



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Ο όρος «αλληλεπίδραση» χρησιμοποιείται για να δηλώσει, ότι η χορήγηση μιας ουσίας ή η έκθεση σε μια ουσία τροποποιεί την ανταπόκριση του ασθενούς σε ένα φάρμακο. Η ουσία μπορεί να είναι φάρμακο (**drug-drug interactions**), τρόφιμο (**drug-food interactions**) ή άλλη ουσία, όπως ο καπνός ή το οινόπνευμα. (Russell, Pharmacotherapy).
- Αποτέλεσμα της συνύπαρξης του φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο ή ουσία είναι η μεταβολή των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη μεταβολή της αναμενόμενης ανταπόκρισης.
- Το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μπορεί να είναι δυσάρεστο ή ευνοϊκό για τον ασθενή.
- Οι ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις, χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπευτική.
- Στην περίπτωση, όμως, των δυσάρεστων αλληλεπιδράσεων, το φάρμακο είτε παύει να είναι αποτελεσματικό, οπότε αποτυγχάνει η φαρμακοθεραπεία, είτε χάνει την ασφάλειά του, οπότε εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες ή/και φαινόμενα τοξικότητας.
- Η συχνότητα των αλληλεπιδράσεων κυμαίνεται από 3 μέχρι 5% σε ασθενείς που παίρνουν λίγα φάρμακα και φθάνει το 20%, σε ασθενείς που παίρνουν 10-20 φάρμακα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Τύποι Αλληλεπιδράσεων Φαρμάκων**
- **Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις**
 - Ανάμειξη φαρμάκων-εκδόχων
 - Φυσικοχημικές ασυμβασίες από αντίδραση με περιέκτες
- **Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις**
 - Απορρόφηση
 - Κατανομή
 - Μεταβολισμός
 - Αποβολή
- **Φαρμακοδυναμικές Αλληλεπιδράσεις**
 - Αλληλεπίδραση στους υποδοχείς
 - Ανταγωνισμός ή συνεργισμός στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις**
- **Απορρόφηση:**
 - Ορισμένα φάρμακα ή τροφές μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση άλλων φαρμάκων (π.χ., τετρακυκλίνες + αντιόξινα ή Ca^{2+}).
- **Κατανομή:**
 - Ανταγωνισμός σε σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος λόγω μεγαλύτερης χημικής συγγένειας (π.χ. διγιτοξίνη, διαζεπάμη, μεθοτρεξάτη, προπρανολόλη, βαρφαρίνη)
- **Μεταβολισμός:**
 - 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. (π.χ. χυμός γκρειπφρουτ)
- **Αποβολή:**
 - Επίδραση στη νεφρική απέκκριση (π.χ., φάρμακα που επηρεάζουν την γλυκουρονιδίωση ή την σωληναριακή απορρόφηση).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Φαρμακοδυναμικές Αλληλεπιδράσεις**
- Τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα μπορούν
 1. να δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς,
 2. να συναγωνίζονται για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα ή
 3. να μεταβάλλουν το περιβάλλον στο οποίο δρα το άλλο φάρμακο.
- Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση συνεργικών ή ανταγωνιστικών ενεργειών, άλλοτε επιθυμητών και άλλοτε ανεπιθύμητων.
- **Συνεργισμός:**
- Όταν δύο φάρμακα δρουν από κοινού για να ενισχύσουν την επίδραση τους (π.χ., συνδυασμός αντιβιοτικών).
- **Ανταγωνισμός:**
- Όταν δύο φάρμακα ανταγωνίζονται για τους ίδιους υποδοχείς ή μηχανισμούς (π.χ., ανταγωνιστές των β-υποδοχέων και βήτα-αγωνιστές).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



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

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



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

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις της αιθυλικής αλκοόλης με φάρμακα

Φάρμακα	Αποτέλεσμα
 Βαρβιτουρικά (2)*  Παραλδεύδη-Χλωράλη-Μεπροβαμάτη (2)  Βενζοδιαζεπίνες (2)  Βουτυροφαινόνες  Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (2)  Αντισταμινικά (2)  Οπιοειδή αναλγητικά (2)	Ενίσχυση καταστολής (Σημαντική διαταραχή προσοχής - επικίνδυνη η οδήγηση οχήματος)
 Υπογλυκαιμικά per os (1)  Φαινυτοΐνη (2)  Αντιπηκτικά per os (3)	Ενίσχυση της δράσης των φαρμάκων. Σε αλκοολισμό, εξασθένηση δράσης
Νεότερες κεφαλοσπορίνες (κεφαμανδόλη, κεφαπεραζόνη) Νιτροφουράνια (νιτροφουραντοΐνη, φουραζολιδόνη) Νιτροϊμιδαζόλια (μετρονιδαζόλη, κινιδαζόλη) Χλωραμφενικόλη Σουλφονυλουρίες (χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη) Προκαρβαζίνη (1 ή 2)	Αντίδραση δισουλφιράμης (κεφαλαλγία, εφίδρωση, ερυθρότητα προσώπου, υπόταση)
 Ασπιρίνη  και λοιπά αντιφλεγμονώδη αναλγητικά (2)	Ενίσχυση της βλάβης του γαστρικού βλεννογόνου - υπνηλία
 Παρακεταμόλη  Μεθοτρεξάτη	Βαριά ηπατική βλάβη σε αλκοολισμό
 Αντιυπερτασικά (2 ή 3)	Υπόταση
* Ο αριθμός στην παρένθεση δηλώνει τη σοβαρότητα της αλληλεπίδρασης	

