

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

“Εκτίμηση και διαχείριση επαγγελματικού, περιβαλλοντικού και  
φαρμακευτικού κινδύνου”

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Επιβλέπων Καθηγήτρια : Χριστίνα Δάλλα

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια : Μαρία Κατέχη

A.M : 20160933

Έτος: 2018

## Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	2
SUMMARY .....	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	4
ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ .....	6
ΑΙΤΙΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	8
ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΑ .....	9
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΨΥΧΟΤΡΟΠΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	11
ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	12
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	13
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ .....	14
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ.....	15
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ .....	17
ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	17
ΩΦΕΛΙΜΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	18
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	19
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ .....	20
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	21
ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	21
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ .....	23
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	28
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ-ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ .....	29
ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	30
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	33

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη παρακάτω διπλωματική εργασία γίνεται ανάλυση των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων και ειδικότερα των ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Αναλυτικότερα, η εργασία ξεκινά με την εισαγωγή στην οποία αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας αλλά και κάποιοι σημαντικοί και χρήσιμοι για την κατανόηση της ορισμοί. Στη συνέχεια γίνεται βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα για τις αλληλεπιδράσεις των ψυχοφαρμάκων, τα αίτια τους, την επίδραση διάφορων τροφών, του αλκοόλ και του καπνίσματος σε αυτά.

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας υπάρχει συστηματική ανασκόπηση των σημαντικότερων άρθρων των τελευταίων ετών που σχετίζονται με το θέμα. Μετά υπάρχει ένα τμήμα που περιγράφονται οι μεθοδολογίες που ακολουθήθηκαν και στα δυο μέρη της εργασίας.

Τέλος, υπάρχει το τμήμα με τα συμπεράσματα της εργασίας, στο οποίο προτείνονται λύσεις για την μείωση των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων στο μέλλον.

## SUMMARY

The following master's thesis analyzes the interaction of psychotropic drugs with other classes of drugs.

Specifically, the thesis begins with the introduction, which includes the purpose of the work, but also some important and useful definitions. Then, a bibliographic review is made of the evidence to date on psychotropic drugs interactions, their causes, and the effect of various foods, alcohol and smoking on them.

In the second part of the paper there is a systematic review of the most important articles of the last few years related to the subject. Then there is a piece describing the methodologies followed in both parts of the work.

Finally, there is a piece with the conclusions of the work, which proposes solutions to reduce drug interactions in the future.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σήμερα ολοένα και περισσότερα, καινούργια και πιο ισχυρά φάρμακα βγαίνουν στην αγορά. Οι προσπάθειες που γίνονται για να καθοριστούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών γίνονται όλο και πιο δύσκολες και πολύπλοκες εξαιτίας του μεγάλου όγκου και της συνεχούς παραγωγής νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Το φαινόμενο της πολυφαρμακίας, της υπερκατανάλωσης τόσο τροφίμων όσο και ποτών, της αυξανόμενης περιβαλλοντικής μόλυνσης, αλλά και της ρύπανσης της ατμόσφαιρας και τέλος της διάδοσης του καπνίσματος είναι μερικοί από τους λόγους εξαιτίας των οποίων κρίνεται αναγκαίο να διευρυνθούν οι γνώσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ουσιών. Παρακάτω επιχειρείται μια παρουσίαση κάποιων κύριων στοιχείων αλλά και γνώσεων σχετικά με τον τρόπο που αλληλεπιδρούν τα ψυχοφάρμακα μεταξύ τους αλλά και με άλλες ουσίες. Ακόμα εξετάζεται ποια είναι η σχέση ανάμεσα στα ψυχοφάρμακα και το κάπνισμα και τέλος πως αλληλεπιδρούν φάρμακα και περιβάλλον. Στόχος του συγκεκριμένου θέματος είναι να διευκολυνθεί η διαδικασία λήψης αποφάσεων σε θεραπευτικά πλαίσια.

Η έννοια της αλληλεπίδρασης σημαίνει ότι χορηγώντας μια ουσία σε έναν ασθενή ή εκθέτοντας τον σε αυτή παρατηρείται μια τροποποίηση της ανταπόκρισης του σε ένα φαρμακευτικό σκεύασμα. Το είδος της ουσίας μπορεί να αφορά σε κάποιο φάρμακο ή τρόφιμο ή ακόμα και σε αλκοόλ ή καπνό. Η αλληλεπίδραση της ουσίας με ένα φαρμακευτικό σκεύασμα ή η αλληλεπίδραση φαρμάκου με φάρμακο μπορεί να μεταβάλλει τις φυσικοχημικές, φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου, γεγονός που μεταβάλλει και την αναμενόμενη ανταπόκριση του ατόμου στο εκάστοτε φάρμακο. Η όποια αλληλεπίδραση μπορεί να έχει θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα για το άτομο. Μια θετική έκβαση της αλληλεπίδρασης είναι ένας τομέας ο οποίος αφορά στη θεραπευτική. Αντίθετα οι δυσμενείς αλληλεπιδράσεις, με τις ποιες ασχολείται η παρούσα εργασία, μπορεί να έχουν ποικίλες συνέπειες όπως την αποτυχία της φαρμακοθεραπείας εξαιτίας της μη αποτελεσματικότητας του φαρμάκου αλλά και την απώλεια της ασφάλειας του σε περίπτωση που το φάρμακο είναι τοξικό για τον ασθενή. Η μείωση της αποτελεσματικότητας ενός φαρμακευτικού σκευάσματος ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του με άλλο φάρμακο ή ουσία, μπορεί να βλάψει τον ασθενή με τον ίδιο τρόπο που θα τον έβλαπτε αν ήταν τοξικό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός αντιόξινων ή γαλακτοκομικών προϊόντων με τετρακυλίνες. Η αλληλεπίδραση αυτών των στοιχείων έχει ως αποτέλεσμα μια

σημαντική μείωση των επιπέδων του αντιβιοτικού στο αίμα με αποτέλεσμα να προκαλούνται υποτροπές στους ασθενείς (1).

Η αλληλεπίδραση «φάρμακο με φάρμακο» νοείται ως μια φαρμακολογική ή κλινική απάντηση όταν χορηγείται στο άτομο ένας συνδυασμός από φάρμακα. Η απάντηση αυτή διαφέρει από αυτή που αναμένεται σε περίπτωση χορήγησης του κάθε φαρμάκου ξεχωριστά. Κλινικά η αλληλεπίδραση φαρμάκων μπορεί να έχει τις εξής εκδηλώσεις: εκδήλωση ανταγωνισμού, συνέργειας ή αντίδρασης ιδιοσυγκρασίας (αντίδραση μη αναμενόμενη που διαφέρει από την επίδραση κάθε φαρμάκου ξεχωριστά).

Αναλυτικότερα, υπάρχει μια διάκριση των τύπων των αλληλεπιδράσεων που μπορεί να συμβούν ανάμεσα σε φαρμακευτικές ουσίες. Έτσι, μια αλληλεπίδραση μπορεί να οδηγήσει σε ανταγωνισμό, σε δυναμική συνέργεια, αθροιστική συνέργεια, ενίσχυση και μη-αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις. Το πως εμπίπτει μια αλληλεπίδραση σε μια από τις παραπάνω ομάδες εξαρτάται από το είδος του φαρμακολογικού της αποτελέσματος (μειωμένη ή αυξημένη ανταπόκριση). Ειδικότερα, ο ανταγωνισμός αφορά σε μια αλληλεπίδραση όπου παρατηρείται ελάττωση της κλινικής ανταπόκρισης του φαρμάκου όταν ένα δεύτερο φάρμακο χορηγείται. Αυτό απεικονίζεται και ως  $1+1=0$ . Στην περίπτωση όπου υπάρχει δυναμική συνέργεια, τότε παρατηρείται μια αυξημένη ανταπόκριση εξαιτίας του συνδυασμού των φαρμακευτικών ουσιών. Το μέγεθος της ανταπόκρισης του συνδυασμού αυτού είναι μεγαλύτερο ακόμα και αν το κάθε φάρμακο ξεχωριστά χορηγηθεί στη μέγιστη δοσολογία του. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να απεικονιστεί ως  $1+1=3$ . Όσον αφορά τον τύπο της αθροιστικής συνέργειας, σε αυτή παρατηρείται υψηλή ανταπόκριση κατά την παράλληλη χορήγηση φαρμάκων με παρόμοια δράση ( $1+1=2$ ). Όταν δύο φάρμακα διαφορετικής δράσης συνδυάζονται και η ανταπόκριση είναι μεγαλύτερη από την φυσιολογική τότε ο τύπος της αλληλεπίδρασης είναι η ενίσχυση και απεικονίζεται ως  $1+0=2$ . Τέλος, οι μη αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις αφορούν σε ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις, οι οποίες δεν εκδηλώνονται όταν το κάθε φάρμακο χορηγείται ξεχωριστά (2).

Σκοπός της εργασίας είναι να καταγράψει όλα τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις των ψυχοφαρμάκων, να καταγράψει τις ελλείψεις που υπάρχουν και τις έρευνες που πρέπει να γίνουν στο μέλλον πάνω στο τομέα των ψυχοφαρμάκων και τη σχέση τους με τα τρόφιμα και τα συστατικά τους.


#### ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ( 1969), ως ανεπιθύμητη ενέργεια ορίζεται ‘‘κάθε βλαβερή μη αναμενόμενη ανταπόκριση του οργανισμού στο φάρμακο που εμφανίζεται όταν αυτό χορηγείται στην σωστή δόση με στόχο την προφύλαξη, διάγνωση ή θεραπεία ‘‘

Είναι συχνή πρακτική κατά τη θεραπεία των ασθενών με ψυχοτρόπα φάρμακα, να τους χορηγούνται παραπάνω από ένα φαρμακευτικά σκευάσματα. Αυτό συμβαίνει πρώτον γιατί ο ασθενής έχει ανάγκη από διαφορετικά φάρμακα που θα αντιμετωπίσουν διαφορετικά συμπτώματα της ίδιας ασθένειας και δεύτερον για την αντιμετώπιση διαφόρων παράλληλων νοσημάτων είτε χρόνιων είτε οξέων.

Για τους λόγους αυτούς είναι αναπόφευκτη η εμφάνιση αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμακευτικών ουσιών και κατά συνέπεια η εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπου ο κίνδυνος θα εκτοξευτεί όταν συγχρησιμοποιούνται φαρμακευτικά σκευάσματα στον ασθενή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναγνωρίζονται από την φάση των κλινικών δοκιμών, αλλά μόνο οι συχνές. Αυτές που εμφανίζονται σε συχνότητα του 0,1% δεν αναγνωρίζονται πριν την έγκριση του φαρμακευτικού σκευάσματος.

Severity	Description	Example
Mild	No antidote or treatment is required; hospitalization is not prolonged.	Antihistamines (some): Drowsiness  Opioids: Constipation
Moderate	A change in treatment (eg, modified dosage, addition of a drug), but not necessarily discontinuation of the drug, is required; hospitalization may be prolonged, or specific treatment may be required.	Hormonal contraceptives: Venous thrombosis  NSAIDs: Hypertension and edema
Severe	An ADR is potentially life threatening and requires discontinuation of the drug and specific treatment of the ADR.	ACE inhibitors: Angioedema  Phenothiazines: Abnormal heart rhythm
Lethal	An ADR directly or indirectly contributes to a patient's death.	<b>Acetaminophen</b>  overdose: Liver failure  Anticoagulants: Hemorrhage

(ADVERSE REACTION TO MEDICATION POLICY, Reviewed: May 2018, MERCY HOSPITAL PROFESSIONAL EDITION, <https://www.mercyhospital.org.nz>)

Η εκτίμηση της συχνότητας των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων που είναι κλινικά σημαντικές είναι αρκετά δύσκολη. Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία ενώ πρέπει να αναφερθεί ότι ακόμα και στην περίπτωση όπου οι αλληλεπιδράσεις είναι μικρής συχνότητας δεν παύουν να συμβαίνουν σε πολλούς ασθενείς και να θέτουν την υγεία τους σε κίνδυνο (3). Χαρακτηριστικά πρέπει να αναφερθεί ότι ένας μέσος άνθρωπος λαμβάνει φάρμακα τόσο από τον ίδιο τον ιατρό με συνταγογράφηση όσο και από τον φαρμακοποιό με ή χωρίς ιατρική συνταγή. Τα στατιστικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι νοσηλευόμενοι σε Γενικά Νοσοκομεία εκδηλώνουν εξαιτίας των φαρμάκων ανεπιθύμητες ενέργειες σε ποσοστό 10-20%. Από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ένα ποσοστό 8% είναι το αποτέλεσμα της χορήγησης ενός συνδυασμού φαρμάκων. Για τις εισαγωγές στο νοσοκομείο η αλληλεπίδραση φαρμάκων ως αιτία ανέρχεται σε ποσοστό 1-4%. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων είναι 3-5% για όσους κάνουν λήψη μικρού αριθμού φαρμάκων και 20% για όσους λαμβάνουν έναν αριθμό 10-20 φαρμάκων. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ένας νοσηλευόμενος μπορεί να λαμβάνει έξι τουλάχιστον φάρμακα, τότε καθίσταται κατανοητό γιατί είναι τόσο σημαντικές οι γνώσεις πάνω στο συγκεκριμένο ζήτημα. Όσον αφορά περιπτώσεις τοξικότητας από φάρμακα σε επιληπτικούς ασθενείς, ένα ποσοστό 6% έχει ως αιτία την αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων. Για ασθενείς τρίτης ηλικίας η πιθανότητα να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις



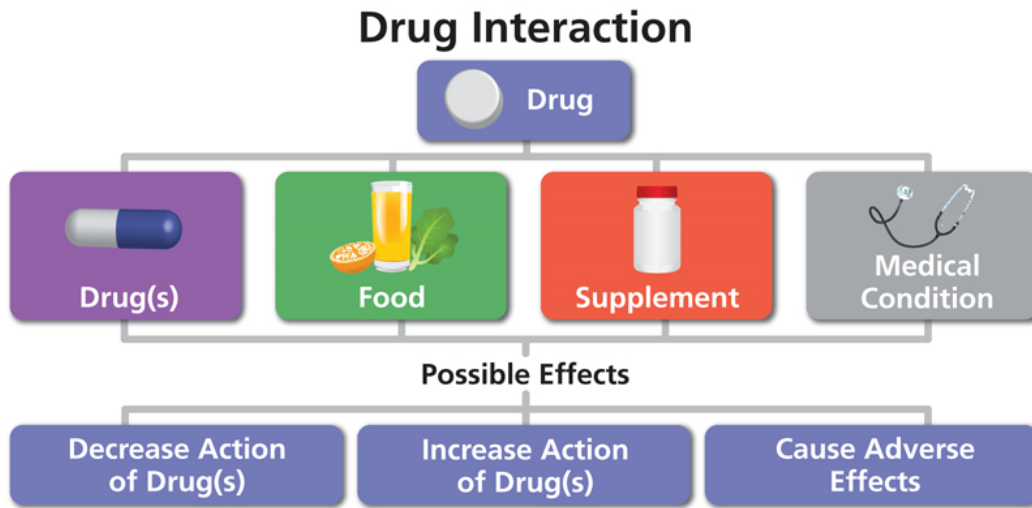
είναι 6% όταν ο ασθενής λαμβάνει ταυτόχρονα δύο φάρμακα, 50 % όταν λαμβάνει πέντε φάρμακα και 100% όταν λαμβάνει ταυτοχρόνως οκτώ φάρμακα. Στο σημείο αυτό να επισημανθεί ότι ακόμα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις. Πολλά άτομα λαμβάνουν μη συνταγογραφούμενα φάρμακα εξαιτίας των παραινήσεων συγγενών και φίλων και δεν ενημερώνουν για αυτό τον θεράποντα ιατρό τους. Μάλιστα ένας μεγάλος αριθμός ανθρώπων θεωρεί ότι τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα είναι ουσίες που δεν έχουν παρενέργειες ή αντενδείξεις, κάτι που είναι εντελώς λάθος. Έρευνα που έλαβε χώρα στις ΗΠΑ αναφέρει ότι ασθένειες ή κακώσεις αρχικά αντιμετωπίζονται από τον ίδιο τον ασθενή με λήψη φαρμάκων χωρίς ιατρική συνταγή χωρίς να υπάρχει ενημέρωση του ιατρού. Το ποσοστό των ανθρώπων που προβαίνουν σε αυτές τις ενέργειες άγγιζε το 70%. Επιπλέον, τα ευρήματα της έρευνας έδειξαν ότι οι ασθενείς τρίτης ηλικίας κάνουν συχνότερη χρήση μη συνταγογραφούμενων ψυχοφαρμάκων σε σύγκριση με νεαρούς ασθενείς. Μάλιστα οι ασθενείς που είναι πάνω από 60 έτη και κάνουν καθημερινή λήψη μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων αγγίζουν το 40% και από αυτούς το 80% κάνει παράλληλη λήψη οιοπνευματωδών και συνταγογραφούμενων φαρμάκων. Τέλος, από τον πληθυσμό των ηλικιωμένων που λαμβάνουν μη συνταγογραφούμενα φάρμακα ένα ποσοστό 82% βρίσκεται σε ρίσκο εξαιτίας των πιθανών αλληλεπιδράσεων των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων με άλλες ουσίες (4).

#### ΑΙΤΙΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ακόμα και στις περιπτώσεις που οι αλληλεπιδράσεις των ψυχοφαρμάκων είναι καλά τεκμηριωμένες η επίδραση τους πάνω στον οργανισμό του ασθενή είναι κάπως απρόβλεπτη και έρχεται ως αποτέλεσμα διασταύρωσης πολλών παραγόντων. Έτσι, ούτε όλοι οι ασθενείς είναι σίγουρο ότι θα επηρεαστούν από την αλληλεπίδραση αλλά ακόμα και αν αυτή υπάρξει, η ένταση της δεν είναι πάντα η ίδια.

Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνιση αλληλεπίδρασης είναι οι εξής: η σειρά με την οποία χορηγείται το φάρμακο, η μορφή του φαρμάκου και η δόση του, το χρονικό διάστημα της χορήγησης του και ο χρόνος που διαρκεί η θεραπεία. Η αλληλεπίδραση καθορίζεται επίσης από παράγοντες που σχετίζονται άμεσα με τον ασθενή για παράδειγμα αν πάσχει ή όχι από κάποια ασθένεια, αν έχει καλή ηπατική

λειτουργία αλλά και από άλλους παράγοντες όπως είναι η ηλικία του, οι διατροφικές του συνήθειες και άλλοι περιβαλλοντικοί και φαρμακογενετικοί παράγοντες (5).



(HHS, U.S Department of health and human services, <https://aidsinfo.nih.gov>)

## ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΑ

Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις προκαλεί η κατανάλωση ψυχοφαρμάκων με φάρμακα, τα οποία σταθεροποιούν την κατάσταση ενός ασθενούς, για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε μια χρόνια ή οξεία ασθένεια. Τέτοια φάρμακα είναι:

Όσα φάρμακα χορηγούνται στον ασθενή μακροχρόνια με στόχο την σταθεροποίηση της κατάστασης του οδηγούν στην πρόκληση κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων. Αυτά σε συνδυασμό με την κατανάλωση ψυχοτρόπων φαρμάκων προκαλούν νοσηρότητα και θανατηφόρα συμπτώματα στους ασθενείς. Τα είδη των φαρμάκων αυτών είναι τα αντιπηκτικά (ηπαρίνη, βαρφαρίνη), αντιυπερτασικά: (ανταγωνιστές ασβεστίου, β-αναστολείς, AMEA), καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες: (διγοξίνη, διγίτοξίνη), αντιδιαβητικά per os: (μετφορμίνη, σουλφονουλουρίες), στεροειδή: (κορτικοστεροειδή, αντισυλληπτικά per os), αντιαρρυθμικά: (κινιδίνη), φάρμακα για το ΚΝΣ: (αντικαταθλιπτικά, λίθιο), αντιεπιληπτικά: (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη), χημειοθεραπευτικά: (αμινογλυκοσίδες, μεθοτρεξάτη), θεοφυλλίνη, κυκλοσπορίνη (6)

Εμπειρικά φαίνεται ότι όσοι ασθενείς είναι σε σταθερή κατάσταση βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με άλλους σε περίπτωση που η θεραπεία τους υποστεί

κάποια μεταβολή. Κάθε φορά που κάποιο νέο φάρμακο προστίθεται υπάρχει κίνδυνος ο ασθενής να απορρυθμιστεί. Για παράδειγμα στην περίπτωση των αγχολυτικών η χορήγηση τους γίνεται με στόχο την καταστολή των νευρώνων του εγκεφάλου και τη μείωση του άγχους που νοιώθει ο ασθενής. Η αλληλεπίδραση τους με άλλες φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη διαταραχή συμπεριφοράς. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση αγχολυτικών και καπνίσματος μπορεί να προκαλέσει θρομβοεμβολικά επεισόδια, θέτοντας τη ζωή της ασθενούς σε κίνδυνο. Επιπλέον πολλά από τα ψυχοτρόπα φάρμακα χαρακτηρίζονται από το στενό θεραπευτικό τους εύρος. Αυτό σημαίνει ότι το εύρος ανάμεσα στη θεραπευτική και την τοξική δόση αυτών των φαρμάκων είναι τόσο μικρό που αν τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα αυξηθούν έστω και ελάχιστα τότε αυτό μπορεί να έχει δυσμενή έκβαση για τον ασθενή.

Σε συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Μεξικό, οι ασθενείς επιλέχθηκαν από νοσοκομεία τριτοβάθμιας φροντίδας σε ολόκληρη την πόλη του Μεξικού.

Οι ασθενείς έλαβαν κλινική διάγνωση και διαιρέθηκαν στις ακόλουθες δύο ομάδες: εκείνες με σοβαρές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου ( $n = 64$ ) και εκείνες με μη σοβαρή φαρμακευτική αγωγή ( $n = 117$ ). Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου ταυτοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας βάση δεδομένων Micromedex Drug.

Συνολικά συμμετείχαν 181 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 57 ανδρών (31,5%) και 124 γυναικών (68,5%) με μέση ηλικία τα 80 έτη.

Σε σύνολο 107 (59,1%) ασθενείς στον πληθυσμό είχαν πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου, εκ των οποίων οι 64 (59,81%) ήταν σοβαρές. Οι πιο σοβαρές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου προκλήθηκαν από την συγχορήγηση σιταλοπράμης με αντι-αιμοπεταλίων (11,6%), κλοπιδογρέλης / ομεπραζόλης (6,1%) και κλοπιδογρέλης / ασπιρίνης (5,5%).

Η κατάθλιψη, η πολυφαρμακία, και η σοβαρότητα της άνοιας αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες που σχετίζονται με σοβαρές πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου. Οι πρώτες δέκα πιο σοβαρές αλληλεπιδράσεις περιγράφονται συγκεντρωτικά στον παρακάτω πίνακα. Η συνηθέστερη αλληλεπίδραση στον

πληθυσμό, με την συγχορήγηση σιταλοπράμης και αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων (n = 21, 11,6%)

Type	Effect	n	Interaction (%)	Patient (%)
Citalopram/ Anti-platelet	Concurrent use may result in an increased risk of bleeding. (Documentation: Good)	21	6.7	11.6
Clopidogrel/ Omeprazole	Concurrent use may result in reduction in clinical efficacy of clopidogrel and increased risk of thrombosis. (Documentation: Excellent)	11	3.5	6.1
Clopidogrel/ Aspirin	Concurrent use may result in an increased risk of bleeding. (Documentation: Fair)	10	3.2	5.5
Citalopram/ Omeprazole	Concurrent use may result in increased citalopram exposure and risk of QT interval prolongation. (Documentation: Fair)	8	2.5	4.4
Escitalopram/ Anti-platelet	Concurrent use may result in an increased risk of bleeding. (Documentation: Good)	5	1.6	2.7
Citalopram/ Quetiapine	Concurrent use may result in increased risk of QT interval prolongation. (Evidence level: Fair)	5	1.6	2.7
Paroxetine/ Anti-platelet	Concurrent use may result in an increased risk of bleeding. (Documentation: Good)	4	1.3	2.2
Amlodipine/ Clopidogrel	Concurrent use may result in decreased antiplatelet effects and increased risk of thrombotic events. (Documentation: Excellent)	3	0.3	1.6
Citalopram/ Risperidone	Concurrent use may result in increased risks of QT interval prolongation and torsade de pointes. (Documentation: Good)	3	0.3	1.6
Citalopram/ Haloperidol	Concurrent use may result in an increased risk of QT interval prolongation. (Documentation: Good)	3	0.3	1.6

Documentation: Excellent (controlled studies have clearly established the existence of the interaction), Good (documentation strongly suggests that the interaction exists, but well-controlled studies are lacking), Fair (available documentation is poor, but pharmacologic considerations have led clinicians to suspect that the interaction exists; or the documentation is good for a pharmacologically similar drug), and Unknown (Unknown). The documentation is based on information obtained from Micromedex®.

Οι ηλικιωμένοι με άνοια εμφανίζουν πολλές σοβαρές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-φαρμάκων. Τα αντικαταθλιπτικά, τα αντι-αιμοπετάλια, τα αντιψυχωτικά και η ομεπραζόλη ήταν τα φάρμακα που συνηθέστερα εμπλέκονται σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις.

Παρά τη συχνή χρήση τους, τα φάρμακα κατά της άνοιας δεν εμπλέκονταν σε σοβαρές πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων-φαρμάκων. Ο αριθμός και ο τύπος των ληφθέντων φαρμάκων, η σοβαρότητα της άνοιας και η κατάθλιψη σε ασθενείς πρέπει να ληφθούν υπόψη για την αποφυγή πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων σε αυτόν τον πληθυσμό. (7)

#### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΨΥΧΟΤΡΟΠΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

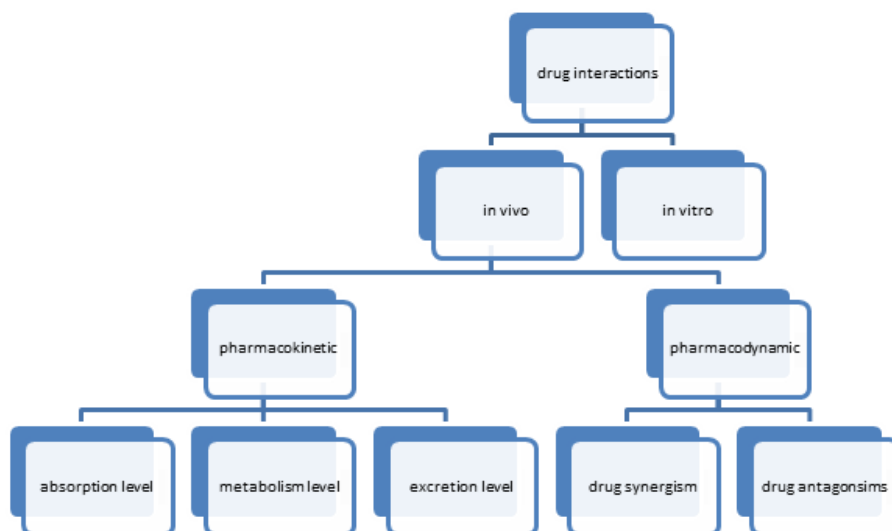
Ορισμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ψυχοτρόπων φαρμάκων συμβαίνουν ως απόρροια φυσικοχημικής ασυμβατότητας. Ακόμα μπορεί να συμβούν τόσο in vitro, όσο και in vivo. Σημαντικό κίνδυνο αποτελεί η μεικτή ένεση. Έτσι, η ανάμειξη διαφορετικών ψυχοτρόπων φαρμάκων είτε σε διαλύματα εγχύσεως είτε στην ίδια σύριγγα ή σε διαλύματα εγχύσεως προκαλούν αδρανοποίηση, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγεί σε δημιουργία ιζήματος. Το ίζημα δεν υποπίπτει εύκολα στην

αντίληψη των ειδικών και δύναται να αποφράξει τα τριχοειδή των πνευμόνων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ασυμβατότητας μεταξύ ψυχοφαρμάκων είναι αυτό της θειοπεντάλης σε συνδυασμό με την κεταμίνη, το σουξαμεθώνιο και την πεθιδίνη. Ένας άλλος συνδυασμός κατά τον οποίο τα φάρμακα που συνχορηγούνται αδρανοποιούνται είναι αυτός της *in vitro* ανάμειξης πενικιλινών και καρβαπενεμών με αμινογλυκοσίδες. *In vivo* η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια. Κατά κύριο λόγο η χορήγηση περισσότερων από δύο φαρμάκων διαφορετικών ψυχοφαρμάκων θα έπρεπε να είναι απαγορευτική. Επιπλέον όταν γίνεται προσθήκη ενός φαρμάκου σε υγρά εγχύσεως θα έπρεπε να γίνεται ένας έλεγχος της συμβατότητας του με αυτά, κάτι που ισχύει κυρίως για την κατηγορία των αντιβιοτικών και αντιμυκητιασικών σκευασμάτων.

Εμφάνιση αλληλεπίδρασης μπορεί να γίνει ανάμεσα σε φάρμακα και έκδοχα τα οποία υπάρχουν στις φαρμακοτεχνικές μορφές άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Με αυτό τον τρόπο μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα. Για παράδειγμα μια τέτοιου τύπου αλληλεπίδραση συμβαίνει μεταξύ PAS και ριφαμπικίνης. Ο συνδυασμός αυτός προκαλεί ελάττωση των επιπέδων ριφαμπικίνης στο αίμα εξαιτίας του εκδόχου (μπετονίτης) που υπάρχει στο PAS, το οποίο απορροφά την ριφαμπικίνη προκαλώντας έτσι μείωση της απορρόφησης της. Για τον λόγο αυτό η χορήγηση των συγκεκριμένων σκευασμάτων πρέπει να γίνεται σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Συνιστάται να έχουν διαφορά 8-12 ώρες. (8)

#### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις που μπορούν να παρατηρηθούν σε κλινικό πλαίσιο αφορούν στις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και έχουν άμεση σχέση με τη συγκέντρωση της φαρμακευτικής ουσίας στο αίμα και λαμβάνουν χώρα στα σημεία που γίνεται η απορρόφηση, στην πρωτεϊνική σύνδεση ή κατά τη διαδικασία του μεταβολισμού καθώς και της απέκκρισης των φαρμακευτικών ουσιών.



(<http://howmed.net/pharmacology/drug-interactions/>)

#### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Είναι σύνηθες να αγνοούνται πολλές φορές οι αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την απορρόφηση των ψυχοφαρμάκων, παρά το γεγονός ότι πολλές αποτυχημένες θεραπείες οφείλονται σε αυτές. Οι συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις σχετίζονται με φαρμακευτικά σκευάσματα των οποίων η χορήγηση γίνεται δια στόματος και τα οποία προκαλούν μεταβολές τόσο στην ταχύτητα της απορρόφησης όσο και στη βιοδιαθεσιμότητα της φαρμακευτικής ουσίας, δηλαδή στο απορροφούμενο φάρμακο συνολικά. Επιπλέον προκαλούν αλλαγές της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος και του pH, δημιουργούν δυσαπορρόφητες συμπλοκές και επηρεάζουν τις τροφές που καταναλώνει ο ασθενής ως προς το είδος και την ποσότητα τους. Πιο συγκεκριμένα είναι γνωστό ότι οι τετρακυλίνες που βρίσκονται σε πολλά ψυχοτρόπα φάρμακα σε συνδυασμό με το  $\text{Ca}^{2+}$  και άλλα μεταλλικά κατιόντα ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ), προκαλούν τον σχηματισμό συμπλοκών που δεν δύναται να απορροφηθούν. Έτσι, τα ψυχοτρόπα φάρμακα δεν γίνεται να συγκεντρωθούν στο αίμα σε τέτοια ποσότητα για να έχουν θεραπευτική δράση. Το γεγονός αυτό συμβαίνει εξαιτίας της παράλληλης χορήγησης άλλων φαρμάκων που περιέχουν αντιόξινα ουσίες, οι οποίες προκαλούν ελάττωση της απορρόφησης των τετρακυλίνων σε ποσοστό που αγγίζει το 80%. Η δράση των αντιόξινων επηρεάζει άμεσα την διαδικασία της απορρόφησης των φαρμακευτικών

ουσιών. Αυτό συμβαίνει μέσω ποικίλων μηχανισμών π.χ. μεταβάλλοντας το pH του στομάχου, σχηματίζοντας μη απορροφίσιμα σύμπλοκα και προκαλώντας καθίζηση των αδιάλυτων αλάτων.

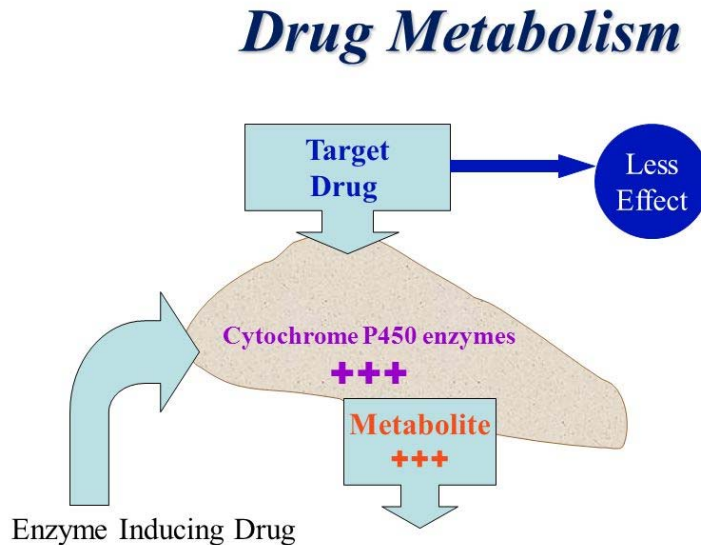
Για τους λόγους αυτούς η χορήγηση των αντιόξινων πρέπει να γίνεται σε διάστημα 2-3 ωρών νωρίτερα ή αργότερα από τη χορήγηση άλλων ψυχοφαρμακευτικών ουσιών με τα οποία μπορεί να υπάρξει κάποια αλληλεπίδραση. Άλλοι συνδυασμοί φαρμάκων που προκαλούν επίσης αλληλεπιδράσεις και μεταβολές της απορρόφησης είναι η μειωμένη απορρόφηση της βαρφαρίνης, της διγοξίνης και της θυροξίνης όταν συγχρηγείται με χολεστυραμίνη και η μειωμένη απορρόφηση της κετοκοναζόλης όταν παράλληλα με αυτή χορηγούνται στον ασθενή Η2 ανταγωνιστές .(9)

#### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

Η διαδικασία κατανομής των φαρμακευτικών ουσιών των ψυχοτρόπων φαρμάκων στο αίμα επηρεάζεται από τις διάφορες αλληλεπιδράσεις, οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα να εκτοπιστούν οι φαρμακευτικές τους ουσίες από τις πρωτεΐνες που βρίσκονται στο αίμα ή στους ιστούς. Σε περίπτωση εκτόπισης μιας φαρμακευτικής ουσίας από τα σημεία σύνδεσης της, επειδή κάποιο άλλο φάρμακο έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια, τότε αυξάνεται το ελεύθερο ποσοστό της πρώτης φαρμακευτικής ουσίας και ως εκ τούτου προκαλείται αύξηση της έντασης και της διάρκειας της φαρμακολογικής δράσης του. Τέτοιου είδους αλληλεπιδράσεις που προκαλούν εκτόπιση προκύπτουν στην περίπτωση των όξινων φαρμάκων όπως είναι τα ψυχότροπα φάρμακα, τα οποία έχουν υψηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες. Τέτοια φάρμακα περιέχουν διγιοξίνη, κλοφιβράτη, διαζεπάμη, φαινοτοΐνη, προπρανολόλη, βαρφαρίνη και τολβουταμίδη. Η εκτόπιση έχει μεγάλη σημασία για την κλινική πράξη κυρίως όταν ο όγκος κατανομής της φαρμακευτικής ουσίας έχει μικρό μέγεθος οπότε και αυξάνεται σε σημαντικό βαθμό το ελεύθερο ποσοστό της φαρμακευτικής ουσίας. Αυτό ισχύει κυρίως στην περίπτωση φαρμάκων όπως τα ψυχοφάρμακα τα οποία έχουν

περιορισμένο θεραπευτικό εύρος και έτσι εξαιτίας της εκτόπισης μπορεί να εκδηλωθούν τοξικά φαινόμενα . (10)

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ



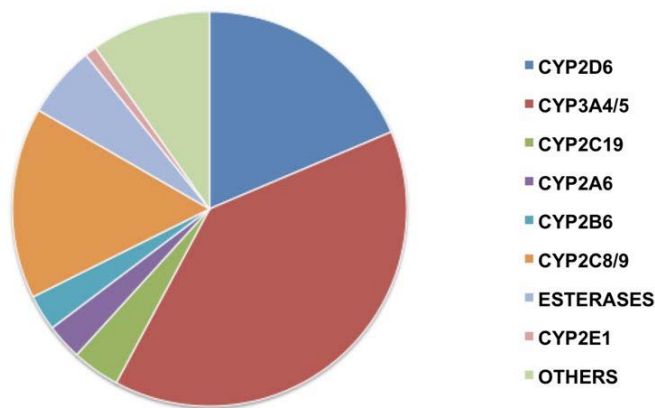
(<https://slideplayer.com/slide/10943316/>)

Η αύξηση του μεταβολισμού μιας φαρμακευτικής ουσίας που περιέχεται στα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να γίνει εξαιτίας φαρμάκων ή ουσιών (επαγωγών) και η ελάττωση της εξαιτίας αναστολέων των μεταβολικών ενζύμων. Αυτό μεταβάλλει τα επίπεδα της φαρμακευτικής ουσίας στο αίμα, δηλαδή τη βιοδιαθεσιμότητα του και παράλληλα επηρεάζει και τον χρόνο ημίσειας ζωής του. Η πρόκληση επαγωγής ή αναστολής συμβαίνει στην περίπτωση των μικροσωματικών ενζύμων που βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων του ήπατος. Κεντρική θέση έχει το κυτόχρωμα P450, στο οποίο περιλαμβάνονται οικογένειες και υπόοικογένειες που διαθέτουν παραπάνω από τριάντα ισομορφές. Αυτές συνοψίζονται στις CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 και εμπλέκονται στον μεταβολισμό διαφόρων ψυχοφαρμάκων και ουσιών. Επαγωγή προκαλείται και από τη δράση άλλων ουσιών πέρα των ψυχοφαρμάκων. Τέτοιες ουσίες είναι οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες (αποτέλεσμα



του καπνίσματος), οι ρύποι του περιβάλλοντος και τα διάφορα εντομοκτόνα (9). Η πρόκληση αναστολής μπορεί από την άλλη να συμβεί εξαιτίας μη φαρμακευτικών ουσιών όπως π. χ συστατικών του χυμού grapefruit. Έτσι, αν κάποιος ασθενής λάβει ταυτόχρονα δύο φαρμακευτικές ουσίες από τις οποίες η μια ανήκει στους αναστολείς όπως είναι όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα των ενζύμων και η άλλη στους επαγωγείς τότε είναι δύσκολο να αποφευχθεί η δημιουργία προβλημάτων μειωμένης αποτελεσματικότητας του φαρμάκου ή μειωμένης τοξικότητας. Το πόσο σημαντική είναι μια αλληλεπίδραση σχετίζεται με το κατά πόσο μεταβάλλονται τα επίπεδα της φαρμακευτικής ουσίας στο αίμα, κάτι που προκαλεί ο επαγωγέας ή ο αναστολέας αλλά και με τα αποτελέσματα που μπορεί να επιφέρει η μεταβολή αυτή. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορούν να προβλεφθούν ρυθμίζοντας κατάλληλα το δοσολογικό σχήμα. Όταν υπάρχει αλληλεπίδραση με έναν επαγωγέα τότε η δόση πρέπει να αυξάνεται ενώ όταν η αλληλεπίδραση γίνεται με έναν αναστολέα η δόση της δεύτερης φαρμακευτικής ουσίας πρέπει να μειώνεται. Όταν ένα φάρμακο επηρεάζεται είτε από τους επαγωγείς είτε από τους αναστολείς, τότε η αναπροσαρμογή της δόσης του θα πρέπει να συνεχίζεται και αφού έχει διακοπεί η χορήγηση των επαγωγών ή αναστολέων . (11)

## Proportion of Drugs Metabolized by Phase I Enzymes (CYP450)



Wynn GH. Clinical Manual of Drug Interaction Principles for Medical Practice 2009

(συνεισφορά των διάφορων ενζύμων του κυτοχρώματος CP450 στην φάση 1 του μεταβολισμού- όλες οι κατηγορίες που μεταβολίζονται από το P450 )

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Η απέκκριση των ψυχοφαρμακευτικών ουσιών επηρεάζεται από τυχόν αλληλεπιδράσεις οι οποίες μπορεί να μεταβάλλουν είτε την ενεργητική απέκκριση είτε την επαναρρόφιση των ψυχοφαρμακευτικών ουσιών. Στην περίπτωση της ενεργητικής απέκκρισης, μπορεί να γίνει αναστολή μιας φαρμακευτικής ουσίας εξαιτίας άλλων φαρμάκων, τα οποία ανταγωνίζονται με την πρώτη φαρμακευτική ουσία για το ίδιο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς. Για παράδειγμα φάρμακα όπως η σουλφινπυραζόνη ή η προβενεσίδη αναστέλλουν την ενεργητική σωληναριακή απέκκριση, προκαλώντας κατά αυτόν τον τρόπο αύξηση των επιπέδων πολλών

αζιδοθυμίνης, του PAS, της χλωροπροπαμίδης. Επειδή προκαλούνται μεταβολές του pH στα ούρα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμακευτικών ουσιών μπορούν να αυξήσουν ή να ελαττώσουν την επαναρρόφιση των φαρμάκων άρα και να μεταβάλλουν τον βαθμό απέκκρισης τους. Οι αλληλεπιδράσεις αυτού του τύπου δεν έχουν μεγάλη σημασία στην κλινική πράξη καθώς είναι πολύ μικρός ο αριθμός των φαρμακευτικών ουσιών τα οποία αποβάλλονται στα ούρα χωρίς να έχουν υποστεί καμία αλλοίωση. Επιπλέον, όταν το pH των ούρων μεταβάλλεται αυτό συμβαίνει εξαιτίας της υπέρβασης που γίνεται στη δόση κάποιων φαρμακευτικών ουσιών όπως των σαλικυλικών ή της φαινοβαρβιτάλης. Η υπέρβαση αυτή όμως βοηθάει σημαντικά τον οργανισμό να απομακρύνει από μέσα τους τις φαρμακευτικές ουσίες. Μια άλλη αιτία εξαιτίας της οποίας προκαλούνται αλληλεπιδράσεις είναι η ελάττωση της αιματικής ροής των νεφρών την οποία προκαλούν ορισμένα φάρμακα. Τα ψυχοφάρμακα οδηγούν σε αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών (ινδομεθακίνη). Με τη σειρά της η ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής προκαλεί μειωμένη απέκκριση φαρμάκων όπως είναι το λίθιο αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα τους στο αίμα. Έτσι, αυξάνονται και οι πιθανότητες για τοξικές εκδηλώσεις. Ακόμα, φαρμακευτικές ουσίες που αποβάλλονται ακολουθώντας την εντεροηπατική κυκλοφορία μπορούν και αυτές να επηρεαστούν από αλληλεπιδράσεις απέκκρισης.(12)

## ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Στην περίπτωση των φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, η δράση μιας ουσίας που περιέχεται στα ψυχοτρόπα φάρμακα, επηρεάζεται από τη δράση μιας άλλης μέσω μηχανισμών οι οποίοι παρεμβαίνουν στα σημεία στα οποία τα φάρμακα αυτά δρουν.

Τα σημεία αυτά αφορούν τους υποδοχείς ή το ίδιο λειτουργικό σύστημα. Έτσι, τα ψυχοφάρμακα που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μπορεί να ακολουθήσουν την εξής πορεία: η δράση τους μπορεί να αφορά σε διαφορετικούς υποδοχείς ή να υπάρχει ανταγωνισμός μεταξύ τους για το ποιο από τα δύο θα καταλάβει τον ίδιο υποδοχέα ή ακόμα μπορεί να προκαλούν μεταβολές στο περιβάλλον δράσης του άλλου φαρμάκου. (13)

Γενικά, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές προδιαθέτουν για την εμφάνιση ορισμένων αλληλεπιδράσεων. Τέλος, 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. Η κατάλληλη ρύθμιση των δοσολογικών σχημάτων εξασφαλίζει τις επιθυμητές και αποτρέπει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω αλληλεπίδρασης. Με αυτόν τον τρόπο εκδηλώνονται συνεργικές ή ανταγωνιστικές ενέργειες οι οποίες άλλες φορές είναι επιθυμητές και άλλες ανεπιθύμητες. Η ύπαρξη συνεργικών δράσεων προκύπτει ανάμεσα σε κύριες ενέργειες φαρμακευτικών ουσιών ψυχοτρόπων φαρμάκων (επιθυμητές ή ανεπιθύμητες). Στην περίπτωση που ένα ψυχοφάρμακο μεταβάλλει το περιβάλλον δράσης ενός άλλου φαρμάκου, τότε αυτό αποτελεί μια σημαντική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Για παράδειγμα η δράση της διγοξίνης είναι άμεσα συνδεδεμένη με την σχέση ανάμεσα στο ενδοκυττάριο και εξωκυττάριο κάλιο. Ο τοξικός δακτυλισμός π.χ. ευνοείται από τη δράση φαρμάκων που προκαλούν διαταραχές στα επίπεδα του καλίου. Γενικότερα, διαταραχές των ηλεκτρολυτών σχετίζονται τις περισσότερες φορές με συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις. Για να υπάρξει πρόβλεψη τυχόν φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων θα πρέπει να υπάρχει επαρκής γνώση πάνω στους μηχανισμούς της φαρμακολογικής δράσης των ψυχοφαρμακευτικών ουσιών που συνδυάζονται. Έτσι, ρυθμίζοντας τα δοσολογικά σχήματα εξασφαλίζεται ότι οι ενέργειες που θα προκύψουν λόγω αλληλεπιδράσεων θα είναι οι επιθυμητές αποφεύγοντας την εκδήλωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. (14)

#### **ΩΦΕΛΙΜΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Ορισμένα ψυχοτρόπα φάρμακα δημιουργούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους ευνοϊκές για τον ασθενή καθώς συμβάλλουν στην ταχύτερη ανάρρωσή τους. Ένας επιτυχημένος συνδυασμός φαρμάκων θεωρείται η λιδοκαΐνη σε συνδυασμό με αναισθητικά φάρμακα, η προβενεσΐδη με την πενικιλΐνη, η παρακεταμόλη με την κωδεΐνη, το

κλαβουλανικό οξύ (αναστολέα β-λακταμασών) με την αμοξυκιλλίνη ή τετρακυκλίνη και οι β-λακταμικά (πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες) με αμινογλυκοσίδες . (15)

#### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Η κατανάλωση ορισμένων τροφών μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα ορισμένων ψυχοτρόπων φαρμάκων καθώς και να προκαλέσουν ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές σε αυτά αλλά και να επηρεάσουν την απορρόφηση τους από τον οργανισμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός ορισμένων τροφών και φαρμάκων οδηγεί στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Ωστόσο, οι γιατροί συνιστούν για την πλειοψηφία των ψυχοφαρμάκων, οι ασθενείς να τρέφονται προτού τα καταναλώσουν για να αποφύγουν τυχόν στομαχικούς ερεθισμούς.

Τα τρόφιμα αποτελούνται από λίπη, υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, συστατικά δηλαδή ικανά επηρεάσουν την απορρόφηση ορισμένων ουσιών: τα λίπη επηρεάζουν ουσίες όπως οι γκριζεοφουλβίνη και αζιδοθυμιδίνη (AZT), που χορηγείται στο AIDS) και οι υδατάνθρακες την παρακεταμόλη και την L-dopa . (16)

Ορισμένα ψυχοφάρμακα απαιτούν συγκεκριμένες ποσότητες καλίου ή νατρίου στον οργανισμό προκειμένου να δράσουν σωστά και να μην προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές(17)

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα οποία περιέχουν αναστολείς MAO, αλληλεπιδρούν με τροφές που περιέχουν τυραμίνη. Τυραμίνη περιέχουν τα γαλακτοκομικά τρόφιμα, το κόκκινο κρασί, η μπύρα και τα αλλαντικά. Ο συνδυασμός αυτών των τροφών με τα αντικαταθλιπτικά οδηγεί τον ασθενή σε υπερτασική κρίση. Εξάλλου όλες οι γαλακτοκομικές τροφές αλληλεπιδρούν και με φάρμακα που περιέχουν τετρακυκλίνες ή κινολόνες.

Η τυραμίνη είναι μια μονοαμίνη που παράγεται από μεταβολισμό τυροσίνης με μεσολάβηση MAO σε μερικά τρόφιμα. Εκτός από την τυραμίνη, το MAO διασπά τους νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και η σεροτονίνη. Η παρεμπόδιση του MAO από ορισμένα αντικαταθλιπτικά και η απεριόριστη κατανάλωση τυραμίνης μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπέρταση, αρρυθμία και κεφαλαλγία.

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ότι η περιεκτικότητα σε τυραμίνη μπορεί να ποικίλει και τα επίπεδα να αυξάνονται όταν τα τρόφιμα ζυμώνονται, ή αποθηκεύονται για μεγάλο χρονικό διάστημα (ακόμα και σε ψυγείο) ή δεν είναι φρέσκα.

Η τυχαία κατανάλωση φαγητού έχει ως αποτέλεσμα την ασταθή απορρόφηση της τυραμίνης το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε προβλέψιμες και μη αλληλεπιδράσεις

Ο παρακάτω πίνακας υποδεικνύει έναν λιγότερο περιορισμένο κατάλογο τροφίμων που πρέπει να αποφεύγονται ώστε αν αποφευχθεί η απεριόριστη και η τυχαία κατανάλωση τροφίμων τυραμίνης. (18)

Food type	Avoid	Limit (½ cup or < 120 mL daily)	Allowed
Dairy	Matured/aged cheese; dishes made with aged cheese (eg, lasagna, pizza)	Buttermilk; sour cream; yogurt	Fresh and properly stored cottage cheese, cream cheese, ricotta; processed cheese slices; unpasteurized cream; ice cream
Meat, fish, poultry, eggs	Fermented/dry sausage, salami, mortadella, pepperoni; spoiled/non-fresh livers (and other offal); shrimp paste; smoked/fermented/aged/salted/pickled fish	Processed meat (eg, hot dogs, bacon, sausage, corned beef, luncheon meat without nitrates and nitrites)	Fresh packaged meat, poultry, fish; snails; canned wild game; canned fish; country-cured ham; vacuum-packed pickled fish and caviar (if refrigerated); eggs
Fruits and vegetables	Fava/broad bean pods (especially if overripe); pickles; olives; sauerkraut	Avocados (overripe); raspberries; New Zealand spinach; dried fruit	All fresh and canned
Beverages	Beers on tap	≤ 720 mL of bottled, canned, or non-alcoholic beer daily; ≤ 240 mL of red, white, or non-alcoholic wine daily; distilled liquor (eg, whisky, gin); port, sherry, vermouth; caffeinated drinks	Decaffeinated drinks; fruit juices; club soda
Miscellaneous	Fermented soy products (eg, miso, soy sauce, teriyaki sauce, fermented bean curd); yeast extracts (eg, Marmite, Vegemite)	Peanuts, coconuts, brazil nuts; canned soups with yeast and/or meat extracts; chocolate-containing products; wine, apple, other fermented vinegars	Soy milk, tofu; commercially prepared yeast; biscuits, pancakes, coffee cakes; cooked and dry cereals; pasta

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΑΛΚΟΟΛ

Όταν ένας ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία ο ψυχίατρος του συνιστά να αποφύγει την κατανάλωση αλκοόλ για εκείνο το διάστημα γιατί αυτό μπορεί να του προκαλέσει διάφορες αλληλοεπιδράσεις στον οργανισμό. Το αλκοόλ, λόγω της δράσης του, ενισχύει ή ελαττώνει τη δράση ορισμένων φαρμάκων και οδηγεί στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο ασθενής λοιπόν για να αποφύγει όλες αυτές τις πιθανές παρενέργειες πρέπει να αποφύγει το αλκοόλ όσο κάνει θεραπεία, αλλά και 2 - 3 μέρες μετά το τέλος της. Οι αλκοολικοί ασθενείς έχουν ιδιαίτερη μεταχείριση και προσοχή από τους γιατρούς, καθώς δεν είναι σε θέση να σταματήσουν την κατανάλωση του αλκοόλ ούτε και για τις λίγες μέρες που διαρκεί η θεραπεία (19).

## ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα οδηγεί στην παραγωγή υδρογονανθράκων στο σώμα, οι οποίοι με τη σειρά τους ενισχύουν τη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων, τα οποία με τη σειρά τους αυξάνουν το μεταβολισμό των ψυχοφαρμάκων. Αυτό οδηγεί στη μείωση της αποτελεσματικότητας τους καθώς περιέχουν ουσίες όπως η προπρανολόλη, τα οιστρογόνα, οι βενζοδιαζεπίνες και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Οι καπνιστές, ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν αυξημένες από τις συνήθεις δόσεις των φαρμάκων, προκειμένου αυτά να δράσουν με επιτυχία. Ασθενείς που ήταν καπνιστές για χρόνια και έκοψαν πρόσφατα το κάπνισμα πρέπει να λαμβάνουν και αυτοί αναπροσαρμοσμένες δόσεις (μειωμένες) καθώς ο οργανισμός και ο μεταβολισμός τους βρίσκεται σε μεταβατικό στάδιο και αν τους χορηγηθεί λάθος δόση του φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί η τοξικότητα του. Αν οι ασθενείς καταφέρουν και κόψουν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να ενημερώσουν το γιατρό τους διότι χρειάζεται τουλάχιστον 3 μήνες για να επανέλθει ο οργανισμός στη κατάσταση που ήταν πριν ξεκινήσει το κάπνισμα (20).

Το κάπνισμα επηρεάζει ιδιαίτερα τις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά φάρμακα σε συνδυασμό με αγχολυτικά διότι τους δημιουργεί προβλήματα στο καρδιαγγειακό και κυκλοφορικό σύστημα. Άτομα με χρόνιο πόνο που καπνίζουν είναι πολύ πιθανόν να μην χαίρουν αντιμετώπισης του πόνου λόγω της κατανάλωσης αναλγητικών φαρμάκων. Οι καπνιστές με πόνο χρειάζεται να λάβουν ισχυρά αναλγητικά ή να καταναλώσουν αυξημένες δόσεις.

Άτομα που κατοικούν σε πόλεις ή σε περιβάλλον γεμάτο ρύπους είναι δυνατόν να έχουν τα ίδια συμπτώματα και ανάγκες με τους καπνιστές. Το ίδιο συμβαίνει και με τους διαβητικούς ασθενείς που καπνίζουν καθώς χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης, αλλά και με τους ασθενείς με έλκος, οι οποίοι χρειάζονται ισχυρότερα συνήθως φάρμακα (21).

## ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Λαμβάνοντας υπόψη πόσο μεγάλος μπορεί να είναι ο αριθμός των συνδυασμών των ψυχοτρόπων ουσιών αλλά και τις περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι λόγω της κατάστασης τους πρέπει να λαμβάνουν περισσότερα από ένα φαρμακευτικά σκευάσματα, γίνεται

κατανοητό πόσο δύσκολο μπορεί να είναι το έργο της πρόληψης των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων που μπορεί να ενέχει η αλληλεπίδραση τέτοιων φαρμάκων. Ωστόσο, πολλές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις εξαιτίας αλληλεπιδράσεων μπορούν να αποτραπούν χωρίς να θέσουν σε κίνδυνο την υγεία του ασθενούς. Άλλωστε τις περισσότερες φορές οι επικίνδυνες αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν εξαιτίας της άγνοιας των ειδικών σχετικά με αυτές αλλά και της απουσίας λήψης μέτρων που μπορούν να αναστρέψουν την κατάσταση. Σε καμία περίπτωση όμως δεν αποτελεί λύση η άρνηση της παράλληλης χορήγησης φαρμάκων σε ασθενείς (22).

Αρχικά προτείνεται να αποφεύγονται τα πολυσύνθετα θεραπευτικά σχήματα και να περιορίζεται η συνταγογράφηση φαρμάκων αποκλειστικά στις απαραίτητες φαρμακευτικές ουσίες. Επιπλέον, η πρόληψη μιας αλληλεπίδρασης προϋποθέτει στέρεες γνώσεις πάνω στους μηχανισμούς που εμπλέκονται και διαμορφώνουν μια αλληλεπίδραση. Άρα, αναλόγως του μηχανισμού μπορεί να αποφασιστεί η λήψη συγκεκριμένων μέτρων. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται οι διαφορετικοί χρόνοι χορήγησης των φαρμακευτικών σκευασμάτων, η χορήγηση τους χρησιμοποιώντας διαφορετικές οδούς, οι έλεγχοι στα επίπεδα φαρμάκων που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, η αξιολόγηση σημαντικών παραμέτρων όπως είναι ο χρόνος προθρομβίνης, οι ηλεκτρολύτες, το σάκχαρο αίματος και η αρτηριακή πίεση. Ακόμα θα πρέπει το δοσολογικό σχήμα της φαρμακοθεραπείας να είναι εξατομικευμένο, να χορηγούνται αν υπάρχουν εναλλακτικά φάρμακα, ο ασθενής να παρακολουθείται στενά, και αν είναι εφικτό να αποφεύγονται συνδυασμοί φαρμάκων που προκαλούν αλληλεπιδράσεις. Παράλληλα, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να έχει καλή γνώση της ηλικίας, των διαιτητικών συνηθειών, των ασθενειών από τις οποίες πάσχει ο ασθενής, δηλαδή του πλήρους ιατρικού ιστορικού του. Θα πρέπει να προβαίνει επίσης σε ενημέρωση των ασθενών για το πως πρέπει να λαμβάνουν τα φάρμακα αλλά και σε εφαρμογή εναλλακτικών θεραπειών, σε ασθενείς που παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες. Τέλος, είναι σημαντικό να γνωρίζει ότι παρόλη την εμπειρία του, πολλές φορές οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μπορεί να αποτελούν σπάνιο ή και πρωτοφανές φαινόμενο, οπότε θα πρέπει να βρίσκεται πάντα σε ετοιμότητα (23).

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Το 2005 οι ερευνητές Ben Chadwick, Derek G. Waller και J. Guy Edwards μελέτησαν όλα τα βιβλιογραφικά στοιχεία σχετικά με τις δυνητικά επικίνδυνες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με ψυχοτρόπα φάρμακα.

Οι ερευνητές όρισαν την αλληλεπίδραση ως την τροποποίηση της δράσης ενός φαρμάκου από ένα άλλο. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές ορίζονται ως φαρμακοδυναμικές καθώς αυξάνουν ή μειώνουν τις δράσεις μέσα από την ανταγωνιστικότητα τους για την κυριαρχία σε έναν μηχανισμό, εάν ιστό ή ακόμα και ένα κυτταρικό υποδοχέα. Ο μεταβολισμός και ειδικότερα το ένζυμο P450 (CYP) αλλά και η νεφρική απέκκριση είναι από τις σημαντικότερες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν. Όταν υπολειπεται το ένζυμο P540 τότε ο άνθρωπος είναι ευαίσθητος και μεταβολίζει ευκολότερα και γρηγορότερα τα φάρμακα. Οι αλληλεπιδράσεις που θεωρούνται περισσότερο επικίνδυνες για τον οργανισμό οφείλονται σε ενζυμική αναστολή και στη διαθεσιμότητα των μεταβολικών οδών που αφορούν το κάθε φάρμακο. Σχετικά με τα ψυχοτρόπα φάρμακα παρατήρησαν ότι η γλυκουρονοζυλοτρανσφεράση διφωσφορικής ουριδίνης και η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη δύο βασικές ουσίες των φαρμάκων δεν έχουν ακόμα καθοριστεί. Ωστόσο, αναφέρουν ότι οι αλληλεπιδράσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων δημιουργούν στους ασθενείς καταστολή, αύξηση της τοξικότητας του οργανισμού και μεταβολές στο νευρικό σύστημα, στην αρτηριακή πίεση και τις κοιλιακές αρρυθμίες, ενώ μειώνουν την επίδραση των άλλων φαρμάκων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων καθώς έχουν γίνει ελάχιστες έρευνες και αυτές μονάχα σε ζώα. Δεν υπάρχει πλήρη εικόνα των κινδύνων τους καθώς υπάρχει έλλειψη αρκετών βασικών γνώσεων ακόμα και από πολλούς γιατρούς και φαρμακολόγους. Πρέπει λοιπόν σύμφωνα με τους ερευνητές να γίνουν και άλλες έρευνες και ιδιαίτερα πάνω στο ένζυμο P450, το οποίο είναι θανατηφόρο. Ωστόσο, καλό είναι να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα για την αποφυγή των αλληλεπιδράσεων, τα οποία περιλαμβάνουν εκπαίδευση των γιατρών για σωστή συνταγογράφηση και των φαρμακοποιών σχετικά με τις ουσίες των φαρμάκων και την ασφάλεια των ασθενών. (24).

Οι Strain et al. ερεύνησαν την αλληλεπίδραση των ψυχοτρόπων φαρμάκων με τα φάρμακα που ρυθμίζουν τη καρδιακή λειτουργία. Οι ερευνητές ξεκίνησαν τη μελέτη τους το 2002, η οποία βασίστηκε σε ένα άρθρο του 1999, το οποίο μελετούσε τα νέα



φάρμακα που κυκλοφορούν και σχετίζονται με τη ψυχιατρική και την καρδιολογία δίχως όμως αναφέρει τις αλληλεπιδράσεις τους. Επομένως το άρθρο των Strain et al. βασίστηκε σε αυτή την ανάγκη, της έρευνας της αλληλεπίδρασης αυτών των φαρμάκων μέσα από παραδείγματα αλληλεπιδράσεων από κλινικές περιπτώσεις, από επιβεβαιωμένες αλληλεπιδράσεις σε ανθρώπους, από τον κατάλογο των νέων φαρμάκων και τους μηχανισμούς δράσης τους, αλλά και των στοιχείων που υπάρχουν σε έγκυρες και διαπιστευμένες ιστοσελίδες στο ιντερνέτ.

Η έρευνα τους, τους οδήγησε στην ανακάλυψη διάφορων μεθόδων που πρέπει να τηρούνται για να αποφεύγονται οι αλληλεπιδράσεις. Επιπλέον, στα νέα φάρμακα που έχουν εμφανιστεί πλέον, οι αλληλεπιδράσεις είναι γνωστές και άρα μπορούν να προληφθούν. Για καλύτερη πρόληψη συνιστάται η γνώση των γιατρών σχετικά με τις παρενέργειες των ψυχοτρόπων φαρμάκων και την αλληλεπίδρασή τους με τα καρδιολογικά φάρμακα. Ωστόσο, οι γιατροί όλων των κλάδων συνιστάται να έχουν γνώσεις πάνω στα ψυχοτρόπα φάρμακα καθώς θα έχουν αρκετούς ασθενείς που θα λαμβάνουν ψυχιατρική αγωγή και θα πρέπει να ξέρουν πως να τους χειριστούν (25).

Το 2011 ο Geoffrey Isbister ερεύνησε την αλληλεπίδραση των φαρμάκων στο μήκος του διαστήματος QT. Βρήκε ότι πράγματι υπάρχει παράταση του διαστήματος μετά από την κατανάλωση ορισμένων φαρμάκων, αλλά και μετά τη διακοπή των φαρμάκων που περιέχουν το ένζυμο TdP. Ωστόσο αν και υπάρχουν αρκετά στοιχεία σχετικά με την κατανόηση του QT και την επιρροή που δέχεται από ορισμένα φάρμακα υπάρχει σχετικά μικρή κλινική έρευνα η οποία έχει πραγματοποιηθεί σε μεμονωμένους ασθενείς και όχι σε ομάδες. Η ακριβότερη μέτρηση του διαστήματος του QT γίνεται με το χέρι από έμπειρους κλινικούς γιατρούς και όχι από μηχανήματα ECG. Η διόρθωση του καρδιακού ρυθμού και η επαναφορά του QT στο κανονικό του διάστημα γίνεται με ανακριβείς τύπους όπως είναι το Bazett καθώς υποτιμούν ή υπερεκτιμούν τις καρδιακές συχνότητες. Ένα γράφημα που δείχνει τη σχέση QT vs. HR αξιολογεί την κατάσταση των ασθενών και δίνει ενδείξεις για το ποια θεραπεία είναι η ασφαλέστερη και καταλληλότερη για αυτόν. (26)

Σε άλλη έρευνα που έγινε το 2012 οι Senthil Nachimuthu, Manish D Assar και Jeffrey M Schussler μελέτησαν εκτενέστερα την επέκταση του διαστήματος QT που μετριούνται σε ασθενείς με καρδιοπάθειες, η οποία οφείλεται σε φάρμακα. Ερεύνησαν τους μηχανισμούς και την κλινική διαχείριση της παράτασης του QT. Η παράταση του

Q<sub>t</sub> είναι ικανή να οδηγήσει τον ασθενή ακόμα και σε θάνατο. Η έρευνα έδειξε ότι υπάρχουν πολλά φάρμακα που επηρεάζουν το μήκος των κυμάτων. Πολλά από τα φάρμακα που επηρεάζουν τα κύματα και έχουν θανατηφόρες συνέπειες, όπως είναι η πολυμορφικής κοιλιακή ταχυκαρδία αποσύρονται από την αγορά. Τα φάρμακα που περιέχουν το ένζυμο TdP θεωρούνται ως τα πιο επικίνδυνα για την παράταση του διαστήματος QT. Για την αποφυγή της παράτασης ο γιατρός θα πρέπει να καταγράφει αναλυτικά το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς και των φαρμάκων που λαμβάνει, ώστε να αποφασίσει με προσοχή τα φάρμακα που θα του δώσει και να προλάβει τυχόν παρενέργειες που μπορεί να είναι θανατηφόρες για τον ασθενή.(27)

Σε έρευνα που έγινε το 2005 οι Neil Sandson, Scott Armstrong και η Kelly Cozza μελέτησαν τις αλληλεπιδράσεις που έχουν τα ψυχοτρόπα φάρμακα στον οργανισμό. Όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα αναστέλλουν τον μεταβολισμό, την ενζυματική δράση και τη δράση των Ρ-γλυκοπρωτεϊνών. Πλέον ο αριθμός των ψυχοτρόπων φαρμάκων έχει αυξηθεί και αυτό καθιστά τις θεραπείες πολύπλοκες. Πρέπει για τον κάθε ασθενή να επιλέγεται η κατάλληλη για αυτόν φαρμακευτική αγωγή, η οποία θα του επιφέρει και τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Οι αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν μεταξύ των ψυχοτρόπων φαρμάκων με άλλα φάρμακα είναι πλέον γνωστές και διαχειρίσιμες στο σύνολο τους. Σήμερα οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων είναι συνηθισμένες και αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών.

Μέσα από την ανάπτυξη της τεχνολογίας υπάρχουν προγράμματα που καταγράφουν όλες τις αλληλεπιδράσεις όλων των φαρμάκων λεπτομερώς και προλαμβάνουν τέτοιες καταστάσεις καθώς η πρόληψη των αλληλεπιδράσεων είναι πολύ σημαντική. Τέτοια προγράμματα υπάρχουν στο διαδίκτυο όπως ενδεικτικά είναι τα παρακάτω :

- ΓΑΛΗΝΟΣ (<https://www.galinos.gr/web/drugs/main/crossCheck>)
- DRUGS.COM ([https://www.drugs.com/drug\\_interactions.htm](https://www.drugs.com/drug_interactions.htm))
- RxLIST (<https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm>)
- WEBMD (<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>) στα οποία είναι πολύ εύκολη η εύρεση τους στο διαδίκτυο με λέξεις-κλειδιά στην αναζήτηση όπως 'drug-drug interactions' , 'drug interaction checker', 'αντενδείξεις και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων'.

Οι κλινικοί γιατροί δεν είναι σε θέση ακόμη να αντιληφθούν και να προλάβουν το μεγαλύτερο ποσοστό των αλληλεπιδράσεων που συμβαίνει αν και δηλώνουν πρόθυμοι να μάθουν. Οι ψυχίατροι για να μπορέσουν να αντιληφθούν τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που συνταγογραφούν πρέπει να προβούν σε νέες κλινικές μελέτες. Οι γιατροί πρέπει τουλάχιστον να γνωρίζουν τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που συνταγογραφούν συχνά, δηλαδή 10 με 20 φάρμακα κατά μέσο όρο. Επιπλέον θα πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη προσοχή στους παράγοντες με χαμηλή θεραπευτική ικανότητα αλλά και να διαβάζουν όσο συχνότερα μπορούν όλα τα νεότερα που υπάρχουν για αυτά τα φάρμακα.

Τα αντικαταθλιπτικά αλληλεπιδρούν με άλλους ψυχοτρόπους παράγοντες ανάλογα με τα ζεύγη των αναστολέων που σχηματίζουν στο υπόστρωμα και αυξάνουν τη ροή του αίματος. Ένα ζεύγος είναι αυτό της φλουοξετίνης και της ρισπεριδόνης. Οι αντιψυχωτικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στο υπόστρωμα και στους αναστολείς που δρουν σε αυτό. Πολλά από τα φάρμακα ( εκτός από το λίθιο και το βαλπροϊκό ) που επηρεάζουν τη διάθεση των ασθενών μπλέκονται ως επαγωγείς στον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων. Το κάπνισμα και τα αντισυλληπτικά περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και είναι υπεύθυνα για έναν μεγάλο αριθμό αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων και ειδικά των ψυχοτρόπων .(28)

Ο Hutson το 2011 έκανε έρευνα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλά φάρμακα ταυτόχρονα. Σήμερα ο αριθμός αυτός των ανθρώπων έχει αυξηθεί όπως έχουν αυξηθεί και τα πολλαπλά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ένας στους δέκα κατοίκους λαμβάνει παραπάνω από 5 διαφορετικά φάρμακα την ημέρα ενώ ένας στους πέντε λαμβάνει τουλάχιστον 2 φάρμακα ημερησίως. Μέσα σε δέκα χρόνια ο αριθμός αυτών των ατόμων διπλασιάστηκε. Στην Ευρώπη τα ποσοστά είναι παρόμοια.

Η κατανάλωση πολλαπλών φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο για την δημιουργία αλληλεπιδράσεων, με απρόβλεπτες για τον άνθρωπο εξελίξεις. Πολλές από τις αλληλεπιδράσεις ίσως να μην έχουν κάποιο εμφανές σύμπτωμα με αποτέλεσμα να δημιουργούν σιωπηλές – σοβαρές απειλές, οι οποίες μπορεί να δρουν στο σώμα και για χρόνια μετά την διακοπή του φαρμάκου. Οι εμφανείς αλληλεπιδράσεις είναι ευκολότερο να θεραπευτούν και να προληφθούν σε σχέση με τις σιωπηλές. Η αναστολή του μεταβολισμού των φαρμάκων αποτελεί την πιο συχνή αλληλεπίδραση με την πιο

επικίνδυνη να θεωρείται η αναστολή της δράσης των αναλγητικών και η συσσώρευση της κωδεΐνης, η οποία είναι πολύ επικίνδυνη για τα άτομα που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά. Ωστόσο, αυτό δεν δείχνει να τρομάζει τους γιατρούς καθώς συνεχίζουν να συνταγογραφούν φάρμακα με κωδεΐνη σε καταθλιπτικούς. Επιπλέον, μεγάλο κίνδυνο διατρέχουν και οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι οποίες λαμβάνουν θεραπεία με SSRI και ταμοξιφένη καθώς μπορεί να εμφανιστούν θανατηφόρες αλληλεπιδράσεις.

Για την αποφυγή των σιωπηλών αλληλεπιδράσεων πρέπει να υπάρξει ευαισθητοποίηση από τους γιατρούς σχετικά με τις συνταγογραφήσεις και τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων. Οι φαρμακευτικές βιομηχανίες πρέπει και αυτές να είναι πιο προσεκτικές σχετικά με τις ουσίες που χρησιμοποιούν στη παραγωγή των φαρμάκων. Ο Hutson υποστηρίζει ότι μια βάση δεδομένων που θα κατέγραφε τις αλληλεπιδράσεις θα ήταν πολύ χρήσιμη για την επιβίωση των ασθενών. Ωστόσο, αναφέρει ότι μια τέτοια βάση δεν θα ήταν διαθέσιμη σε χώρες του τρίτου κόσμου όπου ενδημούν θανατηφόρες ασθένειες και που ο αριθμός των νεκρών είναι διπλάσιος από ότι στην Ευρώπη και την Αμερική.(29)

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για την πραγματοποίηση της παρακάτω έρευνας πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική και συστηματική ανασκόπηση πάνω στην αλληλεπίδραση των φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα στην αλληλεπίδραση των ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα αλλά και με διάφορες τροφές. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε στο θεωρητικό μέρος παραπάνω και περιείχε πρωτογενείς, δευτερογενείς και τριτογενείς βιβλιογραφικές πηγές.

Πρωτογενείς πηγές ονομάζονται όλα τα πρωτότυπα δημοσιεύματα που αφορούν ένα γεγονός ή μια έρευνα. Ο συγγραφέας περιγράφει τα γεγονότα ή / και τα αποτελέσματα των ερευνών έχοντας ως μοναδική πηγή πληροφόρησης τον εαυτό του. Οι πηγές αυτές δεν έχουν υποστεί αξιολόγηση, ανάλυση ή επεξεργασία από κάποιον άλλον. Είναι πρωτότυπα υλικά. Στις πρωτογενείς πηγές συμπεριλαμβάνονται: εκθέσεις δημιουργικών ιδεών, πρωτότυπα γεγονότα, δημοσιεύσεις αποτελεσμάτων εμπειρικών παρατηρήσεων και μελετών, καθώς και οποιοδήποτε αντικείμενο που μπορεί να αποτελέσει τη βάση για περαιτέρω έρευνα και μελέτη, βιβλία, περιοδικά ποικίλης ύλης, εφημερίδες, αυτοβιογραφίες, απομνημονεύματα, ημερολόγια, επιστημονικά περιοδικά, αρχειακό υλικό, χειρόγραφα, κυβερνητικά έγγραφα, φωτογραφίες, πίνακες ζωγραφικής, ταινίες, ντοκιμαντέρ, ηχογραφήσεις, έρευνες, ψηφοφορίες και στατιστικές αναλύσεις.

Δευτερογενείς πηγές ορίζονται όλα τα δημοσιεύματα που έχουν υποστεί επεξεργασία ή κριτική ανάλυση ή έχουν τροποποιηθεί. Οι συγγραφείς δευτερογενών πηγών, ασκούν κριτική στις πρωτογενείς πηγές, τις αναλύουν, τις επαναδιατυπώνουν και τις εμπλουτίζουν με νέα στοιχεία. Συμπεριλαμβάνονται όλα τα έγγραφα στις οποίες ο ερευνητής περιγράφει ένα γεγονός στο οποίο δεν ήταν μπροστά, εκπαιδευτικά εγχειρίδια, επιστημονικά περιοδικά, παρουσιάσεις σε συνέδρια, περιοδικά ποικίλης ύλης, άρθρα εφημερίδας και πηγές από ιστοσελίδες του διαδικτύου.

Τριτογενείς είναι οι πηγές, οι οποίες γράφονται και βασίζονται σε στοιχεία από πρωτογενείς και δευτερογενείς πηγές. Οι τριτογενείς πηγές έχουν γραφτεί για ειδικό κοινό εξειδικευμένο πάνω στο θέμα με στόχο να εμπλουτίσει και να εμβαθύνει και άλλο τις γνώσεις του, καθώς συνοψίζουν τις πληροφορίες των πηγών τους και

παρέχουν αξιόλογα συμπεράσματα. Τριτογενείς πηγές θεωρούνται οι εγκυκλοπαίδειες (γενικές ή ειδικές), οι βιογραφίες, τα θεματικά λεξικά και τα εγχειρίδια. (30)

Η συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκε στο κομμάτι της βιβλιογραφικής ανασκόπησης παραπάνω, στο δεύτερο μέρος της εργασίας.

Για τη συστηματική ανασκόπηση έγινε έρευνα στο Google scholar και PubMed σχετικά με άρθρα που αφορούσαν τις αλληλεπιδράσεις των ψυχοφαρμάκων με τις τροφές και μη.

Στο Google scholar αναζητήθηκαν άρθρα σχετικά με «psychopharmaceutical interactions with food». Τα άρθρα που βρέθηκαν από το 2000 μέχρι και το 2018 ήταν 1660. Στο PubMed με την παραπάνω αναζήτηση δεν βρέθηκε κανένα σχετικό άρθρο, ενώ στη συνέχεια έγινε αναζήτηση του όρου «Psychopharmaceutical Interactions», όπου βρέθηκαν μόλις τρία άρθρα τα οποία ήταν εκτός θέματος. Επομένως χρησιμοποιήθηκαν άρθρα που βρέθηκαν μόνο στο Google Scholar. Ύστερα από εκτενή διαλογή 7 άρθρα προτιμήθηκαν και αναλύθηκαν παραπάνω .(31)

#### ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ-ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ

Στην εργασία χρησιμοποιήθηκαν άρθρα που βρέθηκαν σε μια από τις δυο μηχανές αναζήτησης Google scholar και PubMed. Ωστόσο, στο PubMed, που είναι από τις πιο δημοφιλείς και πιο έγκυρες διαδικτυακές βιβλιοθήκες στον τομέα της υγείας δεν βρέθηκαν σχετικά με το θέμα άρθρα. Αυτό μας οδήγησε να χρησιμοποιήσουμε άρθρα μόνο από το Google scholar.

Ο λιγοστός αριθμός των άρθρων που βρέθηκε μας δείχνει πως δεν έχουν γίνει αρκετές μελέτες και έρευνες πάνω στο θέμα της αλληλεπίδρασης των ψυχοφαρμάκων με άλλα φάρμακα και τροφές. Επομένως, τα συμπεράσματα και τα αποτελέσματα των ερευνών αλλά και της διπλωματικής, θα πρέπει να επανεξεταστούν μέσα από περισσότερες μελέτες και έρευνες που θα γίνουν στο μέλλον.

## ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η διπλωματική αυτή εργασία είχε ως στόχο, την βιβλιογραφική ανασκόπηση όλων των μέχρι σήμερα πληροφοριών σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα τις αλληλεπιδράσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων. Τα φάρμακα δεν αλληλοεπιδρούν μόνο μεταξύ τους, αλλά και με τις τροφές, οι οποίες αποτελούνται από διάφορες ουσίες που επηρεάζουν τη δραστικότητά των φαρμάκων.

Σκοπός της εργασίας ήταν να καταγράψει τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα, να καταγράψει τις ελλείψεις που υπάρχουν και τις έρευνες που πρέπει να γίνουν στο μέλλον πάνω στο τομέα των ψυχοτρόπων φαρμάκων.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παραπάνω εργασία μελετήθηκε η αλληλεπίδραση των φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα των ψυχοτρόπων με άλλα φάρμακα αλλά και με τις τροφές. Αλληλεπίδραση ορίζεται η τροποποίηση της ανταπόκρισης μιας ουσίας στον οργανισμό εξαιτίας ενός άλλου παράγοντα είτε αυτός είναι φάρμακο είτε κάποιος άλλος εξωγενής παράγοντας. Οι πιο δημοφιλείς εξωγενείς παράγοντες είναι οι τροφές, το αλκοόλ και το κάπνισμα ενώ τα αντισυλληπτικά θεωρούνται ως ένα βασικό αίτιο για την εμφάνιση των αλληλεπιδράσεων.

Οι ουσίες των φαρμάκων έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η πιο συνηθισμένη αλληλεπίδραση είναι αυτή της καταστολής του μεταβολισμού ορισμένων φαρμάκων εξαιτίας της κατανάλωσης άλλων φαρμάκων. Σε αυτή την περίπτωση επηρεάζονται ένζυμα που βρίσκονται στον οργανισμό και δεν αφήνουν τη διαδικασία του μεταβολισμού να ολοκληρωθεί λόγω καταστολής.

Τα τελευταία χρόνια ο αριθμός των αλληλεπιδράσεων στους ανθρώπους έχει αυξηθεί. Αυτό συμβαίνει γιατί οι άνθρωποι πλέον καταναλώνουν πολλά και διαφορετικά φάρμακα μέσα στην ημέρα αλλά και γιατί πλέον έχει αυξηθεί ο αριθμός των χρόνιων νοσημάτων. Επιπλέον, πολλοί είναι αυτοί που λαμβάνουν μη συνταγογραφημένα φάρμακα και αυτό τους οδηγεί στην εμφάνιση νέων και επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων. Ακόμη, σημαντικό ρόλο παίζει στην εμφάνιση ή όχι παρενεργειών η σειρά χορήγησης ενός φαρμάκου, η δοσολογία και το χρονικό διάστημα που θα διαρκέσει η θεραπεία.

Κατά πόσο θα επηρεάσει ένα φάρμακο τη δραστηριότητα ενός άλλου σχετίζεται με τη φαρμακοκινητική, η οποία αφορά την ποσότητα του φαρμάκου στο αίμα, το ποσοστό απορρόφησης του φαρμάκου από τον οργανισμό, την σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του αίματος και τον μεταβολισμό των ουσιών που μαζί με την απέκκριση αποτελούν τις δύο σημαντικότερες παραμέτρους.

Οι αλληλεπιδράσεις που οφείλονται σε φαρμακοδυναμικές ιδιότητες οδηγούν συνήθως τον οργανισμό σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Οι διαταραχές οφείλονται κυρίως στον ανταγωνισμό που υπάρχει μεταξύ των φαρμάκων. Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές είναι εύκολο να προβλεφθούν, αλλά και να θεραπευτούν ρυθμίζοντας απλά την δοσολογία των φαρμάκων.



Οι τροφές περιέχουν ουσίες που επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων. Υπάρχουν τροφές που λόγω της υψηλής περιεκτικότητας τους σε λίπη ή υδατάνθρακες αποφεύγονται από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας διότι επηρεάζουν τον μεταβολισμό και την απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε παραπάνω μας οδηγεί στα παρακάτω συμπεράσματα. Αρχικά θα πρέπει οι γιατροί, οι φαρμακοποιοί, οι ελεγκτικοί φορείς και οι φαρμακευτικές βιομηχανίες να ευαισθητοποιηθούν. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι ενήμεροι για όλες τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που συνταγογραφούν συχνά και να επιλέγουν με μεγάλη σχολαστικότητα τα φάρμακα που χορηγούν και τις δόσεις τους. Επίσης καλό θα είναι να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με τις τυχόν παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν. Οι φαρμακοποιοί από την πλευρά τους δε θα πρέπει να χορηγούν στους ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα, μη συνταγογραφούμενα φάρμακα γιατί μπορεί να δημιουργηθούν αλληλεπιδράσεις και να είναι αυτοί οι υπεύθυνοι. Τέλος, οι φαρμακοβιομηχανίες θα πρέπει να είναι πιο προσεκτικές σχετικά με τις ουσίες που χρησιμοποιούν. Όλα τα παραπάνω θα συμβάλλουν στη μείωση και ίσως και στην μακροπρόθεσμη εξάλειψη των αλληλεπιδράσεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moore p. Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with local anesthetics, sedatives and anxiolytics. The Journal of the American Dental Association. 1999;130(4):541-554.
2. Cadieux R. Drug interactions in the elderly. Postgraduate Medicine. 1989;86(8):179-186.
3. Παραδέλλης Α. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. 1st ed. Αθήνα: University Studio Press; 1990.
4. Tatro D. Drug interaction facts™ 2015. St. Louis, MO.: Wolters Kluwer Health; 2013.
5. Ansari J. Drug Interaction and Pharmacist. Journal of Young Pharmacists. 2010;2(3):326-331.
6. Patrick K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition Edited by J. G. Hardman, L. E. Limbird, and A. G. Gilman. McGraw Hill, New York. 2001. Xxvii + 2148 pp. 21 × 26 cm. ISBN 0-07-1354469-7. \$125.00. Journal of Medicinal Chemistry. 2002;45(6):1392-1393.
7. Bogetti.S.M, Gonzalez.G.C, Juarez.C.T, Sanchez-Garcia.S, Carrasco.R.O. Severe potential drug-drug interactions in older adults with dementia and associated factors. Journal Clinics Sao Paulo, PMID: PMC4763155, 2016.

8. Katzung B. Basic & clinical pharmacology. Lange, 10th edition, 2001
9. Zevin S, Benowitz N. Drug Interactions with Tobacco Smoking. Clinical Pharmacokinetics. 1999;36(6):425-438.
10. Siest G. Drug Metabolism and Drug Interactions and the European Society of Pharmacogenomics and Theranostics. Drug Metabolism and Drug Interactions. 2012;27(2).
11. Gerber M, Tejwani G, Gerber N, Bianchine J. Drug interactions with cimetidine: An update. Pharmacology & Therapeutics. 1985;27(3):353-370.
12. Jennes F, Flaws B. Herb toxicities & drug interactions. Boulder, CO: Blue Poppy Press; 2004.
13. Tatro D. Drug interaction facts 2013 : the authority on drug interactions. St. Louis, Mo.: Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons; 2012.
14. Kim R. The medical letter handbook of adverse drug interactions. New York: Medical Letter; 2003.
15. Hansten P, Horn J. Hansten and Horn's managing clinically important drug interactions. Saint Louis, Mo: Facts & Comparisons; 2005.
16. Morgan B. The food and drug interaction guide. New York: Simon and Schuster; 1986.

17. Herbert-Ashton M, Clarkson N. Pharmacology. Sudbury, MA: Jones and Bartlett Publishers; 2008
18. Christina.S, Food-drug interactions in psychiatry. Modern Medicine Network-Psychiatric Times; 2014
19. Julien R, Advokat C, Comaty J. Julien's primer of drug action.
20. Levinthal C. Drugs, behavior, and modern society. Boston: Allyn & Bacon; 2012.
21. Randall M, Kendall D, Alexander S. Pharmacology. London: Pharmaceutical Press; 2012.
22. McCabe B. Handbook of food-drug interactions. Boca Raton, Fla: CRC Press; 2003.
23. Prevention and detection of adverse drug interactions. Reactions. 1983;79(1):10-11
24. Chadwick B, Waller D, Edwards J. Potentially hazardous drug interactions with psychotropics. Advances in Psychiatric Treatment. 2005;11(6):440-449.
25. Isbister G, Page C. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. British Journal of Clinical Pharmacology. 2013;76(1):48-57.

26. Strain J, Karim A, Caliendo G, Alexis J, Lowe S, Fuster V. Cardiac drug–psychotropic drug update . *General Hospital Psychiatry* 2. 2002;2(2):283–289.
27. Nachimuthu S, Assar M, Schussler J. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2012;3(5):241-253.
28. Sandson N, Armstrong S, Cozza K. An Overview of Psychotropic Drug-Drug Interactions. *Psychosomatics*. 2005;46(5):464-494.
29. Hutson S. Researchers sound alarm on 'silent' drug interactions. *Nature Medicine*. 2011;17(1):6-6.
30. Hart C. Doing a literature review.
31. DOING A SYSTEMATIC REVIEW. [S.l.]: SAGE PUBLICATIONS; 2017.