράσεις στα σημεία απορρόφησης των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα
- β) αλληλεπιδράσεις στους χώρους σύνδεσης των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ιστών
- γ) αλληλεπιδράσεις στους τόπους βιομετατροπής των φαρμάκων
- δ) αλληλεπιδράσεις στα σημεία απέκκρισης από τους νεφρούς^[7,14].

4.2.α ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΩΛΗΝΑ

Οι αλληλεπιδράσεις αυτές συχνά παραβλέπονται, αλλά είναι υπεύθυνες για πολλές θεραπευτικές αποτυχίες. Αφορούν φάρμακα, που χορηγούνται συγχρόνως από το στόμα, και επηρεάζουν την ταχύτητα απορρόφησης ή/και το συνολικό ποσό του απορροφούμενου φαρμάκου, δηλαδή τη βιοδιαθεσιμότητά του.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης τετρακυκλινών και σιδήρου ή αντιόξινων φαρμάκων, παρατηρείται, ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητάς τους

και του βαθμού απορρόφησης, με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνονται θεραπευτικές συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών στο αίμα. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι αρκετά σημαντική, αφού μειώνει την απορρόφηση των τετρακυκλινών κατά 80%^[4].

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 Η₂-ανταγωνιστών.

Αξίζει να σημειωθεί 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 αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων που λαμβάνουν χώρα στα σημεία απορρόφησης τους από το γαστρεντερικό σωλήνα, μπορούν να αποφευχθούν, εάν τα φάρμακα που ευθύνονται γι' αυτές χορηγούνται σε διαστήματα μεταξύ τους^[4,7,14].

4.2.β ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΧΩΡΟΥΣ ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ

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^[4].

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η περίπτωση συγχορήγησης κινιδίνης και διγοξίνης, όπου η κινιδίνη αναστέλλει την κάθαρση της διγοξίνης από τους νεφρούς και την εκτοπίζει από τα σημεία σύνδεσής της με τις πρωτεΐνες των γραμμωτών μυών, με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της

διγοξίνης σε ελεύθερη μορφή στο πλάσμα και την πρόκληση τοξικού δακτυλιδισμού^[14].

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις εκτόπισης συμβαίνουν για όξινα φάρμακα (διαζεπάμη, προπρανολόλη, διγίτοξίνη, βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη, φουροσεμίδα 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^[4].

4.2.γ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΤΟΠΟΥΣ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

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^[4]. Ο μεταβολισμός μερικών φαρμάκων γίνεται στον ορό του αίματος, στα νεφρά, στο δέρμα ή στο έντερο, αλλά το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού γίνεται στο ήπαρ από ένζυμα που βρίσκονται στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου των ηπατικών κυττάρων, τα οποία ονομάζονται ηπατικά μικροσωμικά ένζυμα.

Εκτός από φάρμακα, επαγωγή μπορούν να προκαλέσουν και διάφορες χημικές ουσίες που βρίσκονται στο περιβάλλον, όπως τα εντομοκτόνα και τα ζιζανιοκτόνα, οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, που παράγονται από το κάπνισμα, και οι περιβαλλοντογενείς ουσίες (ρύποι)^[4,7]. Από την άλλη πλευρά, αναστολή μπορεί να προκληθεί και από άλλες ουσίες, μη φαρμακευτικές, όπως είναι τα συστατικά του χυμού grapefruit^[21,22].

Είναι ευνόητο, ότι εάν σε κάποιον ασθενή συγχορηγηθούν 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^[19].

4.2.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΣΗΜΕΙΑ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΝΕΦΡΟΥΣ

Όπως είναι γνωστόν, η απέκκριση των φαρμάκων και των μεταβολικών τους προϊόντων από τους νεφρούς πραγματοποιείται με βάση τις λειτουργίες της σπειραματικής διήθησης, της ενεργητικής απέκκρισης και της παθητικής σωληναριακής επαναρρόφησης (επαναπρόσληψη)^[7,14].

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων που αφορούν τα σημεία απέκκρισης από τους νεφρούς, 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^[4].

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιβιοτικών β-λακτάμης με προβενεσίδη, λόγω κοινής χρήσης συστήματος μεταφοράς για την απέκκρισή τους θα συναγωνιστούν, με αποτέλεσμα η προβενεσίδη έχοντας μεγαλύτερη συγγένεια προς το συγκεκριμένο σύστημα μεταφοράς, να παρεμποδίσει την απέκκριση του β-λακταμικού αντιβιοτικού και να παρατείνει τη διάρκεια της φαρμακολογικής του δράσης^[7,14].

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, λόγω μεταβολών στο pH των ούρων, οδηγούν σε ελάττωση ή αύξηση 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 (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. 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^[19].

4.3 ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ (PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS)

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. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές εξελίσσονται με τους μηχανισμούς της ενεργοποίησης από τα συνυπάρχοντα φάρμακα διαφορετικών υποδοχέων, του συναγωνισμού για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα και της μεταβολής του περιβάλλοντος στο οποίο δρα ένα φάρμακο, από ένα άλλο φάρμακο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση συνεργικών ή ανταγωνιστικών ενεργειών, άλλοτε επιθυμητών και άλλοτε ανεπιθυμητών^[4].

Σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν, επίσης, να συμβούν, όταν ένα φάρμακο μεταβάλλει το περιβάλλον της δράσης ενός άλλου φαρμάκου. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί αυτό της διγοξίνης, της οποίας οι ενέργειες εξαρτώνται από τη σχέση ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου καλίου, με αποτέλεσμα, φάρμακα τα οποία διαταράσσουν τα επίπεδα καλίου του οργανισμού, όπως η φουροσεμίδα (θειαζιδικά παράγωγα), να ευνοούν την εμφάνιση τοξικού δακτυλιδισμού, θέτοντας τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο^[4,7,14].

Επίσης, υπάρχουν και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες οδηγούν σε ανταγωνισμό. Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να προβλεφθούν, όταν είναι γνωστός ο μηχανισμός φαρμακολογικής δράσης των συνδυαζόμενων φαρμάκων. Σε πολλές περιπτώσεις τα αποτελέσματα των φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων είναι επιθυμητά και ωφέλιμα στην κλινική πράξη^[14,19]. Η σωστή ρύθμιση των δοσολογικών σχημάτων αποτρέπει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω αλληλεπίδρασης και εξασφαλίζει τις επιθυμητές^[4].

5. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ **(DRUG- DRUG INTERACTIONS)**

Λόγω του εξαιρετικά πολύπλοκου και σύνθετου περιβάλλοντος της Μ.Ε.Θ, καθώς επίσης και του μεγάλου αριθμού φαρμάκων που χορηγούνται στους ασθενείς που βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση, υπάρχει αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων (potential Drug- Drug Interactions, pDDIs) στις παραγγελθείσες συνταγές^[19,23,24].

Ως αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων μπορεί να οριστεί, η φαρμακολογική ή κλινική ανταπόκριση στη χορήγηση ενός συνδυασμού φαρμάκων, η οποία είναι διαφορετική από την αναμενόμενη, εάν το κάθε φάρμακο χορηγείτο χωριστά^[16,19,25,26]. 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.

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. Επομένως, με βάση τα κριτήρια αυτά, η σοβαρότητα μιας αλληλεπίδρασης κωδικοποιείται ως εξής: **A**. Οι αλληλεπιδράσεις είναι σχεδόν ασήμαντες και δεν χρειάζεται πρόληψη, **B**. Οι αλληλεπιδράσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη συνταγογράφηση και το σχεδιασμό του δοσολογικού σχήματος του ασθενή, διότι υπάρχει μικρή ένδειξη κλινικής

ανησυχίας, **C**. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές, απαιτούν κατάλληλο σχέδιο παρακολούθησης για τον εντοπισμό δυνητικών αρνητικών συνεπειών. Συνήθως, τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης δύο φαρμάκων υπερτερούν των κινδύνων. Προσαρμογές στη δοσολογία του ενός ή και των δύο φαρμάκων πιθανώς να χρειάζεται σε μια μειοψηφία ασθενών, **D**. Σε αυτή την κατηγορία και τα δύο φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, σε ένα κλινικά σημαντικό βαθμό. Η πρόληψή τους γίνεται με την αποφυγή της συγχορήγησης ή τη στενή παρακολούθηση των ασθενών κυρίως για την ελαχιστοποίηση πιθανόν τοξικών συμβαμάτων, **X**. Αφορούν επικίνδυνους συνδυασμούς, στους οποίους, η μόνη περίπτωση πρόληψης των δυσάρεστων ενεργειών είναι η αποφυγή της συγχορήγησης των φαρμάκων. Γενικά, θεωρούνται αντένδειξη διότι, οι παράγοντες κινδύνου αντισταθμίζουν τα οφέλη^[4].

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι ασθενείς με συνοσηρότητες λαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό φαρμάκων και ως εκ τούτου, υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων^[19,23].

Σε μια έρευνα των Syed et al. που διεξήχθη το 2012, βρέθηκε ότι η πλειοψηφία των DDIs, όσον αφορά το επίπεδο κλινικής σημασίας, αντιστοιχεί στον τύπο C με ποσοστό 76%, ακολουθώντας οι τύποι B και D με ποσοστά 16% και 8%, αντίστοιχα. Επιπλέον, όσον αφορά τη διαχείριση των κλινικά σημαντικών DDIs, συστήθηκε υποκατάσταση των εμπλεκόμενων φαρμάκων στο 8,5% των περιπτώσεων των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, προσαρμογή της δοσολογίας και διακοπή ή αποφυγή του συνδυασμού των φαρμάκων στο 4% και 3% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που ταξινομήθηκαν ως τύπος C, οι κλινικοί φαρμακοποιοί συνέστησαν παρακολούθηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας των ασθενών, του ΗΚΓ, των γενικών εξετάσεων αίματος κ.λπ. Η μέση διάρκεια της νοσηλείας, των 82 ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη Μ.Ε.Θ και μελετήθηκαν στην έρευνα, ήταν περίπου 6 ημέρες, ωστόσο η μέση διάρκεια της φαρμακευτικής θεραπείας που συγκαταλέχθηκε στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων τύπου B ήταν 4 ημέρες, για τύπου C ήταν 3 ημέρες και για τύπου D ήταν 2 ημέρες. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός φαρμάκων που συνταγογραφείται και

ο χρόνος παραμονής στη Μ.Ε.Θ είναι σημαντικά συνδεδεμένος με την εμφάνιση των DDIs^[16].

Επίσης, στην έρευνα των Egger et al. αναφέρθηκε ότι η πλειοψηφία των DDIs ήταν μέτριας σοβαρότητας (n= 281, 70%), ενώ ο αριθμός των DDIs που σχετίζονταν με δυνητικά σχετικές κλινικές συνέπειες ήταν χαμηλός^[27].

Πιστεύοντας ότι οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι συχνές σε νοσηλευόμενους ασθενείς των Μ.Ε.Θ, λόγω της πολυφαρμακίας και της μη τακτικής αξιολόγησης των κινδύνων, ο Julio Plaza και οι συνεργάτες του, διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Μ.Ε.Θ ιδιωτικού νοσοκομείου με σκοπό να αξιολογήσουν τη συχνότητα των DDIs και των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και τη σχέση μεταξύ τους. Συμπεριλήφθησαν 35 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα απαιτούμενα προσόντα, με μέσο όρο ηλικίας 59 ετών και Apache II 15,5%. Κάποια από τα αίτια εισαγωγής ήταν η σήψη, το ARDS, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση και άλλοι καρδιολογικοί νόσοι. Ο μέσος όρος διαμονής ήταν 24 ημέρες και ο μέσος όρος θνησιμότητας ήταν 8,5%. Σε αυτή την έρευνα, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Χιλή, καταγράφηκαν 76 DDIs και 60 ανεπιθύμητες ενέργειες. Εκτιμάται ότι περίπου το 2,8% των εισαγωγών στις υπηρεσίες υγείας οφείλονταν σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και περίπου το 11% των νοσηλευόμενων ασθενών ανέπτυξαν κάποια συμπτώματα που σχετίζονταν με μία τουλάχιστον αλληλεπίδραση φαρμάκων, ενώ το 9% - 70% των ασθενών που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή υπήρχε περίπτωση να αναπτύξουν κάποια φαρμακευτική αλληλεπίδραση, οι οποίες υπολογίστηκαν σύμφωνα με το ετήσιο κόστος, να ισοδυναμεί σε 130 δισ. δολάρια σε δαπάνες για τις υπηρεσίες υγείας. Εντέλει, στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν για τη μιδαζολάμη - φαιτανύλη- προποφόλη όπου συνδέονται με βραδυκαρδία και υπόταση, για την αμφοτερικίνη Β - βανκομικίνη και για την αμικασίνη- βανκομικίνη όπου συνδέονται με οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι συνδυασμοί φαρμάκων που κατατάσσονται ως αντένδειξη για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ήταν οι φθοριοκινολόνες με την υδροκορτιζόνη, η φαιτανύλη με την αμιοδαρόνη και η κεφτριαξόνη με το γλυκονικό ή/ και χλωριούχο ασβέστιο. Ως δυνητικά επικίνδυνοι συνδυασμοί φαρμάκων ήταν η

φαιτανύλη με τη μιδαζολάμη και την προποφόλη, οι αμινογλυκοσίδες με την βανκομυκίνη, και η αμφοτερικίνη με την βανκομυκίνη^[25].

Σε μια πρόσφατη έρευνα, που διεξήχθη το 2013 από τους Askari et al. καθώς και στη μελέτη των Smithbugrer et al. (2012), βρέθηκε ότι οι πιο συχνές κατηγορίες φαρμάκων που εμπλέκονται με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι τα αντιυπερτασικά, τα αντιμικροβιακά συστηματικής χρήσης, καθώς επίσης και τα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (κυρίως οι κουμαρίνες), καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη για μεγαλύτερη προσοχή στη χρήση τους, για παρακολούθηση του INR (International Normalized Ratio) και για προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου^[26,28,29].

Αναλογιζόμενοι τον τεράστιο αριθμό των πιθανών συνδυασμών φαρμάκων, σε ασθενείς που απαιτούν πολλαπλή φαρμακοθεραπεία, διαπιστώνουμε ότι η πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών, από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων, δεν είναι εύκολη.

Οι φαρμακοποιοί, οι γιατροί και οι νοσηλεύτες, αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, έχοντας την δυνατότητα να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη γνωστοποίηση της κλινικής σημασίας των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, καθώς και στη διαχείρισή τους. Ένας καλά εκπαιδευμένος φαρμακοποιός στα μονοπάτια της θεραπείας, έχει λιγότερους περιορισμούς σε σχέση με κάποιο ηλεκτρονικό πρόγραμμα λογισμικού αναγνώρισης αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, από άποψη δοσολογίας, χρόνου χορήγησης, διάρκειας θεραπείας και υποκείμενων νόσων^[4,19,23].

Αναγνωρίζοντας ότι ο αυξημένος αριθμός των πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων θα μπορούσε πιθανότατα να μειωθεί σημαντικά ή ακόμη και να αποφευχθεί στο εκατό της εκατό, όπως αναφέρεται σε μελέτη του Rivkin, καθίσταται ζωτικής σημασίας η χρήση λογισμικού^[30].

Σε μία μελέτη των Roblek et al. όμως, διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των κλινικών ιατρών και των λογισμικών, σχετικά με την ανίχνευση και την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων. Τα συστήματα λογισμικού προσδιόρισαν τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε μεγαλύτερο αριθμό από ότι εκτιμήθηκαν από τους ιατρούς^[31].

Ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου ειδοποιήσεων από τα λογισμικά συστήματα βάσεων δεδομένων και της κόπωσης που προκαλούν στους θεράποντες ιατρούς, οι παρακάμψεις και οι ακυρώσεις αυτών των συναγερμών προειδοποίησης ήταν συχνές, χωρίς να σημαίνει κατ' ανάγκη ότι οι προειδοποιήσεις αυτές αγνοούνταν. Συνεπώς, μελλοντικά τα συστήματα συναγερμού θα πρέπει να παρέχουν προηγμένες προειδοποιήσεις αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, ενσωματώνοντας και ατομικούς παράγοντες του ασθενούς, διασφαλίζοντας τη λήψη ειδοποιήσεων από την κλινική θεραπευτική ομάδα, μόνο όταν η σχετικότητα τους είναι υψηλή.

Ως εκ τούτου, η άγνοια των αλληλεπιδράσεων και η μη λήψη μέτρων για την αποφυγή τους, οδηγούν στην εμφάνιση επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων. Για τη βελτιστοποίηση της φαρμακοθεραπείας και την διασφάλιση της καλύτερης και ασφαλέστερης παροχής φροντίδας για την θεραπεία των ασθενών που νοσηλεύονται σε Μ.Ε.Θ να ληφθούν ορισμένα μέτρα όπως, η χορήγηση των φαρμάκων σε διαφορετικούς χρόνους, η χρήση διαφορετικών οδών χορήγησης, ο έλεγχος επιπέδων φαρμάκου με στενό θεραπευτικό εύρος, ο έλεγχος σημαντικών παραμέτρων (χρόνος προθρομβίνης, σάκχαρο αίματος, ηλεκτρολύτες, αρτηριακή πίεση), η εξατομίκευση δοσολογικού σχήματος φαρμακοθεραπείας, η χορήγηση εναλλακτικού φαρμάκου, εάν υπάρχει, και η αποφυγή του συγκεκριμένου συνδυασμού φαρμάκων, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητος. Επίσης, ο ιατρός ή ο κλινικός φαρμακοποιός πρέπει 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^[31-33].

Ε. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΘ ΚΑΙ ΠΟΛΥΦΑΡΜΑΚΙΑ

Οι ασθενείς των ΜΕΘ συχνά «ακροβατούν» ανάμεσα στη ζωή και στο θάνατο. Είναι ασθενείς οι οποίοι χαρακτηρίζονται από τεράστια πολυπλοκότητα των κλινικών προβλημάτων και βρίσκονται σε κρίσιμη, για την υγεία τους, κατάσταση έχοντας ανάγκη την καθημερινή εντατική παρακολούθηση.

Οι περισσότεροι ασθενείς λόγω της βαρύτητας της γενικότερης κατάστασης, χαρακτηρίζονται και ως «βαρέως πάσχοντες». Αυτοί οι ασθενείς, νοσηλεύονται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αναρρώνουν με βραδύτερο ρυθμό, είναι ασταθής και ευάλωτοι στις λοιμώξεις και εμφανίζουν συχνά επιπλοκές από διάφορα οργανικά συστήματα^[34].

Οι ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας είναι συνήθως άτομα τα οποία λαμβάνουν μια ευρεία γκάμα φαρμάκων και ως εκ τούτου, εκτίθενται σε υψηλό κίνδυνο για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

Η ταυτόχρονη χρήση πολλών φαρμάκων για θεραπευτικούς σκοπούς ονομάζεται πολυφαρμακία και πολλές φορές, παρά τις σοβαρές συνέπειες όπου μπορεί να προκύψουν από την χρήση της, σε χώρους όπως είναι οι μονάδες αυξημένης φροντίδας (Μ.Α.Φ) και οι Μ.Ε.Θ, κρίνεται απαραίτητη^[4,19,23,24].

Δεδομένου ότι οι λοιμώξεις αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα στη Μ.Ε.Θ, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών λαμβάνει αντιμικροβιακή αγωγή σε κάποιο στάδιο, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του. Σύμφωνα με την έρευνα των Jose M. Pereira και Jose A. Paiva (2013), έχει βρεθεί ότι τα αντιμικροβιακά φάρμακα κατέχουν σημαντικό αριθμό αλληλεπιδράσεων με άλλες φαρμακολογικές κατηγορίες (Πίνακας 8) που χρησιμοποιούνται συχνά σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μ.Ε.Θ. Από την έρευνα αυτή προκύπτει ότι, το 51% των ασθενών είχαν κάποια λοίμωξη, ενώ το 71% ελάμβανε αντιβιοτική αγωγή. Ο συνδυασμός αντιβιοτικών σε ασθενείς με πολυμικροβιακές λοιμώξεις, πολλές φορές είναι απαραίτητος ώστε να δράσει ενάντια στα πολυανθεκτικά μικρόβια^[19]. Συνεπώς, πριν τη χορήγηση οποιουδήποτε φαρμακευτικού συνδυασμού, χρειάζεται προσεκτική αξιολόγηση κινδύνου-οφέλους από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.

Επιπροσθέτως, ένας ακόμη κίνδυνος αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων είναι η ανάπτυξη της νεφροτοξικότητας και της ηπατοτοξικότητας, με την ταυτόχρονη χορήγηση αντιβιοτικών αμινογλυκοσιδών και άλλων νεφροτοξικών παραγόντων όπως η αμφοτερικίνη Β, η σισπλατίνη, η κυκλοσπορίνη και η βανκομυκίνη.

Η λοίμωξη είναι ένα κοινό πρόβλημα για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς και σχετίζεται σε σημαντικό βαθμό με τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και το κόστος. Η σήψη και η λοίμωξη αποτελούν δυο από τις κυριότερες αιτίες θανάτου, με ποσοστό θνησιμότητας 60%, ενώ ευθύνονται για το 40% των συνολικών δαπανών στη Μ.Ε.Θ.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων, όπου μπορεί να κυμαίνεται από 44% έως και 95%, λόγω της πολυπλοκότητας των χορηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών, της συχνής παρουσίας πολυοργανικής ανεπάρκειας και της εμφάνισης πολλαπλών συνοδών νοσημάτων^[19,25,26].

Επίσης, η χρήση συστημάτων αξιολόγησης για την πρόβλεψη του κινδύνου θανάτου και την αξιολόγηση των εκβάσεων σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς είναι πολύ σημαντική στη σύγχρονη ιατρική. Βασιζόμενοι στο δόγμα: «Δεν μπορείς να μελετήσεις κάτι, αν δεν μπορείς να το μετρήσεις», οι ιατροί των Μ.Ε.Θ και οι κλινικοί ερευνητές ανέπτυξαν διάφορες κλίμακες εκτίμησης των βαρέως πασχόντων ασθενών, ώστε να καταστεί εφικτή η πρόβλεψη της έκβασης τους, η ύπαρξη ενός κοινού «κώδικα επικοινωνίας» μεταξύ των θεραπόντων ιατρών, η λήψη κλινικών αποφάσεων, η βέλτιστη κατανομή των διαθέσιμων οικονομικών πόρων και επιπλέον, να συμβάλλουν στην έρευνα, σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες^[35].

Τα βαθμολογικά προγνωστικά συστήματα (predictive scoring systems, prognostic models), όπως το APACHE (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation), το SAPS (Simplified Acute Physiologic Score) και το MPM (Mortality Prediction Model), έχουν σχεδιασθεί για να προβλέπουν την έκβαση σε επίπεδο πληθυσμού (εικόνα 1). Η χρησιμότητά τους είναι περιορισμένη όσον αφορά την εκτίμηση της πιθανότητας θανάτου μεμονωμένων ασθενών και δεν παρέχουν κανέναν υπολογισμό της θνητότητας και της ποιότητας

ζωής που ακολουθεί μετά τη νοσηλεία του ασθενή στη ΜΕΘ. Επιπλέον, στον χώρο της ΜΕΘ αναπτύχθηκαν αρκετά συστήματα εκτίμησης της οργανικής δυσλειτουργίας· ωστόσο, τρία απ' αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως: Πρόκειται για τις κλίμακες Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) και Logistic Organ Dysfunction System (LODS) [36,37].

Επομένως, η γνώση των ιατρών για τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς επίσης και η σωστή αξιολόγηση της βαρύτητας της κατάστασης του εκάστοτε ασθενή που νοσηλεύεται στη Μ.Ε.Θ, αποτελεί ύψιστη σημασία για την ορθή επιλογή κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής και κατάλληλης δόσης.

Πίνακας 8: Φαρμακολογικές κατηγορίες που αλληλεπιδρούν με αντιμικροβιακά φάρμακα

1	Βενζοδιαζεπίνες
2	Νευρομυϊκοί αποκλειστές
3	Αντιεπιληπτικά
4	Αντικαταθλιπτικά
5	Αντιαρρυθμικά
6	Αναστολείς διαύλου Ca
7	Στατίνες
8	Ανοσοκατασταλτικά

Εικόνα 1: Apache II score

The APACHE II Score

Physiologic Variable	High Abnormal Range					Low Abnormal Range			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Rectal Temp (°C)	≥11	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥100	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Respiratory Rate	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation a) FIO ₂ ≥0.5 record A-aDO ₂ b) FIO ₂ <0.5 record PaO ₂	≥500	350-499	200-349		<200 PO ₂ >70	PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ <55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
HCO₃ (mEq/l)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
K (mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Na (mEq/l)	≥100	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
S. Creat (mgm/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
TLC (10³/cc)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GCS									

Age -s score
<44 → 0
45-54 → 2
55-64 → 3
65-74 → 5
≥75 → 6

GCS:		
15 → 0	14 → 1	13 → 2
12 → 3	11 → 4	10 → 5
9 → 6	8 → 7	7 → 8
6 → 9	5 → 10	4 → 11
3 → 12		

JAMA 1993;270(24):2957-2963
fppl.com

Εικόνα 2: Sofa score

SOFA score	1	2	3	4
PaO₂/FIO₂ (mmHg) or	<400	<300	<220	<100
SaO₂/FIO₂	221-301	142-220	67-141	<67
Platelets x 10³/mm³	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Hypotension	MAP <70*	dopamine ≤5 or any dobutamine†	dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	dopamine >15 or norepinephrine >0.1
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Creatine (mg/dL) or	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Urine output (mL/day)			<500	<200

*MAP = mean arterial pressure (mmHg)

ΣΤ. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την επίπτωση της πολυφαρμακίας, καθώς και την καταγραφή των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων σε ασθενείς της ΜΕΘ, μέσω της χρησιμοποίησης της βάσης δεδομένων Lexi-interact®.

III.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

1.1 Πληθυσμός και σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρατήρησης η οποία έλαβε χώρα σε μεγάλη πολυδύναμη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της Αττικής, όπου μελετήθηκαν 105 ασθενείς (67% άνδρες), κατά τη διάρκεια ενός έτους που διήρκησε η μελέτη και εξετάστηκαν 105 μοναδικά φαρμακολογικά προφίλ για την ύπαρξη πιθανών αλληλεπιδράσεων. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήσαν: α) η ηλικία του ασθενή (< 18 ετών), β) όταν η εισαγωγή του ασθενή ήταν μόνο για παρακολούθηση ζωτικών σημείων (monitoring), γ) ασθενείς στους οποίους όλοι οι τρόποι θεραπείας είχαν αποσυρθεί και τους παρέχονταν μόνο μέσα ανακούφισης και δεν τους συνταγογραφούνταν φάρμακα, δ) ειδικές κατηγορίες φαρμάκων όπως: κολλύρια και κρέμες δερματικής χρήσης, ε) σκευάσματα διατροφής (διεντερικής και παρεντερικής) και στ) μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων.

Σε κάθε ασθενή καταγράφηκαν φύλο, ηλικία, διαγνωστική κατηγορία εισόδου βάση APACHE III και υπολογίστηκαν το APACHE II και SOFA του πρώτου 24ώρου. Έπειτα, κατεγράφησαν οι απαραίτητες πληροφορίες για την φαρμακευτική αγωγή του κάθε ασθενή, ώστε να μπορεί να γίνει έλεγχος για την ύπαρξη πιθανών αλληλεπιδράσεων μέσω του Lexi-interact®. Η μελέτη έγινε αποδεκτή από την Επιτροπή Βιοηθικής του νοσοκομείου καθώς επίσης, θεωρήθηκε ότι η διενέργειά της ουδενί τρόπω επηρέασε τις θεραπευτικές αποφάσεις.

1.2 Περιγραφή μεταβλητών

Οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν, στο δείγμα των 105 ασθενών, ήταν το φύλο του ασθενούς (όπου ορίστηκε με 0 αν είναι γυναίκα και 1 αν είναι άνδρας), η ηλικία του, η ημέρα νοσηλείας του, η κατηγορία διάγνωσης (όπου ορίστηκε με 1 αν είναι χειρουργικό περιστατικό, 2 αν είναι παθολογικό, 3 αν είναι πολυτραυματίας και τέλος 4 αν είναι άλλης κατηγορίας περιστατικό), ο αριθμός των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στον ασθενή, οι μετρήσεις για sofa και apache και τέλος οι πέντε κατηγορίες (A, B, C, D, X) των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων, όπου με βάση τη σοβαρότητα μιας αλληλεπίδρασης κωδικοποιήθηκαν ως εξής: **A.** Δεν εμφανίζονται φαρμακαδυναμικές ή φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, **B.** Η ταυτόχρονη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων, μπορεί να εμφανίσει αλληλεπίδραση μεταξύ τους, αλλά υπάρχει μικρή ένδειξη κλινικής σημαντικότητας, **C.** Οι αλληλεπιδράσεις αυτές, απαιτούν κατάλληλο σχέδιο παρακολούθησης για τον εντοπισμό δυνητικών αρνητικών συνεπειών. Συνήθως, τα οφέλη της ταυτόχρονης χορήγησης δύο φαρμάκων υπερτερούν των κινδύνων. Προσαρμογές στη δοσολογία του ενός ή και των δύο φαρμάκων πιθανώς να χρειάζεται σε μια μειοψηφία ασθενών, **D.** Σε αυτή την κατηγορία και τα δύο φάρμακα μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, σε ένα κλινικά σημαντικό βαθμό. Η πρόληψή τους γίνεται με την αποφυγή της συγχορήγησης ή τη στενή παρακολούθηση των ασθενών κυρίως για την ελαχιστοποίηση πιθανόν τοξικών συμβαμάτων. Η τακτική αξιολόγηση οφέλους- κινδύνου, πιθανόν να οδηγήσει σε επιθετικές αλλαγές της δοσολογίας των συγχορηγούμενων φαρμάκων και την εφαρμογή εναλλακτικής επιλογής, **X.** Αφορούν επικίνδυνους συνδυασμούς, στους οποίους, η μόνη περίπτωση πρόληψης των δυσάρεστων ενεργειών είναι η αποφυγή της συγχορήγησης των φαρμάκων. Γενικά, θεωρούνται αντένδειξη διότι, οι παράγοντες κινδύνου αντισταθμίζουν τα οφέλη.

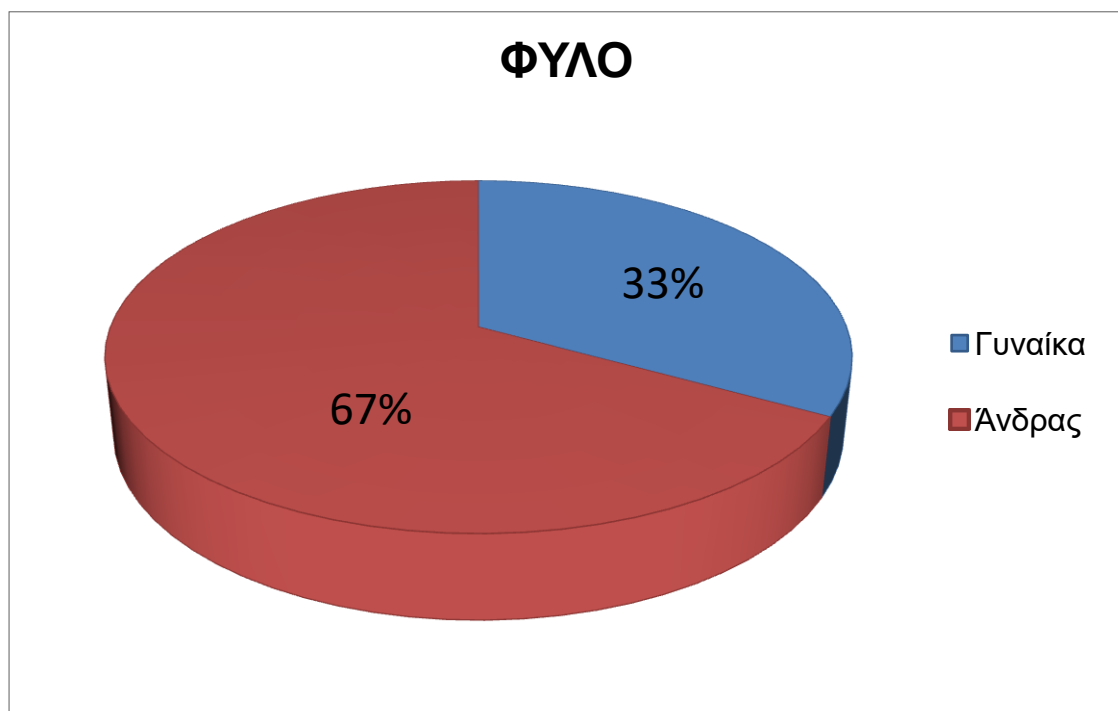
2. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος κανονικότητας Shapiro Wilk λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος (105 φαρμακολογικά προφίλ), διενεργήθηκαν έλεγχοι t-test και Oneway Anova όπου ίσχυε η κανονικότητα και οι προϋποθέσεις τους, ενώ σε διαφορετική περίπτωση διενεργήθηκαν έλεγχοι Mann-Whitney και Kruskal-Wallis, αντίστοιχα. Τέλος, έγινε έλεγχος συσχετίσεων μεταξύ των μεταβλητών χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο συντελεστή (Pearson ή Spearman). Οι διαφορές γίνονταν αποδεκτές ως στατιστικώς σημαντικές όταν $p < 0.05$. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBMSPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών

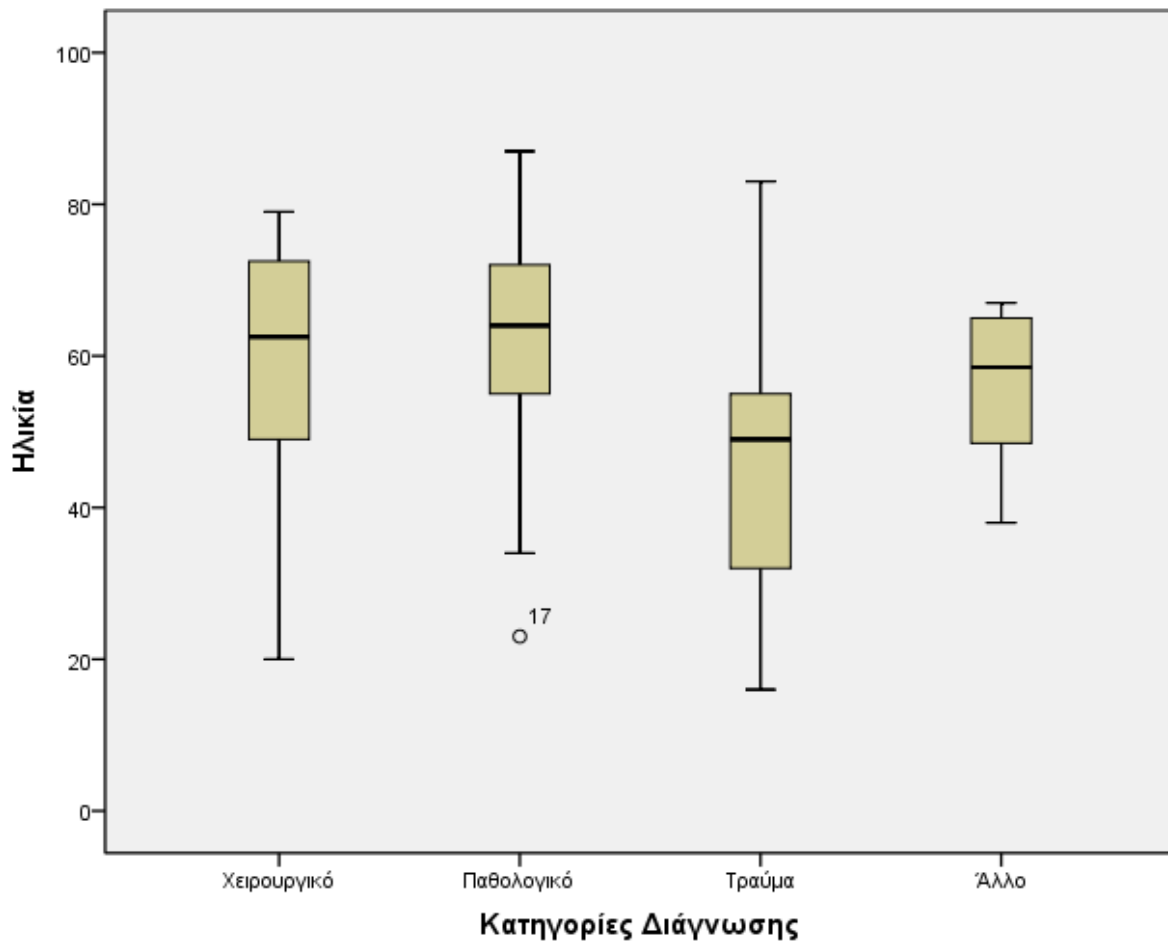
Τα δεδομένα που καταγράφηκαν από τους φακέλους των ασθενών ομαδοποιήθηκαν και επεξεργάστηκαν. Από τους 105 ασθενείς, οι 70 (67%) είναι άνδρες και οι 35 (33%) είναι γυναίκες. Συνεπώς, οι άνδρες της μελέτης είναι περισσότεροι από τις γυναίκες.



Σχήμα 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ σε σχέση με το φύλο τους.

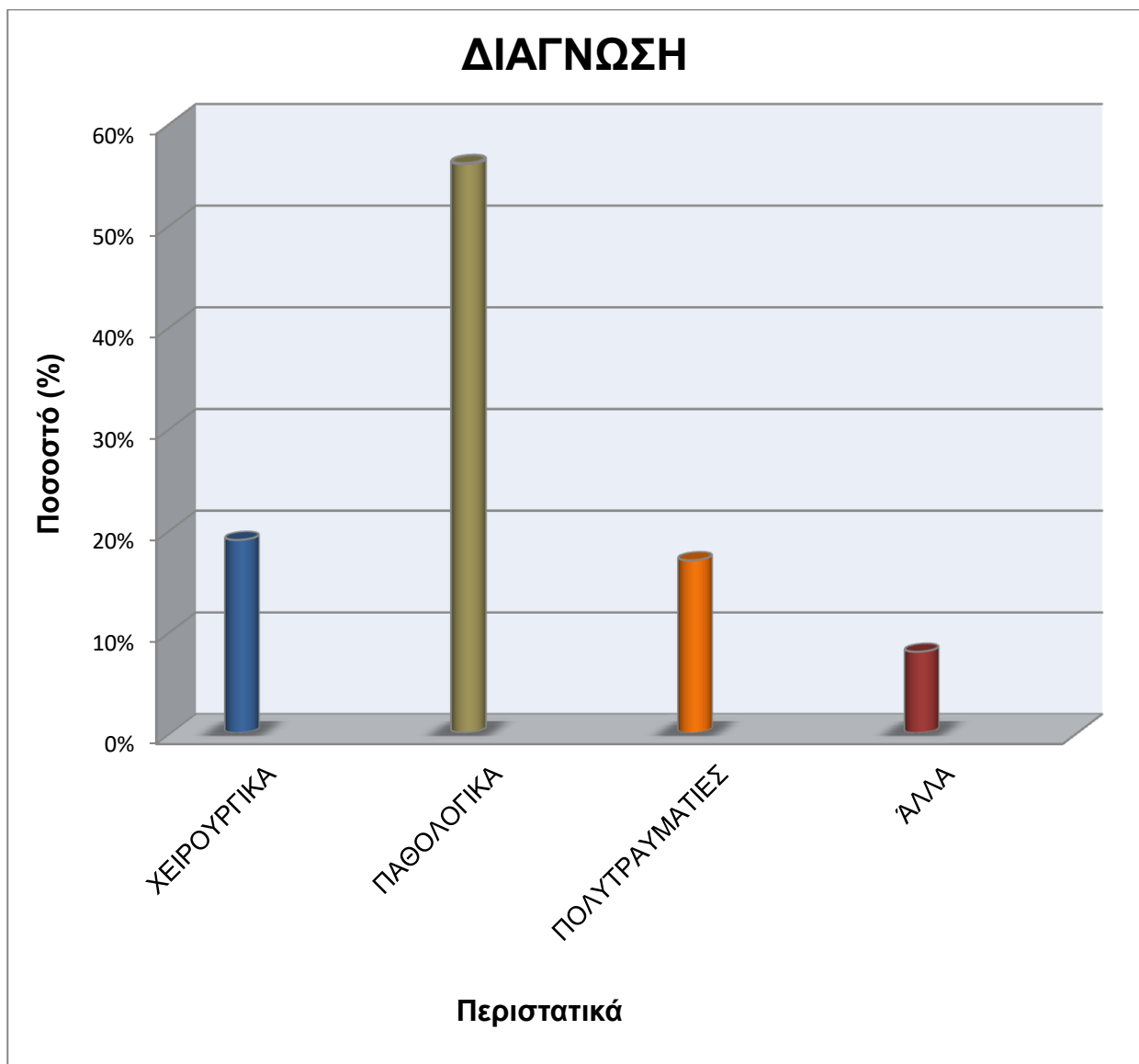
Στον Πίνακα 9, παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με βάση την ηλικία τους. Οι διαφορές του μέσου όρου ηλικίας των ασθενών ανάλογα με την κατηγορία διάγνωσης τους και το φύλο, κρίνονται στατιστικά σημαντικές. Παρατηρούμε δηλαδή, ότι οι ασθενείς που διαγνώστηκαν ως παθολογικά περιστατικά κατείχαν το μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας (63%), ενώ οι ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν ως πολυτραυματίες είχαν το μικρότερο μέσο όρο ηλικίας (46%) διότι, απαρτίζονταν κυρίως από άτομα νεαρής ηλικίας τροχαίων ή εργατικών ατυχημάτων. Επίσης, οι γυναίκες κατείχαν μεγαλύτερο μέσο όρο ηλικίας (62%), εν συγκρίσει με τους άνδρες.

Πίνακας 9: Σύγκριση των ασθενών όσον αφορά τη σχέση της ηλικίας με τη διάγνωση και το φύλο			
Μεταβλητή		(ΗΛΙΚΙΑ) ΜΟ ± Τυπική απόκλιση	p-value
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	Χειρουργικό	59±16	0,001
	Παθολογικό	63±14	
	Τραύμα	46±17	
	Άλλο	56±11	
ΦΥΛΟ	Γυναίκα	62±17	0,046
	Άνδρας	57±15	



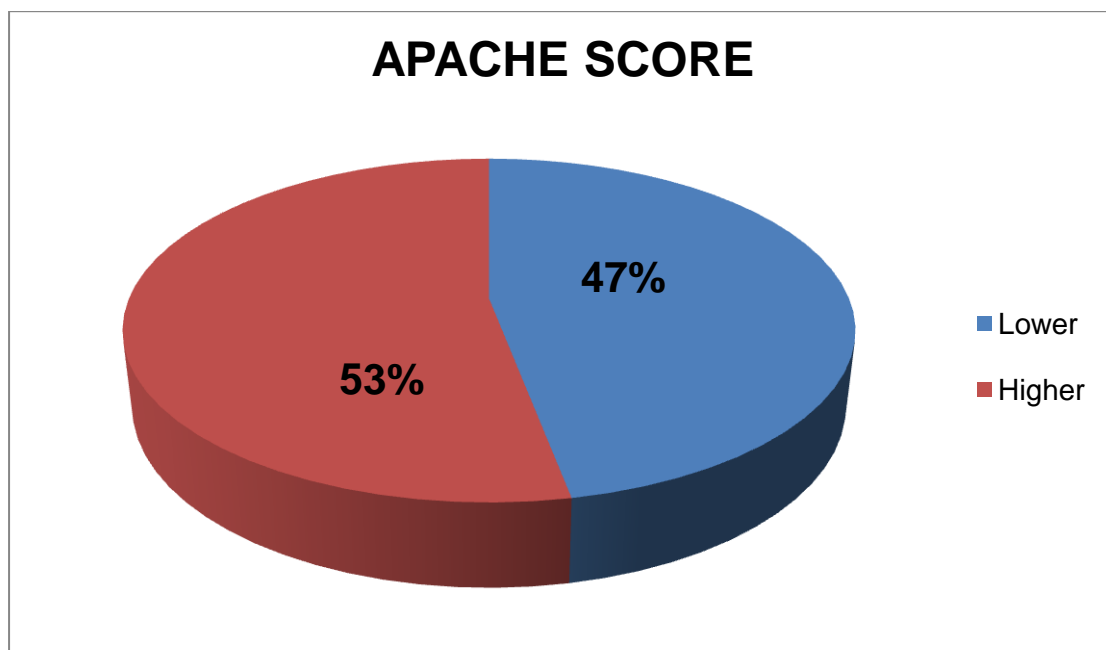
Σχήμα 2. Θηκόγραμμα ηλικίας ασθενών ανά κατηγορίες διάγνωσης.

Επίσης, έγινε ανάλυση των περιγραφικών στοιχείων των μεταβλητών για τους 105 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, με βάση τις κατηγορίες διάγνωσης. Στο γράφημα που ακολουθεί μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι, 20 (19%) ασθενείς διαγνώστηκαν ως χειρουργικά περιστατικά, 59 (56%) ως παθολογικά περιστατικά, 18 (17%) ως πολυτραυματίες, ενώ 8 (8%) ασθενείς άνηκαν σε κάποια άλλη κατηγορία.



Σχήμα 3. Διάγνωση των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ.

Για την ανάλυση των δεδομένων, δημιουργήθηκε μία καινούρια μεταβλητή για τις μετρήσεις του βαθμολογικού προγνωστικού συστήματος ταξινόμησης της βαρύτητας της νόσου (apache), η οποία λαμβάνει την τιμή 0 αν η μέτρηση του apache είναι κάτω από το μέσο όρο (lower) και την τιμή 1 αν είναι πάνω από το μέσο όρο (higher), όπου ο μέσος όρος του apache εκτιμήθηκε στο 19,2. Συνεπώς, παρατηρούμε ότι πάνω από τους μισούς περίπου ασθενείς που μελετήθηκαν είχαν apache score μεγαλύτερο από 19,2.

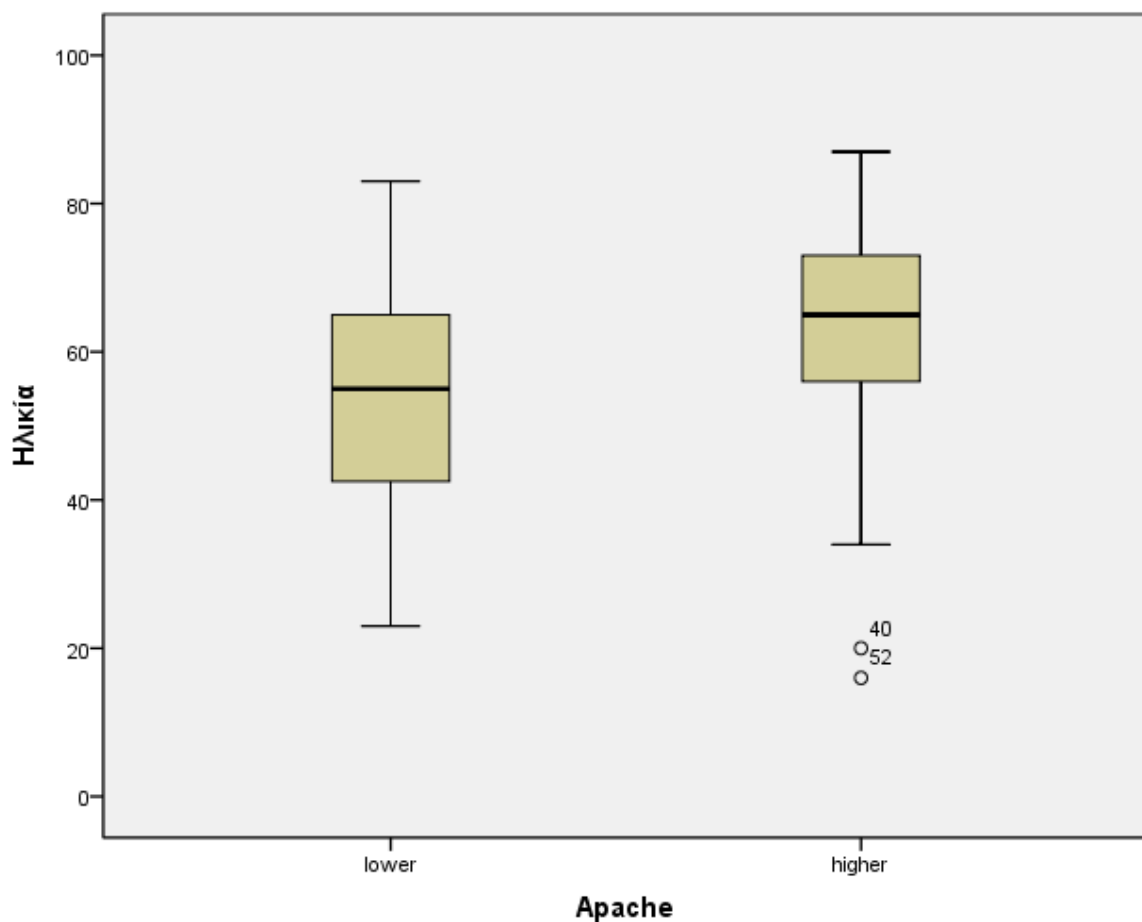


Σχήμα 4. Ταξινόμηση των ασθενών σύμφωνα με το μέσο όρο του apache score.

Καθώς επίσης, όπως φαίνεται στον πίνακα 10 και στο αντίστοιχο σχήμα, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του μέσου όρου ηλικίας των ασθενών, σε σχέση με τα επίπεδα της μεταβλητής Apache score. Ο μεγαλύτερος μέσος όρος ηλικίας, αντιστοιχεί σε ασθενείς οι οποίοι κατέχουν υψηλότερα ποσοστά apache από το μέσο όρο (19,2).

Πίνακας 10: Σύγκριση των ασθενών όσον αφορά τη σχέση της ηλικίας με το apache score

Apache score	$\leq 19,2$	54 ± 15	0,001
	$> 19,2$	64 ± 15	

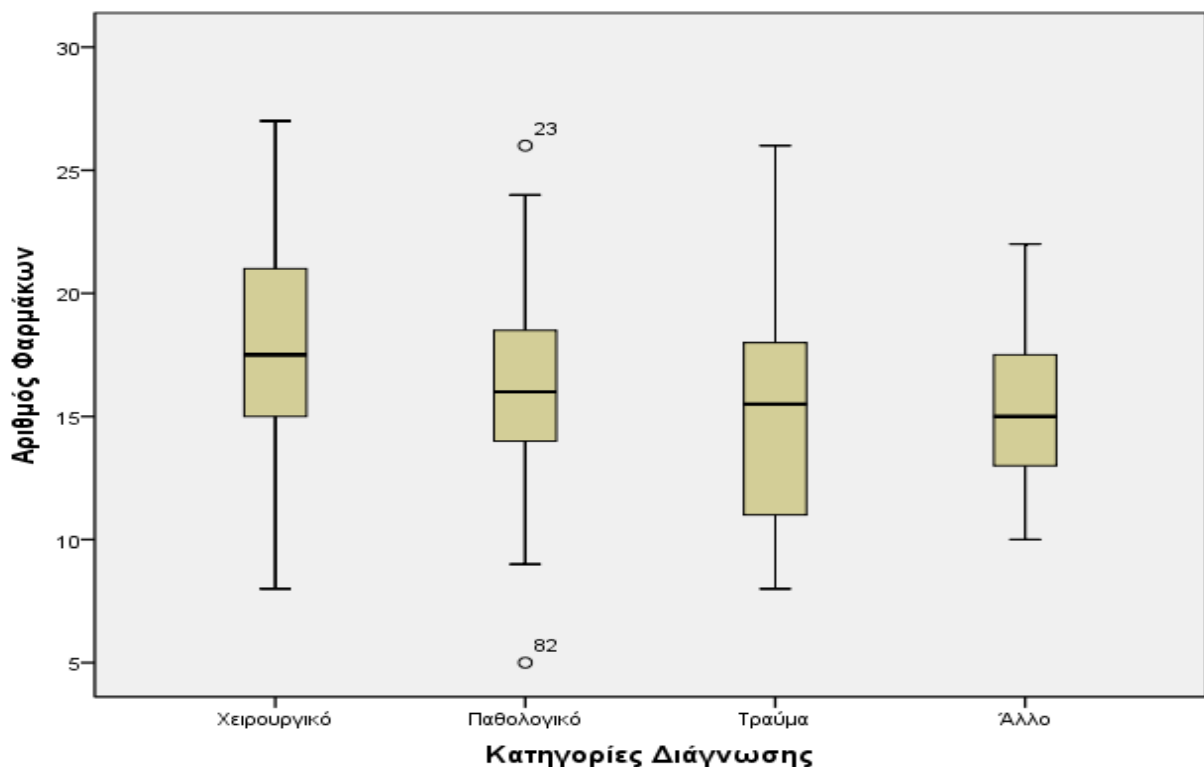


Σχήμα 5. Θηκόγραμμα ηλικίας ασθενών σε σχέση με το apache score.

3.2 Βαθμολογικά προγνωστικά συστήματα (APACHE) και κλίμακες εκτίμησης της οργανικής δυσλειτουργίας (SOFA).

Όπως παρατηρείτε στον παρακάτω πίνακα και στο σχήμα 6, ο μέσος όρος της μεταβλητής apache score διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάλογα με την κατηγορία διάγνωσης των ασθενών. Τα περιστατικά που χαρακτηρίστηκαν ως παθολογικά είχαν το μεγαλύτερο μέσο όρο apache (21%), ακλουθώντας με λίγο μικρότερο μέσο όρο apache (19%) τα χειρουργικά περιστατικά.

Πίνακας 11: Σύγκριση τιμών apache score με τη διάγνωση των ασθενών			
Μεταβλητή		(APACHE SCORE) ΜΟ ± Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Χειρουργικό	19±7	0,002
	Παθολογικό	21±6	
	Τραύμα	16±4	
	Άλλο	15±5	



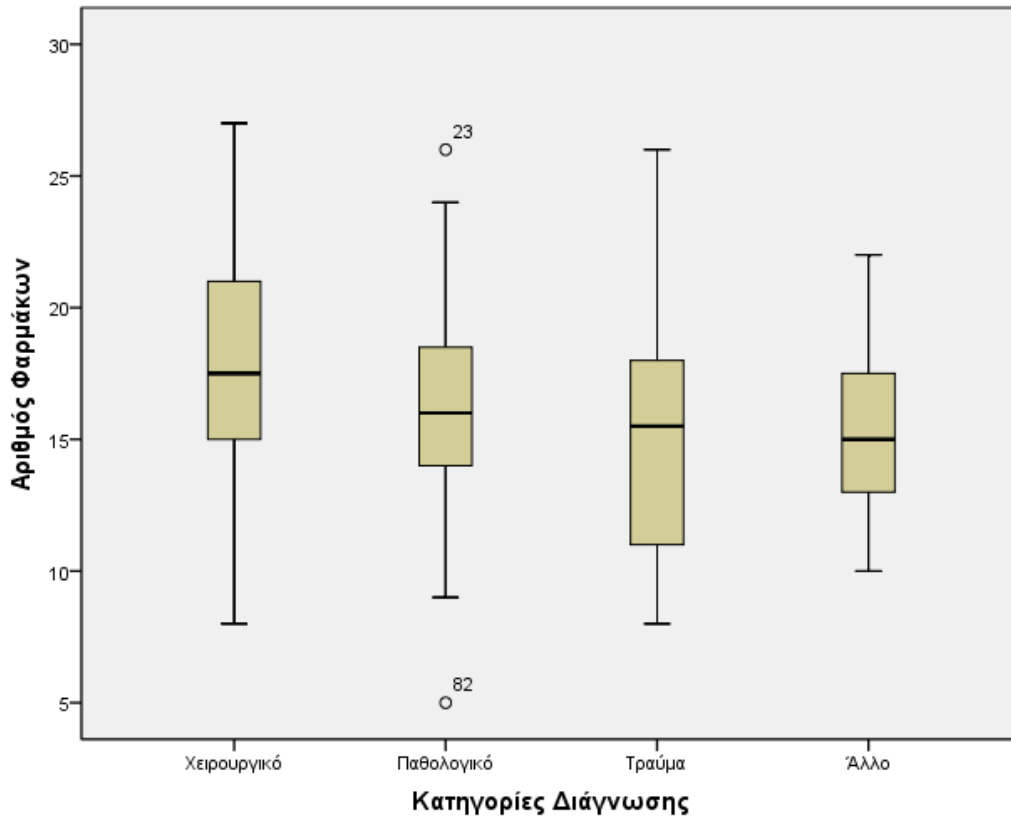
Σχήμα 6. Θηκόγραμμα τιμών apache score ανά κατηγορία διάγνωσης των ασθενών.

3.3 Αριθμός χορηγούμενων φαρμάκων

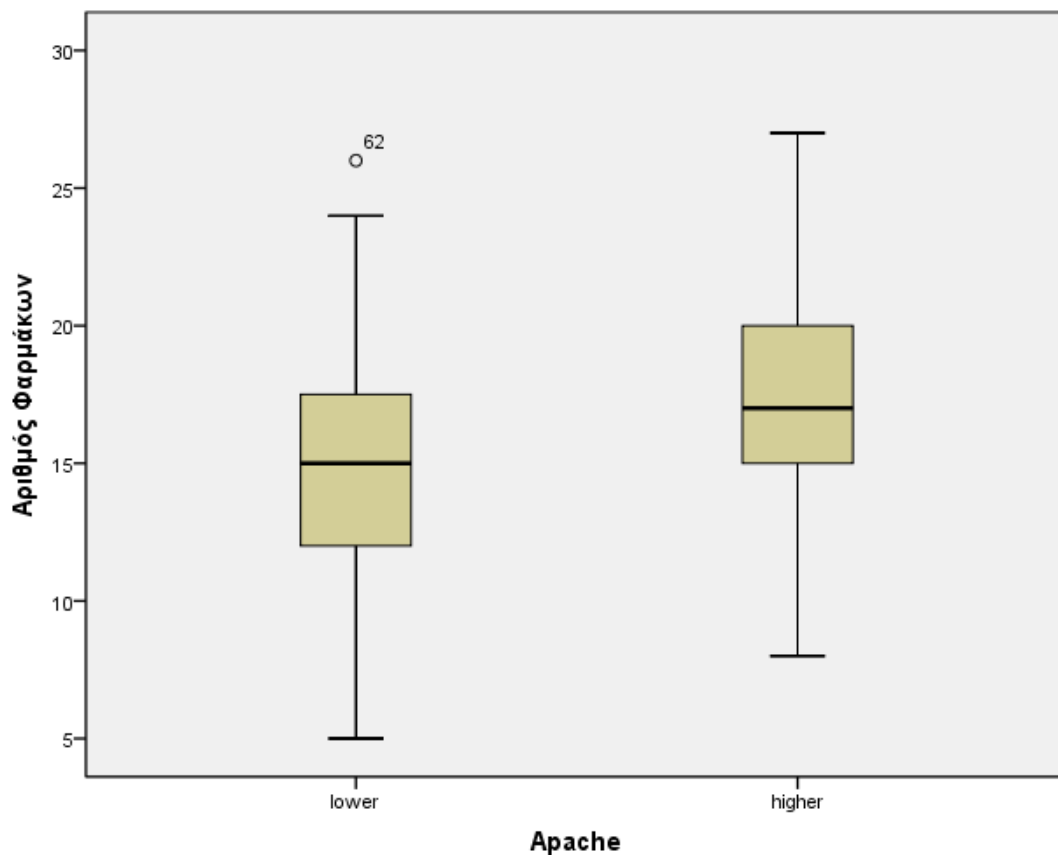
Στο πλαίσιο της έρευνα αυτής, αν και η ευρεία γκάμα φαρμάκων την οποία ελάμβαναν τα άτομα που νοσηλεύτηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας και η πολυνοσηρότητα που παρουσίασαν ήταν σημαντική, παρά ταύτα, δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά, ανάμεσα στις διάφορες κατηγορίες διάγνωσης των ασθενών και στο μέσο όρο χορηγούμενων φαρμάκων. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι ασθενείς όλων των κατηγοριών διάγνωσης ελάμβαναν τουλάχιστον 10 φάρμακα (Πίνακας 10 και Σχήμα 6), επαληθεύοντας έτσι τη θεωρία της πολυφαρμακίας στο χώρο της Μ.Ε.Θ. Επιπροσθέτως, καμία σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε να υπάρχει, μεταξύ του φύλου των ασθενών και του αριθμού φαρμάκων που τους χορηγήθηκαν. Από την άλλη πλευρά όμως, φαίνεται ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους μέσους όρους του συνόλου του αριθμού των φαρμάκων που χορηγήθηκαν στους ασθενείς στα δύο επίπεδα της μεταβλητής apache score (Σχήμα 7). Η κατηγορία των ασθενών με τα υψηλότερα ποσοστά apache, λαμβάνουν συνολικά περισσότερα φάρμακα εν συγκρίσει, με τους ασθενείς που κατέχουν χαμηλότερα ποσοστά apache.

Πίνακας 12: Σύγκριση του συνόλου του αριθμού των φαρμάκων σε σχέση με τη διάγνωση, το φύλο και το apache score

Μεταβλητή		(Αριθμός φαρμάκων) ΜΟ ± Τυπική απόκλιση	p-value
Διάγνωση	Χειρουργικό	17±5	0,446
	Παθολογικό	16±4	
	Τραύμα	15±5	
	Άλλο	15±4	
Φύλο	Γυναίκα	15±4	0,194
	Άνδρας	17±5	
Apache score	Lower	15±4	0,003
	Higher	18±4	

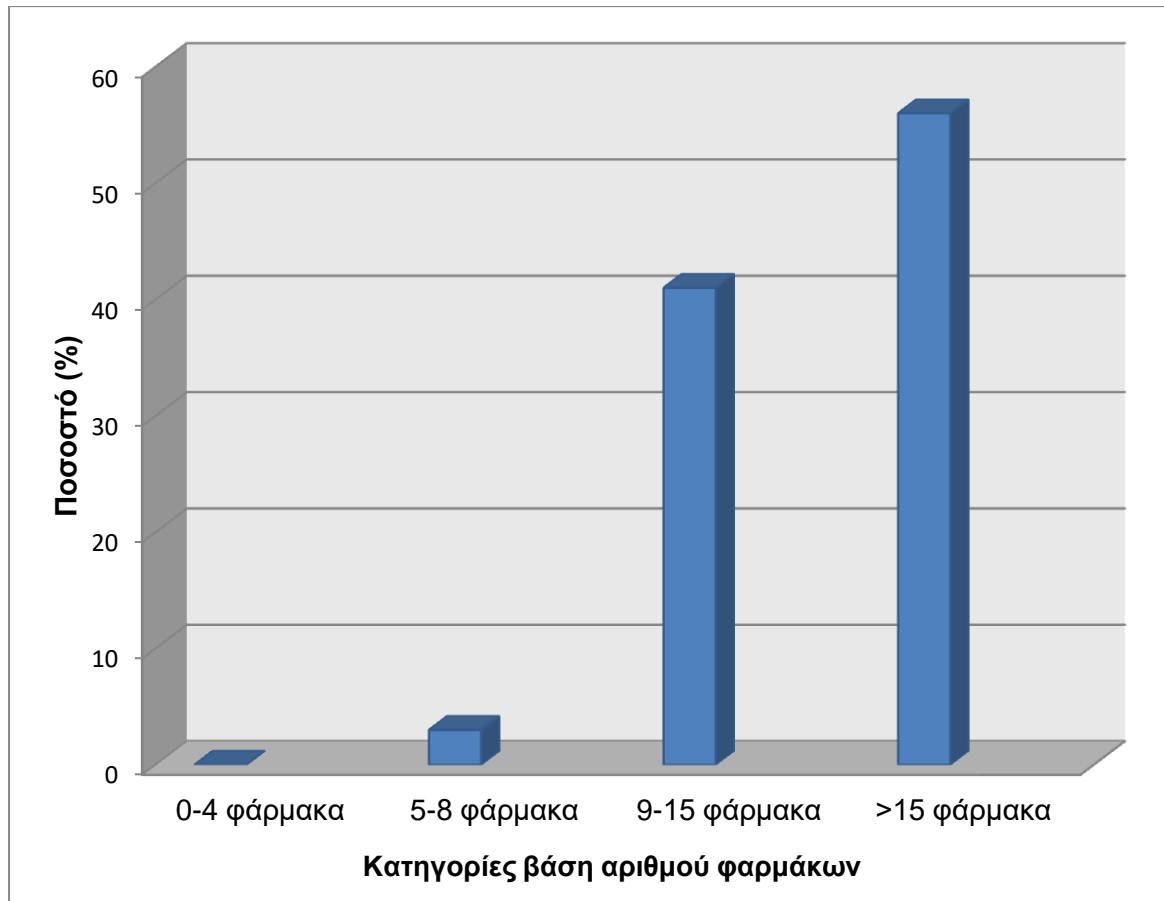


Σχήμα 6. Θηκόγραμμα του συνολικού αριθμού των συνταγογραφούμενων φαρμάκων ανά κατηγορία διάγνωσης των ασθενών.



Σχήμα 7. . Θηκόγραμμα του συνολικού αριθμού των συνταγογραφούμενων φαρμάκων ανά apache score.

Αναλυτικότερα, στο επόμενο ραβδόγραμμα (Σχήμα 8), παρουσιάζεται η κατανομή των ασθενών με βάση τον αριθμό των λαμβανόμενων φαρμάκων. Όπως είναι φανερό, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (56%) λαμβάνει πάνω από 15 φάρμακα, το 41% των ασθενών λαμβάνει από 9 έως 15 φάρμακα, ενώ μόλις στο 3% λαμβάνει από 5 έως 8 φάρμακα και κανένας ασθενής δεν λαμβάνει λιγότερα από 5 φάρμακα.

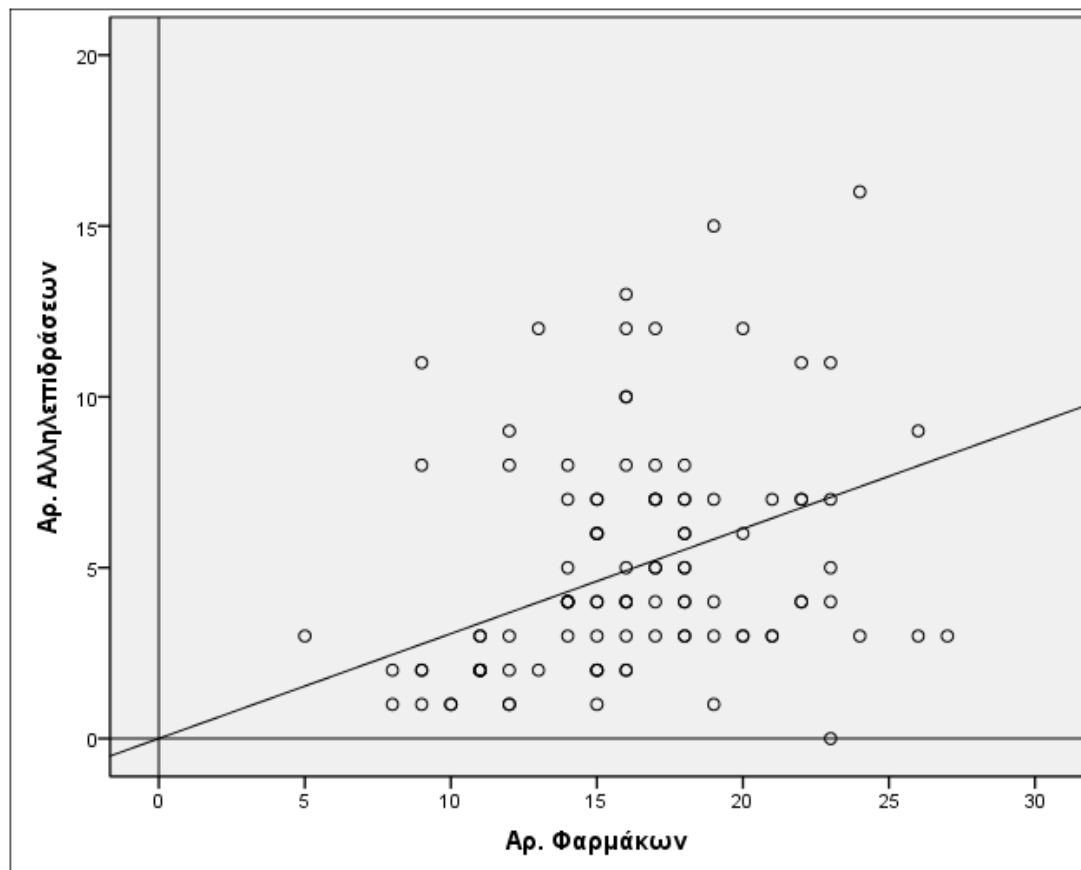


Σχήμα 8. Διάγραμμα συχνοτήτων (%) για τις κατηγορίες λαμβανόμενων φαρμάκων.

3.4 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Αναφορικά με τον αριθμό των αλληλεπιδράσεων, ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτισή του, με τον αριθμό των φαρμάκων που χορηγούνται σε κάθε ασθενή.

$r=+0,855$



Σχήμα 9. Διάγραμμα σημείων για τις ποσοτικές μεταβλητές << Αριθμός αλληλεπιδράσεων- Αριθμός φαρμάκων>>.

Υπάρχει ισχυρή θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των φαρμάκων που χορηγούνται και του αριθμού των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό (p - value < 0,001).

Πίνακας 14. Αλληλεπιδράσεις D και X μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων.

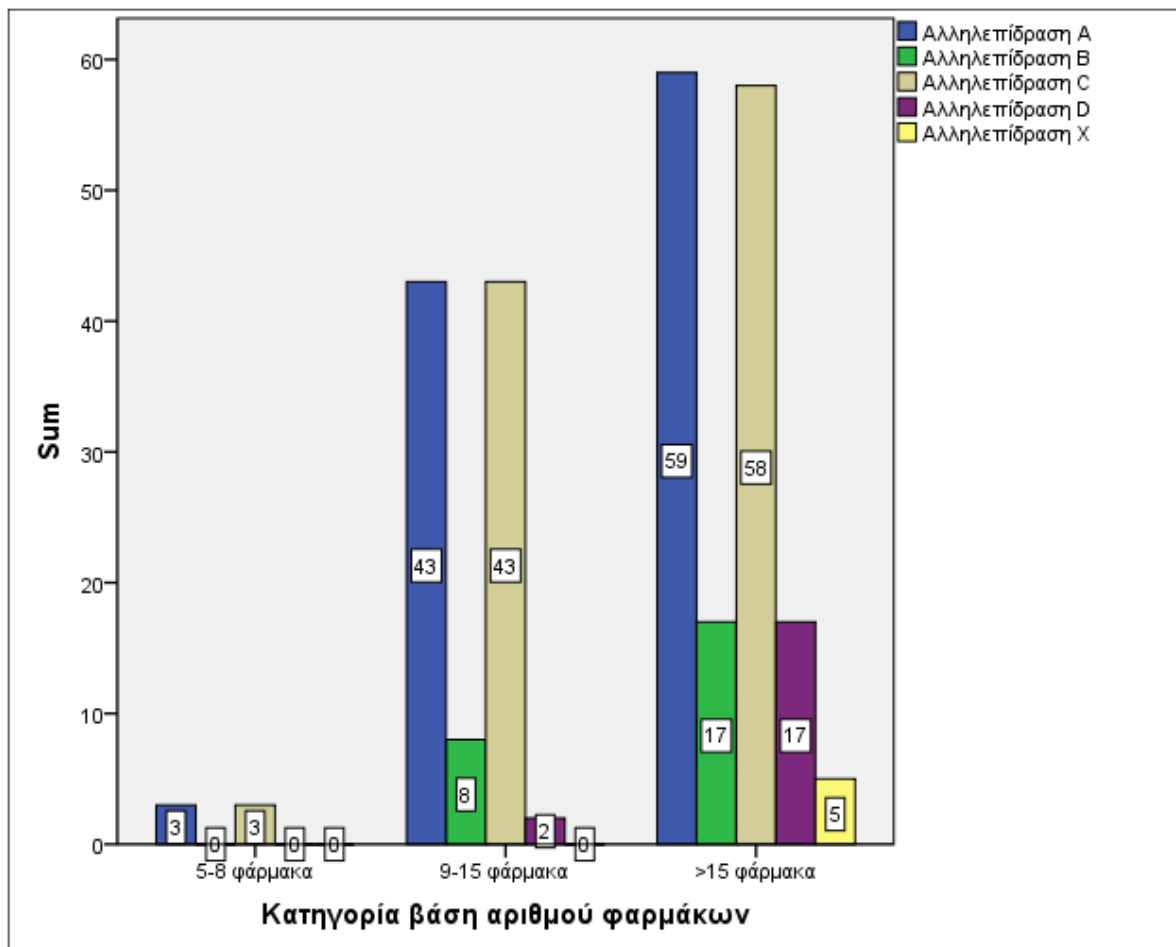
Φάρμακο 1	Φάρμακο 2	Είδος αλληλεπίδρασης
Amikacin	Piperacillin and tazobactam	D
Amiodarone injection	Diltiazem hydrochloride injection	D
Amiodarone injection	Propofol	D
Amlodipine	Rifampicin (INT)	D
Ciprofloxacin	Citalopram	X
Citalopram	Metoclopramide hydrochloride injection	D
Citalopram	Omeprazol	D
Citalopram	Risperidone	D
Clopidogrel	Omeprazol	X
Dexamathasone	Phenytoin	D
Esmolol	Norepinephrine	D
Gentamicin injection	Piperacillin and tazobactam	D
Iron sulfate	Levothyroxine	D
Linezolid injection	Norepinephrine	D
Metoclopramide hydrochloride injection	Risperidone	X
Midazolam	Phenytoin	D
Omeprazole	Rifampicin (INT)	X
Sucralfate	Digoxin tb	D

Στον πίνακα 14 καταγράφονται οι συνδυασμοί φαρμάκων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, εμφανίζοντας αλληλεπιδράσεις κατηγορίας D και X. Όπως παρατηρούμε στον πίνακα, η ομεπραζόλη με την κλοπιδογρέλη και την ριφαμπικίνη, η ρισπεριδόνη με την υδροχλωρική μετοκλοπραμίδη και τέλος η σιπροφλοξασίνη με τη σιταλοπράμη, αφορούν επικίνδυνους συνδυασμούς κατηγορίας X, στους οποίους, η μόνη περίπτωση πρόληψης των δυσάρεστων ενεργειών είναι η αποφυγή της συγχορήγησής τους.

Κατηγορίες αλληλεπιδράσεων και ποσοστά τους στο σύνολο των φαρμακολογικών προφίλ	Φαρμακολογικά προφίλ (n)	Φαρμακολογικά προφίλ (%)
Κατηγορίες A	105	100
Κατηγορίες B	25	24
Κατηγορίες C	104	99
Κατηγορίες D	19	18
Κατηγορίες X	5	4,8

Πίνακας 15. Στοιχεία έρευνας για τις κατηγορίες των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων.

Όπως παρατηρούμε στον παραπάνω πίνακα, στους 6786 συνδυασμούς που ελέγχθηκαν, υπήρχαν συνδυασμοί φαρμάκων που δεν εμφάνιζαν καμία πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ τους (κατηγορία A) ενώ, μόνο ένα φαρμακολογικό προφίλ από τα 105 που μελετήθηκαν, δεν εμφάνισε αλληλεπίδραση κατηγορίας C. Επομένως, η παρακολούθηση για τον εντοπισμό δυνητικών αρνητικών συνεπειών και η προσαρμογή της δοσολογίας του ενός ή και των δύο φαρμάκων είναι αναγκαία, σχεδόν σε όλα τα προφίλ των ασθενών. Επίσης, στο 24% των φαρμακολογικών προφίλ υπάρχει μικρή ένδειξη κλινικής ανησυχίας, διότι εμφάνισε αλληλεπίδραση κατηγορίας B. Ιδιαίτερα για τις κατηγορίες D και X όπου το ενδιαφέρον που υπάρχει είναι πιο έντονο, πρέπει να αναφερθεί ότι καταγράφηκαν σε 19 και 5 φαρμακολογικά προφίλ αντίστοιχα.



Σχήμα 10. Καταγραφή του αριθμού των φαρμακολογικών προφίλ των ασθενών ανά κατηγορία βαρύτητας και αριθμού χορηγούμενων φαρμάκων.

Στο παραπάνω σχήμα καταγράφοντας τον αριθμό των φαρμακολογικών προφίλ, φαίνεται η κατανομή των τύπων αλληλεπιδράσεων ανά κατηγορία ασθενών, βάσει αριθμού χορηγούμενων φαρμάκων. Στην κατηγορία όπου οι ασθενείς που μελετήθηκαν ελάμβαναν πάνω από 15 φάρμακα, αποτελώντας το 56% του δείγματος, όπως προαναφέρθηκε, οι 59 από αυτούς εμφάνισαν τουλάχιστον μια αλληλεπίδραση τύπου A, οι 17 τουλάχιστον μια αλληλεπίδραση τύπου B, οι 58 τουλάχιστον μια αλληλεπίδραση τύπου C, οι 17 τουλάχιστον μια αλληλεπίδραση τύπου D και οι 5 τουλάχιστον μια αλληλεπίδραση τύπου X. Συνεπώς παρατηρούμε ότι, οι αλληλεπιδράσεις κατηγορίας A και C είναι οι πιο συχνά εμφανιζόμενες σε κάθε κατηγορία ασθενών βάσει αριθμού χορηγούμενων φαρμάκων.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι, ο μέσος αριθμός φαρμάκων που χορηγούνταν στους ασθενείς όλων των κατηγοριών διάγνωσης ήταν τουλάχιστον 10. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς του δείγματος (56%), ελάμβαναν πάνω από 15 φάρμακα, ενώ κανένας ασθενής δεν ελάμβανε λιγότερα από πέντε.

Τα ευρήματα της έρευνας συμφωνούν με την έρευνα των Hasan et al. όπου από τους 82 ασθενείς που μελετήθηκαν, η πλειοψηφία (71%) ελάμβανε πάνω δέκα φάρμακα και το 29% ελάμβανε από 6 έως 10 φάρμακα, ενώ κανένας ασθενής δεν ελάμβανε λιγότερα από πέντε ^[16].

Σε αρκετές μελέτες, όπως και στη δική μας, αποδεικνύεται η ταυτόχρονη χρήση πολλών φαρμάκων που γίνεται για θεραπευτικούς σκοπούς, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς^[38-40]. Σε έρευνα που διεξήχθη το 2015 από τους Abideen et al. ο μέσος όρος φαρμάκων ανά ασθενή ανέρχονταν στο 17 επίσης, στην αναδρομική μελέτη των Reis και Cassiani το 2011, ο μέσος όρος φαρμάκων των 299 ασθενών που μελετήθηκαν ήταν 12, γεγονός που καθιστά την πολυφαρμακία ως ένα αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής στη Μ.Ε.Θ^[39,40].

Από τους 105 ασθενείς που μελετήθηκαν, οι 70 (67%) ήταν άνδρες και οι 35 (33%) ήταν γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας 57 και 62 αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης μας, η ηλικία και το φύλο δεν βρέθηκε να εμφανίζει άμεσα σημαντική συσχέτιση με την παρουσία εμφάνισης αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων, όμως εντοπίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου^[16].

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς εμφανίζουν αρκετές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω του μεγάλου αριθμού χορηγούμενων φαρμάκων^[29,41].

Σύμφωνα με την έρευνα των Jose M. Pereira και Jose A. Paiva (2013), έχει βρεθεί ότι τα αντιμικροβιακά φάρμακα κατέχουν σημαντικό αριθμό αλληλεπιδράσεων με άλλες φαρμακολογικές κατηγορίες που χρησιμοποιούνται συχνά σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μ.Ε.Θ^[19]. Επίσης, σε άλλη μια πρόσφατη έρευνα, που διεξήχθη το 2013 από τους Askari et al.

καθώς και στη μελέτη των Smithbugrer et al. (2012) και τη μελέτη των Plaza et al, βρέθηκε ότι οι πιο συχνές κατηγορίες φαρμάκων που εμπλέκονται με πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι τα αντιυπερτασικά, τα αντιμικροβιακά συστηματικής χρήσης, καθώς επίσης και τα αντιπηκτικά και αντιαμοπεταλιακά φάρμακα. Τα αποτελέσματα των ερευνών που προαναφέρθηκαν συμφωνούν με την ερευνά μας. Φάρμακα τα οποία εμπλέκονται συχνά σε σημαντικές αλληλεπιδράσεις είναι τα αντιαρρυθμικά όπως η αμιοδαρόνη, τα αντιαμοπεταλιακά όπως η κλοπιδογρέλη, τα αντικαταθληπτικά και τα αντιψυχωσικά, τα αντιβιοτικά και τα αντιμυκοβακτηριοκτόνα κατηγορίας β- λακταμασών και κινολονών, τα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά κ β^2 αδρενεργικού διεγέρτη, το συμπληρώματα μεταλικών στοιχείων, καθώς επίσης τα αντιόξινα φάρμακα όπως η σουκραλφάτη και οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων όπως η ομεπραζόλη^[25,26,29].

Το παρατηρηθέν στη μελέτη μας ποσοστό, για τη σοβαρότητα των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, που κατείχε την πλειοψηφία, ήταν τύπου C (99%). Στα 104 μελετηθέντα φαρμακολογικά προφίλ, συστάθηκε η παρακολούθηση για τον εντοπισμό δυνητικών αρνητικών συνεπειών και η προσαρμογή της δοσολογίας του ενός ή και των δύο φαρμάκων. Καθώς επίσης, σε ποσοστό 100% εμφανίστηκε η κατηγορία A, όπου αντιπροσώπευε αλληλεπιδράσεις άνευ σημασίας. Στο 24% των φαρμακολογικών προφίλ υπάρχει μικρή ένδειξη κλινικής ανησυχίας, διότι εμφάνισε αλληλεπίδραση κατηγορίας B. Ενώ, για τις κατηγορίες D και X όπου υπάρχει πιο έντονο ενδιαφέρον, πρέπει να αναφερθεί ότι καταγράφηκαν σε 17 και 5 φαρμακολογικά προφίλ αντίστοιχα.

Πάρα ταύτα, η μελέτη μας έχει κάποιους περιορισμούς όπως, το μέγεθος του δείγματος όπου είναι μικρό και η διεξαγωγή της έρευνας η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα μόνο γενικό νοσοκομείο, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων για τα ελληνικά δεδομένα.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά αυτή η προοπτική μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (56%) ελάμβανε πάνω από 15 φάρμακα, το 41% των ασθενών ελάμβανε από 9 έως 15 φάρμακα, ενώ μόλις στο 3% του δείγματος είχε χορηγηθεί από 5 έως 8 φάρμακα και κανένας ασθενής δεν ελάμβανε λιγότερα από 5 φάρμακα, επαληθεύοντας έτσι τη θεωρία της πολυφαρμακίας στο χώρο της Μ.Ε.Θ. Επίσης, καθοριστικό ρόλο για την αυξημένη χορήγηση φαρμάκων στους ασθενείς που νοσηλεύονταν στη μονάδα εντατικής θεραπείας, κατείχαν τα ποσοστά apache διότι, οι ασθενείς που εμφάνιζαν υψηλότερα ποσοστά apache, ελάμβαναν συνολικά περισσότερα φάρμακα εν συγκρίσει, με τους ασθενείς που κατείχαν χαμηλότερα ποσοστά.

Επιπροσθέτως, η συχνότητα εμφάνισης δυνητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων είναι αρκετά αυξημένη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των χορηγούμενων φαρμάκων. Καθώς το ποσοστό συγχορήγησης αλληλεπιδρώντων φαρμάκων είναι υψηλό στις Μ.Ε.Θ, το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και οι φαρμακοποιοί θα πρέπει να λαμβάνουν ειδικά μέτρα ασφάλειας προκειμένου να προλαμβάνουν και να παρακολουθούν τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων σε όλα τα τμήματα του νοσοκομείου, ιδίως στα τμήματα εντατικής θεραπείας. Όλοι οι πάροχοι υπηρεσιών υγείας πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίζουν και να κατατάζουν τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, καθώς επίσης και να γνωρίζουν πώς να τις διαχειριστούν κλινικά ώστε να τις ελαχιστοποιήσουν ή ακόμη καλύτερα να τις αποτρέψουν. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η χρήση εργαλείων ελέγχου αλληλεπιδράσεων πριν τη συνταγογράφηση / χορήγηση ή η παρουσία κλινικού φαρμακοποιού στο χώρο της ΜΕΘ με στόχο τη μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις.

Για την εξαγωγή συμπερασμάτων που θα ανταποκρίνονται ακριβέστερα στα ελληνικά δεδομένα, προτείνεται η συνέχιση και επέκταση της έρευνας και σε άλλα νοσοκομεία, με σκοπό να διαμορφωθεί μία πιο σφαιρική εικόνα για την ύπαρξη πολυφαρμακίας στην Μ.Ε.Θ. και τη συσχέτισή της με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων.

IV.ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φάρμακα κατέχουν σημαντική θέση, στη ζωή και την υγεία του πληθυσμού. Η εμφάνιση της πολυφαρμακίας αποτελεί συχνό φαινόμενο στη Μ.Ε.Θ λόγω του εξαιρετικά πολύπλοκου και σύνθετου περιβάλλοντός της, καθώς επίσης και της πολυνοσηρότητας που παρουσιάζουν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς, με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη προδιάθεση εμφάνισης πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων στις παραγγελθείσες συνταγές.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την επίπτωση της πολυφαρμακίας, καθώς και την καταγραφή των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των χορηγούμενων φαρμάκων σε ασθενείς της ΜΕΘ, μέσω της χρησιμοποίησης της βάσης δεδομένων Lexi-interact®.

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη, τον πληθυσμό της οποίας αποτέλεσαν 105 ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ μεγάλου νοσοκομείου της Αττικής και εξετάστηκαν 105 μοναδικά φαρμακολογικά προφίλ, κατά τη διάρκεια ενός έτους. Σε κάθε ασθενή καταγράφηκαν φύλο, ηλικία, διαγνωστική κατηγορία εισόδου βάση APACHE III και υπολογίστηκαν το APACHE II και SOFA του πρώτου 24ώρου. Έπειτα, κατεγράφησαν οι απαραίτητες πληροφορίες για την φαρμακευτική αγωγή του κάθε ασθενή, ώστε να μπορεί να γίνει έλεγχος για την ύπαρξη πιθανών αλληλεπιδράσεων μέσω του Lexi-interact®.

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (56%) ελάμβανε πάνω από 15 φάρμακα, το 41% των ασθενών ελάμβανε από 9 έως 15 φάρμακα, ενώ μόλις στο 3% του δείγματος είχε χορηγηθεί από 5 έως 8 φάρμακα και κανένας ασθενής δεν ελάμβανε λιγότερα από 5 φάρμακα, επαληθεύοντας έτσι τη θεωρία της πολυφαρμακίας στο χώρο της Μ.Ε.Θ.

Επίσης, η συχνότητα εμφάνισης δυνητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων είναι αρκετά αυξημένη σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και φαίνεται να σχετίζεται άμεσα με τον αριθμό των χορηγούμενων φαρμάκων. Επιπλέον, στους 6786 συνδυασμούς που ελέγχθηκαν, βρέθηκε ότι η πλειοψηφία των DDIs, όσον αφορά το επίπεδο κλινικής σημασίας, αντιστοιχεί στον τύπο Α με ποσοστό 100% και C με ποσοστό 99%.

Καθώς το ποσοστό συγχορήγησης αλληλεπιδρώντων φαρμάκων είναι υψηλό στις Μ.Ε.Θ, το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και οι φαρμακοποιοί θα πρέπει να λαμβάνουν ειδικά μέτρα ασφάλειας προκειμένου να προλαμβάνουν και να

παρακολουθούν τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, ώστε να αποφεύγεται η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνεπώς, κρίνεται αναγκαία η χρήση εργαλείων ελέγχου αλληλεπιδράσεων πριν τη συνταγογράφηση / χορήγηση ή η παρουσία κλινικού φαρμακοποιού στο χώρο της ΜΕΘ με στόχο τη μείωση των επιπλοκών που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις.

Εν κατακλείδι, η ύπαρξη της πολυφαρμακίας και η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθιστούν επιτακτική ανάγκη, τη γνώση των αλληλεπιδράσεων για τους επιστήμονες υγείας.

V. SUMMARY

Medicines have an important place in the life and health of the population. The appearance of polypharmacy is a frequent phenomenon in the ICU due to its extremely complicated and complex environment as well as the polypharmacy of hospitalized patients, resulting in an increased predisposition of possible drug interactions in prescriptions ordered.

The purpose of this study is to examine the impact of polypharmacy, as well as the recording of potential interactions between the administered drugs in ICU patients by using the Lexi-interact® database.

This is a prospective study, the population of which 105 patients were hospitalized in ICU large hospital in Attica and examined 105 unique pharmacological profile, during a year. Each patient recorded sex, age, diagnostic input class based APACHE III and calculated the APACHE II and SOFA the first 24 hours. Then they recorded the information necessary for the medication of each patient, so it can be checked for the existence of potential interactions through Lexi-interact®.

A large percentage of patients (56%) received over 15 drugs, 41% of patients, were receiving from 9-15 drugs, whereas only 3% of the sample had been administered 5 to 8 drugs and no patients received less than five drugs, thus verifying the theory of polypharmacy in the ICU room.

Also, the incidence of potential drug-drug interactions are sufficiently elevated in critically ill patients and appears to be directly related to the number of administered drugs. Moreover, in 6786 combinations that were tested, it was found that the majority of DDiS, regarding the level of clinical significance, corresponding to type C with a rate of 100%.

As the percentage of co-administration of interacting drugs is high in ICU, health care professionals and pharmacists should take special safety measures to prevent and monitor drug interactions in order to avoid side effects. Therefore it is necessary to use testing tools interactions before prescribing / administration or the presence of clinical pharmacist in the ICU room to reduce complications associated with interactions.

In conclusion, the presence of polypharmacy and the occurrence of side effects, there is a pressing need, knowledge of interactions for health professionals.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Παπαδόπουλος Γ., Τα φάρμακα στην αρχαία Ελλάδα, Τεύχος 102, σελ: 32- 38.
2. Σιδηροπούλου Μ., Το φάρμακο ως κοινωνικό αγαθό, η θέση του και η συμβολή του στην προστασία της δημόσιας υγείας. Τεύχος 61, σελ: 22-29.
3. Καλλιακμάνης Ν., Η πολυφαρμακία και οι συνέπειές της. Text. Pharm. Goodman Gitman 10th ed. - Med. Imimul 10th ed.
4. Γαλανοπούλου-Κούβαρη Π., Λιάπη Χ., Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και η σημασία τους στη θεραπευτική. Τόμος 15, Τεύχος 4, Εκδ. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 2003.
5. Ένωση καταναλωτών Βόλου, Ποιο είναι το φάρμακο για την πολυφαρμακία;. Αθήνα 2013.
6. Stern M., Πολυφαρμακία, το δηλητηριώδες κοκτέιλ. Έκδοση Επείγουσα Ιατρική, The new York times. 2007.
7. Παραδέλλης Α., Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Δεύτερη έκδοση, University studio press, Θεσ/νίκη 1990, σελ: 7-25.
8. Nelson J. E., Identifying and overcoming the barriers to high-quality palliative care in the intensive care unit: Crit Care Med 2006, 34(11) :S324-31.
9. Γαλανοπούλου - Κούβαρη Π., Λιάπη Χ., Φαρμακολογία, Integrated pharmacology. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2000, σελ: 80-81.
10. Goth Andres, Ιατρική φαρμακολογία, Έκδοση 10^η, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 1987, σελ: 772-778.
11. Fisher M: Ethical issues in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2004, 10:292-8.
12. Truog R. D., Campbell M. L., Curtis J. R., Haas C. E., Luce J. M., Rubenfeld G. D. et al: Recommendations for end-of-life care in the intensive care unit: a consensus statement by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med 2008, 36:953-63.
13. Παραδέλλης Α., Κλινική φαρμακολογία, Πρώτη έκδοση, University studio press, Θεσ/νίκη 1992, σελ: 107-137.

14. Τριανταφυλλίδης Κ., Φαρμακολογία, Τόμος Α, Γενικές αρχές, University studio press, Θεσ/νίκη 2000, σελ: 117-129.
15. Κουτσελίνης Α., Τοξικολογία, Τόμος Α, Εκδόσεις Παρισιανού, Αθήνα 2004, σελ: 64-69.
16. Hassan S.S. et al, Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug - drug interactions in an intensive care setting, Singapore Med, 2012 ;53 (8):526.
17. Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K., Φαρμακολογία, 5^η Έκδοση, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2007, σελ: 777-791.
18. Αλεξοπούλου Αλεξάνδρα, Ηπατοτοξικότητα από φάρμακα. Εκδόσεις Καύκας, σελ: 1- 4.
19. José M. Pereira and José A. Paiva, Antimicrobial Drug Interactions in the Critically Ill Patients, Current Clinical Pharmacology, 2013, 8, 25-38.
20. Kämmerer W., Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions in the intensive care unit: an overview, Med Klin Intensivmed Notfmed. 2012 Mar;107(2):128-40.
21. Mouly S., Lloret-Linares C., Sellier PO., Sene D., Bergmann JF., Is the clinical relevance of drug-food and drug-herb interactions limited to grapefruit juice and Saint-John's Wort?, Pharmacol Res. 2016 Sep 28.
22. Bailey DG., Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. J Clin Pharm Ther. 2016 Oct 6.
23. Gülçebi İdriz Oğlu M., Küçükibrahimoğlu E., Karaalp A., Sarikaya Ö., Demirkapu M., Onat F., Gören MZ., Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. Turk J Med Sci. 2016 Apr 19;46(3):812-9.
24. Roblek T., Vaupotic T., Drug- drug interaction software in clinical practice: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol (2015) 71: 131-142.
25. Plaza J., Alamo M., Torres P., Fuentes A., López F., Drug interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit. Med chile 2010; 138: 452-460.
26. Askari M., Eslami S., Louws M., Wierenga Peter C., Dave A. Dongelmans, Rob A. Kuiper and Ameen Abu-Hanna. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit pharmacoepidemiology and drug safety 2013; 22: 430–437.

27. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58:773-8.
28. Rodrigues A. Teotonio, Clinical relevancy and risks of potential drug-drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharmaceutical Journal*(2015) 23, 366-370.
29. Smithburger, P.L., Drug- Drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int. J. Pharm. Pract.* 20, 402-408.
30. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:1840-3.
31. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Feb;71(2):131-42.
32. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ et al (2010) Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother* 44(11):1718–1724.
33. Eslami S, Abu-Hanna A. Acceptance of drug-drug interaction alerts and alert system design. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70: 619–620.
34. Lange S, Van Aken H., Buchardi H: European Society of Intensive Care Medicine statement: intensive care medicine in Europe-structure, organization and training guidelines of the Multidisciplinary Joint Committee of Intensive Care Medicine (MJCICM) of the European Union of Medical Specialists (UEMS). *Intensive care Med.* 2002, 28(11):1505-1511.
35. Τσαούση Γεωργία, Κλίμακες Εκτίμησης Βαρέως Πασχόντων Ασθενών. Τόμος 11, Αθήνα 2012, σελ:44-52.
36. Κρανιδιώτης Γ, Γεροβασίλη Β, Τασούλης Α, Νανάς Σ: Προτελεύτια διλήμματα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας: Μη-κλιμάκωση και απόσυρση της υποστηρικτικής της ζωής αγωγής. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2010, 27:18-36.
37. Consensus statement of the Society of Critical Care Medicine's Ethics Committee regarding futile and other possibly inadvisable treatments. *Crit Care Med* 1997, 25:887-91.

- 38.** Hasanloei V, Amin M, Hamdolah S, Aysa H. Drug–Drug Interactions Prevalence in Intensive Care Unit Patients of a University Hospital in Iran. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.*, Vol 3 [7] June 2014: 87-91
- 39.** Abideen S, Vivekanandan K, Mishra P. Assessment of Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions in Medical Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital in India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2015, 8(1)
- 40.** Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15
- 41.** Gülçebi İdriz Oğlu M et al., Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. *Turk J Med Sci*. 2016 Apr 19;46(3):812-9.