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

• ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Με το κάπνισμα παράγονται πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες που ενισχύουν τη δραστικότητα των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την αύξηση του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων, όπως η θεοφυλλίνη, η προπρανολόλη, τα οιστρογόνα, οι βενζοδιαζεπίνες και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.
- Διακοπή καπνίσματος: Ελαττώνεται σημαντικά ο ρυθμός μεταβολισμού των φαρμάκων και υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας, από τη συσσώρευσή τους στον οργανισμό.
- Το κάπνισμα, επίσης, αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, στις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια.
- Μια, ακόμη, συνέπεια του καπνίσματος είναι και η ελάττωση της ανοχής στον πόνο.
- Οι διαβητικοί καπνιστές, από την άλλη, χρειάζονται περισσότερη ινσουλίνη, προκειμένου να επιτευχθεί η ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου τους στο αίμα.
- Τέλος, καπνιστές με έλκος στομάχου, που λαμβάνουν Η₂-ανταγωνιστές, εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στα φάρμακα αυτά και περισσότερες υποτροπές. Σε αυτούς πρέπει να χορηγούνται άλλα, εναλλακτικά φάρμακα, όπως η σουκραλφάτη, και να γίνεται προσπάθεια, ώστε να διακοπεί το κάπνισμα, που επιβαρύνει σημαντικά τη νόσο.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ**

- Ορισμένα φάρμακα μειώνουν τη στάθμη των αντισυλληπτικών στον οργανισμό της γυναίκας, επιταχύνοντας το μεταβολισμό τους. Τέτοια φάρμακα είναι η ριφαμπικίνη, τα αντιεπιληπτικά και άλλοι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων.
- Το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό (διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου των αντισυλληπτικών, λόγω καταστροφής της χλωρίδας του εντέρου), όπως έχει προαναφερθεί, παρατηρείται κι όταν οι γυναίκες λαμβάνουν ταυτόχρονα ορισμένα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, όπως τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, αμπικιλλίνη, αμοξυκιλλίνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται, ώστε να επιλέγεται άλλη μέθοδος αντισύλληψης, για την αποφυγή ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Σταγόνες αίματος ή ενδιάμεσες αιμορραγίες μπορεί να σημαίνουν πτώση της αντισυλληπτικής προστασίας.
- Παράλληλα, τα αντισυλληπτικά ανταγωνίζονται τη δράση των per os λαμβανομένων αντιπηκτικών φαρμάκων και, συνεπώς, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης θρομβώσεων. Σε άτομα με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας, προδιαθεσικούς παράγοντες θρομβοεμβολικής νόσου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, η χορήγηση αντισυλληπτικών αποτελεί απόλυτη αντένδειξη.
- Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί, ότι τα αντισυλληπτικά ανταγωνίζονται την αντιυπερτασική δράση των ΑΜΕΑ, των β-αποκλειστών και των διουρητικών φαρμάκων, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τη συνταγογράφηση αντισυλληπτικών, σε υπερτασικές γυναίκες.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Παράγοντες που Επηρεάζουν τις Αλληλεπιδράσεις
- Η συχνότητα εμφάνισης μιας αλληλεπίδρασης, καθώς και η σοβαρότητά της, εξαρτώνται από παράγοντες καθοριζόμενους και από το φάρμακο, (π.χ. οδός χορήγησης, μορφή, δόση και χρόνος χορήγησης του φαρμάκου, διάρκεια θεραπείας), αλλά και από τον ίδιο τον ασθενή (παρουσία άλλης νόσου, νεφρική και ηπατική λειτουργία, ηλικία, διαιτητικοί, φαρμακογενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες).

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

Χρήση φαρμάκων που συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Χρήση από του στόματος ουσιών με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου

Χρήση φαρμάκων με μικρό θεραπευτικό εύρος

Χορήγηση ουσιών σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα

Χορήγηση φαρμάκων σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά

Χρήση φαρμάκων που απεκκρίνονται αργά, σε μακροχρόνιες θεραπείες

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Αλληλεπιδράσεις σε ηλικιωμένους
- Η πολυνοσηρότητα, που παρουσιάζουν τα ηλικιωμένα άτομα, οδηγεί συχνά σε πολυφαρμακία.
- Όσο περισσότερα φάρμακα λαμβάνει κάποιος τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες να αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους.
- Στους ηλικιωμένους, η πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπιδράσεων, από την ταυτόχρονη λήψη 2 φαρμάκων είναι 6%, αυξάνεται στο 50% από τη λήψη 5 φαρμάκων και καταλήγει στο 100% (σίγουρη εμφάνιση αλληλεπίδρασης) από τη σύγχρονη λήψη 8 φαρμάκων.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ**
- Αποφυγή των πολυσύνθετων θεραπευτικών σχημάτων
- Περιορισμός της συνταγογράφησης μόνο στους απαραίτητους συνδυασμούς φαρμακευτικών ουσιών.
- Χορήγηση των φαρμάκων σε διαφορετικούς χρόνους
- Χρήση διαφορετικών οδών χορήγησης
- Έλεγχος επιπέδων φαρμάκου με στενό θεραπευτικό εύρος
- Έλεγχος σημαντικών παραμέτρων (χρόνος προθρομβίνης, σάκχαρο αίματος, ηλεκτρολύτες, αρτηριακή πίεση)
- Εξατομίκευση δοσολογικού σχήματος φαρμακοθεραπείας
- Χορήγηση εναλλακτικού φαρμάκου, εάν υπάρχει
- Στενή παρακολούθηση ασθενούς
- Αποφυγή του συγκεκριμένου συνδυασμού φαρμάκων, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητος