



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Τμήματος Νοσηλευτικής
«Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας»

**«Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε καρδιοχειρουργική κλινική
για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών»**

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια
Μαρία Μελισουργάκη
Νοσηλεύτρια ΤΕ

Τριμελής επιτροπή
Μάριος Σπανάκης, Αθηνά Πατελάρου, Μιχαήλ Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ –2020



ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ



Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Τμήματος Νοσηλευτικής
«Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας»

«Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε καρδιοχειρουργική κλινική
για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών»

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια
Μαρία Μελισσουργάκη

Νοσηλεύτρια ΤΕ

Επιβλέπων Καθηγητής:

Δρ. Μάριος Σπανάκης, Φαρμακοποιός, Pharm.D., Ph.D., Συνεργαζόμενος Ερευνητής στο Εργαστήριο Πληροφορικής Βίο-Ιατρικής, Ινστιτούτο Υπολογιστικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (Ι.Τ.Ε)

Συνεπιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Δρ. Αθηνά Πατελάρου, Επίκουρη Καθηγήτρια, MSc, Ph.D., Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο

ΗΡΑΚΛΕΙΟ -2020



**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NURSING
HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY**



MSc in Advanced Clinical Practice in Health Sciences

**"Pharmacovigilance study to optimize safety in hospitalized patients
at the cardiothoracic surgical clinic"**

Maria Melissourgaki

Registered Nurse

Supervisor Professors:

Dr. Marios Spanakis, Pharm.D., Ph.D., Collaborating Researcher at the Computational BioMedicine Laboratory, institute of Computer Science, Foundation for Research and Technology (FORTH)

Dr. Athina Patelarou, Assistant Professor, MSc, Ph.D., Department of Nursing, School of Health Sciences, Hellenic Mediterranean University

Heraklion -2020

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» του τμήματος της Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου Ηρακλείου Κρήτης. Στο τέλος αυτής της προσπάθειας, με το παρών κείμενο, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους που γνώρισα, συνεργάστηκα, και συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση των σπουδών μου, καθώς είχαν πολύ σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της μελέτης με την ηθική ή/και γνωστική συμπαράσταση τους.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Δρ. Ευριδίκη Πατελάρου, Διευθύντρια σπουδών του μεταπτυχιακού προγράμματος «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» καθώς μου έδωσε τη δυνατότητα να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω στον Δρ. Γεώργιο Λαζόπουλο, Αναπληρωτής Καθηγητής και Διευθυντής της Καρδιοχειρουργικής Μονάδας του ΠαΓΝΗ, που ενέκρινε τη διεξαγωγή της ερευνητικής εργασίας, όπως στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της κλινικής για τη συνεργασία και την πολύτιμη βοήθεια τους στη συλλογή δεδομένων.

Επίσης, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά όλους τους ασθενείς που με εμπιστεύτηκαν και με μεγάλη προθυμία συμμετείχαν στη μελέτη, καθώς η συναίνεση και η συνεργασία τους είχε καθοριστικό ρόλο στην υλοποίηση της έρευνας και στην εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω στον Επίκουρο Καθηγητή του τμήματος Νοσηλευτικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Ελληνικό Μεσογειακού Πανεπιστημίου, Δρ. Μιχαήλ Ζωγραφάκη –Σφακιανάκη που δέχτηκε να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, τα περισσότερα ευχαριστώ οφείλω στον επιβλέποντα καθηγητή της μελέτης Δρ. Μάριο Σπανάκη και την συνεπιβλέπουσα καθηγήτρια Δρ. Αθηνά Πατελάρου για την πολύτιμη υποστήριξη, τις παραγωγικές υποδείξεις και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσαν, συμβάλλοντας τα μέγιστα για την κατάρτιση και εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|----|
| Ευχαριστίες | |
| Περιεχόμενα..... | |
| Περίληψη | |
| Abstract | |
| I. Εισαγωγή..... | 1 |
| 1. Φαρμακοεπαγρύπνηση..... | 2 |
| 2. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (DDIs) -Φαρμακολογική έκβαση των DDIs..... | 4 |
| 2.1. Φαρμακολογία-Κλινική αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων | 4 |
| 2.2. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με φυτοθεραπευτικά προϊόντα -συμπληρώματα διατροφής (DHIs) και τρόφιμα | 11 |
| 3. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων -ADRs | 12 |
| 4. Βιβλιογραφικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και ανεπιθύμητων ενεργειών σε νοσηλευόμενους ασθενείς..... | 15 |
| II. Σκοπός της παρούσας μελέτης..... | 23 |
| 1. Σκοπός | 23 |
| 2. Ερευνητικά Ερωτήματα | 23 |
| 3. Μεθοδολογία σχεδιασμού και υλοποίησης της μελέτης | 23 |
| 3.1. Συλλογή δεδομένων | 24 |
| 3.2. Μέγεθος δείγματος -κριτήρια ένταξης & αποκλεισμού των συμμετεχόντων | 24 |
| 3.3. Διαχείριση δεδομένων & στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων..... | 25 |
| 3.4. Ζητήματα βιοηθικής και δεοντολογίας | 26 |
| III. Αποτελέσματα | 27 |
| 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης..... | 27 |
| 2. Κλινικοί δείκτες του πληθυσμού που καταγράφονται στη μελέτη | 30 |
| 3. Αριθμός φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς ανά χρονικό σημείο | 32 |
| 4. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που καταγράφονται στη μελέτη | 34 |
| 5. Αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων που καταγράφονται στη μελέτη..... | 37 |
| 6. Αλληλεπιδράσεις: Κατηγορίες και συνδυασμοί φαρμάκων που βρέθηκαν στη μελέτη | 39 |
| 7. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με DS και HP που αναγνωρίστηκαν στους ασθενείς της μελέτης κατά την εισαγωγή..... | 51 |
| 7.1. Δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων στη μελέτη / χρήστες DS και HP | 51 |
| 7.2. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί και αξιολόγηση της κλινικής σημασίας των DHIs | 51 |
| 7.3. Λόγοι χρήσης DS και HPs από τους ασθενείς | 52 |
| 7.4. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με DS και HP που προσδιορίστηκαν στη μελέτη | 53 |
| 7.5. DS και HP και κατηγορίες φαρμάκων που δύναται να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις όπως αναγνωρίστηκαν στην παρούσα μελέτη..... | 54 |

| | |
|---|-----|
| IV. Συζήτηση | 56 |
| Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος | 60 |
| Αλληλεπιδράσεις με αντιθρομβωτικά φάρμακα | 66 |
| Αλληλεπιδράσεις με αντιχολινεργικά φάρμακα | 74 |
| Αλληλεπιδράσεις με αντιβιοτικά φάρμακα | 75 |
| Αλληλεπιδράσεις με αντιαρρυθμικά φάρμακα | 76 |
| Αλληλεπιδράσεις με διουρητικά φάρμακα..... | 77 |
| Αλληλεπιδράσεις με αντιστηθαγικά φάρμακα..... | 78 |
| Αλληλεπιδράσεις με β -αποκλειστές (Beta -blockers) | 79 |
| Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα των παθήσεων του πεπτικού | 80 |
| Αλληλεπιδράσεις με αντιυπερτασικά φάρμακα | 82 |
| Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα παθήσεων των ενδοκρινών αδένων | 84 |
| Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με DS και HP..... | 84 |
| Μελέτη -πλεονεκτήματα και περιορισμοί | 87 |
| V. Συμπεράσματα | 88 |
| 1. Συμπεράσματα μελέτης | 88 |
| 2. Ρόλος του νοσηλευτή στην τεκμηριωμένη κλινική πρακτική για την αποφυγή των DDIs και ADRs σε νοσηλευόμενους ασθενείς..... | 89 |
| VI. Βιβλιογραφία..... | 91 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ..... | 111 |
| Συντομογραφίες | 111 |
| Κάρτα συμμετέχοντα στη μελέτη | 113 |
| Ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενούς για συμμετοχή στη μελέτη | 114 |
| Φυλλάδιο συγκατάθεσης ασθενούς στη μελέτη | 114 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με συνυπάρχουσες ασθένειες συχνά συνταγογραφούνται με πολλαπλά φάρμακα, γεγονός που αυξάνει την πιθανότητα αλληλεπίδρασης των φαρμάκων (DDIs) και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (ADRs). Οι DDIs αποτελούν σοβαρό κλινικό ζήτημα στη φαρμακοκινητική (PK) και φαρμακοδυναμική (PD) των θεραπευτικών παραγόντων. Στην κλινική πρακτική, οι PK και PD -DDIs ενδέχεται να τροποποιήσουν τις επιδιωκόμενες ενέργειες των φαρμάκων ή να προκαλέσουν δυσάρεστες και δυσμενείς επιδράσεις, μεταβάλλοντας την απόκριση των ασθενών στο θεραπευτικό σχήμα. Οι νοσηλευόμενοι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής και παρακολούθησης καθώς είναι επιρρεπείς σε DDIs και ADRs λόγω της ηλικίας, της συννοσηρότητας, της πολυφαρμακίας, της υποκείμενης νόσου και του πολύπλοκου θεραπευτικού σχήματος. Επιπροσθέτως, οι εναλλακτικές θεραπείες (CAM), όπως συμπληρώματα διατροφής (DS) και φυτοθεραπευτικά προϊόντα (HP) χρησιμοποιούνται συχνά από ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω της πιθανής καρδιοπροστατευτικής δράσης τους. Ωστόσο, τα δημοσιευμένα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η συνδυασμένη χρήση CAM με συμβατικά φάρμακα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πιθανών αλληλεπιδράσεων (DHIs), που σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε απροσδόκητες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σκοπός: Στην Ελλάδα τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά την καταγραφή και την αξιολόγηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των DDIs και ADRs. Για τον λόγο αυτό, η παρούσα μελέτη αποσκοπούσε στη διερεύνηση του επιπολασμού και της κλινικής σημασίας πιθανών DDIs από τη θεραπευτική αγωγή που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ADRs σε νοσηλευόμενους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς καθώς και να σταθμίσει τον κλινικό κίνδυνο αξιολογώντας τη συνάφεια και την κλινική επίδραση. Η μελέτη είχε επιμέρους στόχο να βοηθήσει στην εφαρμογή μέτρων διαχείρισης και παρακολούθησης των συχνότερων και σοβαρότερων δυνητικών DDIs της φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών, για την πρόληψη και την αποφυγή κλινικά σημαντικών ADRs. Όπως επίσης, στόχευε να βοηθήσει στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων όσον αφορά παραμέτρους φαρμακοεπαγρύπνισης για την διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης νοσηλείας, τη περαιτέρω βελτίωση της θεραπείας και τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των νοσηλευόμενων ασθενών σε καρδιοχειρουργικές κλινικές.

Μέθοδος: Πρόκειται για προοπτική περιγραφική κλινική μελέτη που διεξήχθη σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, σε δημόσιο νοσοκομείο τριτοβάθμιας περίθαλψης στο Ηράκλειο Κρήτης (ΠαΓΝΗ), από τον Αύγουστο του 2018 έως και τον Ιανουάριο του 2019 (6 μήνες). Η συλλογή δεδομένων έγινε με τη συμπλήρωση ειδικής κάρτας που σχεδιάστηκε από την ερευνητική ομάδα ως μέσο καταγραφής, ανάλυσης και αξιολόγησης των επιμέρους στοιχείων, με επίκεντρο την φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, σε τέσσερα χρονικά σημεία (εισαγωγή, προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδος, εξιτήριο). Επίσης, συλλέχθηκαν πληροφορίες σε σχέση με τις διατροφικές συνήθειες, τη χρήση και κατανάλωση CAM, όπως DS και HP από τον πληθυσμό της μελέτης στο χρονικό σημείο της εισαγωγής. Δύο από τις ηλεκτρονικές βάσεις αναζήτησης και ελέγχου των DDIs και DHIs, η Drugs.com και η Medscape –Drug Interaction Checkers, χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη για την αναγνώριση και αξιολόγηση της κλινικής σημασίας των

δυναμικών αλληλεπιδράσεων των συνδυασμών. Επιπροσθέτως, η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έγινε συγκριτικά χρησιμοποιώντας ως αναφορά το βιβλίο Stockley's Drug Interactions (9th ed). Στη συνέχεια οι δυναμικές αλληλεπιδράσεις των φαρμακολογικών συνδυασμών ταξινομήθηκαν ως «σοβαρές-αποφυγή», «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και «μέτριες-ήπιες» ανάλογα με τον τύπο της αλληλεπίδρασης (PK/PD), την κλινική σημασία και τα διαθέσιμα δημοσιευμένα επιστημονικά δεδομένα.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμμετείχαν 50 ασθενείς με μέσο όρο ηλικίας 66 έτη (\pm SD 10,2), με προγραμματισμένη ή έκτακτη εισαγωγή στην καρδιοχειρουργική κλινική, με μέσο όρο 5 συννοσηρότητων, με μέσο όρο περίπου 7 έως 14 φάρμακα ανά ασθενή ανά χρονικό σημείο και μέσο όρο νοσηλείας τις 10 ημέρες. Στην παρούσα μελέτη αναγνωρίστηκαν συνολικά 166 διαφορετικοί φαρμακολογικοί συνδυασμοί σε ένα σύνολο 686 αλληλεπιδράσεων, συνδεδεμένοι με PK ή PD μηχανισμούς. Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί στην πλειονότητα των DDIs ήταν PD (68%) σε σχέση με τους PK (32%). Οι PD-DDIs σχετίστηκαν με συνεργιστικά φαινόμενα ή δευτερογενείς ενέργειες των φαρμάκων ενώ οι PK-DDIs αναγνωρίστηκαν κυρίως στο επίπεδο του ηπατικού μεταβολισμού (CYP450). Οι DDIs όπως αναγνωρίστηκαν, ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την κλινική σημασία τους ως «σοβαρές-αποφυγή» (11%) και οι συνδυασμοί θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω μεγάλης πιθανότητας ADRs, «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» (42%) και απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα και παρακολούθηση των ασθενών κατά τη συγχορήγηση γιατί μπορεί να εμφανιστεί κάποια ADR και ως «μέτριες-ήπιες» (47%), καθώς τα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να εμφανιστεί υπό περιπτώσεις κάποια επιπλοκή από τη φαρμακευτική αγωγή. Οι πιο συνηθισμένες κατηγορίες φαρμάκων που εμπλέκονται σε DDIs στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς της παρούσας μελέτης ήταν τα καρδιαγγειακά φάρμακα (42,6%) και τα φάρμακα των παθήσεων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (29,2%). Επίσης, από τους 50 ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 30 λάμβαναν CAM, όπως DS και HP παράλληλα με την συμβατική φαρμακευτική αγωγή. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις αναγνωρίστηκαν σε 30 διαφορετικούς μηχανισμούς τόσο PK όσο και PD σε ένα σύνολο 62 αλληλεπιδράσεων, με τις PK-DHIs να υπερτερούν σε συχνότητα εμφάνισης (60%) σε σχέση με τις PD-DHIs (40%). Οι DHIs αξιολογήθηκαν ως προς την σοβαρότητα τους και κατηγοριοποιήθηκαν ως «σοβαρές-αποφυγή» (13%), «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» (47%) και ως «μέτριες-ήπιες» (40%). Οι ασθενείς που δήλωσαν «χρήστες» CAM, DS και HP λάμβαναν κατόπιν ιατρικής συμβουλής (36%) ή είχαν ενημερώσει τον θεράποντα ιατρό τους (23%), ενώ η πλειοψηφία των ασθενών δήλωσε ότι δεν ζήτησε ιατρική συμβουλή (64%) ή δεν ενημέρωσε τον θεράποντα ιατρό τους (77%) ή τα έλαβε ως αυτό-θεραπεία (62%).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη υποδηλώνει ότι κλινικά σημαντικές DDIs είναι πολύ συχνές σε ένα καρδιοχειρουργικό τμήμα. Στο νοσοκομειακό περιβάλλον τα ζητήματα ασφάλειας των ασθενών πρέπει να αποτελούν σημαντικό μέλημα. Οι DDIs αποτελούν συχνό και σημαντικό κλινικό πρόβλημα και η έγκαιρη αναγνώριση συμβάλλει στο να αποφευχθούν πολλά ανεπιθύμητα συμβάντα από τις ADRs. Συνεπώς, η συνεχής κλινική επαγρύπνηση και η κατανόηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής των DDIs κρίνεται απαραίτητη από τους επαγγελματίες υγείας κατά τη λήψη των κλινικών αποφάσεων σχετικά με την επιλογή των φαρμακολογικών συνδυασμών, προκειμένου να αναπτύξουν ένα ασφαλές, αποτελεσματικό και εξατομικευμένο σχέδιο φαρμακευτικής θεραπείας για τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να επιτευχθεί

η πρόληψη και η ελαχιστοποίηση των πιθανών κινδύνων, καθώς και η εμφάνιση των προβλημάτων που σχετίζονται με τα θεραπευτικά σχήματα με παράλληλο στόχο τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και της ασφάλειας των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων - φυτοθεραπευτικών, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, καρδιοχειρουργικοί ασθενείς, φαρμακοεπαγρύπνηση, φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

ABSTRACT

Introduction: Multiple medications are often prescribed to hospitalized patients with co-morbidities, resulting in an increased risk of drug-drug interaction (DDIs) and adverse drug reactions (ADRs). DDIs are a serious clinical issue in pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of the therapeutic agents. In clinical practice, PK and PD -DDIs may alter the intended drug actions or cause unpleasant and unfavorable effects, changing the response of the patients to the therapeutic plan. Hospitalized cardiac surgical patients need particular attention and monitoring, as they are prone to DDIs that may cause ADRs because of their age, co-morbidities, polypharmacy, underlying disease and complex therapeutic scheme. Additionally, complementary and alternative medicine (CAM), including dietary supplements (DS) and herb products (HP) is frequently used by patients with cardiovascular disease due to their potential cardio protective effect. However, published data reveal that their use combined with conventional drugs has been associated with an increased risk of potential drug-herb interactions (DHIs), which in some case may lead to unexpected adverse effects.

Aim: In Greece, the data are limited in terms of recording and evaluating the frequency and significance of DDIs and ADRs. For this reason, the purpose of the present study was to investigate the prevalence and the clinical significance of potential DDIs in the treatment of hospitalized cardiac surgical patients that may cause the occurrence of ADRs, as well as to weigh the clinical risk by assessing relevance and clinical effect. The study aimed to support implement management and monitoring measures for the most frequent and most serious DDIs that may occur with the prescribed pharmacological combinations in the treatment of patients, in order to prevent and avoid clinically significant ADRs. In addition, the purpose of the study was to assist in drawing useful conclusions regarding pharmacovigilance parameters, that will ensure the quality of the provided hospitalization and to improve the treatment, in order to optimize the safety of hospitalized patients in cardiothoracic surgical clinics.

Methods: A prospective observational clinical study was conducted among cardiac surgical patients during their hospital stay in a tertiary public health hospital in Heraklion, Greece, from August 2018 until January 2019 (6 months). Data were collected by completing a specific form that was created by the investigators as a tool for description, analysis and evaluation of the individual details, with focus on the medication that they received at four time points during their hospital stay (admission, pre- and postoperative period, discharge). Additionally, information was harvested regarding the patients' dietary habits at the time of admission to the hospital, including the use of CAM, DS and HP. In the present study, two electronic search and check tools for DDIs and DHIs, "Drugs.com" and "Medscape - Drug Interaction Checkers" were used for the detection and assessment of the clinical significance of potential interactions of combinations. Moreover, further comparative analysis of the data was performed with the use of the book "Stockley's Drug Interactions" (9thed). The potential interactions of the pharmacological combinations were classified "serious –avoidance", "use with caution and monitoring" and "moderate -minor", according to the kind of interaction (PK/PD), the clinical significance and the available published scientific data.

Results: Fifty patients with an average age of 66 years (\pm SD 10.2) who were planned or urgently admitted to the cardiac surgery department were enrolled in the study. They

had an average of 5 co-morbidities, used an average of 7 to 14 drugs per patient per time point and stayed in hospital for an average of 10 days. In the present study, a total of 166 different pharmacological combinations were identified that caused overall 686 DDIs, associated with PK or PD mechanisms. The majority of DDIs in mechanism was PD (68%) and related to synergistic phenomena or secondary effects of drugs while the remaining were associated with PK (32%), which were mainly detected at the level of hepatic metabolism (CYP450). The observed DDIs were classified according to their clinical significance as “serious - avoidance” (11%), suggesting avoidance of the combination due to high risk of ADRs, “use with care and monitoring” (42%), requiring specific management and close monitoring of the patients during the concurrent administration because some ADRs may occur and the remaining as “moderate -minor” (47%), with data suggesting that only under some circumstances a complication of the medication may occur. The most common drug categories that were related to DDIs in cardiac surgical patients in this study included cardiovascular drugs (42.6%) and drugs for diseases of the central nerve system (29.2%). Thirty of the 50 patients received CAM, including DS and HP simultaneously with their conventional medication. The potential interactions were identified in 30 different mechanisms mainly concerning PK –DHIs (60%) and less frequently PD –DHIs (40%), in a total of 62 interactions. The DHIs were classified according to their clinical significance as “serious –avoidance” (13%), “use with caution and monitor” (47%) and the remaining as “moderate -minor” (40%). The patients who used CAM, DS and HP did so after doctor’s advice (36%), or had informed their doctor (23%), while did not seek doctor’s advice (64%) or had not informed their doctor (77%) or took them as self -medication (62%).

Conclusions: In the present study, it appeared that clinically significant DDIs are very common in a cardiac surgical department. In the hospital environment, safety issues of the patients should be of major concern. DDIs exhibit a significant clinical problem and early recognition contributes to avoidance of many unfavorable events due to ADRs. Therefore, continuous vigilance and understanding of pharmacokinetics and pharmacodynamics of DDIs are necessary for health professionals in clinical decision making about pharmacological combinations in order to create a safe, effective and individualized plan of medical treatment. In this way, prevention and minimization of the potential hazards and occurrence of problems with regard to therapeutic schemes can be achieved, aiming for improvement of the treatment and safety of the patients concurrently.

Keywords: Adverse drug reaction, cardiac surgical patients, drug-drug interactions, drug -herb interactions, pharmacodynamics, pharmacokinetics, pharmacovigilance

I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕΠ) σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ορίζεται ως «η επιστήμη και οι δραστηριότητες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την αποτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τα φάρμακα»¹ (WHO, 2002). Με τη φαρμακοεπαγρύπνηση επιτυγχάνεται η ανίχνευση, η αξιολόγηση, η κατανόηση και η αποτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων ζητημάτων που σχετίζονται με τη φαρμακευτική αγωγή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων (Adverse Drug Reactions, ADRs) είναι μη επιδιωκόμενες επιβλαβείς αποκρίσεις σε συνήθεις δόσεις φαρμάκων. Οι παρενέργειες είναι δευτερογενείς ενέργειες των φαρμάκων που είτε σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης τους ή σχετίζονται με άλλες δράσεις σε άλλους ιστούς ή όργανα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά την έναρξη, τη διακοπή, την αύξηση ή τη μείωση των δοσολογικών θεραπευτικών σχημάτων και διαφέρουν ανάλογα με τη γενική κατάσταση υγείας του κάθε ατόμου.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων (Drug -Drug Interactions, DDIs) αναφέρονται στη τροποποίηση της δράσης ενός ή περισσότερων φαρμάκων εξαιτίας της συγχορήγησης τους με άλλα φάρμακα. Οι φαρμακολογικοί συνδυασμοί δύναται ορισμένες φορές να τροποποιούν το τελικό κλινικό αποτέλεσμα βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων. Οι DDIs μπορεί να είναι φαρμακοκινητικές (PK) και έχουν ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των διαδικασιών της απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης ενός φαρμάκου ή φαρμακοδυναμικές (PD) που οδηγούν σε τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης, με τρόπο συνεργιστικό, αθροιστικό, προσθετικό ή ανταγωνιστικό. Η κλινική σημασία των DDIs αξιολογείται πάντα βάση του τελικού παρατηρούμενου κλινικού αποτελέσματος. Οι DDIs μπορούν να οδηγήσουν σε μεταβολή της φαρμακολογικής δράσης και την εμφάνιση πιθανών ADRs. Όμως, οι αλληλεπιδράσεις δεν συμβαίνουν μόνο μεταξύ φαρμάκων, αλλά και μεταξύ φαρμάκων με φυτοθεραπευτικά προϊόντα (HP), συμπληρώματα διατροφής (DS), τρόφιμα, κάπνισμα, και αλκοόλ. Η χρήση HP και DS έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και δεν αποτελεί έκπληξη καθώς έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με τα συμβατικά φάρμακα (DHIs). Συνεπώς, ο κίνδυνος και η συχνότητα εμφάνισης DDIs και DHIs σε ένα ασθενή εξαρτάται από την ηλικία, τον αριθμό των φαρμάκων που λαμβάνει, το υποκείμενο νόσημα, πιθανές συννοσηρότητες, την κλινική εικόνα, την ενζυμική μεταβολική δραστηριότητα (CYP450), τις διατροφικές συνήθειες και γενικά τον τρόπο διαβίωσης.

Οι αλληλεπιδράσεις ανάλογα με το κλινικό αποτέλεσμα και τη σοβαρότητα τους κατηγοριοποιούνται από ήπιες έως κλινικά σοβαρές. Η πρόβλεψη και η αποφυγή κλινικά σημαντικών DDIs αποτελεί σημαντικό στόχο στη σημερινή σύγχρονη ιατρική για τη βελτίωση της θεραπείας και την ασφάλεια των ασθενών. Η αναγνώριση, καταγραφή, ανάλυση και αξιολόγηση των DDIs βοηθάει στην ασφαλή χορήγηση των φαρμάκων μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης ADRs και βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα.

Στην Ελλάδα τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά την καταγραφή και την αξιολόγηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των DDIs και ADRs. Τα τελευταία χρόνια, κατά την προσπάθεια αναβάθμισης της παρεχόμενης ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης

¹http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

στην κλινική πρακτική, γίνονται μελέτες σε νοσηλευόμενους ασθενείς στα πλαίσια της φαρμακοεπαγρύπνισης για την αναγνώριση των DDIs, ειδικά σε περιπτώσεις σύνθετων θεραπευτικών σχημάτων και συννοσηρότητων. Χαρακτηρίστηκα παραδείγματα είναι οι ασθενείς με καρδιοαγγειακά, ενδοκρινικά, ψυχιατρικά, αυτοάνοσα νοσήματα και νεοπλασίες. Επιπλέον, λόγω του πρόσθετου αριθμού φαρμάκων στις χειρουργικές κλινικές, υπάρχουν αρκετές μελέτες που στοχεύουν σε προεγχειρητικούς και μετεγχειρητικούς ασθενείς. Μια τέτοια ειδική κατηγορία είναι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση. Στα πλαίσια αυτά η πρόβλεψη, η πρόληψη και η ερμηνεία δυνητικών DDIs σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς με πολυφαρμακία και συννοσηρότητες, θα συμβάλει στη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της παρεχόμενης φαρμακευτικής θεραπείας. Στη μελέτη αυτή, στους νοσηλευόμενους ασθενείς της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του ΠαΓΝΗ, καταγράφονται, αναλύονται και τεκμηριώνονται κλινικά δεδομένα με σκοπό την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων που αφορούν την ασφαλή χρήση και χορήγηση των φαρμάκων στους ασθενείς.

1. Φαρμακοεπαγρύπνιση

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) διαδραμάτισε σημαντικό ρόλο στην προώθηση της ασφάλειας των φαρμάκων ως ζήτημα κλινικής και δημόσιας υγείας (World Health Organization, 2006). Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων αποκαλείται φαρμακοεπαγρύπνιση (ΦΕΠ) και ορίζεται από τον ΠΟΥ ως *«η επιστήμη και οι δραστηριότητες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την αποτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τα φάρμακα»*² (WHO, 2002). Η φαρμακοεπαγρύπνιση έχει διεθνή σημασία.

«Ο πιο σημαντικός έλεγχος, για την ασφάλεια ενός νέου φαρμάκου, γίνεται μόνο μετά την είσοδό του στην κλινική πράξη και τη χρήση του από διαρκώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών». L. Witts, 1964

Το σημερινό παγκόσμιο δίκτυο κέντρων φαρμακοεπαγρύπνισης με 78 εθνικά κέντρα, συντονίζεται από το Κέντρο Συνεργασίας του ΠΟΥ για τη Διεθνή Παρακολούθηση Φαρμάκων στην Ουψάλα (Uppsala Monitoring Center, UMC). Το UMC εξετάζει σημαντικά ζητήματα ασφάλειας των φαρμάκων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν αρνητικά τη δημόσια υγεία. Το Κέντρο λειτουργεί διεθνώς για την ασφάλεια των ασθενών και την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων παρέχοντας διάφορες υπηρεσίες καθώς και ερευνητική δραστηριότητα. Η ΦΕΠ στοχεύει κυρίως στην ανίχνευση ανεπιθύμητων ενεργειών που προηγουμένως ήταν άγνωστες ή ελλιπώς κατανοητές, ενώ τα τελευταία χρόνια αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της αποτελεσματικής και τεκμηριωμένης κλινικής πρακτικής. Έτσι σήμερα η ΦΕΠ είναι αυξανόμενης σημασίας στην προαγωγή της δημόσιας υγείας. Στην αρμοδιότητα της ΦΕΠ, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΠΟΥ, υπόκειται ο έλεγχος της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών ουσιών, των συμπληρωμάτων διατροφής,

² http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/

των φυτοθεραπευτικών προϊόντων, των παραγώγων αίματος, των βιολογικών προϊόντων και των εμβολίων (World Health Organization, 2002).

Το σύστημα ΦΕΠ λειτουργεί στην Ελλάδα από το 1986, στα πλαίσια του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ), σύμφωνα με τα πρότυπα που καθιερώθηκαν από την ΠΟΥ και που ακολουθούνται από όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η Ελλάδα το 1989 έγινε μέλος του Διεθνούς προγράμματος (ΠΟΥ) που έχει σκοπό την ανάπτυξη διεθνούς συνεργασίας, ώστε η αναγνώριση των ARDs ενός φαρμάκου να γίνεται στο συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα. Η συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας είναι αναγκαία στην ανίχνευση, αξιολόγηση, αναφορά και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν από την ευρύτερη κλινική εφαρμογή των φαρμάκων³ (ΣΦΕΕ, 2012).

Βασική αρχή των προγραμμάτων είναι ότι κάθε φάρμακο είναι συνεχώς «ύποπτο» για την πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών και ισχύει κυρίως για τα νέα φάρμακα. Όλα τα φάρμακα ενέχουν κάποιο κίνδυνο βλάβης και είναι σημαντικό να παρακολουθούνται τα αποτελέσματά τους τόσο τα αναμενόμενα όσο και τα ανεπιθύμητα, έτσι ώστε να υπάρχουν διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία βάσει των οποίων να γίνεται η αξιολόγηση του κινδύνου σε σχέση με την αποτελεσματικότητα ή της βλάβης έναντι του οφέλους. Επίσης ο έγκαιρος προσδιορισμός των απρόβλεπτων και ανεπιθύμητων ενεργειών και των παραγόντων κινδύνου των νέων φαρμάκων είναι ουσιώδης σημασίας, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν με περισσότερη ασφάλεια και με λιγότερες πιθανότητες βλάβης. Αυτός είναι ο ρόλος της ΦΕΠ, αποσκοπεί στην ορθή αναφορά, έγκαιρη ανίχνευση, επανεξέταση και διαχείριση των ADRs σε σχέση με τα φάρμακα. Οι πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια της ΦΕΠ μπορούν να βοηθήσουν στην επιλογή του καταλληλότερου φαρμάκου για μελλοντική χρήση (World Health Organization, 2006). Όταν οι πληροφορίες κοινοποιούνται αποτελεσματικά, επιτρέπουν την βασισμένη στην τεκμηρίωση χρήση των φαρμάκων και παρέχουν τη δυνατότητα πρόληψης πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτό θα βοηθήσει τελικά κάθε ασθενή να λάβει τη βέλτιστη θεραπεία. Η ορθή εφαρμογή της ΦΕΠ μπορεί να εμπνεύσει και να εξασφαλίσει την εμπιστοσύνη των ασθενών όπως και να προάγει την εκπαίδευση στον εντοπισμό ανεπιθύμητων ενεργειών, με τη συλλογή, την επεξεργασία και την ανάλυση των δεδομένων. Η ΦΕΠ μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη εκπαίδευση και ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας όπως και των ασθενών (World Health Organization, 2006).

Οι βασικοί στόχοι της ΦΕΠ σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι:

- βελτίωση της περίθαλψης και της ασφάλειας των ασθενών σε σχέση με τη χρήση των φαρμάκων και τις ιατρικές και παραϊατρικές παρεμβάσεις.
- βελτίωση της δημόσιας υγείας και ασφάλειας σε σχέση με τη χρήση των φαρμάκων.
- ανίχνευση προβλημάτων που σχετίζονται με τη χρήση των φαρμάκων και έγκαιρη γνωστοποίηση των διαπιστώσεων.
- συμβολή στην εκτίμηση του οφέλους, της βλάβης, της αποτελεσματικότητας και του κινδύνου των φαρμάκων, με αποτέλεσμα την πρόληψη της βλάβης και τη μεγιστοποίηση του οφέλους.

³<https://www.sfee.gr/odigos-kalon-praktikon-sti-farmakoepagripnisi-2/>

- συμβολή στην ασφαλή, ορθολογική και αποτελεσματικότερη χρήση των φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένης της αποδοτικής ως προς το κόστος).
- προώθηση της κατανόησης, της εκπαίδευσης και της κλινικής κατάρτισης στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

(World Health Organization, 2002; World Health Organization, 2006)

Όμως, παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στον τομέα της ΦΕΠ, παραμένει σημαντική η επιβάρυνση της δημόσιας υγείας από τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις στα φάρμακα. Τα πλεονεκτήματα των συστημάτων ΦΕΠ είναι η ανάπτυξη νέων μεθόδων στην αξιολόγηση της ασφάλειας των φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων καλύτερων αναλύσεων δεδομένων και διαδικασιών για την ανίχνευση των ADRs. Εκτός από τα θέματα ασφάλειας των φαρμάκων, τα προγράμματα ΦΕΠ αξιολογούν την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα και τις σωστές ενδείξεις για τη χρήση τους. Μια άλλη δύναμη των προγραμμάτων ΦΕΠ είναι η εκπαιδευτική κατάρτιση και η εμπειρογνωμοσύνη στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και του κινδύνου των φαρμάκων (World Health Organization, 2006).

Όλα τα φάρμακα έχουν ένα παράλληλο δυναμικό ωφέλειας και βλάβης. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν, να διαγνώσουν, να αναφέρουν και να διαχειρίζονται τους κινδύνους που προκύπτουν από τις ADRs. Θα πρέπει να αντιμετωπίζουν με συνέπεια σοβαρές ή/και μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις και να αξιολογούν το αποτέλεσμα του δυνητικού οφέλους ή του σχετικού κινδύνου, σε μελλοντική διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων. Τα αποτελέσματα για την υγεία θα είναι καλύτερα ως συνέπεια εμπειροστατωμένων πληροφοριών για την ασφάλεια των φαρμάκων, ενώ ο έγκαιρος προσδιορισμός και η πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών τους θα οδηγήσει στην ορθολογικότερη χρήση τους (World Health Organization, 2002; World Health Organization, 2006).

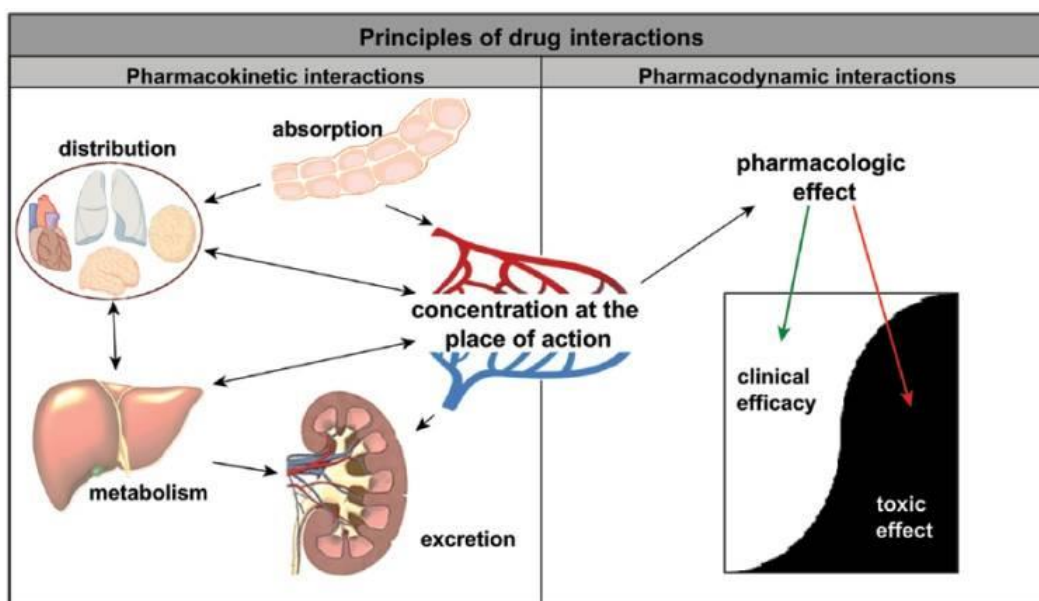
Η παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της κλινικής πρακτικής και αποτελεί ουσιαστικό στοιχείο για την παροχή υψηλής ποιότητας ιατρικής και νοσηλευτικής περίθαλψης. Η ΦΕΠ χρησιμεύει ως δείκτης προτύπων κλινικής φροντίδας και ποιότητας υγειονομικής περίθαλψης. Οι επαγγελματίες του τομέα υγείας οφείλουν να είναι σε θέση να αξιοποιήσουν σωστά τις θετικές και αρνητικές εμπειρίες των ασθενών και να συμβάλουν στην κατανόηση της νόσου και των φαρμάκων. Για να επιτευχθεί αυτό θα πρέπει να δοθεί περισσότερη έμφαση στην εκπαίδευση και την κατάρτιση των επαγγελματιών υγείας, όπως και στη δυνατότητα πρόσβασης σε αξιόπιστες πληροφορίες σε σχέση με την ασφαλή χρήση των φαρμάκων για την αποτελεσματικότερη φροντίδα των ασθενών και την ασφαλή παροχή περίθαλψης (World Health Organization, 2002).

2. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (DDIs) -Φαρμακολογική έκβαση των DDIs

2.1. Φαρμακολογία-Κλινική αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων

Οι DDIs αναφέρονται στην τροποποίηση της δράσης ενός ή περισσότερων φαρμάκων εξαιτίας της συγχορήγησης με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα (Shipra et al, 2017). Οι κλινικά σημαντικές DDIs είναι μία από τις συχνότερες αιτίες επιπλοκών κατά την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο. Σε αυτές τις περιπτώσεις περιπλέκεται η θεραπευτική αντιμετώπιση των υποκείμενων νοσημάτων, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης

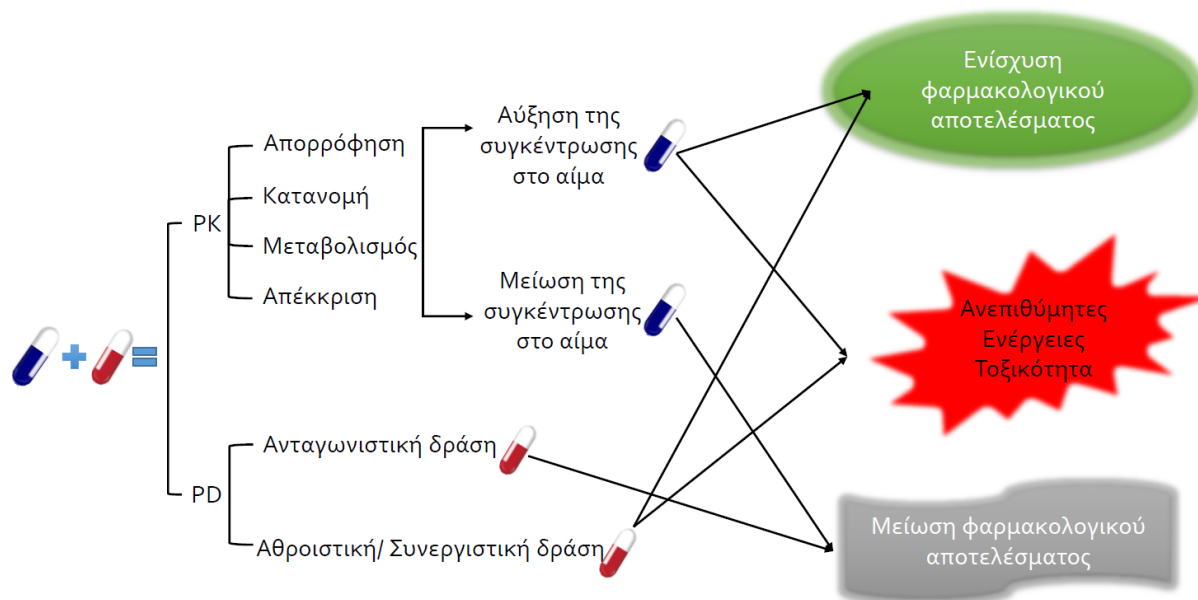
κλινικά σημαντικών ADRs που οφείλονται σε DDIs, μπορεί να μειώσει την κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Palleria et al, 2013). Ο κίνδυνος και η συχνότητα εμφάνισης DDIs σε έναν ασθενή εξαρτάται από την ηλικία (γήρανση), την ιδιοσυγκρασία /ατομική ευαισθησία (Aronson, 2004), τη συννοσηρότητα, την πολυφαρμακία (δηλ. περισσότερα από πέντε φάρμακα) (Juarez-Cedillo et al, 2016), τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος ή θεραπευτικό δείκτη (Ansari, 2010; Patel et al, 2014), το υποκείμενο νόσημα (Baniasadi et al, 2015), την κλινική εικόνα, την ενζυμική μεταβολική δραστηριότητα του ήπατος (CYP450), την μείωση της λειτουργικής ικανότητας οργάνων και συστημάτων (Almassi et al, 1997; Baniasadi et al, 2015) και τις διατροφικές συνήθειες (Venturini et al, 2011). Αυτοί οι παράμετροι αποτελούν συνθήκες που καθιστούν τους νοσηλεύόμενους ασθενείς πιο επιρρεπείς σε φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, με αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού της νοσηρότητας και της θνησιμότητας (Juarez-Cedillo et al, 2016). Οι DDIs ταξινομούνται κυρίως σύμφωνα με τον μηχανισμό δράσης τους, σε φαρμακοκινητικές (Pharmacokinetics, PK -DDIs) όταν υπάρχει μεταβολή στη συγκέντρωση των φαρμάκων στο πλάσμα και φαρμακοδυναμικές (Pharmacodynamics, PD -DDIs) όταν η μεταβολή προκύπτει από την αλλαγή της δράσης των φαρμάκων, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα (Juarez-Cedillo et al, 2016) (Εικόνα 1). Η κλινική σημασία των DDIs αξιολογείται βάσει φαρμακολογικών δεικτών και του τελικού παρατηρούμενου κλινικού αποτελέσματος (FDA, 2017).



Εικόνα 1. Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φαρμάκων (May & Schindler, 2016)

Η φαρμακοκινητική σχετίζεται με τις διαδικασίες που καθορίζουν την έναρξη, τη διάρκεια και την ένταση της επίδρασης των περισσότερων φαρμάκων και εξαρτάται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και τις χημικές ιδιότητες του φαρμάκου (Le, 2019). Οι PK -DDIs έχουν ως αποτέλεσμα τη δυνητικά σημαντική αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα, επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε θεραπευτική αποτυχία ή τοξικότητα (Day et al, 2017) (Εικόνα 2). Η φαρμακοδυναμική σχετίζεται με τη δράση των φαρμάκων στους υποδοχείς με τους οποίους συνδέονται και τροποποιεί τη δράση τους επηρεάζοντας τη βιολογική απόκριση σε επίπεδο κυττάρου -ιστού ή οργάνου για την εμφάνιση του φαρμακολογικού

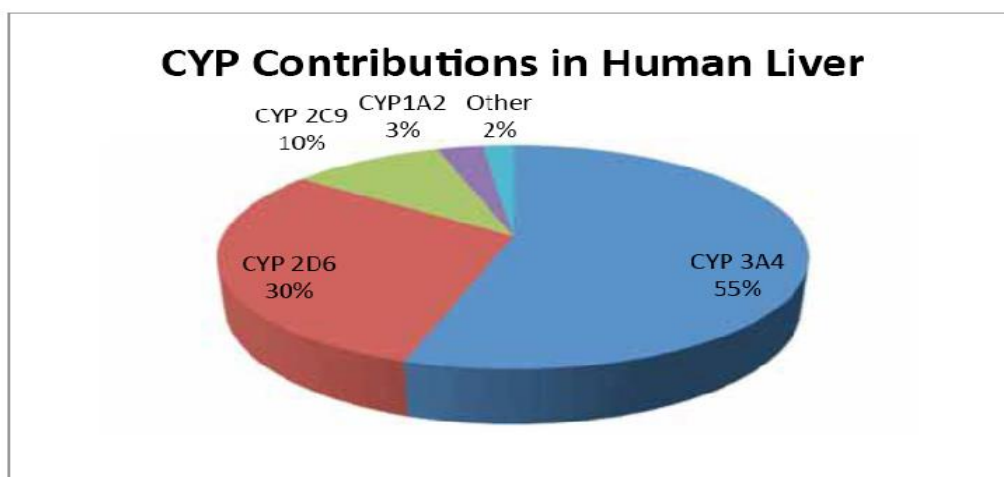
αποτελέσματος (Bleakley, 2012). Οι PD –DDIs που συμβαίνουν σε επίπεδο υποδοχέα έχουν πρόσθετα, συνεργιστικά ή ανταγωνιστικά αποτελέσματα, επηρεάζουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα ή ενισχύουν τη δυσμενή επίδραση των φαρμάκων και λαμβάνεται κλινικά ως σκόπιμη θεραπευτική παρέμβαση ή ως ανεπιθύμητη ενέργεια (Bleakley, 2012; Wijesinghe, 2016). (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Φαρμακολογική έκβαση των PK και PD -DDIs

Οι PK-DDIs συμβάλλουν συχνά στη θεραπευτική αποτυχία, είτε λόγω τοξικών είτε λόγω υποθεραπευτικών συγκεντρώσεων, ιδίως για τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος ή χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (Ansari, 2010; Juarez-Cedillo et al, 2016). Οι PK-DDIs σχετίζονται με τις μεταβολές στην απορρόφηση, στην κατανομή (δέσμευση πρωτεϊνών, δέσμευση στους ιστούς), στον μεταβολισμό/βιομετατροπή (ηπατικός, -μη ηπατικός) και στην απέκκριση των φαρμάκων (νεφρική, -μη νεφρική κάθαρση) (Aronson, 2004). Οι σημαντικές DDIs συχνά προκύπτουν ως αποτέλεσμα ≥ 1 αυτών των παραμέτρων και επηρεάζουν το φαρμακοκινητικό προφίλ των περισσότερων φαρμάκων (Wiggins et al, 2016). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) και η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (Cmax) είναι δύο φαρμακοκινητικές παράμετροι που μπορούν να τροποποιηθούν λόγω DDIs και χρησιμοποιούνται από την Αμερικάνικη Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για την αναγνώριση τους (Wiggins et al, 2016). Η AUC είναι η υπολογιζόμενη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης φαρμάκου –χρόνου και αντικατοπτρίζει την συνολική έκθεση του οργανισμού σε ένα φάρμακο μετά τη χορήγηση του, ενώ η Cmax είναι δείκτης της μέγιστης συγκέντρωσης και έκθεσης ενός φαρμάκου που επιτυγχάνεται μετά τη χορήγηση του σε συγκεκριμένο χρόνο (Wiggins et al, 2016). Οι περισσότερες κλινικά σημαντικές PK –DDIs αφορούν στην επίδραση ενός φαρμάκου στο μεταβολισμό του άλλου, στην διαδικασία δηλαδή με την οποία τα φάρμακα βιοχημικώς τροποποιούνται για να αποδομηθούν και να απομακρυνθούν από τον οργανισμό (Robin, 2017). Στο μεταβολισμό των φαρμάκων εμπλέκονται διάφορα όργανα, όπως το έντερο, οι πνεύμονες, τα νεφρά, το δέρμα, ο πλακούντας, αλλά η κυριότερη περιοχή του μεταβολισμού είναι το ήπαρ (Robin, 2017). Ο ηπατικός μεταβολισμός των φαρμάκων αποτελείται από τη φάση I, όπως οξείδωση, υδρόλυση και αναγωγή, και την φάση II, που

συνεπάγεται τη σύζευξη των φαρμάκων με ουσίες όπως το γλυκουρονικό οξύ και το θειικό οξύ (Σπανάκης, 2012; Robin, 2017). Ο μεταβολισμός της φάσης I περιλαμβάνει γενικά οξειδωτικές αντιδράσεις του κυτοχρώματος P450 (μεταβολισμός ξενοβιοτικών ενώσεων, βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών, μεταβολισμός λιπαρών οξέων, μεταβολισμός λιπόφιλων βιταμινών), καθώς το ήπαρ είναι η κύρια θέση του μεταβολισμού και προκαλείται από τα CYPs 450 (Σπανάκης, 2012; Robin, 2017). Οι PK-DDIs που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των φαρμάκων, αφορούν κυρίως την αναστολή ή την επαγωγή των ένζυμων του κυτοχρώματος P450 CYPs (Fasinu et al, 2012; Palleria et al, 2013). Τα CYPs είναι τα κύρια ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων στον οργανισμό και η κατανομή τους στους ιστούς ποικίλει. Σχεδόν σε όλους τους ιστούς μπορούν να ανευρεθούν CYPs και η έκφρασή τους διαφέρει από όργανο σε όργανο. Τα κυριότερα όργανα έκφρασης των CYPs είναι το ήπαρ και το έντερο όπως και τα νεφρά (Σπανάκης, 2012). Η δραστηριότητα των ισοενζύμων CYPs είναι ένα απαραίτητο βήμα στη μετατροπή ενός προ-φαρμάκου σε ένα κλινικά ωφέλιμο ενεργό μεταβολίτη ή ενός δραστικού μορίου σε μεταβολίτες χωρίς φαρμακολογική δράση για την απέκκριση του (Palleria et al, 2013; Bates et al, 2011). Τα πιο σημαντικά μεταβολικά ένζυμα του ήπατος που επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων είναι τα CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4. (Εικόνα 3)



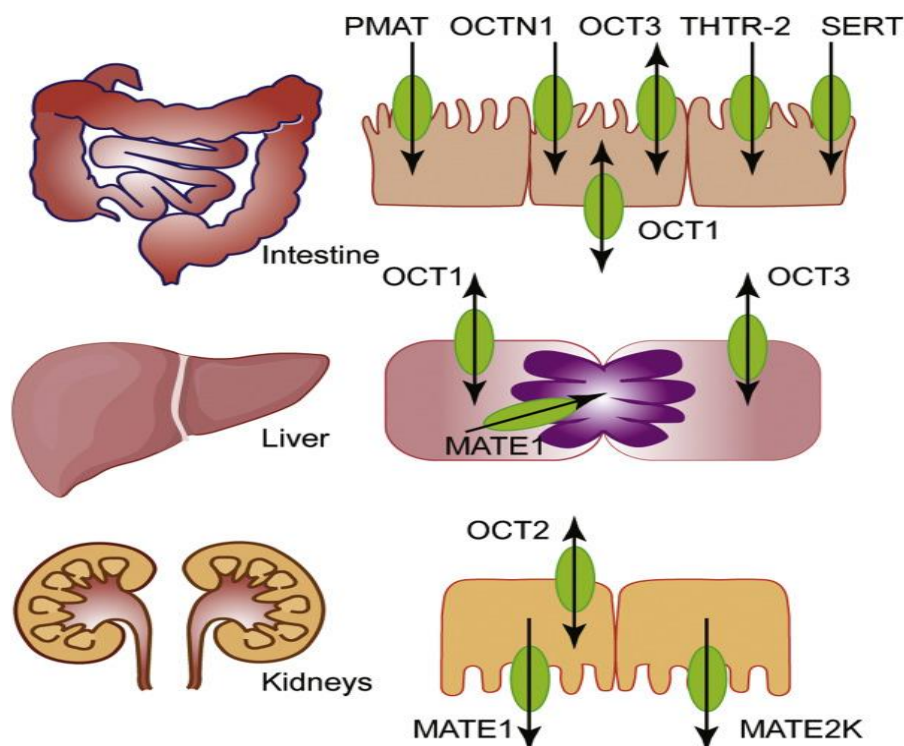
Εικόνα 3. Τα σημαντικότερα ισοένζυμα του CYP450 που εμπλέκονται στον ηπατικό μεταβολισμό (Osman F. Guner, 2013)

Τα κυριότερα ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της πλειονότητας των φαρμάκων είναι η υποοικογένεια του ενζύμου CYP3A που είναι υπεύθυνη για το μεταβολισμό άνω του 50% των φαρμάκων, ακολουθούμενη από την υποοικογένεια του ενζύμου CYP2, που αντιπροσωπεύει το 25% του ηπατικού μεταβολισμού (Juarez-Cedillo et al, 2016). Οι DDIs που εμπλέκουν το σύστημα ενζύμων CYPs ταξινομούνται ως αλληλεπιδράσεις αναστολής ή επαγωγής. Η αναστολή ενζύμου μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα άμεσου ανταγωνισμού από υποστρώματα για διαθέσιμες θέσεις δέσμησης, την μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα ή και τα δύο. Η επαγωγή ενζύμου συμβαίνει όταν ένα υπόστρωμα ενισχύει την έκφραση ενός ενζύμου CYP450. Επειδή τα φάρμακα αλληλεπιδρούν, αυτό δεν απαγορεύει πάντα και τη συγχορήγησή τους, όμως η κατανόηση των μηχανισμών εμφάνισης των DDIs είναι απαραίτητη στην τεκμηριωμένη κλινική πρακτική καθώς ενδυναμώνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής (Juarez-Cedillo et al, 2016).

Επίσης, σημαντικό και καθοριστικό ρόλο στη φαρμακοκινητική έχουν οι πρωτεϊνικοί μεταφορείς και οι μεταφορείς μεμβρανών καθώς επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων (Giacomini et al, 2010). Η φαρμακοκινητική μπορεί να επηρεαστεί ή να μεταβληθεί από την αναστολή ή την επαγωγή των μεταφορέων των φαρμάκων από τα συγχορηγούμενα φάρμακα (Konig et al, 2013). Οι μεταφορικές πρωτεΐνες εισροής και εκροής εντός και εκτός κυττάρου προσδιορίζουν τις συγκεντρώσεις πολλών φαρμάκων στο πλάσμα και στους ιστούς, καθώς εκφράζονται σε όργανα του σώματος που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση και την απέκκριση ενός φαρμάκου ή μπορούν να βρεθούν σε σημαντικούς φραγμούς, όπως ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (Konig et al, 2013). Η αλλαγή του ποσοστού σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος μπορεί να τροποποιήσει το φαρμακολογικό αποτέλεσμα καθώς περισσότερο «ελεύθερο» φάρμακο είναι διαθέσιμο να δράσει (Σπανάκης, 2012). Η σημασία, ο βαθμός έκφρασης και η λειτουργία των μεταφορικών πρωτεϊνών μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τις φαρμακοκινητικές διαδικασίες, τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων. Η κλινική σημασία των DDIs που προκύπτουν από τις αλλαγές της δραστηριότητας ή/και της έκφρασης των μεταφορέων των φαρμάκων αξιολογούνται βάσει του δυναμικού της αλληλεπίδρασης και του δυνητικού κινδύνου (Han, 2011). Οι παρατηρούμενες κλινικά σημαντικές DDIs στις οποίες εμπλέκονται οι πρωτεϊνικοί μεταφορείς των φαρμάκων οφείλονται στην αναστολή ή την επαγωγή του πρωτεϊνικού μεταφορέα του εντέρου, P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr), στην αναστολή των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης (πολυπεπτίδια OATP) και στην αναστολή των μεσολαβούμενων μεταφορέων για τη νεφρική απέκκριση των ξενοβιοτικών, όπως είναι οι μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OCTs), οι μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT2), οι πρωτεΐνες απομάκρυνσης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATEs), μεταβάλλουν την κάθαρση και συνεπώς την αποτελεσματικότητα ή/και την τοξικότητα των φαρμάκων του υποστρώματος (Konig et al, 2013).

Η P-gr είναι μια αντλία ενώσεων, ο πρωτεϊνικός μεταφορέας εκροής πολλών φαρμάκων από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο που επηρεάζει τις φαρμακοκινητικές διαδικασίες απορρόφησης, κατανομής και απέκκρισης καθώς εκφράζεται σε πολλά όργανα όπως το λεπτό έντερο, τα νεφρά, το ήπαρ και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Glaeser, 2011; Σπανάκης, 2012). Συνεπώς, οι DDIs από τη μεσολάβηση της P-gr μπορούν να αναγνωριστούν σε διάφορα όργανα και ιστούς και προκαλούνται από την αναστολή ή την επαγωγή της δραστηριότητας της (Glaeser, 2011; Σπανάκης, 2012). Παραδειγματικά, η επαγωγή της δραστηριότητας της P-gr του εντέρου μπορεί να προκαλέσει μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των χορηγούμενων από το στόμα φαρμάκων και μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ενώ η αναστολή της δραστηριότητας της P-gr μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και κατά συνέπεια αυξημένο κίνδυνο ADRs (Glaeser, 2011).

Οι μεταφορείς μεμβράνης αναγνωρίζονται ως σημαντικά καθοριστικοί παράγοντες της διαμεμβρανικής διόδου των φαρμάκων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση και στην κατανομή των φαρμάκων (Kalliokoski & Niemi, 2009). Τα πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATPs) είναι μεταφορείς μεμβράνης και μεσολαβούν στην κυτταρική πρόσληψη πολυάριθμων φαρμάκων και ξενοβιοτικών σε σημαντικούς ιστούς για την φαρμακοκινητική όπως το έντερο, το ήπαρ και τα νεφρά (Niemi, 2007; Roth et al., 2011). (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Σημαντικοί μεταφορείς που εμπλέκονται στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων (Liang & Giacomini, 2107)

Από τους 11 μεταφορείς OATP, οι OATP1B1, OATP1B3 και OATP2B1 εκφράζονται στη μεμβράνη των κυττάρων του ήπατος και διευκολύνουν την διαμεμβρανική δίοδο των φαρμάκων, τα οποία αποτελούν υποστρώματα τους (Kallioikoski & Niemi, 2009). Το OATP1A2 εκφράζεται στη μεμβράνη των κυττάρων του εντέρου και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και μεσολαβεί στη μεταφορά των φαρμάκων σε αυτές τις θέσεις (Kallioikoski & Niemi, 2009). Διάφορα φάρμακα έχουν ταυτοποιηθεί ως υποστρώματα των μεταφορέων OATP και οι PK-DDIs των θεραπευτικών συνδυασμών οφείλονται στην ανασταλτική επίδραση των φαρμάκων στους μεταφορείς (Kallioikoski & Niemi, 2009). Οι μεταφορείς OATPs κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εξήγηση της διακυτταρικής μεταβλητότητας της φαρμακοκινητικής ενός φαρμάκου και της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή (Niemi, 2007). Οι πρωτεΐνες απομάκρυνσης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATEs) είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που βρίσκονται στην κορυφαία κυτταρική μεμβράνη του ήπατος και των νεφρών. Έχουν μελετηθεί τρεις ισόμορφες MATEs και συγκεκριμένα οι MATE1, MATE2 και οι MATE2-K. Οι MATE1 εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ, τους νεφρούς και τους σκελετικούς μύες ενώ οι MATE2-K και οι MATE2 εκφράζονται στα εγγύς νεφρικά σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα και τα ηπατοκύτταρα. Οι μεταφορείς MATEs έχουν ευρύ φάσμα μεταφερόμενων υποστρωμάτων, τόσο ενδογενών όσο και ξеноβιοτικών, κυρίως οργανικών κατιόντων. Όταν τα φάρμακα και τα υποστρώματα των μεταφορέων MATEs χορηγούνται παράλληλα τότε μπορεί να εμφανιστεί μια DDI (Konig, et al, 2013; Liu, 2019).

Οι PD-DDIs οδηγούν σε τροποποίηση της φαρμακολογικής δράσης, με τρόπο συνεργιστικό, αθροιστικό, προσθετικό ή ανταγωνιστικό και προκύπτουν από απρόσμενες συνδέσεις των μορίων των διαφορετικών φαρμάκων στους υποδοχείς -πρωτεΐνες στόχους (κύριων ή δευτερογενών) (Σπανάκης, 2012). Όταν δύο φάρμακα δρουν με ίδιο ή παρόμοιο

τρόπο τότε τα αποτελέσματά τους μεγιστοποιούνται, η αλληλεπίδραση θα προκαλέσει συνεργιστικό, αθροιστικό ή προθετικό αποτέλεσμα που μπορεί να αποβεί δυνητικά επιβλαβές για τον ασθενή ενώ όταν τα φάρμακα δρουν ανταγωνιστικά τότε ελαχιστοποιείται η δράση του ενός φαρμάκου λόγω της αλληλεπίδρασης με τον ανταγωνιστή (Palleria et al, 2013). Συνεπώς, μια αθροιστική ή προσθετική επίδραση των συγχορηγούμενων φαρμάκων ισούται με το άθροισμα των αποτελεσμάτων της κάθε χημικής ουσίας όταν λαμβάνεται χωριστά, ενώ μια συνεργιστική DDI συμβαίνει όταν η δράση των φαρμάκων που λαμβάνονται παράλληλα ενισχύεται και είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα της ξεχωριστής δράσης της κάθε χημικής ουσίας, στις ίδιες δόσεις (Perez - Mana et al, 2018). Αντίθετα, μια ανταγωνιστική DDI συμβαίνει όταν η δράση των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι μικρότερη από το άθροισμα της δράσης των δύο φαρμάκων όταν λαμβάνονται μεμονωμένα (Perez -Mana et al, 2018). Οι μεταβολές αυτές που προκύπτουν από τις PD –DDIs μεταφράζονται στην κλινική πράξη με αύξηση ή μείωση των θεραπευτικών ή των τοξικών επιδράσεων των συγχορηγούμενων φαρμάκων (Perez - Mana et al, 2018).

Οι DDIs συμβάλλουν στην αναγνώριση των σφαλμάτων της φαρμακευτικής αγωγής και για αυτό απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και παρακολούθηση των ασθενών που έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν πιθανές αλληλεπιδράσεις (Patel et al, 2014). Οι DDIs ταξινομούνται βάσει της συχνότητας και της σημασίας του κλινικού αποτελέσματος, λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της κλινικής διαχείρισης και τη σοβαρότητα της απόδειξης (Tilson et al, 2016). Όταν ένας θεραπευτικός συνδυασμός φαρμάκων δυνητικά οδηγεί σε μια απρόσμενη αλλαγή στην κατάσταση του ασθενούς, αυτό θα περιγραφεί ως αλληλεπίδραση «σοβαρή, σημαντικής /μέτριας ή δευτερεύουσας /ήπιας» κλινικής σημασίας (Patel et al, 2014) (Πίνακας 1). Τα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων (CDS) συστήνουν τη χρήση των συστημάτων ταξινόμησης DDIs που περιλαμβάνουν τρεις και όχι περισσότερες κατηγορίες και οι όροι της κατηγοριοποίησης ορίζονται με σαφήνεια (Tilson et al, 2016).

Πίνακας 1. Κλινική Αξιολόγηση αλληλεπιδράσεων φαρμάκων (Spanakis et al, 2019)

| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ | ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ | |
|-----------|-----------------------------------|--|-----------------|
| 1 | Αποφυγή συνδυασμού χορήγησης | Ο κίνδυνος συγχορήγησης είναι πάντα μεγαλύτερος του οφέλους | Major |
| 2 | Συνήθως αποφεύγεται η συγχορήγηση | Συγχορηγούνται κάτω από ειδικές συνθήκες | |
| 3 | Ελαχιστοποίηση του κινδύνου | Πρέπει να ληφθούν κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή του κινδύνου | Moderate |
| 4 | Χωρίς κλινική σημασία | Ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μικρός | Minor |
| 5 | Δεν υπάρχει αλληλεπίδραση | Τα δεδομένα δείχνουν ότι δεν υφίσταται αλληλεπίδραση | |

2.2. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με φυτοθεραπευτικά προϊόντα -συμπληρώματα διατροφής (DHIs) και τρόφιμα

Οι αλληλεπιδράσεις δεν συμβαίνουν μόνο μεταξύ φαρμάκων αλλά και μεταξύ φαρμάκων με φυτοθεραπευτικά προϊόντα, συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα, κάπνισμα, και αλκοόλ (Σκαφιδά και συν, 2008). Η χρήση φυτοθεραπευτικών προϊόντων και συμπληρωμάτων διατροφής έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια και δεν αποτελεί έκπληξη καθώς έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με τα συμβατικά φάρμακα (Drug Herb Interactions, DHIs) (Stockley's Drug Interactions, 2010). Παρά την έλλειψη επιστημονικής τεκμηρίωσης γύρω από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φυτικών προϊόντων, η χρήση τους είναι αρκετά διαδεδομένη. Θεωρούνται τροφικά προϊόντα και δεν υποβάλλονται σε ενδελεχείς μελέτες όπως τα συμβατικά φάρμακα. Ορισμένα φυτικά προϊόντα έχουν άμεση επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ άλλα μέσω της αλληλεπίδρασης με φάρμακα προκαλούν σοβαρές παρενέργειες (Σιδέρης, 2011). Τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα αποτελούν σκευάσματα τα οποία περιέχουν ως συστατικά ενώσεις φυτικής προέλευσης ή τμήματα φυτικού υλικού. Τα φυτοθεραπευτικά προϊόντα διατίθενται ως συμπληρώματα διατροφής και σκευάσματα συμπληρωματικών ή εναλλακτικών θεραπειών. Τα τυποποιημένα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα χαρακτηρίζονται ως ασφαλή, όμως παρόλα αυτά η ταυτόχρονη χρήση και λήψη με τη συμβατική θεραπευτική αγωγή πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για την αποφυγή πιθανών προβλημάτων, όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των λαμβανόμενων συμβατικών φαρμάκων (Σπανάκης, 2012; Bleakley, 2012). Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ρωτούν τους ασθενείς σχετικά με τη χρήση φυτοθεραπευτικών φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής κατά τη λήψη του ιστορικού για τυχόν απροσδόκητες απαντήσεις στη θεραπεία. Ένα πρόβλημα στην ερμηνεία αυτών των αλληλεπιδράσεων είναι ότι το αλληλοεπιδρώντα συστατικό του βοτάνου συνήθως δεν είναι γνωστό και συνεπώς η DHI δεν μπορεί να είναι προβλέψιμη. (Stockley's Drug Interactions, 2010).

Επιπροσθέτως, είναι καλά αποδεδειγμένο ότι τα τρόφιμα μπορούν να προκαλέσουν κλινικά σημαντικές αλλαγές στην απορρόφηση των φαρμάκων μέσω επιδράσεων στη γαστρεντερική κινητικότητα ή μέσω της δέσμμευσης του φαρμάκου. Η κατανόηση του μηχανισμού του μεταβολισμού των φαρμάκων οδηγεί ολοένα και περισσότερο στην αναγνώριση ότι ορισμένες τροφές μπορούν να μεταβάλλουν το μεταβολισμό πολλών φαρμάκων, όπως συμβαίνει με τον χυμό γκρέιπφρουτ (GFJ) που προκαλεί την πιο σημαντική κλινικά αλληλεπίδραση, όταν καταναλώνεται παράλληλα με συμβατικά φάρμακα (Stockley's Drug Interactions, 2010). Το GFJ έχει αναγνωριστεί ότι προκαλεί σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω της αναστολής του ισοενζύμου CYP3A4 (Dolton et al, 2012) καθώς μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική πάνω από 30 συνταγογραφούμενων φαρμάκων αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα και τον κίνδυνο τοξικότητας (De Castro, 2006; Farkas & Greenblatt, 2008). Ο κυρίαρχος μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αφορά στην αναστολή της δράσης του ενζύμου CYP3A4 στο λεπτό έντερο από τα φλαβονοειδή και τις φουρανοκουμαρίνες που υπάρχουν στο GFJ. Ωστόσο και η P-gr όπως και οι πρωτεϊνικοί μεταφορείς εισροής του λεπτού εντέρου μπορεί να εμπλέκονται σε DHIs, καθώς ο GFJ είναι αναστολέας της εντερικής P-gr, όπως και των οργανικών πολυπεπτιδίων που μεταφέρουν ανιόντα (OATP1A2) (De Castro, 2006).

Επίσης, οι χυμοί φρούτων δύναται να αλληλεπιδρούν με ένζυμα και μεταφορείς που είναι υπεύθυνοι για το μεταβολισμό των φαρμάκων (Farkas & Greenblatt, 2008). Επιστημονικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι ορισμένοι εμπορικά διαθέσιμοι χυμοί φρούτων μπορούν να σχετίζονται με PK -DDIs όταν καταναλώνονται με φάρμακα (Chen et al, 2018). Στη μελέτη των De Castro et al. (2006) αναφέρεται ότι η ποσότητα των δραστικών ενώσεων που λαμβάνονται από τους χυμούς φρούτων καθορίζει τη σημασία και το μηχανισμό αλληλεπίδρασης φαρμάκων-τροφίμων. Οι χυμοί φρούτων εσπεριδοειδών, όπως το πορτοκάλι ή το μήλο αναστέλλουν τα οργανικά πολυπεπίδια μεταφοράς ανιόντων (OATPs) –μεταφορείς εισροής στα κύτταρα του εντέρου. Η συγχορήγηση με χυμούς φρούτων μειώνει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα των χορηγούμενων από του στόματος πολλών σημαντικών φαρμάκων που βασίζονται στους μεταφορείς ανιόντων για την απορρόφηση τους (Dolton et al, 2012). Ο χυμός πορτοκαλιού της Σεβίλλης προκαλεί αρκετές κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το κυτόχρωμα P450 (CYP3A), ενώ ο χυμός πορτοκαλιού και ο χυμός μήλου παρεμποδίζει τη λειτουργία των μεταφορέων των φαρμάκων OATPs (Farkas & Greenblatt, 2008). Επίσης, δύο από τις κύριες φλαβονόλες (κατεχίνες) που βρίσκονται στο πράσινο τσάι έχουν επίδραση στη λειτουργία των OATPs που εκφράζονται στα κύτταρα του εντέρου και του ήπατος και δυνητικά μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική πολλών φαρμάκων και άλλων υποστρωμάτων των OATPs (Roth et al, 2011).

3. Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκων -ADRs

Οι ADRs είναι μη επιδιωκόμενες επιβλαβείς αποκρίσεις σε συνήθεις δόσεις φαρμάκων (Edwards, 2014). Οι παρενέργειες είναι δευτερογενείς ενέργειες των φαρμάκων που είτε σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης τους ή σχετίζονται με άλλες δράσεις σε άλλους ιστούς ή όργανα (Spanakis et al, 2016). Οι ADRs μπορεί να εμφανιστούν κατά την έναρξη, τη διακοπή, την αύξηση ή τη μείωση των δοσολογικών θεραπευτικών σχημάτων και διαφέρουν ανάλογα με τη γενική κατάσταση υγείας του κάθε ατόμου. Είναι κοινώς αποδεκτό ότι η πιθανότητα εμφάνισης μιας ADRs αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής (Jenny et al, 2012). Έτσι επιγραμματικά οι ορισμοί περιγράφονται ως:

- **Ανεπιθύμητο συμβάν** σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι οποιαδήποτε δυσμενής αντίδραση που μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας από ένα φάρμακο, αλλά δεν έχει αιτιώδη συνάφεια με τη θεραπεία (World Health Organization, 2002).
- **Ανεπιθύμητη ενέργεια** σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι η επιβλαβής και ακούσια απόκριση που οφείλεται σε ένα φάρμακο που χορηγήθηκε σε συνήθεις δόσεις και χρησιμοποιήθηκε για προφύλαξη, διάγνωση, θεραπεία ασθενειών ή για την τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας (World Health Organization, 2002).
- **Παρενέργεια** σύμφωνα με τον ΣΦΕΕ (2012) είναι οι δευτερεύουσες ενέργειες που εμφανίζονται από τη λήψη ενός φαρμάκου. Κάθε φάρμακο εμφανίζει μια κύρια ενέργεια που συνήθως είναι η επιθυμητή, ενώ μια δευτερεύουσα ενέργεια άλλες φορές είναι επιθυμητή και άλλες ανεπιθύμητη.

Οι πολλοί θεράποντες ιατροί, οι φαρμακολογικές δράσεις κάθε φαρμάκου, ο αριθμός των λαμβανόμενων φαρμάκων, η ταυτόχρονη λήψη πολλαπλών φαρμάκων

συνταγογραφούμενων και μη, η σύγχρονη λήψη φαρμάκων με οινόπνευμά ή άλλα εξαρτησιογόνα φάρμακα και η μη συμμόρφωση του ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή είναι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εκδήλωσης και επικινδυνότητας των ADRs από τις DDIs (Σκαφιδά και συν, 2008).

Σύμφωνα με τον ΣΦΕΕ (Σκαφιδά και συν, 2008) οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σε:

- **Τύπου A (Augmented) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** είναι εκείνες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εκδηλώνονται ως υπέρβαση της κύριας ή κάποιας γνωστής δευτερεύουσας ενέργειας ενός φαρμάκου και ως εκ τούτου είναι προβλέψιμες.
- **Τύπου B (Bizarre) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** είναι εκείνες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν σχέση με την ή τις φαρμακολογικές ενέργειες μιας ουσίας, όπως π.χ. συμβαίνει με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή ιδιοσυγκρασίας.
- **Τύπου C (Chronic) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** είναι εκείνες οι αντιδράσεις που οφείλονται σε μακροχρόνια έκθεση στο φάρμακο.
- **Τύπου D (Delayed) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** είναι εκείνες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται όψιμα, μετά τη χρήση του φαρμάκου.
- **Τύπου E (Ending) Ανεπιθύμητες Ενέργειες:** είναι εκείνες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται με την αιφνίδια διακοπή χρονίως χορηγούμενων φαρμάκων.

Μια ανεπιθύμητη ενέργεια θεωρείται σοβαρή εάν (European Medicines Agency, 2017):

- είναι απειλητική για τη ζωή ή έχει θανατηφόρα έκβαση
- απαιτεί τη νοσηλεία του ασθενούς ή την παράταση της υφιστάμενης νοσηλείας
- καταλήγει σε εμμένουσα ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα
- καθιστά συγγενή ανωμαλία /βλάβη κατά τη γέννηση

Στο Εγχειρίδιο Φαρμακοεπαγρύπνισης του ΣΦΕΕ (Σκαφιδά και συν, 2008) αναφέρεται από τα επιδημιολογικά δεδομένα των ΗΠΑ ότι:

- το 3 - 7% των εισαγωγών σε νοσοκομεία οφείλεται σε ADRs
- το 10–20% των νοσηλευόμενων ασθενών θα εμφανίσει ADRs, εκ των οποίων το 10 - 20% είναι σοβαρές

Σύμφωνα με την Γαλανοπούλου–Κούβαρη και Λιάπη (2019 -'20), οι ADRs από φάρμακα έχουν μεγάλη σημασία στην κλινική πράξη, συμβαίνουν συχνά και είναι σοβαρές όταν η βλάβη είναι μεγαλύτερη από το όφελος. Εμφανίζονται:

- Στο 40% των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακοθεραπεία και ευθύνονται για το 5% των εισαγωγών σε νοσοκομεία και 10-20% των εισαγωγών ηλικιωμένων.
- Στο 10-20% των ασθενών που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία και προκαλούν παράταση της νοσηλείας στο 2-10% αυτών και ευθύνονται για το 0,3-0,5% των θανάτων σε νοσοκομεία και το 2-3% των συγκαλούμενων συμβουλίων σε Γενικά Νοσοκομεία.

Οι κίνδυνοι από τις ADRs των φαρμάκων είναι πολλοί και σοβαροί σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα και ένα μεγάλο ποσοστό αυτών (70-80%) είναι προβλέψιμες και μπορούν να προληφθούν (Γαλανοπούλου-Κούβαρη & Λιάπη, 2019 -'20). Υπάρχουν και

άλλα σημαντικά ιατρικά συμβάντα που μπορεί να μην είναι άμεσα απειλητικά για τη ζωή ή να μην οδηγούν σε θάνατο ή σε νοσηλεία, αλλά που μπορεί να θέτουν σε κίνδυνο τον ασθενή ή να χρήζουν παρέμβασης προκειμένου να προληφθεί μία από τις εκβάσεις που αναγράφονται παραπάνω. Τα σημαντικά ιατρικά συμβάντα θεωρούνται επίσης σοβαρές πιθανολογούμενες ADRs (European Medicines Agency, 2017). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος βλάβης ασθενών από τις ADRs που σχετίζονται με τις DDIs συνδυάζει τη σοβαρότητα και της συχνότητα ενός συμβάντος σε συνάρτηση με την επιδεκτικότητα και την ευαισθησία του ασθενούς (Tilson et al, 2016).

Από την προσεκτική μελέτη των ADRs μπορεί να προέλθουν κλινικές και επιδημιολογικές πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την πλήρη κατανόηση της φύσης μιας ADRs και την αναγνώριση των ασθενών που βρίσκονται σε κίνδυνο. Οι ADRs παρέχουν πληροφορίες σχετικά με φαρμακοκινητικούς, φαρμακοδυναμικούς και γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των φαρμάκων (World Health Organization, 2002). Οι ADRs είναι ένα κοινό κλινικό πρόβλημα της υγειονομικής περίθαλψης, έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών, επηρεάζουν το αποτέλεσμα της φαρμακευτικής θεραπείας, αυξάνουν τις ημέρες νοσηλείας και το κόστος της περίθαλψης (Miguel et al, 2012; Angamo et al, 2016). Οι ADRs πολλές φορές είναι απόρροια συγχρηγήσεων φαρμάκων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και ενισχύουν την εμφάνιση των δευτερογενών ενεργειών ενός φαρμάκου λόγω της παρουσίας ενός δεύτερου. Έτσι σε περιπτώσεις που εμφανίζονται ADRs είναι σημαντικό να γίνεται ανάλυση αν προκύπτουν λόγω αλληλεπίδρασης ή αποτελούν ξεχωριστά περιστατικά προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες συσχετίσεις (Coleman & Pontefract, 2016).

Οι πιο συνηθισμένες δυνητικά δυσμενείς ADRs που προκύπτουν στην κλινική πράξη από τις PD -DDIs περιλαμβάνουν την αιμορραγία, την αρρυθμία, την υπόταση, την καταστολή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ), τις επιληπτικές κρίσεις, την τοξικότητα, την καταστολή του μυελού των οστών, το σύνδρομο σεροτονίνης, σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπό- ή υπερκαλιαιμία), την υπογλυκαιμία και τη νεφρική ανεπάρκεια (Day et al, 2017). Οι πιο συχνές και προφανώς «επιβλαβείς» DDIs είναι εκείνες που προκύπτουν από φαρμακολογικούς συνδυασμούς που περιλαμβάνουν την ίδια κατηγορία φαρμάκων, όπως η παράλληλη χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων, νευροληπτικών/ψυχοτρόπων φαρμάκων ή αντιθρομβωτικών παραγόντων (Day et al, 2017). Ενώ, οι πιο συχνά «επιβλαβείς» ADRs που προκύπτουν από τις PK -DDIs στην κλινική πρακτική περιλαμβάνουν την τοξικότητα, όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνεται με αποτέλεσμα τον κίνδυνο βλάβης και αυτό αφορά ιδιαίτερα τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη, ή αρρυθμίες, θρομβοεμβολικά επεισόδια, επιληπτικές κρίσεις, κατάθλιψη και τάσεις αυτοκαταστροφής, όταν μειώνεται η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο πλάσμα που αποτρέπει ένα απειλητικό για τη ζωή συμβάν. (Day et al, 2017). Οι κατηγορίες των φαρμάκων που συχνά εμπλέκονται και σχετίζονται με ADRs περιλαμβάνουν τα αντιαιμοπεταλιακά, τα αντιπηκτικά, τα διουρητικά, τα αντιδιαβητικά και τα αντιβιοτικά φάρμακα. Ενώ, οι πιο επικίνδυνες και απειλητικές για τη ζωή ADRs όταν εμφανίζονται συχνά αποδίδονται σε αιμορραγία, με την πιο κοινή αιτία να έχει προκληθεί από ένα αντιθρομβωτικό ή αντιπηκτικό φάρμακο που συγχρηγείται με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ) (Coleman & Pontefract, 2016).

Η πρόληψη των ADRs σε ομάδες υψηλού κινδύνου ασθενών με αυξημένη ευαισθησία μπορεί να επιτευχθεί με την εφαρμογή ενός θεραπευτικού σχεδίου που μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ADRs, όταν οι επαγγελματίες υγείας λαμβάνουν υπόψη τους το ιστορικό φαρμάκων και τις προηγούμενες εμπειρίες των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή και αξιολογούν προηγούμενες ADRs. Με αυτόν τον τρόπο θα μπορούν να αποτρέψουν την εκ νέου έκθεση σε φάρμακα που πιθανά μπορεί να προκαλέσουν ADRs. Επίσης, η προσεκτική χορήγηση και παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν παράλληλα πολλά φάρμακα, η τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος, η διακοπή ενός φαρμάκου που είναι «ύποπτο» ότι προκαλεί ADRs και η συνεχής παρακολούθηση κλινικών δεικτών συμβάλουν στην αποφυγή σφαλμάτων της συνταγογράφησης και αποτελούν τους συνήθεις τρόπους πρόληψης και διαχείρισης των ADRs στην κλινική πρακτική (Coleman & Pontefract, 2016).

4. Βιβλιογραφικά δεδομένα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και ανεπιθύμητων ενεργειών σε νοσηλευόμενους ασθενείς

Οι ADRs επηρεάζουν την υγεία των ασθενών, την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. Τα θέματα ασφαλείας των ασθενών αποτελούν σημαντικό μέλημα, ιδιαίτερα του ηλικιωμένου πληθυσμού και των ασθενών που νοσηλεύονται με σοβαρές ασθένειες σε νοσοκομεία. Όσο περισσότερα φάρμακα λαμβάνει ένας ασθενής, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα εμφάνισης μιας ανεπιθύμητης αντίδρασης. Υπολογίζεται ότι το 5-10% των ασθενών που εισάγονται ή νοσηλεύονται στα νοσοκομεία σχετίζεται με κάποια ADR, ενώ σύμφωνα με τις δημοσιευμένες βιβλιογραφικές αναφορές οι ADRs στην πλειοψηφία τους (~70%) θα μπορούσαν να αποφευχθούν (Miguel et al, 2012; Angamo et al, 2016).

Οι DDIs μπορεί να οδηγήσουν σε διακυμάνσεις στη φαρμακολογική απόκριση και το κλινικό αποτέλεσμα. Εκτός από τη συγχορήγηση των φαρμάκων, η ταυτόχρονη χρήση διατροφικών συμπληρωμάτων και σκευασμάτων εναλλακτικών θεραπειών με φάρμακα, δύναται να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, που μπορεί να προκαλέσουν ADRs ή απώλεια της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό η καταγραφή, η ανάλυση και η αξιολόγηση των κλινικά σημαντικών DDIs για τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της παρεχόμενης θεραπείας (Preston, 2016).

Η διεθνής βιβλιογραφία παρέχει μέχρι σήμερα μεγάλο αριθμό μελετών σχετικά με την ανάλυση και την αξιολόγηση των ADRs και DDIs στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Επίσης, υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την κατάρτιση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού στην αναγνώριση και αξιολόγηση τους. Επιπλέον, στα πλαίσια της σύγχρονης ιατρικής πολλά εργαλεία αναπτύσσονται και αξιοποιούνται για τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Μελέτη που διεξήχθη το 2013 σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην Αντίς Αμπέμπα (Αιθιοπία) έδειξε ότι νοσηλευόμενοι ασθενείς που έλαβαν παράλληλα μεγάλο αριθμό φαρμάκων (πέντε ή περισσότερα) βρέθηκε να έχουν υψηλότερο ποσοστό έκθεσης σε δυνητικές DDIs, που μπορούν να οδηγήσουν σε ADRs και στην αλλαγή του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η μελέτη παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον επιπολασμό, τον τύπο και το βαθμό σοβαρότητας των δυνητικών DDIs στην κλινική πράξη βάσει του μηχανισμού της αλληλεπίδρασης. Από τις DDIs που εντοπίστηκαν στη μελέτη, το 49,8% ήταν PK, το 44,6%

ήταν PD και το 5,6% αγνώστου αιτιολογίας. Το 20,6% των ασθενών έλαβε τουλάχιστον τέσσερα συγχορηγούμενα φάρμακα. Τα φάρμακα που εμπλέκονταν συχνότερα σε κλινικά σημαντικές DDIs ήταν η κεφτριαξόνη, η ηπαρίνη, η βαρφαρίνη και η σιμετιδίνη, ενώ στα πιο συχνά χορηγούμενα φάρμακα ήταν και η φουροσεμίδη. Στα ευρήματα της μελέτης αναφέρεται ότι βρέθηκε τουλάχιστον ένα δυνητικό DDI στο 78,2% των ασθενών και ο επιπολασμός των δυνητικών DDIs ήταν υψηλός στους νοσηλευόμενους ασθενείς, μικρής (33,4%) έως μέτριας σοβαρότητας (53,5%), ενώ ο επιπολασμός των σοβαρών DDIs ήταν 13,1%. (Tesfaye & Nedi, 2017).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο της Κλουζ Ναπόκα (Ρουμανία) έδειξε ότι το 78% των ασθενών εμφάνισαν τουλάχιστον ένα δυνητικό DDI. Ο επιπολασμός των DDIs ήταν υψηλός στη μελέτη τόσο για τη περίοδο νοσηλείας (71%) όσο και κατά την εισαγωγή (53%). Τα καρδιαγγειακά φάρμακα βρέθηκε ότι σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο ADRs λόγω της ιδιαιτερότητας και της συγχορήγησης τους για τη θεραπεία των χρόνιων καρδιαγγειακών νοσημάτων, που αφορούσαν και το 31% του συνολικού αριθμού των διαγνώσεων (Bucsa et al, 2013).

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε Τμήμα Καρδιολογίας στο νοσοκομείο του Αμποταμπάντ (Πακιστάν) το 2013 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνολική επίπτωση των DDIs ήταν πολύ υψηλή (91,6% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον μια DDI), από τις οποίες οι περισσότερες ήταν μέτριας κλινικής σημασίας και η συχνότητα εμφάνισης τους σχετίστηκε με την ηλικία (60 έτη), την πολυφαρμακία (7 ή περισσότερα φάρμακα) και την αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (7 ή περισσότερες ημέρες) (Murtaza et al, 2016). Παρόμοια δεδομένα έδειξε και η μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου στο Βελιγράδι της Σερβίας, αφού αναγνωρίστηκε στο 83,9% των ασθενών τουλάχιστον μία DDI. Η συχνότητα εμφάνισης DDIs ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, με αυξημένο αριθμό φαρμάκων, με μεγάλη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, αρρυθμία, καρδιακή ανεπάρκεια και νοσήματα του αναπνευστικού. Επίσης στο 13% των περιπτώσεων των ασθενών που εμφάνισαν DDI συνυπήρχε νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (Kovacevic et al, 2017).

Οι ασθενείς στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου όσον αφορά την εμφάνιση DDIs. Μελέτη διεξήχθη σε καρδιοθωρακική ΜΕΘ πανεπιστημιακού νοσοκομείου με στόχο την επισήμανση των κυριότερων κατηγοριών φαρμάκων που σχετίζονται με κλινικά σημαντικές DDIs. Στη μελέτη αναγνωρίστηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης DDIs σε σχέση με τη σοβαρότητα της νόσου, την ανεπάρκεια οργάνων, την πολυπλοκότητα των θεραπευτικών σχημάτων και τον μεγάλο αριθμό των χορηγούμενων φαρμάκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κλινικά σημαντικές DDIs εμφανίζονται σε ασθενείς με σοβαρές νόσους που μπορεί να επιδεινώνουν την κλινική εικόνα ενώ οι κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων που εμπλέκονταν σε DDIs ήταν τα αντιβιοτικά, τα φάρμακα του καρδιαγγειακού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Baniasadi et al, 2015). Σε παρόμοια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ δημόσιου τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Σερβίας, αναφέρεται ότι ο αριθμός των DDIs ήταν υψηλός και σχετίστηκε με τον αριθμό ή την κατηγορία των φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν ανά ασθενή, τις συννοσηρότητες, τη διάρκεια νοσηλείας, τη χειρουργική επέμβαση, και τη συνταγογράφηση αντιαρρυθμικών ή αντισπασμωδικών φαρμάκων. Οι ασθενείς της ΜΕΘ λόγω απειλητικών και σοβαρών για τη ζωή ασθενειών, λαμβάνουν μεγάλο αριθμό φαρμάκων, που κυμαίνεται κατά μέσο όρο στα 15 διαφορετικά φάρμακα, γεγονός που τους θέτει σε υψηλό κίνδυνο για DDIs (Janovic et al, 2018).

Συνοπτικά, οι μελέτες για τις ΜΕΘ υποδεικνύουν ότι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να επαγρυπνεί στην πιθανότητα εμφάνισης κλινικά σημαντικών DDIs προκειμένου η έγκυρη αναγνώριση και η πρόληψη τους να στοχεύει στη βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών και στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών ADRs.

Η γήρανση είναι κύριος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη χρόνιων ασθενειών οι οποίες οδηγούν στην αυξημένη χρήση φαρμάκων. Οι ηλικιωμένοι λόγω της μειωμένης λειτουργικής ικανότητας των περισσότερων οργάνων, της συννοσηρότητας και της πολυφαρμακίας αποτελούν ένα πληθυσμό ευαίσθητο στην εμφάνιση DDIs, που οδηγούν σε ADRs ή αύξηση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο. Σε μελέτη που διεξήχθη σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο στο Πουντουτσέρι (Ινδία) το 2013, σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65ετών, παρατηρήθηκε κατά την εισαγωγή των ηλικιωμένων ασθενών, να χορηγείται αυξημένος αριθμός φαρμάκων, ενώ τα ποσοστά των DDIs παρέμειναν υψηλά τόσο στην εισαγωγή όσο και στο εξιτήριο (~53%). Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς έλαβαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους 5 έως 9 φάρμακα. Επίσης στα ευρήματα της μελέτης διαπιστώθηκε αναλογική σχέση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και του αριθμού των φαρμάκων που χορηγήθηκαν. Η μελέτη κατέληξε ότι η πιθανότητα ακούσιων ADRs που οφείλονται σε DDIs είναι μεγαλύτερη σε γηριατρικούς ασθενείς και η σοβαρότητα αυτών σε αρκετές περιπτώσεις είναι απρόβλεπτη (Salwe et al, 2016).

Επίσης, σε μελέτη που έγινε σε πληθυσμό ηλικιωμένων (>60 ετών) στο Πόρτο Αλέγκρε (Βραζιλία) καταδεικνύει ότι οι DDIs συσχετίζονται με την ταυτόχρονη λήψη πολλών φαρμάκων (>3), και ότι ο αριθμός των DDIs αυξάνει αναλογικά με τον αριθμό των φαρμάκων. Στα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι η πλειοψηφία των ηλικιωμένων ασθενών λάμβαναν φάρμακα για το καρδιαγγειακό, το κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και αντιφλεγμονώδη. Εκτός από τα φάρμακα, άλλοι παράγοντες που είχαν καθοριστικό ρόλο στην κλινική σημασία των DDIs ήταν το φύλο, η ηλικιακή ομάδα, οι διατροφικές συνήθειες και οι φυσιολογικές μεταβολές στο σώμα. Η μελέτη τόνισε ότι απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν οι ηλικιωμένοι ασθενείς λαμβάνουν φάρμακα για καρδιαγγειακά νοσήματα, τα οποία λόγω της συχνής συνταγογράφησης τους μπορούν να εμφανίσουν δυνητικά κλινικά σημαντικές DDIs. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες της μελέτης το 32,6% των ανδρών και 49,2% των γυναικών εμφάνισαν τουλάχιστον μια DDI. Επιπλέον, στη μελέτη αναφέρθηκε ότι προκειμένου να αποφευχθούν ή να μειωθούν οι συνέπειες από τις DDIs πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν διάφορα μέτρα για τους ηλικιωμένους ασθενείς και να αξιολογείται η τεκμηρίωση των συνταγών (Venturini et al, 2011).

Οι PK-DDIs στους ηλικιωμένους σχετίζονται συχνά με τον ηπατικό μεταβολισμό καθώς είναι μειωμένος σε σχέση με τους ενήλικες, ενώ οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης σχετίζονται κυρίως με την αναστολή ή την επαγωγή των μεταβολικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Αυτή η παρατήρηση είναι σημαντική κυρίως για φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιπηκτικά, β-αναστολείς κ.α. Επίσης, η μειωμένη νεφρική λειτουργία λόγω νεφρικής βλάβης ή μειωμένης σπειραματικής διήθησης, επηρεάζει την απέκκριση των φαρμάκων στους ηλικιωμένους ασθενείς και συσχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης DDIs. Στόχος μιας μελέτης που έγινε στο Μεξικό, σε νοσηλεύομενους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 70 ετών και άνω), με νοσηλεία >24ωρών και στους οποίους χορηγήθηκαν περισσότερα από 5 φάρμακα, ήταν να ανιχνευθούν οι κλινικά σημαντικές DDIs, που σχετίζονται με τον ηπατικό μεταβολισμό και την νεφρική λειτουργία, και να σταθμιστεί ο κλινικός κίνδυνος, αξιολογώντας τη συνάφεια και την κλινική επίδραση. Οι κλινικά σημαντικές DDIs που

καταγράφηκαν στο νοσοκομείο σύμφωνα με τον υπολογισμό του κινδύνου ήταν κυρίως PD. Οι DDIs με τις περισσότερες ADRs, για τις οποίες υπολογίστηκε ο δείκτης κινδύνου, συσχετίστηκαν με την αναστολή των μεταβολικών ενζύμων CYP3A4 και CYP2C19. Επίσης ο δείκτης κινδύνου συσχετίστηκε με ασθενείς που είχαν μειωμένη νεφρική λειτουργία και με τα φάρμακα εκείνα που χρειάζονταν προσαρμογή της δόσης. Στα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρεται ότι η κατάσταση των ηλικιωμένων, η πολυφαρμακία και οι νεφρικές διαταραχές προκαλούν μεταβολές στη φαρμακολογική απόκριση και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης DDIs. Επίσης, επισημαίνεται η χρησιμότητα υπολογισμού δεικτών κινδύνου για τις DDIs, η ανάγκη για χρήση εργαλείων και εφαρμογών για την πρόληψη του κινδύνου και τονίζεται η σημασία επαγρύπνησης μέσω του Εθνικού Συστήματος Φαρμακοεπαγρύπνησης για τον έλεγχο των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μέσω προειδοποιήσεων, στη προσπάθεια βελτίωσης της κλινικής πρακτικής (Juarez-Cedillo et al, 2016).

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης κλινικά σημαντικών DDIs είναι η χρήση φαρμάκων με συμπληρώματα διατροφής, σκευάσματα εναλλακτικών θεραπειών (φυτοθεραπευτικά) και τις διατροφικές συνήθειες. Η παράλληλη κατανάλωση DS και HP με συμβατικά φάρμακα είναι αρκετά συχνή πρακτική από ασθενείς, ακολουθώντας την τάση της αυξημένης χρήσης τους, που παρατηρείται και στο γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ περίπου 70% του πληθυσμού παγκοσμίως χρησιμοποιεί φυτοθεραπευτικά ως συμπληρωματική ή εναλλακτική θεραπεία ενώ έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της σκόπιμης άρνησης των ασθενών να αποκαλύψουν την κατανάλωση των DS και HP στους κλινικούς ιατρούς. Οι λόγοι οφείλονται είτε στη λαθεμένη αντίληψη της ασφαλούς «φυσικής» τους προέλευσης είτε στο ότι τα σκευάσματα αυτά αποτελούν κομμάτι της «λαϊκής» θεραπευτικής παράδοσης. Παρόλα αυτά, η χρήση τέτοιων σκευασμάτων αποτελεί πρόβλημα ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται με φάρμακα με μικρό θεραπευτικό δείκτη ή στενό θεραπευτικό εύρος. Τα διαθέσιμα στοιχεία της βιβλιογραφία αναφέρουν διάφορους μηχανισμούς μέσω των οποίων μπορεί να συμβεί είτε κάποια DHI είτε κάποια ADR. Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί DHIs μπορεί να σχετίζονται με PK ή PD διαδικασίες. Οι συνηθέστερες PK –DHIs προκύπτουν από την αναστολή ή την επαγωγή του μεταβολισμού των φαρμάκων με τη μεσολάβηση των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP). Τα HP μπορεί να επηρεάσουν την ενζυμική δραστηριότητα του CYP και οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις που προκύπτουν εμφανίζονται σε επίπεδο μεταβολισμού, και κάποιες από αυτές μπορεί να έχουν κρίσιμες κλινικές συνέπειες, όπως το βαλσαμόχορτο (*St. John's wort*). Από τις καλύτερα μελετημένες DHIs είναι οι αλληλεπιδράσεις με *St. John's wort*, που επάγει το CYP3A4 προκαλώντας τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας, καθιστώντας πολλά από τα φάρμακα λιγότερο αποτελεσματικά. Οι DHIs δύναται να προκαλούν εκδηλώσεις τοξικότητας ή οδηγήσουν σε θεραπευτική αποτυχία και συχνά διαφεύγουν της προσοχής των ιατρών, οι οποίοι δεν έχουν αρκετές γνώσεις σχετικά με τα HP και των δυνατοτήτων τους να αλληλοεπιδρούν με φάρμακα. Επίσης, οι περισσότεροι ασθενείς δεν θεωρούν σημαντικό να αποκαλύψουν στον θεράπων ιατρό τους την κατανάλωση αυτών των προϊόντων, ενώ οι ιατροί συχνά δεν το ρωτούν. (Vizirianakis et al, 2010; Fasinu et al, 2012).

Επίσης, τα συμπεράσματα μιας πρόσφατης μελέτης ανασκόπησης καταδεικνύουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων ADRs από συμβατικά φάρμακα και την παράλληλη χρήση φυτοθεραπευτικών ή σκευασμάτων εναλλακτικής θεραπείας. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων που καταγράφηκαν στη μελέτη, έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν βαρφαρίνη ή/και στατίνες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε συνδυασμό με

φυτικά προϊόντα εμφάνισαν κλινικά σημαντικές DDIs, λόγω των μεταβολών που προκλήθηκαν στη δραστηριότητα των μεταβολικών ενζύμων CYP450. Επομένως, η παρακολούθηση και η αξιολόγηση της σοβαρότητας των πιθανών ADRs που σχετίζονται με την ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων και HP συμβάλει στην αποτροπή δυσάρεστων και ανεπιθύμητων συμβάντων (Awortwe et al, 2018).

Όμως, οι αλληλεπιδράσεις δεν συμβαίνουν μόνο την από την παράλληλη χορήγηση φαρμάκων, DS και HP, αλλά μπορεί να προκληθούν και από τα τρόφιμα και γενικά τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών, όπως συμβαίνει με τον GFJ. Τα συστατικά του GF μπορούν να αναστείλουν σε μεγάλο βαθμό τον ηπατικό μεταβολισμό των φαρμάκων, κυρίως μέσω της αναστολής του μεταβολικού ενζύμου του P450 (CYP3A4), που μεταβολίζει περισσότερο από το 60% των φαρμάκων. Η αναστολή της μεταβολικής δραστηριότητας του CYP3A4 οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικών συγκεντρώσεων. Όσο λοιπόν αφορά τη διατροφή, η καλή γνώση και η κατανόηση των δυνητικών μηχανισμών αλληλεπίδρασης με φάρμακα είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση και την ελαχιστοποίηση των ADRs. Συνεπώς, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να παραμένουν σε επαγρύπνηση για πιθανές ADRs και DDIs και να γνωρίζουν εάν οι ασθενείς χρησιμοποιούν συμπληρώματα διατροφής ή τις διατροφικές συνήθειες που ακολουθούν προκειμένου να ενισχυθεί η ασφάλεια της χορηγούμενη φαρμακευτικής αγωγής (Wanwimolruk & Prachayasittikul, 2014).

Στην Ελλάδα τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά την καταγραφή, ανάλυση και αξιολόγηση της συχνότητας και της κλινικής σημασίας της εμφάνισης DDIs και ADRs. Στην προοπτική μελέτη των 6 μηνών που πραγματοποιήθηκε στο Ιπποκράτειο νοσοκομείο της Αθήνα, έδειξε ότι οι 70 από τις 548 περιπτώσεις εισαγωγής στο νοσοκομείο (12,8%) σχετίζονται με ADR με κυρίαρχες περιπτώσεις αιμορραγικά επεισόδια (37,3%), ακολουθούμενα από μεταβολικά (10,8%) και νεφρολογικά ανεπιθύμητα συμβάντα (10,8%). Τα φάρμακα που αναγνωρίστηκε στη μελέτη να προκαλούν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ADRs ήταν τα ΜΣΑΦ⁴, τα διουρητικά, η ασπιρίνη, τα αντιπηκτικά και τα αντιδιαβητικά φάρμακα, ενώ η ηλικία και ο μέσος όρος αριθμού φαρμάκων που χορηγήθηκαν ανά ασθενή ήταν οι κύριοι παράγοντες συσχέτισης με τη συχνότητα εμφάνισης ADRs. Ο αριθμός των φαρμάκων αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα για την εισαγωγή στο νοσοκομείο που σχετίζεται με ADRs (Alexoroulou et al, 2008). Στα αποτελέσματα της μελέτης που διεξήχθη σε κοινοτικά φαρμακεία στην περιοχή της Θεσσαλονίκης, σε χρονικό διάστημα 3 μηνών, το 2007-2008, αξιολογήθηκε ο τύπος, η φύση και η επικράτηση των DDIs στις συνταγές. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς κινδυνεύουν από τις ADRs των DDIs και η συχνότητα αυξάνει αναλογικά με τον αριθμό φαρμάκων ανά συνταγή. DDIs εντοπίστηκαν στο 18,5% του συνόλου των συνταγών, από αυτές οι 10,5% ήταν σοβαρές και οι 89,5% ήταν μέτριας κλινικής σημασίας. Επίσης, στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε, ότι οι ασθενείς με πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή για καρδιαγγειακά νοσήματα και ασθενείς με αντικαταθλιπτική αγωγή πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ADRs από DDIs. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι το πιο συνηθισμένο φάρμακο που εμπλέκεται σε σοβαρές DDIs ήταν η αμιωδαρόνη. Συμπερασματικά αναφέρεται ότι όλοι οι ιατροί πρέπει να επαγρυπνούν και να παρακολουθούν τους ασθενείς για DDIs και να προβαίνουν στην κατάλληλη προσαρμογή της δοσολογίας ή της θεραπείας. Επίσης, προτείνεται η εφαρμογή ενός συστήματος επιτήρησης για την παρακολούθηση των αλληλεπιδράσεων που θα βοηθούσε τους

⁴ ΜΣΑΦ: Μη-Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

ιατρούς να αποκτήσουν μεγαλύτερη επίγνωση των δυνητικά κλινικά σημαντικών DDIs (Chatsisvili et al, 2010).

Οι κλινικές συστάσεις των DDIs είναι απαραίτητες προκειμένου να βοηθήσουν τους ιατρούς στη λήψη και υποστήριξη των κλινικών αποφάσεων (CDS). Οι DDIs μπορεί να είναι επιβλαβείς για τους ασθενείς και απαιτούν σωστή διαχείριση. Πολλά ηλεκτρονικά συστήματα περιλαμβάνουν ειδοποιήσεις υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων, για να προειδοποιήσουν τους κλινικούς ιατρούς για δυνητικές DDIs από το ιστορικό της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Επίσης, τα τελευταία χρόνια γίνονται εκτεταμένες προσπάθειες προκειμένου αυτές οι πληροφορίες να παρουσιάζονται με τρόπο κατανοητό για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό αλλά και με απλό τρόπο ως προς τον ασθενή. Επίσης, μέσω των συστημάτων πληροφόρησης θα πρέπει να δίνεται η δυνατότητα ανάλυσης των περιπτώσεων DDIs με συμπληρώματα διατροφής ή φυτοθεραπευτικά προϊόντα (Spanakis et al, 2016; Spanakis et al, 2018).

Οι κλινικές γνώσεις αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου και νέα φάρμακα κυκλοφορούν διαρκώς. Χρειάζεται λοιπόν να εξασφαλιστεί μια διαδικτυακή τυποποιημένη βάση για DDIs που θα ταξινομούνται ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη συχνότητα εμφάνισης τους, χρήσιμη στη λήψη κλινικών αποφάσεων και με τακτική ενημέρωση/αναθεώρηση με νέες DDIs που ανακαλύφθηκαν πρόσφατα. Η βάση θα πρέπει να αντικατοπτρίζει τα τρέχοντα στοιχεία και να περιλαμβάνει προειδοποιητικές ειδοποιήσεις για DDIs που απαιτούν τη δράση του κλινικού ιατρού, υπό την επίβλεψη ενός εθνικού οργανισμού, ώστε να είναι διαφανής, συστηματική και με διαρκή ανατροφοδότηση για τη συνεχή βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών. Η εφαρμογή ενός συστήματος συστάσεων και η διατήρηση μιας λίστας DDIs συμβάλλει στη μείωση κινδύνου, προσφέρει ουσιαστική βελτίωση στη λήψη της κλινικής απόφασης και δημιουργεί εμπιστοσύνη στους ιατρούς, ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια των ασθενών (Tilson et al, 2016).

Καθώς οι DDIs μπορεί να προκαλέσουν αποτυχία στη θεραπεία ή/και ADRs, το ηλεκτρονικό πρόγραμμα προβολής είναι σημαντικό εργαλείο που βοηθά τους κλινικούς ιατρούς στην ανίχνευση και διαχείριση των DDIs. Πιθανά κάθε ιατρός δε μπορεί να θυμηθεί όλες τις DDIs ή μπορεί να είναι πιο εξοικειωμένος με φάρμακα που χρησιμοποιεί στην ειδικότητά του. Για αυτό το λόγο η ταξινόμηση, η διαχείριση και η διαφοροποίηση των DDIs από ασήμαντες αλληλεπιδράσεις πρέπει να γίνεται μέσω προγραμμάτων διαλογής που θα χρησιμοποιούνται ευρέως στο νοσοκομειακό περιβάλλον για τον εντοπισμό των δυνητικά επιβλαβών DDIs. Ένα πρόγραμμα διαλογής DDIs πρέπει να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, διαφορετικά θα προκληθεί σύγχυση στον κλινικό ιατρό, από ασήμαντες προειδοποιήσεις, ο οποίος μπορεί να χάσει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Η χρήση προγραμμάτων διαλογής από τους ιατρούς θα μπορούσε να μειώσει τις σοβαρές DDIs στο 67,5%. Επίσης, κατά τον έλεγχο για την ανίχνευση πιθανών DDIs με τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, κρίνεται απαραίτητο να συγκριθούν τα αποτελέσματα με περισσότερα από ένα πρόγραμμα για να επιτευχθεί μεγαλύτερη ευαισθησία, καθώς όλα τα προγράμματα παρουσιάζουν ελλείψεις. Σε κάθε περίπτωση η κρίση του ιατρού εξακολουθεί να είναι σημαντική στο να διακρίνει τις κλινικά σημαντικές DDIs. Η βελτίωση όμως της ικανότητας των κλινικών για τον εντοπισμό των DDIs μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ADRs και να συμβάλει στη διατήρηση της ασφάλειας των ασθενών (Kheshti et al, 2016).

Από την διαθέσιμη βιβλιογραφία φαίνεται ότι το νοσηλευτικό προσωπικό δεν έχει επαρκείς γνώσεις φαρμακολογίας όσον αφορά τις DDIs και τις ADRs. Σε μελέτη που έγινε

για να προσδιοριστούν οι γνώσεις των νοσηλευτών των χειρουργικών κλινικών στη Βόρεια Αγγλία, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πλειοψηφία αυτών είχε ανεπαρκείς γνώσεις, όσον αφορά τους μηχανισμούς των DDIs. Αυτή η μελέτη υποστηρίζει την ανάγκη συμπληρωματικής εκπαίδευσης των κλινικών νοσηλευτών στη φαρμακολογία για να αποκτήσουν τις απαραίτητες γνώσεις και εμπιστοσύνη στην ασφαλέστερη διαχείριση των φαρμάκων, με επίκεντρο τα φάρμακα που χορηγούν συχνά (Ndosi and Newell, 2009).

Οι νοσηλευτές έχουν λειτουργικό ρόλο στην πρόληψη συμβάντων που σχετίζονται με τα φάρμακα, για αυτό πρέπει να είναι καταρτισμένοι, όσον αφορά την αναγνώριση ADRs, και ιδιαίτερα όταν αυτές συσχετίζονται με DDIs. Σε μελέτη που επικεντρώθηκε στις απόψεις των νοσηλευτών σχετικά με την επίδραση της πολυφαρμακίας σε νοσοκομειακό τριτοβάθμιας περίθαλψης, οι νοσηλευτές επισήμαναν και τις θετικές και τις αρνητικές επιπτώσεις της πολυφαρμακίας. Μεταξύ των αρνητικών επιπτώσεων της πολυφαρμακίας ήταν ο αυξημένος αριθμός DDIs (98,1%), ο αυξημένος αριθμός των ADRs (81,9%), και η αύξηση του οικονομικού κόστους (69,5%). Ενώ το 61% των ερωτηθέντων νοσηλευτών θεωρεί ότι η πολυφαρμακία αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα στη συννοσηρότητα. Επίσης, αναφέρουν ότι η μη συμμόρφωση των ασθενών στα συνταγογραφούμενα φάρμακα έχει αρνητική επίπτωση στην ασφάλεια του ασθενούς. Μέσα από αυτή τη μελέτη προκύπτει επιτακτική η ανάγκη σχεδιασμού προγραμμάτων συνεχιζόμενης νοσηλευτικής εκπαίδευσης, ώστε οι νοσηλευτές να αποκτήσουν περισσότερες γνώσεις που θα χρησιμοποιήσουν στην καθημερινή κλινική πρακτική (Jenny et al, 2012).

Αρκετές λοιπόν από τις βιβλιογραφικές αναφορές έχουν αξιολογήσει την συχνότητα, την κλινική σημασία και την αντιμετώπιση των DDIs από το ιατρικό προσωπικό ενώ τα δεδομένα για τις γνώσεις του νοσηλευτικού προσωπικού σε σχέση με τις DDIs εξακολουθούν να παραμένουν ελάχιστα, παρά το σημαντικό ρόλο που κατέχουν στη σύγχρονη θεραπευτική. Στόχος μιας άλλης μελέτης που έγινε στην Τουρκία, ήταν να προσδιορίσει το πόσο ευαισθητοποιημένοι ήταν οι νοσηλευτές που εργάζονται σε ογκολογικές κλινικές σχετικά με τις DDIs, καθώς η σημασία και η σοβαρότητα τους είναι ιδιαίτερης σημασίας, εξαιτίας του μικρού θεραπευτικού δείκτη και της τοξικότητας των αντικαρκινικών φαρμάκων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι γνώσεις των νοσηλευτών δεν ήταν στο επιθυμητό επίπεδο και ότι χρειάζονταν περισσότερη εκπαίδευση και κατάρτιση παρόλο που το 84,3% εξ αυτών έλαβε υπόψιν τις αλληλεπιδράσεις κατά τη διάρκεια χορήγηση των φαρμάκων. Οι μισοί από αυτούς ανέφεραν ότι είχαν εκπαιδευτεί και σχεδόν όλοι ανέφεραν ότι χρειάζονται περισσότερες γνώσεις σχετικά με τις DDIs. Επίσης η πλειοψηφία ανέφερε ότι διαβάζει τα ενημερωτικά φυλλάδια των φαρμάκων ή ότι χρησιμοποιεί εναλλακτικές πηγές, όπως εγχειρίδια φαρμάκων ή ακόμα και τους συναδέλφους. Συμφωνά λοιπόν με την προαναφερθείσα μελέτη περίπου οι μισοί από τους νοσηλευτές αντιμετώπισαν DDIs στις ογκολογικές κλινικές, οι οποίοι παρόλο ότι έλαβαν υπόψιν τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των χημικοθεραπευτικών με άλλα φάρμακα ή τρόφιμα, παρουσίασαν μικρή επίγνωση και μεγάλη ανάγκη εκπαίδευσης σε σχέση με τις DDIs και μόνο οι μισοί από αυτούς παρείχαν εκπαίδευση στους ασθενείς. Επομένως, τα προβλήματα που σχετίζονται με τις DDIs μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα περίθαλψης. Οι νοσηλευτές είναι απαραίτητο να έχουν επαρκείς γνώσεις σχετικά με τη χορήγηση των φαρμάκων και να λαμβάνουν υπόψιν τους τις DDIs κατά τη διάρκεια χορήγησης (Karahana et al, 2015).

Συνοπτικά, όπως αναφέρεται και σε άλλη μια μελέτη ανασκόπησης, το νοσηλευτικό προσωπικό κατέχει κύριο ρόλο στις διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης που πρέπει να εφαρμόζονται στους νοσηλευόμενους ασθενείς, ιδίως όσον αφορά τον

εντοπισμό των ADRs που μπορεί να προκύψουν από τη θεραπευτική αγωγή (Bigi and Bocci, 2017). Στα πλαίσια αυτά, κρίνεται απαραίτητη η εξοικείωση των νοσηλευτών με προσεγγίσεις φαρμακοεπαγρύπνησης για την καταγραφή και ανάλυση των DDIs και την αναγνώριση ADRs. Με αυτόν τον τρόπο συμβάλλουν ενεργά στη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της παρεχόμενης θεραπείας, ιδιαίτερα για ασθενείς υψηλού κινδύνου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, όπως είναι οι καρδιολογικοί ασθενείς, οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας και καρδιοχειρουργικές κλινικές.

II. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αναγνώριση, καταγραφή και ανάλυση του επιπολασμού και της κλινικής σημασίας πιθανών DDIs από τη θεραπευτική αγωγή, που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση ADRs σε νοσηλευόμενους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς καθώς και να σταθμίσει τον κλινικό κίνδυνο αξιολογώντας τη συνάφεια και την κλινική επίδραση. Ενώ, επιμέρους στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων, όσον αφορά παραμέτρους φαρμακοεπαγρύπνισης στην εφαρμογή μέτρων πρόληψης, αναγνώρισης και διαχείρισης δυνητικών DDIs και ADRs που μπορεί να υπόκεινται οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, για την περαιτέρω βελτίωση και διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης θεραπείας και τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των νοσηλευόμενων ασθενών σε καρδιοχειρουργικές κλινικές.

2. Ερευνητικά Ερωτήματα

- ✓ Διερεύνηση και αναγνώριση πιθανών DDIs μεταξύ των φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς.
- ✓ Μελέτη και ανάλυση των ADRs που προκύπτουν από τις δυνητικές DDIs της φαρμακευτικής αγωγής.
- ✓ Συσχέτιση δευτερογενών παραγόντων όπως η χρήση CAM, DS, HP και τρόπος κοινωνικής διαβίωσης (κάπνισμα, αλκοόλ, διατροφή) που μπορεί να οδηγήσουν σε αλληλεπιδράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.
- ✓ Παρακολούθηση και καταγραφή της κλινικής εικόνας των ασθενών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και συσχέτιση των μεταβολών με τις DDIs και ADRs.
- ✓ Προσπάθεια πρόβλεψης, πρόληψης και της αξιολόγησης κλινικής σημασίας των σημαντικότερων δυνητικών DDIs και αξιοποίηση των αποτελεσμάτων για τη βελτίωση της θεραπείας.

3. Μεθοδολογία σχεδιασμού και υλοποίησης της μελέτης

Πρόκειται για προοπτική περιγραφική κλινική μελέτη που επικεντρώθηκε στην καταγραφή της κλινικής εικόνας των ασθενών στο σύνολο της νοσηλείας τους και στην αξιολόγηση της κλινικής σημασίας των DDIs που ενδέχεται να οδηγήσουν σε ADRs. Η υλοποίηση της μελέτης διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (ΠαΓΝΗ), στην Καρδιοχειρουργική Κλινική (ΚΔΧ), από τον Αύγουστο του 2018 έως και τον Ιανουάριο του 2019 (6μήνες). Η μελέτη εστίασε κυρίως στη διερεύνηση και εκτίμηση των DDIs που εκδηλώνονται μέσω ADRs κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών στη ΚΔΧ του ΠαΓΝΗ.

Τον πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν οι ασθενείς που νοσηλευτήκαν στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του ΠαΓΝΗ στην προαναφερθείσα χρονική περίοδο και στους οποίους χορηγήθηκαν περισσότερα από ένα φάρμακο, με διάρκεια νοσηλείας 2 έως 18 ημέρες. Οι πληροφορίες και τα δεδομένα των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν στη

μελέτη συγκεντρώθηκαν από τα ιατρονοσηλευτικά αρχεία και από τη συνέντευξη των συμμετεχόντων. Η υλοποίηση της μελέτης δεν παρακώλυσε το έργο του υγειονομικού προσωπικού της κλινικής. Πριν την έναρξη της έρευνας είχε προηγηθεί ακριβής ενημέρωση του σκοπού και της μεθόδου σχεδιασμού, προκειμένου να συναινέσουν στην διεξαγωγή της.

3.1. Συλλογή δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν στην έρευνα έγινε με τη συμπλήρωση ειδικής κάρτας του κάθε συμμετέχοντα ως μέσο καταγραφής, ανάλυσης και αξιολόγησης των επιμέρους στοιχείων. Η ειδική κάρτα σχεδιάστηκε από την ερευνητική ομάδα με επίκεντρο τη φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στην ΚΔΧ του ΠαΓΝΗ, από το εισιτήριο έως και το εξιτήριο, κατά το χρονικό διάστημα από τον Αύγουστο του 2018 έως και τον Ιανουάριο του 2019. Η κάρτα καταγραφής επίσης περιλάμβανε στοιχεία όπως δημογραφικά χαρακτηριστικά, ατομικό ιστορικό, καθημερινές συνήθειες (κάπνισμα, αλκοόλ), διατροφικές συνήθειες (καφές, ρόφημα, χυμοί), χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (DS και HP), κλινικά δεδομένα και δείκτες ζωτικών λειτουργιών. Οι ασθενείς απάντησαν σε ένα ανώνυμο ερωτηματολόγιο. Η ανωνυμία διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και ο χρόνος συμπλήρωσης της κάρτας ήταν ανάλογος του χρονικού διαστήματος που οι ασθενείς παρέμειναν στην κλινική. Όλοι οι εγγεγραμμένοι ασθενείς έλαβαν πλήρης προφορική και γραπτή ενημέρωση και ακριβείς πληροφορίες επισημαίνοντας τα οφέλη της γνώση που θα αποκτηθούν με τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Προτού ξεκινήσει η συμπλήρωση της ειδικής κάρτας για τον κάθε συμμετέχοντα, οι ασθενείς υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης για την ένταξη τους στη μελέτη. Κατά τη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης τηρήθηκαν εμπιστευτικά τα δεδομένα των συμμετεχόντων και έγινε κωδικοποίηση για τη διασφαλιστεί η ανωνυμία και η προστασία της ιδιωτικής ζωής. Οι κάρτες ήταν ανώνυμες και κωδικοποιημένες, δεν περιείχαν στοιχεία ασθενών ή φυσικών προσώπων από τα οποία θα μπορούσε να αποκαλυφθεί η ταυτότητα των συμμετεχόντων ενώ όλοι οι συμμετέχοντες είχαν δικαίωμα απόσυρσης των δεδομένων, «δικαίωμα στη λήθη», σύμφωνα και με τις οδηγίες της ΕΕ και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (GDPR)⁵.

Το έντυπο ενημέρωσης και συγκατάθεσης για εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη και η ειδική κάρτα καταγραφής (ερωτηματολόγιο) για κάθε συμμετέχοντα βρίσκονται στο τέλος της εργασίας στο ειδικό παράρτημα.

3.2. Μέγεθος δείγματος -κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των συμμετεχόντων

Στη μελέτη ενταχθήκαν όλοι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του ΠαΓΝΗ και που ήταν πρόθυμοι να συμμετάσχουν, κατά την χρονική περίοδο από τον Αύγουστο του 2018 έως και τον Ιανουάριο του 2019. Η συμμετοχή των ασθενών στη μελέτη ήταν εθελοντική και αποτέλεσμα ελεύθερης βούλησης. Στην κλινική νοσηλεύτηκαν συνολικά 54 ασθενείς που έχρηζαν καρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης, οι 50 από αυτούς συμμετείχαν στη μελέτη. Οι

⁵<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/el/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>

ασθενείς βραχείας νοσηλείας ή με < από 2 φάρμακα, όσοι δεν κατανοήσαν τους όρους συμμετοχής και συναίνεσης και οι περιπτώσεις επανεισαγωγών με αιτιώδη συνάφεια με την προηγεθήσα καρδιοχειρουργική επέμβαση ήταν οι λόγοι που 4 ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

3.3. Διαχείριση δεδομένων & στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από την κάρτα του κάθε συμμετέχοντα καταχωρήθηκαν και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τα υπολογιστικά φύλλα του Microsoft Excel 2016. Δημιουργήθηκαν 5 βάσεις δεδομένων. Η πρώτη περιλάμβανε δημογραφικά στοιχεία, το ατομικό ιστορικό του ασθενούς και τις καθημερινές συνήθειες (κάπνισμα-αλκοόλ), η δεύτερη τη φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς από την εισαγωγή μέχρι και το εξιτήριο, η τρίτη τιμές μέτρησης από κλινικούς δείκτες και εργαστηριακά αποτελέσματα, η τέταρτη τις ADRs, όπως αναγνωρίστηκαν προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και η πέμπτη τη χρήση DS, HP, τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο κοινωνικής διαβίωσης.

Η αναγνώριση και η κλινική σημασία των DDIs έγινε με τη χρήση δύο ηλεκτρονικών βάσεων αναζήτησης και ελέγχου των αλληλεπιδράσεων (Drug Interaction Checkers) της Drugs.com⁶ και της Medscape⁷. Οι διαδικτυακές υπηρεσίες επικαιροποιημένων πληροφοριών παρέχουν οδηγίες για τη χρήση των φαρμάκων, τις ADRs, τη δυνατότητα και πιθανότητα DDIs, όπως επίσης ενσωματώνουν πληροφορίες για τη χρήση φυτοθεραπευτικών προϊόντων και συμπληρωμάτων διατροφής. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι βάσεις δεδομένων είχαν αποκλίσεις, κυρίως ως προς την ταξινόμηση των DDIs ανάλογα με τη σοβαρότητα τους, επομένως η χρήση περισσότερων από μια βάσης ήταν σκόπιμη για τον έλεγχο των DDIs στη μελέτη. Η περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας ως αναφορά το βιβλίο Stockley's Drug Interactions (9^η έκδοση). Στο βιβλίο αυτό παρέχονται πληροφορίες ως προς τον μηχανισμό, τη διαχείριση και την κλινική σημασία των αλληλεπιδράσεων, ενώ παράλληλα προσφέρονται τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη διαχείριση των ADRs και των DDIs. Οι DDIs που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη εμφανίζονται σε δύο τουλάχιστον από τις τρεις πηγές που χρησιμοποιήθηκαν και επιπλέον κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με τον μηχανισμό τους ως PK ή PD -DDIs.

Η αξιολόγηση της κλινικής σημασίας και η ταξινόμηση των PK/PD -DDIs που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη έγινε συνδυάζοντας πληροφορίες από τη διεθνή βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα αναζήτησης από τις διαφορετικές βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιούνται ευρέως ως εργαλεία υποστήριξης κλινικών αποφάσεων, καθώς παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα και επικαιροποιούνται μέσω συστηματικής ανασκόπησης φαρμακευτικών και ιατρικών περιοδικών, ανακοινώσεων και κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής και Αμερικάνικης Εταιρείας Τροφίμων και Φαρμάκων (EMA & FDA). Οι δυνητικές DDIs ταξινομήθηκαν στην παρούσα μελέτη ως «σοβαρές-αποφυγή», «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και ως «μέτριες-ήπιες» ανάλογα με τον μηχανισμό της αλληλεπίδρασης (PK/PD), την κλινική σημασία και τα διαθέσιμα δημοσιευμένα επιστημονικά δεδομένα.

⁶<https://www.drugs.com>

⁷<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Η ποιοτική και ποσοτική επεξεργασία και η συσχέτιση των μεταβλητών αποσκοπούσε στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων για την αποφυγή σφαλμάτων και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας των ασθενών.

3.4. Ζητήματα βιοηθικής και δεοντολογίας

Η έγκριση για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης λήφθηκε πριν την έναρξη της. Το ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτη κατατέθηκε και εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο και την επιτροπή δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) με αριθμό πρωτοκόλλου 9908/04-7-2018.

Η μελέτη διεξήχθη στα πλαίσια μιας ερευνητικής διαδικασίας όπου η καταγραφή των δεδομένων αφορούσε μόνο ερευνητικούς σκοπούς, χωρίς κίνητρα, δεν επηρεάστηκε από άλλους παράγοντες (οικονομικούς, κοινωνικούς, πολιτικούς) και διενεργήθηκε με απόλυτο σεβασμό στην βιοηθική, τη σωματική και πνευματική υπόσταση του κάθε συμμετέχοντα.

Κατά τη συλλογή των στοιχείων τηρήθηκαν όλες οι διαδικασίες εχεμύθειας προκειμένου να διασφαλιστεί το απόρρητο των συμμετεχόντων σύμφωνα με τις οδηγίες του της ΕΕ και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας δεδομένων (GDPR).

Δημιουργήθηκε ένα αρχείο για την εξέλιξη και τα αποτελέσματα της έρευνας, ώστε να είναι δυνατός ο έλεγχος με ταυτόχρονη διασφάλιση και προστασία των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων και τηρήθηκαν οι κανόνες δεοντολογίας. Η ανωνυμία των συμμετεχόντων και το προσωπικό απόρρητο τηρήθηκε στο ακέραιο καθ' όλη τη διάρκεια της συλλογής και επεξεργασίας των δεδομένων αλλά και μετά το πέρας αυτών.

III. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Στην έρευνα που σχεδιάστηκε και διεξήχθη στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του ΠαΓΝΗ, ως δείγμα μελέτης συμπεριλήφθηκαν όσοι ασθενείς νοσηλεύτηκαν από τον Αύγουστο του 2018 έως και τον Ιανουάριο του 2019. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Από το σύνολο των 50 εθελοντών που συμμετείχαν στην έρευνα, οι 30 ήταν άνδρες (60%) και οι 20 γυναίκες (40%), με μέσο όρο ηλικίας τα $66 \pm SD 10,2$ έτη, μέσο όρο ύψους $1,65 \pm SD 0.09\text{cm}$, μέσο όρο βάρους $81,100 \pm SD 15,26\text{kg}$, μέση τιμή BMI (δείκτης μάζας σώματος) $29,9 \pm SD 5.05$ και μέσο αριθμό συννοσηρότητων 5 (Πίνακας 2).

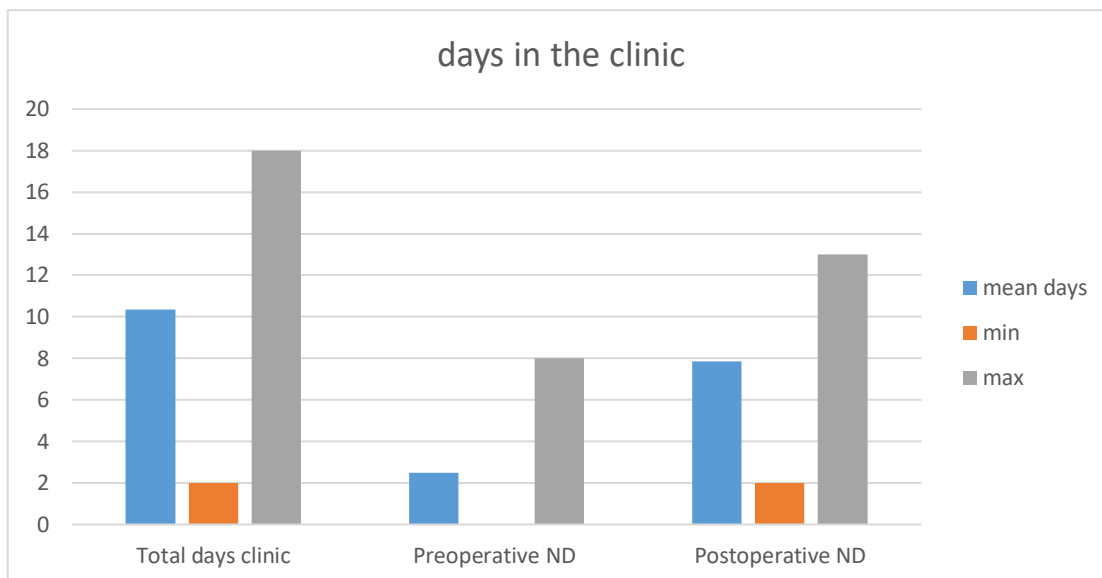
Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

| | Age | Height | Weight | BMI Import | Comorbidities |
|-------|-------|--------|--------|------------|---------------|
| mean | 66 | 1.65 | 81.1 | 29.9 | 5 |
| min | 37 | 1.35 | 52.6 | 17.1 | 1 |
| max | 85 | 1.84 | 122.7 | 45.4 | 10 |
| stdev | 10.20 | 0.09 | 15.26 | 5.05 | - |

Η μέση διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες από το εισιτήριο μέχρι και το εξιτήριο των ασθενών ήταν οι 10 ημέρες. Η ελάχιστη διάρκεια νοσηλείας ήταν οι 2 ημέρες για 1 καρδιοχειρουργικό ασθενή, που μεταφέρθηκε στην κλινική για συνέχιση της προηγούμενης νοσηλείας του, ενώ η μέγιστη διάρκεια νοσηλείας φτάνει μέχρι τις 18 ημέρες. (Πίνακας 3, Γράφημα 1)

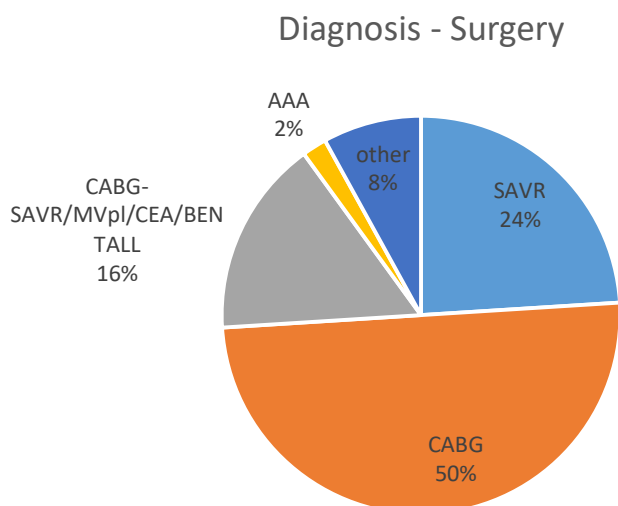
Πίνακας 3. Συνολικές ημέρες παραμονής των συμμετεχόντων στην κλινική

| Total days clinic | |
|-------------------|----|
| mean | 10 |
| min | 2 |
| max | 18 |



Γράφημα 1. Συνολικές μέρες νοσηλείας των ασθενών στην κλινική

Οι ασθενείς που αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης εισήχθησαν στην Καρδιοχειρουργική Κλινική, προγραμματισμένα ή εκτάκτως με τις εξής διαγνώσεις: Αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) 50% του συνόλου των ασθενών, αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας (SAVR) 24% του συνόλου των ασθενών, μεικτές χειρουργικές επεμβάσεις 16% του συνόλου των ασθενών, άλλα νοσήματα συντηρητικής ή καρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης 8% και για αντικατάσταση ανιούσης αορτής λόγω ανευρύσματος, 2% του συνόλου των ασθενών. (Γράφημα 2)



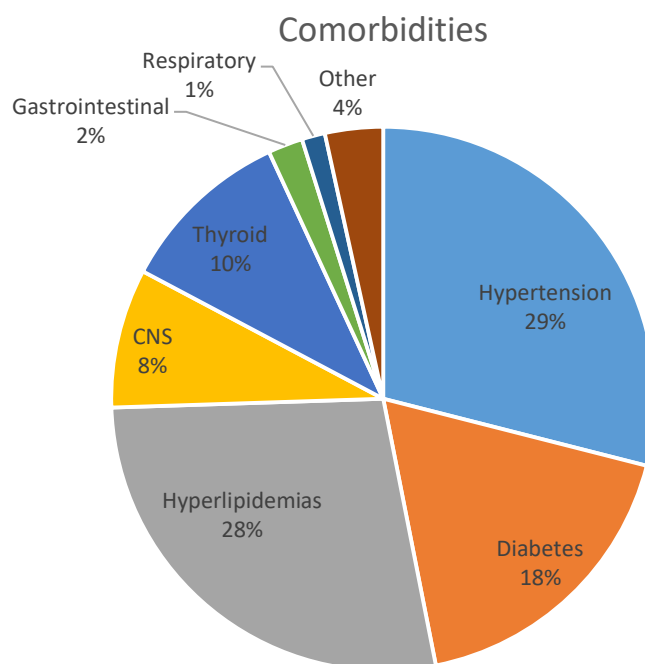
Γράφημα 2. Νόσημα εισαγωγής στη ΚΔΧ κλινική

(CABG: Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη, SAVR: Αντικατάσταση Αορτικής, βαλβίδας, AAA: Αντικατάσταση Ανιούσης Αορτής, MVRI: Βαλβιδοπλαστική Μιτροειδούς βαλβίδας, CEA: Καρωτιδική Νόσος / Ενδαρτηρεκτομή, Bentall: Αντικατάσταση Ανιούσης Αορτής, Other: Διαχωριστικό Ανεύρυσμα Αορτής τύπου Β / Καρδιακός τραυματισμός / Καρδιακός όγκος / Μετεγχειρητική Κήλη)

Πέραν όμως του κύριου νοσήματος εισαγωγής των ασθενών στην Καρδιοχειρουργική Κλινική, οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί και με μία σειρά άλλων συννοσηρότητων για τις οποίες λάμβαναν ήδη φαρμακευτική αγωγή. Κυρίαρχες συννοσηρότητες ήταν η αρτηριακή υπέρταση (42 ασθενείς), η υπερλιπιδαιμία (40 ασθενείς), ο σακχαρώδης διαβήτης (26 ασθενείς), η θυρεοειδοπάθεια (15 ασθενείς) και τα νοσήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (12 ασθενείς). (Πίνακας 4, Γράφημα 3)

Πίνακας 4. Συννοσηρότητες συμμετεχόντων

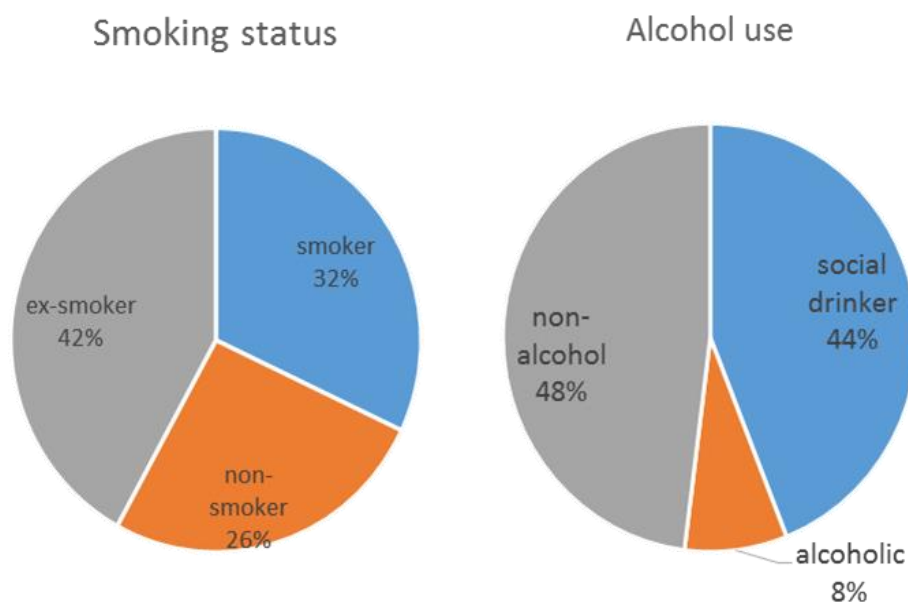
| Comorbidity -Number of cases | |
|------------------------------|----|
| Hypertension | 42 |
| Diabetes | 26 |
| Hyperlipidemias | 40 |
| Thyroid | 15 |
| CNS | 12 |
| Gastrointestinal | 3 |
| Respiratory | 2 |
| Other | 5 |



Γράφημα 3. Διάγραμμα συννοσηρότητων των ασθενών μελέτης

Τέλος όσον αφορά τον τρόπο ζωής των συμμετεχόντων, τα ποσοστά χρήσης αλκοόλ και καπνού φαίνονται στα γραφήματα που ακολουθούν. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ήταν πρώην χρήστες καπνού σε ποσοστό 42% ενώ οι ενεργοί καπνιστές εμφανίζονται σε εξίσου μεγάλο ποσοστό 32% του συνόλου των ασθενών. Στην ομάδα των ενεργών καπνιστών συμπεριλαμβάνονται και όσοι ασθενείς ανέφεραν την πρόσφατη διακοπή της χρήσης καπνού μέχρι και το χρονικό διάστημα του ενός μήνα, καθώς

διέκοψαν κατά την έκτακτη εισαγωγή τους στο νοσοκομείο και τη διάγνωση της νόσου. Επίσης, στους χρήστες καπνού συμπεριλαμβάνεται και ένας/μία ασθενής που ανέφερε τη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (κάνναβης). Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ από τον πληθυσμό της μελέτης, οι μη χρήστες παρουσιάζονται σε ποσοστό 48%, οι κοινωνικοί πότες στο 44%, ενώ το 8% του συνόλου των συμμετεχόντων ανέφερε κατάχρηση αλκοόλ. (Γράφημα 4)

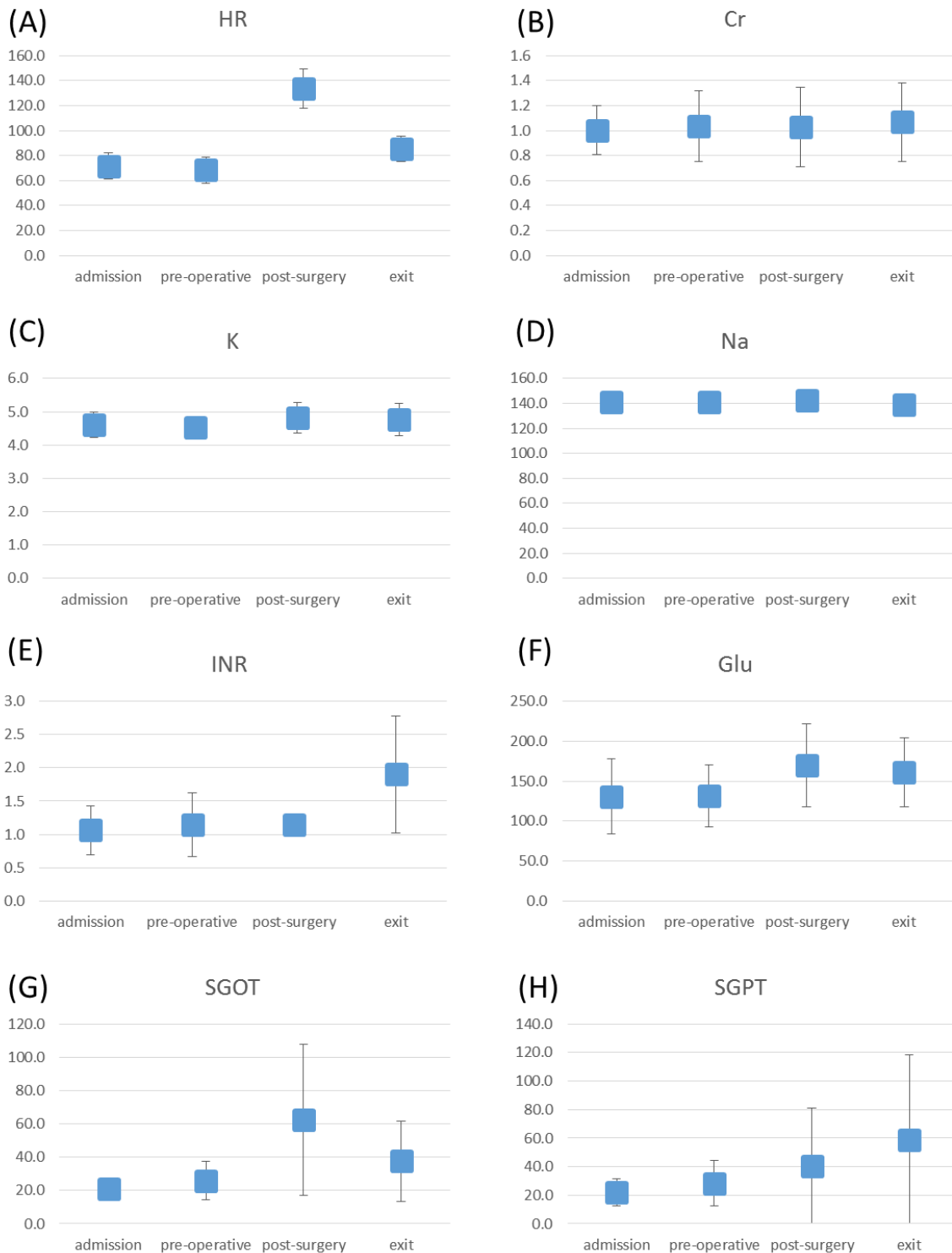


Γράφημα 4. Χρήση καπνού (Α) και αλκοόλ (Β) στους συμμετέχοντες της μελέτης

2. Κλινικοί δείκτες του πληθυσμού που καταγράφονται στη μελέτη

Η μελέτη κατέγραψε την κλινική εικόνα των ασθενών στο σύνολο της νοσηλείας τους. Στα πλαίσια αυτά, κατέγραψε μετρήσιμους κλινικούς δείκτες, ενδεικτικούς της κλινικής εικόνας των ασθενών και την απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας (Γράφημα 5). Οι κλινικοί δείκτες καταγράφηκαν σε τέσσερα διακριτά χρονικά σημεία της νοσηλείας α) εισαγωγή, β) προεγχειρητικά, γ) μετεγχειρητικά και δ) εξιτήριο. Όλοι οι ασθενείς φαίνεται να ακολουθούν την αναμενόμενη κλινική εικόνα του χειρουργείου. Όπως φαίνεται στο Γράφημα 5 οι μέσες τιμές (\pm stddev) ακολουθούν μια σταθερή πορεία με πολύ μικρές διακυμάνσεις από τις επιθυμητές ή τις τυπικές τιμές κατά τις εργαστηριακές εξετάσεις, λόγω της βαρύτητας και του είδους της επέμβασης που έχει υποβληθεί ο ασθενής αλλά και της τροποποίησης της φαρμακευτικής αγωγής. Στο Γράφημα 5 απεικονίζεται η κλινική εικόνα των ασθενών συνολικά καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας. Η προσθήκη νέων φαρμάκων προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά, η διακοπή ή η αλλαγή της συστηματικής φαρμακευτικής αγωγής που λάμβανε ο ασθενής προεγχειρητικά, η μη ικανοποιητική σίτιση μετεγχειρητικά, η σταδιακή προσαρμογή ή τροποποίηση της δόσης των φαρμάκων ανάλογα με την μετεγχειρητική πορεία και η αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών είναι οι λόγοι που καθιστούν τη συνεχή παρακολούθηση και εκτίμηση των κλινικών δεικτών και των εργαστηριακών εξετάσεων ως αναγκαία προϋπόθεση για τον έλεγχο της ανταπόκρισης του ασθενούς στην φαρμακευτική αγωγή. Εξαιρέση αποτελούν τα γραφήματα του καρδιακού ρυθμού και των

ηπατικών ενζύμων, όπου κατά τη μέτρηση και παρακολούθηση των κλινικών δεικτών παρατηρήθηκαν αποκλίσεις από τις επιθυμητές ή τις τυπικές μετρήσεις και τιμές. (Γράφημα 5 A, G, H).

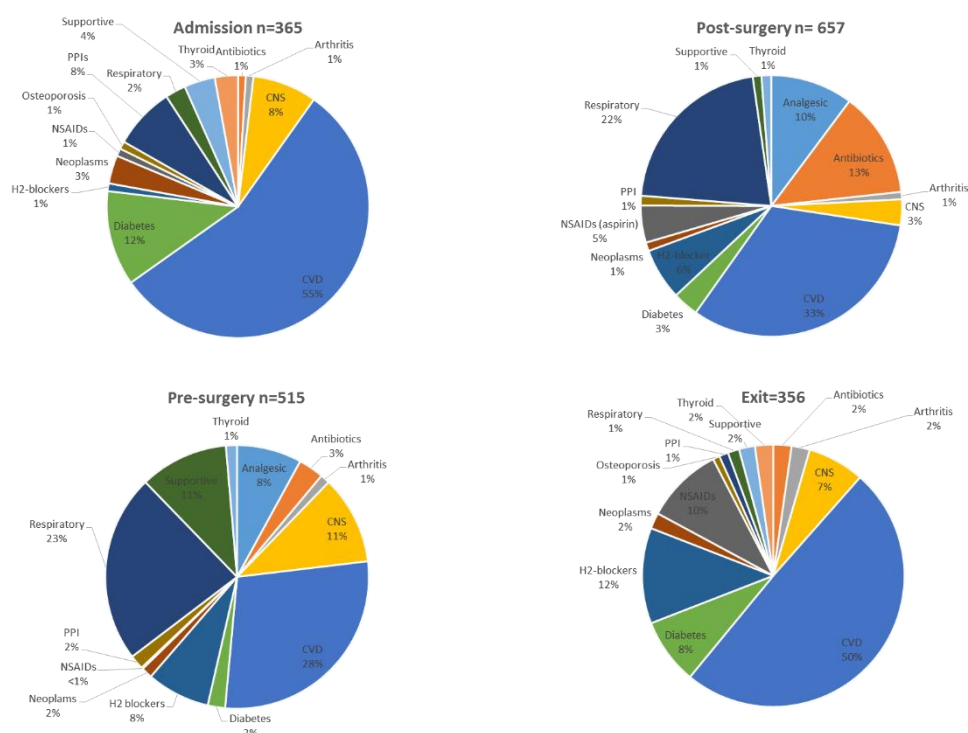


Γράφημα 5. Κλινικοί δείκτες ασθενών στη μελέτη (HR: Heart Rate, Cr: Creatinine, K: Potassium, Na: Sodium Chloride, INR: International Normalized Ratio, Glu: Blood Glucose)

3. Αριθμός φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς ανά χρονικό σημείο

Οι κατηγορίες των φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς της μελέτης ανά χρονικό σημείο παρουσιάζονται στο Γράφημα 6. Παρατηρήθηκε ότι τα καρδιαγγειακά φάρμακα χορηγήθηκαν συχνότερα, όπως ήταν αναμενόμενο και στα τέσσερα χρονικά σημεία, εισαγωγή (55%), προεγχειρητικά (28%), μετεγχειρητικά (33%) και στο εξιτήριο (50%). Η προ και μετά το χειρουργείο μείωση των καρδιαγγειακών φαρμάκων που παρατηρείται στο γράφημα αφορά κυρίως την διακοπή αντιθρομβωτικών παραγόντων, στατινών και στην κατά συνθήκη χορήγηση ή διακοπή αντιυπερτασικών φαρμάκων και β-αποκλειστών, ανάλογα με τις τιμές μέτρησης των αντίστοιχων κλινικών δεικτών. Μετεγχειρητικά, η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων και β-αποκλειστών εκτός από τις κλινικές μετρήσεις εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως η παράλληλη χορήγηση υποστηρικτικών φαρμάκων με καρδιοπροστατευτική ή ινότροπο δράση (β1-αγωνιστές ή/και αδρενεργικά φάρμακα). Λόγω της διαταραχής του ερεθισματογωγού συστήματος της καρδιάς, η χρήση φαρμάκων, όπως οι β1-αποκλειστές των β-υποδοχέων, δεν είναι επιθυμητή λόγω της αρνητικής δρομότροπου δράσης που δύναται να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή παροχή με πιθανές διαταραχές της κολποκοιλιακή αγωγιμότητας στο ΗΚΓ, ενώ αντιθέτως προτιμάται η χορήγηση β1-αγωνιστών που ενισχύουν την καρδιακή απόκριση. Επιπροσθέτως, η υποστήριξη της καρδιακής λειτουργίας με συσκευές προσωρινής εξωτερικής βηματοδότησης, κρίνεται αναγκαία σε ασθενείς με μειωμένη καρδιακή λειτουργία μετεγχειρητικά και η θεραπευτική προσέγγιση της παράλληλης χρήσης β-αποκλειστών αποφεύγεται ή να γίνεται με προσοχή και παρακολούθηση. Επίσης, τα φάρμακα αυτά ενέχουν τον ενδεχόμενο κίνδυνο συγκάλυψης των συμπτωμάτων μιας απρόβλεπτης αιμοδυναμικής αστάθειας της κλινικής εικόνας των ασθενών. Τα φάρμακα των παθήσεων του αναπνευστικού εμφανίστηκαν στην προεγχειρητική (23%) και μετεγχειρητική περίοδο (22%) σε αυξημένα ποσοστά συγκριτικά με την εισαγωγή και το εξιτήριο, ενώ τα αντιβιοτικά (13%) συνταγογραφήθηκαν προφυλακτικά και θεραπευτικά στη μετεγχειρητική περίοδο και τα αναλγητικά χωρίς αξιολογη ποσοστιαία διαφορά προ χειρουργείου (8%) και μετά χειρουργείου (10%). Τα αναλγητικά που χορηγήθηκαν κατά την προ-αναισθησία, ενώ μετεγχειρητικά για αποτελεσματική αναλγησία. Επίσης, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του ποσοστού των φαρμάκων του ΚΝΣ προεγχειρητικά (11%) και δικαιολογείται από την προσθήκη αγχολυτικών και υπνωτικών -ηρεμιστικών φαρμάκων την παραμονή του χειρουργείου. Τα βραδείας δράσης από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα διακόπτονται μια μέρα προ της επέμβασης (2%) και άμεσα μετεγχειρητικά (3%) μέχρι την ικανοποιητική σίτιση του ασθενούς και αντικαθίστανται από ταχείας δράσης υπογλυκαιμικούς παράγοντες ανάλογα με τις τιμές μέτρησης των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος. Οι PPIs (7%) της εισαγωγής αντικαταστάθηκαν προεγχειρητικά από τους H2 ανταγωνιστές ισταμίνης (8%) και τα ποσοστά δεν παρουσιάζουν αξιοσημείωτες διακυμάνσεις στα υπόλοιπα χρονικά σημεία της μελέτης. Τέλος, τα NSAIDs (ασπιρίνη) διακόπτονται προεγχειρητικά, πριν την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο για την προγραμματισμένη επέμβαση και συνταγογραφούνται εκ νέου μετεγχειρητικά (5%) όταν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός και σε χαμηλές

δόσεις, όπως και στο εξιτήριο (10%). Η λοιπή φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο εκάστοτε ασθενής λόγω συννοσηρότητων δεν διακόπτεται.

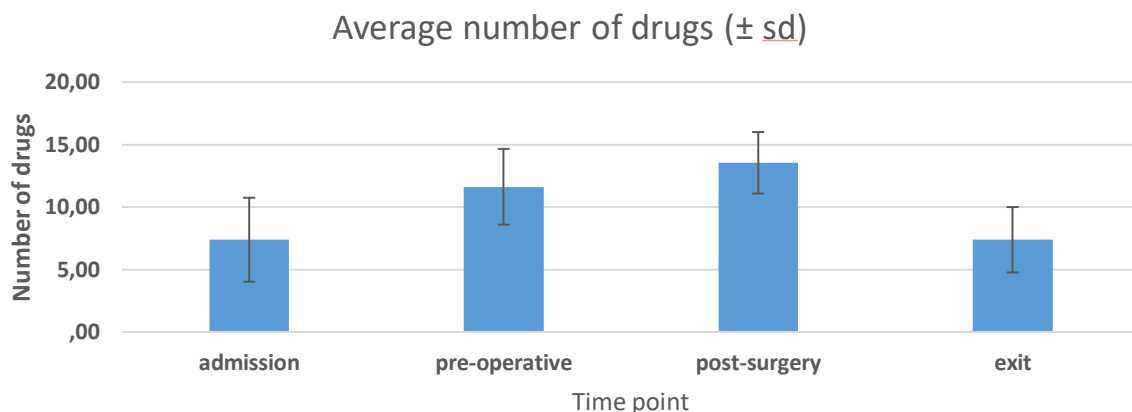


Γράφημα 6. Κατανομή φαρμάκων ανά χρονικό σημείο

Ο μέσος όρος φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στην καρδιοχειρουργική κλινική ήταν τα $7 \pm SD 3$ φάρμακα, στην προεγχειρητική περίοδο συνταγογραφήθηκαν περίπου $13 \pm SD 4$, στη μετεγχειρητική περίοδο περίπου $14 \pm SD 2$ και στο εξιτήριο οι ασθενείς λάμβαναν $7 \pm SD 3$ φάρμακα. Στον παρακάτω πίνακα από τη μέση τιμή των φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς ανά χρονικό σημείο φαίνεται ότι στο εισιτήριο και στο εξιτήριο, διατηρήθηκε ο ίδιος αριθμός φαρμάκων περίπου 7, ενώ τα περισσότερα φάρμακα φαίνεται να χορηγήθηκαν στην προεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο. (Πίνακας 5, Γράφημα 7)

Πίνακας 5. Μέσος όρος αριθμού φαρμάκων ανά ασθενή

| Number of drugs | Admission | Pre-operation | Post-operation | Exit |
|-----------------|-----------|---------------|----------------|------|
| average | 7.4 | 10.92 | 13.5 | 7.5 |
| median | 7 | 12.5 | 13.5 | 7 |
| stdev | 3 | 4 | 2.48 | 2.62 |
| min | 1 | 4 | 7 | 3 |
| max | 18 | 16 | 18 | 16 |



Γράφημα 7. Διάγραμμα φαρμάκων -Αριθμός φαρμάκων ανά χρονικό σημείο

Οι καρδιολογικοί ασθενείς φαίνεται ότι εξαιτίας της σοβαρότητας της νόσου και των συνυπαρχόντων ασθενειών συνταγογραφούνται με ένα μεγάλο αριθμό φαρμάκων. Εκτός από τη χρήση αυτών των φαρμάκων επιπλέον ένας μεγάλος αριθμός άλλων φαρμάκων συνταγογραφείται για τη θεραπεία των σχετιζόμενων με το χειρουργείο συμπτωμάτων και των συμπτωματικών ασθενειών, όπως αντιβιοτικά, διουρητικά, αναλγητικά, αντιπηκτικά, αντιψυχωσικά, κ.α.

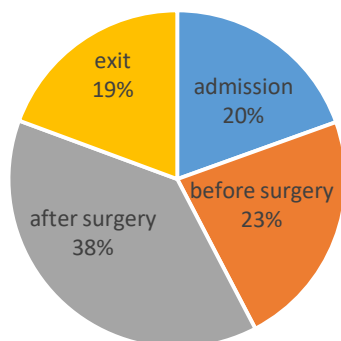
4. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που καταγράφονται στη μελέτη

Στη μελέτη παρατηρήθηκε ένας σημαντικός αριθμός αλληλεπιδράσεων στο σύνολο των φαρμάκων που λάμβαναν οι ασθενείς σε όλα τα χρονικά σημεία της έρευνας. Οι συνολικές PK –DDIs και PD –DDIs με κλινική σημασία που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη ήταν αποτέλεσμα από 166 διαφορετικούς φαρμακολογικούς συνδυασμούς σε ένα σύνολο 686 αλληλεπιδράσεων σε όλα τα χρονικά σημεία. (Πίνακες 6, Γράφημα 8) Φαίνεται ότι υπάρχει μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης DDIs στην μετεγχειρητική περίοδο λόγω του αυξημένου αριθμού φαρμάκων που χορηγήθηκαν στους ασθενείς προφυλακτικά και θεραπευτικά.

Πίνακας 6. Συχνότητα και χρονικό σημείο καταγραφής αλληλεπίδρασης

| Time point | Number of DDIs |
|----------------|----------------|
| Admission | 135 |
| Before surgery | 157 |
| After surgery | 261 |
| Exit | 133 |
| Total | 686 |

Time point DDIs



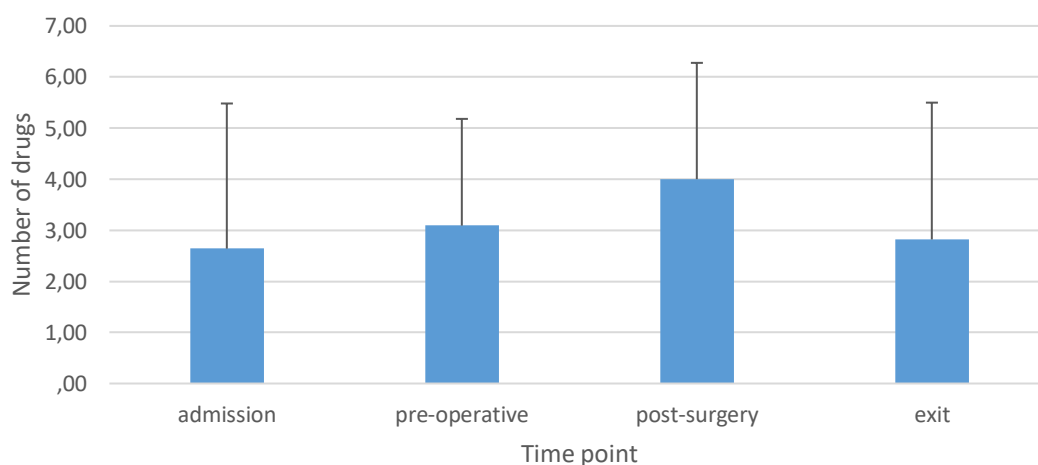
Γράφημα 8. Κατανομή των αλληλεπιδράσεων ανά χρονικό σημείο

Έτσι προκύπτουν περίπου 3 αλληλεπιδράσεις ανά ασθενή κατά την εισαγωγή, 3 κατά την προεγχειρητική περίοδο, 4 κατά την μετεγχειρητική περίοδο και 3 κατά το εξιτήριο. (Πίνακας 7, Γράφημα 9)

Πίνακας 7. Μέσος όρος αριθμού αλληλεπιδράσεων ανά ασθενή

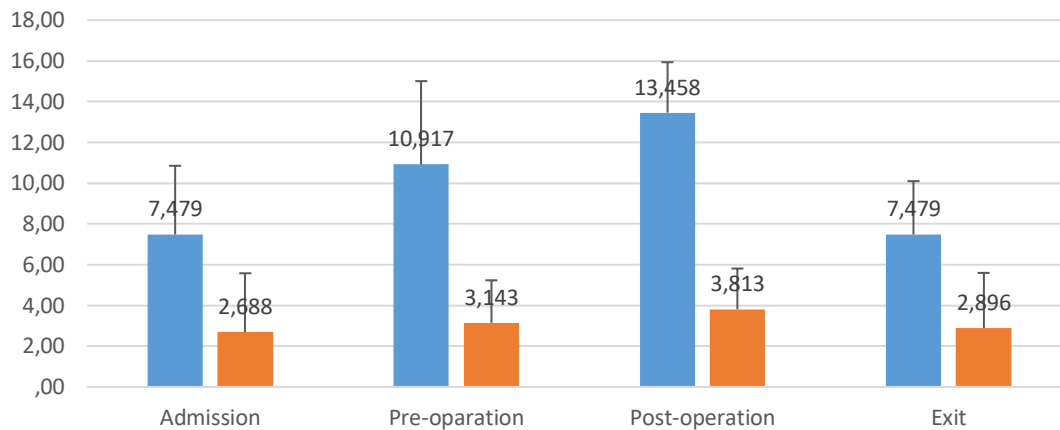
| Number of DDIs | Admission | Pre-operation | Post-operation | Exit |
|----------------|-----------|---------------|----------------|------|
| average | 2.6 | 3.1 | 4.0 | 2.8 |
| median | 7.0 | 3.0 | 4.0 | 2.5 |
| stdev | 2.8 | 2.1 | 2.3 | 2.7 |
| min | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| max | 18.0 | 10.0 | 12.0 | 17.0 |

Average number of DDIs (\pm SD)



Γράφημα 9. Αριθμός αλληλεπιδράσεων ανά ασθενή ανά χρονική περίοδο

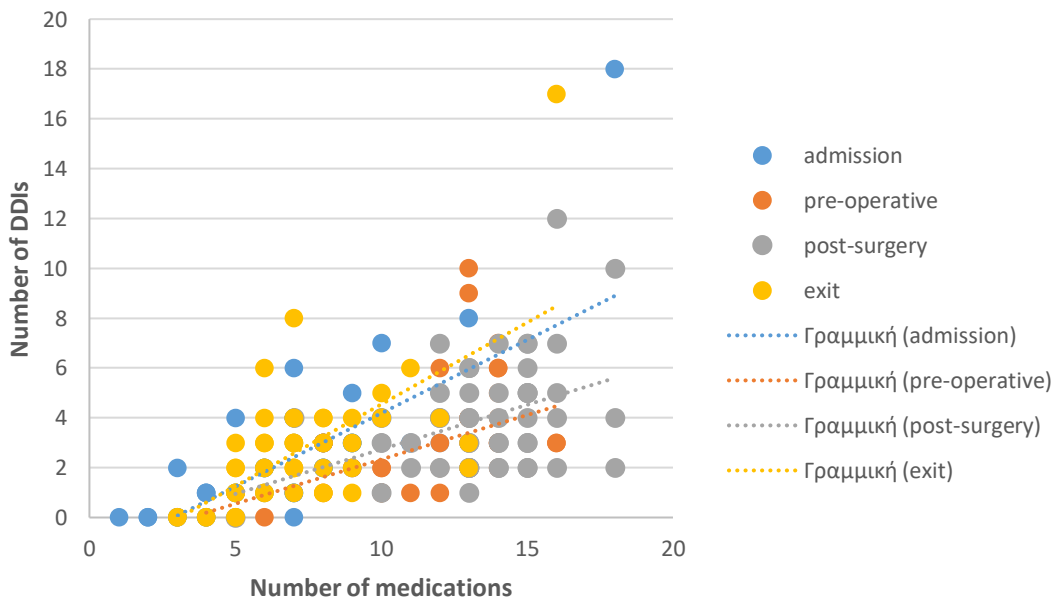
Average number of Drugs and number of DDIs



Γράφημα 10. Αριθμός φαρμάκων και αριθμός αλληλεπιδράσεων ανά χρονικό σημείο

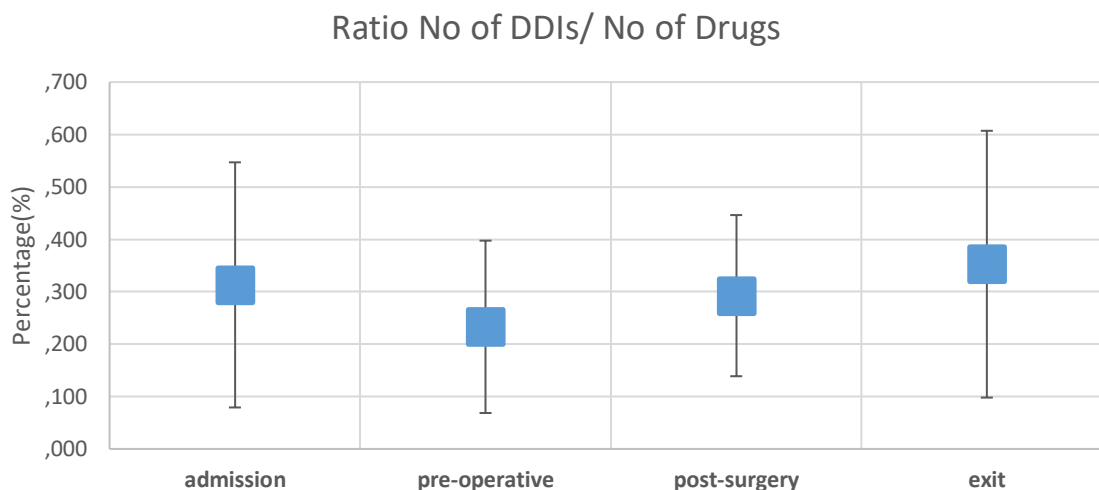
Όσον αφορά τις αλληλεπιδράσεις σε σχέση με τα φάρμακα που χορηγούνται φαίνεται να υπάρχει μια σχετική τάση αύξησης της συχνότητας των αλληλεπιδράσεων σε σχέση με τον αριθμό των φαρμάκων. Η μετεγχειρητική χρονική περίοδος όπως φαίνεται υπερτερεί στη συσχέτιση αριθμού φαρμάκων και εμφάνισης αλληλεπιδράσεων έναντι των άλλων χρονικών σημείων της μελέτης. (Γράφημα 10, 11)

Correlation between number of medication and DDIs



Γράφημα 11. Αριθμός φαρμάκων και αριθμός αλληλεπιδράσεων ανά χρονικό σημείο

Παρόλα αυτά φαίνεται να βελτιώνεται η συχνότητα εμφάνισης των αλληλεπιδράσεων σε σχέση με τον αριθμό φαρμάκων κατά τη διάρκεια της παραμονής στην κλινική (~ 23%) προεγχειρητικά (Γράφημα 12) σε σχέση με τα άλλα χρονικά σημεία της μελέτης.



Γράφημα 12. Ποσοστό αλληλεπιδράσεων φαρμάκων σε σχέση με το χρονικό διάστημα

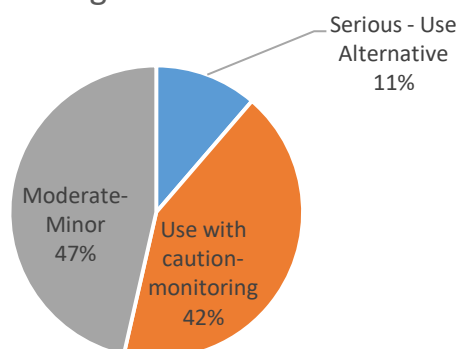
5. Αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων που καταγράφονται στη μελέτη

Οι PK και οι PD -DDIs που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη ήταν αποτέλεσμα από 166 διαφορετικούς φαρμακολογικούς συνδυασμούς σε ένα σύνολο 686 αλληλεπιδράσεων σε όλα τα χρονικά σημεία. Αξιολογήθηκαν ως προς την κλινική σημασία και το φαρμακολογικό μηχανισμό. Συνολικά από τις 686 DDIs, το 11% κρίνεται να έχει σοβαρή κλινική σημασία και οι συνδυασμοί θα πρέπει να αποφεύγονται λόγω μεγάλης πιθανότητας ADRs, το 42% απαιτεί ιδιαίτερη φροντίδα και παρακολούθηση γιατί μπορεί να εμφανίσει κάποια ADR και το υπόλοιπο 47% τα δεδομένα δείχνουν ότι μπορεί να εμφανίσει υπό περιπτώσεις κάποια επιπλοκή κατά τη φαρμακευτική αγωγή (Πίνακας 8, 9, Γράφημα 13).

Πίνακας 8. Αριθμός PK και PD μηχανισμών ανά κατηγορία κλινικής σημασίας της αλληλεπίδρασης

| | Serious -Use Alternative | Use with caution -monitoring | Moderate -Minor |
|-------|--------------------------|------------------------------|-----------------|
| Total | 19 | 70 | 77 |

Clinical significance of DDIs



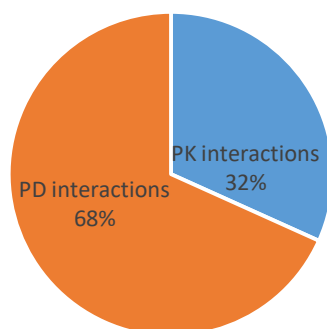
Γράφημα 13. Κλινική σημασία των αλληλεπιδράσεων

Πίνακας 9. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί και η κλινική σημασία των DDIs που αναγνωρίζονται στη μελέτη

| | Serious -Use Alternative (%) | Use with caution -monitoring (%) | Moderate -Minor (%) |
|----|------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| PK | 9 (0.47) | 18 (0.25) | 26 (0.33) |
| PD | 10 (0.53) | 52 (0.75) | 51 (0.65) |

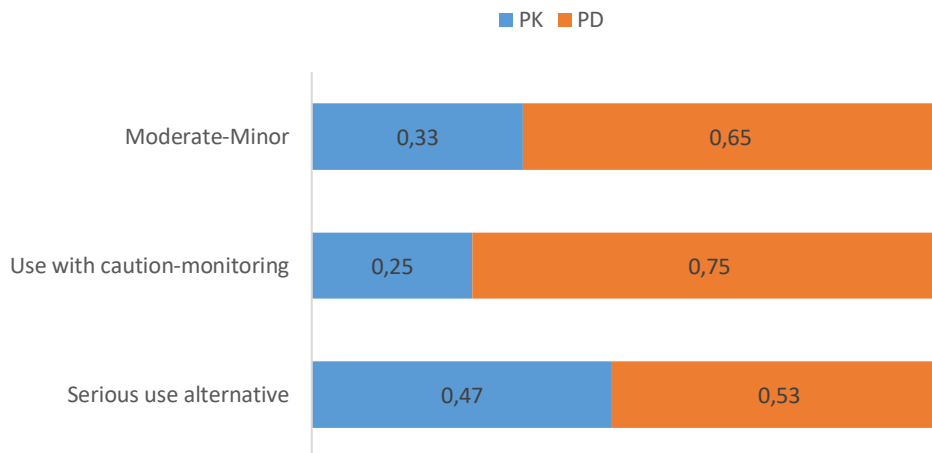
Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις αλληλεπιδράσεις ήταν τόσο PK (32%) όσο και PD (68%) (Γράφημα 14). Γενικά οι PD –DDIs φαίνεται να υπερτερούν και να σχετίζονται με συνεργιστικά φαινόμενα ή δευτερογενείς ενέργειες των φαρμάκων. Παρόλα αυτά, ιδιαίτερα για τις κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις οι PK μηχανισμοί φαίνεται να έχουν παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σε σχέση με τους PD. (Πίνακας 9, Γράφημα 15)

Underlying pharmacological mechanism



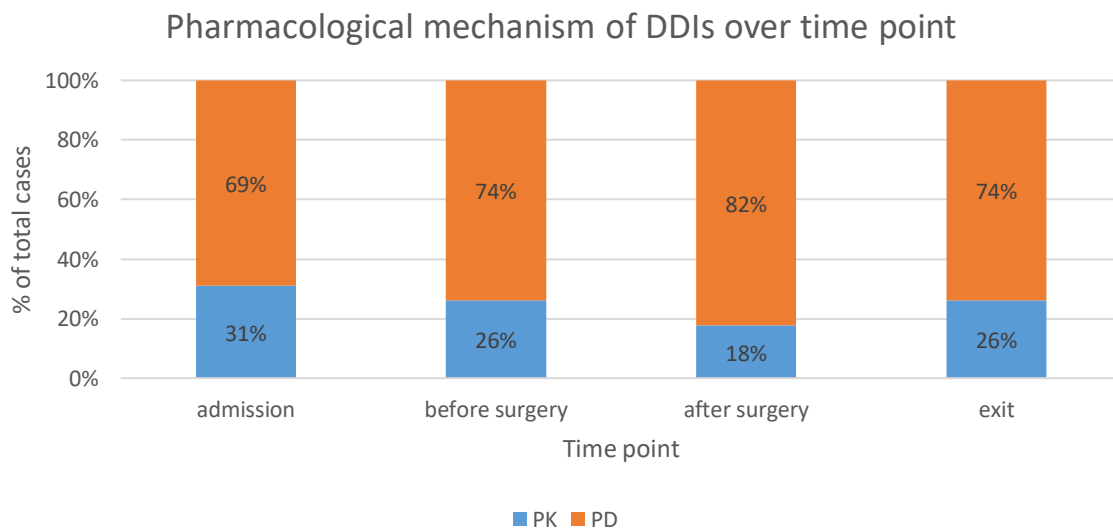
Γράφημα 14. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων (PK: Pharmacokinetic PD: Pharmacodynamic Interactions)

Pharmacological mechanisms and clinical significance



Γράφημα 15. Κατανομή φαρμακολογικών μηχανισμών και κλινική σημασία

Όσον αφορά το χρονικό σημείο, οι PK –DDIs αναγνωρίστηκαν κυρίως κατά την εισαγωγή ενώ οι PD –DDIs φαίνεται να υπερτερούν κατά την παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο και κυρίως στη μετεγχειρητική περίοδο. (Γράφημα 16)



Γράφημα 16. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί σε σχέση με το χρονικό σημείο

6. Αλληλεπιδράσεις: Κατηγορίες και συνδυασμοί φαρμάκων που βρέθηκαν στη μελέτη

Η κατηγοριοποίηση των DDIs που αναγνωρίστηκαν στην παρούσα μελέτη βάσει του φαρμακολογικού μηχανισμού και του δυνητικού κλινικού αποτελέσματος, όπως διαπιστώθηκε από τα επικαιροποιημένα εργαλεία αναζήτησης και τις διεθνείς βιβλιογραφικές και δημοσιευμένες μελέτες, παρουσιάζεται στους Πίνακες 10, 11, 12, 13, 14, 15.

Πίνακας 10. PK -DDIs Serious -use alternative

| Drug A | Drug B | Drug categories | | Pharmacological-Clinical outcome | Number of cases | Refs |
|--------------|---------------|-----------------|----------------|---|-----------------|--------------------------------------|
| amiodarone | acenocoumarol | antiarrhythmic | anticoagulant | PK-CYP metabolism inhibition acenocoumarol levels | 4 | (Caraco et al, 1989) |
| amlodipine | simvastatin | Ca-blocker | antilipidemic | PK-CYP3A4 inhibition (statin-rhabdomyolysis) | 4 | (Nishio et al, 2005) |
| aspirin | methotrexate | NSAIDs* | chemo-RA | PK-Renal clearance (methotrexate toxicity) | 2 | (Colebatch et al, 2011) |
| esomeprazole | cilostazol | PPI | anti-platelet | PK-CYP2C19 inhibition of cilostazol | 2 | (Suri & Bramer, 1999) |
| esomeprazole | clopidogrel | PPI | anti-platelet | Reduced antiplatelet activity -CYP2C9 metabolism | 11 | (Chua et al, 2010) |
| esomeprazole | escitalopram | PPI | SSRI | PK-CYP2C19 metabolism inhibition | 1 | (Gjestad et al, 2015) |
| haloperidol | amiodarone | antipsychotic | antiarrhythmic | PK-CYP2D6 inhibition | 1 | (Bush et al, 2008) |
| ranolazine | carvedilol | angina | beta-blocker | PK-CYP2D6 metabolism (carvedilol) | 3 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| ranolazine | metformin | angina | diabetes II | PK-renal clearance (metformin) OCT2 | 2 | (Zack et al, 2015) |

*Αναφέρεται η χρήση των NSAIDs για τις χαμηλές δόσεις ασπιρίνης

Πίνακας 11. PK -DDIs Use with caution -Monitoring

| Drug A | Drug B | Drug categories | | Pharmacological-Clinical outcome | Number of cases | Refs |
|-------------|---------------|-----------------|---------------|--|-----------------|---|
| allopurinol | acenocoumarol | uric acid | anticoagulant | PK -CYP1A2 inhibition acenocoumarol levels | 1 | (Gavrinski et al, 2012; Gschwind et al, 2013; Rojo Sanchis et al, 2014) |
| amiodarone | atorvastatin | antiarrhythmic | antilipidemic | PK-bioavailability of atorvastatin | 2 | (Borders-Hemphill, 2009) |

| | | | | | | |
|---------------|------------------|----------------|----------------|---|---|--|
| amiodarone | metoprolol | antiarrhythmic | beta-blocker | PK-CYP2D6 inhibition for metoprolol (bradycardia) | 3 | (Boutitie et al, 1999) |
| amiodarone | tramadol | antiarrhythmic | analgesic | PK-CYP2D6 inhibition for tramadol | 1 | (Lynch & Price, 2007) |
| aspirin | sodium valproate | NSAIDs* | antiepileptic | PK-protein binding | 2 | (Sandson et al, 2006) |
| atorvastatin | valsartan | antilipidemic | ARBs | PK-OATP1B1 transporter | 4 | (Kalliokoski & Niemi, 2009) |
| carvedilol | amiodarone | a,b-blockers | antiarrhythmic | PK-CYP2D6 inhibition (carvedilol) | 1 | (Boutitie et al, 1999) |
| ciprofloxacin | acenocoumarol | antibiotic | anticoagulant | PK-CYP1A2 inhibition acenocoumarol levels | 2 | (Gschwind et al, 2013; Rojo Sanchis et al, 2014) |
| diltiazem | budesonide | angina | corticosteroid | PK-CYP3A4inhibition for budesonide | 1 | (Daveluy et al, 2009) |
| esomeprazole | acenocoumarol | PPI | anticoagulant | PK-CYP2C9 metabolism inhibition | 1 | (Gschwind et al, 2013) |
| esomeprazole | citalopram | PPI | SSRI | PK-CYP2C19inhibition of citalopram | 1 | (Gjestad et al, 2015) |
| haloperidol | metoprolol | antipsychotic | beta-blocker | PK CYP2D6 metabolism inhibition (metoprolol) | 6 | (Shin et al, 2001) |
| omeprazole | clopidogrel | PPI | anti-platelet | PK CYP2C9metabolism (clopidogrel) | 3 | (Chua et al, 2010) |
| pantoprazole | clopidogrel | PPI | anti-platelet | PK-CYP2C19inhibition of clopidogrel | 1 | (Chua et al, 2010) |
| ranolazine | atorvastatin | angina | antilipidemic | PK-myopathy (P-gp and OATB1 inhibition) | 2 | (Worz & Bottorff, 2001; Correa & Landau, 2013) |
| ranolazine | rosuvastatin | angina | antilipidemic | PK-myopathy (OATB1 inhibition) | 2 | (Worz & Bottorff, 2001; Correa & Landau, 2013) |
| ranolazine | simvastatin | angina | antilipidemic | PK-myopathy (OATB1 inhibition) | 1 | (Worz & Bottorff, 2001; Correa & Landau, 2013) |
| ticagrelor | ivabradine | anti-platelet | angina | PK-CYP3A4 inhibition (ivabradine) | 1 | (Di Serafino et al, 2014) |

Πίνακας 12. PK -DDIs Moderate -Minor

| Drug A | Drug B | Drug categories | | Pharmacological-Clinical outcome | Number of cases | Refs |
|---------------|---------------|-----------------|----------------|---|-----------------|---|
| acenocoumarol | simvastatin | anticoagulant | antilipidemic | PK-CYP2C9 (polymorphism dependent) | 2 | (Gschwind et al, 2013; Rojo Sanchis et al, 2014) |
| amiodarone | codeine | antiarrhythmic | analgesic | PK-CYP2D6 (codeine) | 2 | (Caraco et al, 1996; Lynch & Price, 2007; Zhou, 2009) |
| amoxicillin | aspirin | antibiotic | NSAIDs* | PK-protein binding /renal clearance | 4 | (Zhang al, 2019) |
| budesonide | acenocoumarol | corticosteroid | anticoagulant | PK-CYP3A4 induction metabolism of acenocoumarol | 13 | (Gschwind et al, 2013; Rojo Sanchis et al, 2014) |
| budesonide | alprazolam | corticosteroid | anxiolytics | PK-CYP3A4 induction metabolism | 6 | (Pirmohamed, 2004) |
| budesonide | amiodarone | corticosteroid | antiarrhythmic | PK-CYP3A4 induction metabolism | 6 | (Daveluy et al, 2009) |
| budesonide | clopidogrel | corticosteroid | anti-platelet | PK-CYP3A4 induction metabolism of clopidogrel | 5 | (Daveluy et al, 2009) |
| budesonide | dutasteride | corticosteroid | BPH | PK-CYP3A4 induction metabolism of dutasteride | 1 | (Daveluy et al, 2009) |
| budesonide | eplerenone | corticosteroid | diuretic | PK-metabolism induction | 5 | (Daveluy et al, 2009) |
| budesonide | finasteride | corticosteroid | urologicals | PK-CYP3A4 induction | 2 | (Daveluy et al, 2009) |
| budesonide | quetiapine | corticosteroid | antipsychotic | PK-CYP3A4 induction | 4 | (Daveluy et al, 2009) |
| budesonide | ranolazine | corticosteroid | angina | PK-ranolazine inhibits CYP3A4 | 1 | (Daveluy et al, 2009) |
| carvedilol | haloperidol | beta-blocker | antipsychotic | PK-CYP2D6 inhibition | 2 | (Lynch & Price, 2007) |
| ciprofloxacin | alprazolam | antibiotic | anxiolytics | PK CYP3A4 metabolism inhibition (alprazolam) | 3 | (Lynch & Price, 2007) |
| domperidone | alprazolam | antiemetic | anxiolytics | reduce alprazolam metabolism | 10 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| esomeprazole | alprazolam | PPI | anxiolytics | PK CYP3A4 metabolism inhibition (alprazolam) | 4 | (Ogawa & Echizen, 2010) |
| esomeprazole | cefuroxime | PPI | antibiotic | (both oral forms) modulate of pH-absorption | 2 | (Hughes et al, 1989) |

| | | | | | | |
|------------------------------|---------------|------------------------|---------------|---|----|------------------------------|
| esomeprazole | duloxetine | PPI | SNRI | PK-duloxetine GI absorption | 1 | (Ogawa & Echizen, 2010) |
| ferrous (gluconate, sulfate) | levothyroxine | anaemia | thyroid | PK -T4 GI absorption | 4 | (Campbell et al, 1992) |
| hydrocortisone | acenocoumarol | corticosteroid | anticoagulant | PK-CYP3A4 induction metabolism of acenocoumarol | 1 | (Gschwind et al, 2013) |
| omeprazole | carvedilol | PPI | beta-blocker | PK-CYP2C9 metabolism (carvedilol) | 2 | (Ogawa & Echizen, 2010) |
| ranitidine | metformin | H2-receptor antagonist | diabetes II | PK-renal clearance (metform) | 2 | (Pakkir Maideen et al, 2017) |
| ranitidine | vitamin B12 | H2-receptor antagonist | vitamin B12 | PK-GI absorption for B12 | 15 | (Salom et al, 1982) |
| ranolazine | metoprolol | angina | beta-blocker | PK-CYP2D6 metabolism (metoprolol) | 1 | (EMA, 2013) |
| ranolazine | morphine | angina | analgesic | PK-inhibition CYP2D6 increase morphine levels | 1 | (EMA, 2013) |
| tamsulosin | haloperidol | BPH | antipsychotic | PK-CYP2D6 inhibition | 1 | (Andes et al, 2016) |

Πίνακας 13. PD -DDIs Serious -use alternative

| Drug A | Drug B | Drug categories | | Pharmacological-Clinical outcome | Number of cases | Refs |
|-------------|--------------------|-----------------|----------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| alprazolam | haloperidol | anxiolytics | antipsychotic | PD-synergism sedation | 2 | (EMA, 2007) |
| amiloride | potassium chloride | diuretic | hypokalemia | PD-synergism hyperkalemia | 3 | (Perazella, 2000) |
| citalopram | duloxetine | SSRI | SNRI | PD-synergism (Serotonine syndrome) | 1 | (Tintinalli et al, 2019) |
| fenofibrate | pitavastatin | antilipidemic | antilipidemic | PD-synergism | 2 | (Farnier, 2003) |
| haloperidol | amiodarone | antipsychotic | antiarrhythmic | PD-QT prolongation | 1 | (Armahizer et al, 2013) |
| morphine | escitalopram | analgesic | SSRI | PD-serotonin syndrome | 1 | (Sproule et al, 1997) |

| | | | | | | |
|------------|-------------|---------------|---------------|---|---|--------------------------------------|
| quetiapine | haloperidol | antipsychotic | antipsychotic | PD-enhance antidopaminergic effect -QT prolongation | 6 | (EMA, 2007) |
| tramadol | pethidine | analgesic | analgesic | PD-synergism sedation | 2 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |

Πίνακας 14. PD -DDIs Use with caution -Monitoring

| Drug A | Drug B | Drug categories | | Pharmacological-Clinical outcome | Number of cases | Refs |
|------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| alprazolam | morphine | anxiolytics | analgesic | PD-synergism sedation | 16 | (FDA, 2016) |
| alprazolam | quetiapine | anxiolytics | antipsychotic | PD-synergism sedation | 4 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| amlodipine | metformin | Ca-blocker | diabetes II | PD-antagonism (metformin action) | 4 | (Zaman Huri & Fun Wee, 2013) |
| apixaban | aspirin | anticoagulant | NSAIDs* | PD-synergism | 1 | (Oldgren et al, 2013) |
| aspirin | acenocoumarol | NSAIDs* | anticoagulant | PD synergism | 11 | (Gschwind et al, 2013) |
| aspirin | carvedilol | NSAIDs* | beta-blocker | PD antagonism and serum potassium | 11 | (Lindenfeld et al, 2001) |
| aspirin | citalopram | NSAIDs* | SSRI | PD-synergism (bleeding) | 1 | (Andrade et al, 2010) |
| aspirin | duloxetine | NSAIDs* | SNRI | PD-synergism (bleeding) | 1 | (Andrade et al, 2010) |
| aspirin | escitalopram | NSAIDs* | SSRI | PD-synergism (bleeding) | 1 | (Andrade et al, 2010) |
| aspirin | rivaroxaban | NSAIDs* | anticoagulant | PD-synergism | 1 | (Oldgren et al, 2013) |
| bisoprolol | norepinephrine | beta-blocker | adrenergic | PD-antagonism | 2 | (Abdelmawla et al, 1997) |
| bromazepam | haloperidol | anxiolytics | antipsychotic | PD-synergism sedation | 2 | (EMA, 2007) |
| bromazepam | olanzapine | anxiolytics | antipsychotic | PD-synergism sedation | 1 | (Naso, 2008) |
| bromazepam | quetiapine | anxiolytics | antipsychotic | PD-synergism sedation | 1 | (AstraZeneca, 2019) |
| carvedilol | amlodipine | beta-blocker | Ca-blocker | PD- synergism | 4 | (Subramanian et al, 2018) |

| | | | | | | |
|----------------|---------------------|----------------|-----------------|--|----|--------------------------------------|
| carvedilol | furosemide | beta-blocker | diuretic | PD antagonism and serum potassium | 9 | (Subramanian et al, 2018) |
| carvedilol | hydrochlorothiazide | beta-blocker | diuretic | PD-antagonism (serum potassium) | 1 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| carvedilol | irbesartan | beta-blocker | ARBs | PD-synergism (serum potassium) | 4 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| ceftriaxone | acenocoumarol | antibiotic | anticoagulant | PD -risk of bleeding | 13 | (Gschwind et al, 2013) |
| ceftriaxone | enoxaparin | antibiotic | anti-platelet | increases effects of enoxaparin | 21 | (Juarez-Cedillo et al, 2016) |
| ciprofloxacin | amiodarone | antibiotic | antiarrhythmic | PD-QT prolongation | 1 | (Katritsis & Camm, 2003) |
| ciprofloxacin | haloperidol | antibiotic | antipsychotic | PD -QT prolongation | 3 | (Armahizer et al, 2013) |
| clopidogrel | acenocoumarol | anti-platelet | anticoagulant | PD-synergism | 1 | (Gschwind et al, 2013) |
| clopidogrel | citalopram | anti-platelet | SSRI | PD-synergism (bleeding) | 1 | (Andrade et al, 2010) |
| clopidogrel | duloxetine | anti-platelet | SSNRI | PD-synergism (bleeding) | 1 | (Andrade et al, 2010) |
| codeine | tramadol | analgesic | analgesic | PD-synergism sedation | 1 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| domperidone | hydroxyzine | antiemetic | anxiolytics | PD-QT prolongation | 2 | (Drew et al, 2010) |
| enoxaparin | acenocoumarol | anti-platelet | anticoagulant | PD-synergism | 8 | (Gschwind et al, 2013) |
| furosemide | empagliflozin | diuretic | diabetes II | PD-synergism | 2 | (EMA, 2017) |
| haloperidol | ipratropium | antipsychotic | anticholinergic | PD -synergism additive anticholinergic effects, hypoglycemia | 7 | (EMA, 2007) |
| haloperidol | lorazepam | antipsychotic | anxiolytics | PD-synergism sedation | 1 | (EMA, 2007) |
| haloperidol | melatonin | antipsychotic | sedative | PD-synergism sedation | 2 | (EMA, 2007) |
| haloperidol | morphine | antipsychotic | analgesic | PD-synergism sedation | 1 | (EMA, 2007) |
| haloperidol | tiotropium | antipsychotic | anticholinergic | PD -synergism additive anticholinergic effects, hypoglycemia | 1 | (EMA, 2007) |
| hydrocortisone | enoxaparin | corticosteroid | anti-platelet | reduced anti-platelet activity | 1 | (Sanofi, 2016) |
| hydroxyzine | morphine | anxiolytics | analgesic | PD synergism | 3 | (FDA, 2016) |

| | | | | | | |
|--------------------|----------------|----------------|-----------------|--|----|--|
| lisinopril | aspirin | ACE | NSAIDs* | PD -antagonism (decrease renal function) | 2 | (Subramanian et al, 2018) |
| methylprednisolone | enoxaparin | corticosteroid | anti-platelet | reduced anti-platelet activity | 1 | (Sanofi, 2016) |
| metoprolol | furosemide | beta-blocker | diuretic | PD -antagonism (serum pottasium) | 25 | (Subramanian et al, 2018) |
| metoprolol | norepinephrine | beta-blocker | adrenergic | PD-antagonism -potential diminished cardiac response | 4 | (Virtanen et al, 1982) |
| olanzapine | ipratropium | antipsychotic | anticholinergic | PD -synergism additive anticholinergic effects, hypoglycemia | 2 | (Lilly, 2011) |
| olanzapine | metformin | antipsychotic | diabetes II | PD-synergism hypoglycemia | 2 | (Lilly, 2011) |
| olanzapine | morphine | antipsychotic | analgesic | PD-synergism sedation | 1 | (Lilly, 2011) |
| olanzapine | pethidine | antipsychotic | analgesic | PD-serotonin syndrome | 1 | (Lilly, 2011) |
| olanzapine | sitagliptin | antipsychotic | diabetes II | PD-synergism hypoglycemia | 2 | (Lilly, 2011) |
| olmesartan | metformin | ARBs | diabetes II | PD-synergism (lactic acidosis) | 1 | (Gudmundsdottir et al, 2006) |
| perindopril | metformin | ACE | diabetes II | PD-synergism (hypoglycemia) | 6 | (Gudmundsdottir et al, 2006) |
| piperacillin | acenocoumarol | antibiotic | anticoagulant | PD-synergism anticoagulation | 2 | (Gschwind et al, 2013; Rojo Sanchis et al, 2014) |
| quetiapine | ipratropium | antipsychotic | anticholinergic | PD -synergism anticholinergic effects, hypoglycemia, QT-prol | 8 | (Hasnain et al, 2014) |
| quetiapine | morphine | antipsychotic | analgesic | PD-synergism sedation | 2 | (FDA, 2016) |
| quetiapine | tiotropium | antipsychotic | anticholinergic | PD -synergism anticholinergic effects, hypoglycemia, QT-prol | 1 | (Hasnain et al, 2014) |
| zopiclone | bromazepam | hypnotic | anxiolytics | PD-synergism | 1 | (Brandt & Leong, 2017) |
| zopiclone | morphine | hypnotic | analgesic | PD-synergism | 1 | (Brandt & Leong., 2017) |

Πίνακας 15. PD -DDIs Moderate -Minor

| Drug A | Drug B | Drug categories | | Pharmacological-Clinical outcome | Number of cases | Refs |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|---------------------------|
| aspirin | furosemide | NSAIDs* | diuretic | PD antagonism and serum potassium | 44 | (Subramanian et al, 2018) |
| aspirin | gliclazide | NSAIDs* | diabetes II | PD -hypoglycemia | 3 | (Hundal et al, 2002) |
| aspirin | glimepiride | NSAIDs* | diabetes II | PD -hypoglycemia | 2 | (Hundal et al, 2002) |
| aspirin | insulin | NSAIDs* | diabetes I | PD synergism | 22 | (Hundal et al, 2002) |
| aspirin | irbesartan | NSAIDs* | ARBs | PD-antagonism (kidney function) | 6 | (Chang et al, 2010) |
| aspirin | perindopril | NSAIDs* | ACE | PD-antagonism kidney (decrease in renal function) | 11 | (Subramanian et al, 2018) |
| aspirin | ramipril | NSAIDs* | ACE | PD-antagonism kidney (decrease in renal function) | 6 | (Subramanian et al, 2018) |
| aspirin | valsartan | NSAIDs* | ARBs | PD-antagonism (kidney function) | 3 | (Chang et al, 2010) |
| biperiden | alprazolam | parkinson | anxiolytics | PD-synergism CNS and Respiration depression | 4 | (Bayer, 2002) |
| biperiden | haloperidol | parkinson | antipsychotic | PD-synergism anticholinergic effect | 2 | (Bayer, 2002) |
| biperiden | ipratropium | parkinson | anticholinergic | PD-synergism anticholinergic effect | 2 | (Bayer, 2002) |
| biperiden | quetiapine | parkinson | antipsychotic | PD-synergism anticholinergic effect | 4 | (Bayer, 2002) |
| biperiden | tiotropium | parkinson | anticholinergic | PD-synergism anticholinergic effect | 1 | (Bayer, 2002) |
| biperiden | valproic acid | parkinson | epilepsy | PD-synergism CNS and Respiration depression | 1 | (Bayer, 2002) |
| bisoprolol | dobutamine | beta-blocker | beta-1-agonist | PD-antagonism (serum pottasium) | 1 | (Lilly, 2011) |
| bisoprolol | formoterol | beta-blocker | b2-agonist | PD-antagonism (b2-receptors) | 2 | (Jabbal et al, 2017) |
| bisoprolol | furosemide | beta-blocker | diuretic | PD-antagonism (serum potassium) (pt2) | 17 | (Subramanian et al, 2018) |
| bromazepam | morphine | anxiolytics | analgesic | PD-synergism sedation | 25 | (FDA, 2016) |
| ceftriaxone | furosemide | antibiotic | diuretic | nehprototoxicity | 35 | (Noor et al, 2019) |
| ciprofloxacin | insulin | antibiotic | diabetes I | PD synergism hypoglycaemia | 2 | (Noor et al, 2019) |

| | | | | | | |
|---------------|---------------|----------------|----------------|--|----|--------------------------------------|
| codeine | morphine | analgesic | analgesic | PD -synergism | 3 | (Caraco et al, 1996; FDA, 2016) |
| codeine | pethidine | analgesic | analgesic | PD-synergism sedation | 17 | (Caraco et al, 1996; FDA, 2016) |
| dobutamine | agomelatine | beta-1-agonist | antidepressant | PD-antagonism | 1 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| dobutamine | carvedilol | beta-1-agonist | a,b-blockers | PD-antagonism (serum potassium) | 1 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| domperidone | alfuzosin | antiemetic | BPH | PD synergism -QTc prolongation | 3 | (Armahizer et al, 2013) |
| domperidone | amlodipine | antiemetic | Ca-blocker | PD synergism -QTc prolongation | 5 | (Armahizer et al, 2013) |
| domperidone | haloperidol | antiemetic | antipsychotic | PD-QT prolongation | 1 | (EMA, 2007) |
| empagliflozin | amiloride | diabetes II | diuretic | PD-synergism (increased urine volume) | 1 | (Kimura, 2016) |
| empagliflozin | furosemide | diabetes II | diuretic | PD-synergism (increased urine volume) | 2 | (Kimura, 2016) |
| enoxaparin | irbesartan | anti-platelet | ARBs | PD-hyperkalemia | 1 | (Fitzmaurice et al, 2019) |
| enoxaparin | ramipril | anti-platelet | ACE | PD-suppress aldosterone secretion-hyperkalemia | 7 | (Fitzmaurice et al, 2019) |
| enoxaparin | valsartan | anti-platelet | ARBs | PD-hyperkalemia | 1 | (Fitzmaurice et al, 2019) |
| fenofibrate | acenocoumarol | antilipidemic | anticoagulant | PD-synergism | 1 | (Gschwind et al, 2013) |
| hydroxyzine | alprazolam | anxiolytics | anxiolytics | PD-synergism increase sedation | 1 | (Divoll et al, 1981) |
| hydroxyzine | bromazepam | anxiolytics | anxiolytics | PD-synergism increase sedation | 1 | (Divoll et al, 1981) |
| irbesartan | insulin | ARBs | diabetes I | PD-ARBs enhance hypoglycemia | 1 | (Kitamura et al, 2007) |
| lisinopril | enoxaparin | ACE | anti-platelet | PD-hyperkalemia | 2 | (Fitzmaurice et al, 2019) |
| lisinopril | insulin | ACE | diabetes I | PD-synergism | 5 | (Elshimy et al, 2019) |
| metoprolol | dobutamine | beta-blocker | beta-1-agonist | PD -antagonism (serum potassium) | 2 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| metoprolol | formoterol | beta-blocker | b2-agonist | PD-antagonism (b2-receptors) | 1 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| morphine | melatonin | analgesic | sedative | PD-synergism sedation | 1 | (Yahyavi-Firouz-Abad et al, 2007) |

| | | | | | | |
|-------------|------------|---------------|---------------|------------------------------|---|--------------------------------------|
| morphine | pregabalin | analgesic | antiepileptic | PD-synergism sedation | 1 | (World Organization Health, 2018) |
| olmesartan | enoxaparin | ARBs | anti-platelet | PD-hyperkalemia | 2 | (Stockley's Drug Interactions, 2010) |
| olmesartan | insulin | ARBs | diabetes I | PD-hypoglycemic effect | 5 | (Kitamura et al,2007) |
| perindopril | enoxaparin | ACE | anti-platelet | PD-hyperkalemia | 7 | (Fitzmaurice et al, 2019) |
| perindopril | furosemide | ACE | diuretic | PD-synergism | 2 | (Subramanian et al, 2018) |
| perindopril | insulin | ACE | diabetes I | PD-synergism | 5 | (Elshimy et al, 2019) |
| perindopril | pregabalin | ACE | antiepileptic | angioedema | 3 | (Elshimy et al, 2019) |
| quetiapine | insulin | antipsychotic | diabetes I | PD-hyperglycemia | 3 | (Koller et al, 2004) |
| quetiapine | metformin | antipsychotic | diabetes II | PD-antagonism glucose levels | 6 | (Koller et al, 2004) |
| ramipril | furosemide | ACE | diuretic | PD-synergism | 9 | (Subramanian et al, 2018) |
| valsartan | insulin | ARBs | diabetes I | PD-ARBs hypoglycemic effect | 2 | (Kitamura et al, 2007) |

*Αναφέρεται η χρήση των NSAIDs για τις χαμηλές δόσεις ασπιρίνης

Οι κατηγορίες φαρμάκων που φαίνεται να προκαλούν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, όσον αφορά τους PK και PD φαρμακολογικούς μηχανισμούς παρουσιάζονται στον Πίνακα 16. Στον πίνακα καταγράφονται συνολικά τα ποσοστά εμφάνισης των αλληλεπιδράσεων όπως προέκυψαν από τους φαρμακολογικούς συνδυασμούς και στα τέσσερα χρονικά σημεία της μελέτης. Επίσης, συχνά στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς εντοπίστηκε η συγχορήγηση φαρμάκων που ανήκουν στην ίδια κατηγορία, όπως αντιυπερτασικά, αντιθρομβωτικά, αντιδιαβητικά, στατίνες και φάρμακα του ΚΝΣ.

Πίνακας 16. Κατηγορίες φαρμάκων –Ποσοστά εμφάνισης PK και PD –DDIs στη μελέτη

| Κατηγορία φαρμάκων | Ποσοστό εμφάνισης DDIs | PK % | PD % |
|--|------------------------|------|------|
| Καρδιαγγειακά Φάρμακα | Σύνολο 42,6% | | |
| Αντιυπερτασικά φάρμακα (ACEIs, ARBs, Ca –blockers) | 8,1% | 7% | 93% |
| β-αποκλειστές (α, b -blockers) | 6,9% | 35% | 65% |
| ΜΣΑΦ/NSAIDs (ασπιρίνη) | 6% | 15% | 85% |
| Αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα | 5,7% | 32% | 68% |
| Κουμαρινικά αντιπηκτικά | 4,2% | 50% | 50% |
| Αντιλιπιδαιμικά φάρμακα | 3,3% | 73% | 27% |
| Αντιαρρυθμικά φάρμακα | 3% | 80% | 20% |
| Αντιστηθαγικά φάρμακα | 3% | 100% | |
| Αδρενεργικοί παράγοντες | 2,4% | | 100% |
| Φάρμακα των παθήσεων του ΚΝΣ | Σύνολο 29,2% | | |
| Αντιψυχωσικά φάρμακα | 9,6% | 13% | 87% |
| Αναλγητικά φάρμακα | 6,3% | 14% | 86% |
| Αγχολυτικά φάρμακα | 6% | 20% | 80% |
| SSRIs/SNRIs | 3,3% | 27% | 73% |
| Αντιπαρκινσονικά φάρμακα | 1,8% | | 100% |
| Αντιεπιληπτικά φάρμακα | 1,2% | 25% | 85% |
| Υπναγωγά φάρμακα | 1% | | 100% |
| Φάρμακα των παθήσεων του πεπτικού | Σύνολο 6,1% | | |
| Αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) | 3,3% | 100% | |
| Φάρμακα που επιδρούν στην κινητικότητα του GI | 1,8% | 17% | 83% |
| H2 ανταγωνιστές ισταμίνης | 1% | 100% | |
| Φάρμακα των μεταβολικών νοσημάτων | Σύνολο 6% | | |
| Αντιδιαβητικά φάρμακα (ΣΔ τύπου I, II) | 6% | 10% | 90% |
| Φάρμακα των παθήσεων του αναπνευστικού | Σύνολο 4,7% | | |
| Κορτικοστεροειδή | 3,6% | 83% | 17% |
| Αντιχολινεργικά φάρμακα | 1,1% | | 100% |
| Διουρητικά φάρμακα | Σύνολο 3,9% | 8% | 92% |
| Αντιβιοτικά φάρμακα | Σύνολο 3% | 30% | 70% |
| Φάρμακα για τη θεραπεία της αρθρίτιδας | Σύνολο 1,6% | | |
| Φάρμακα αναστολής της σύνθεσης ουρικού οξέος | 1% | 100% | |
| Ανοσοτροποποιητικά /Αντινεοπλασματικά | 0,6% | 100% | |
| Φάρμακα παθήσεων των ενδοκρινών αδένων | Σύνολο 1% | 100% | |
| Φάρμακα παθήσεων του ουροποιητικού | Σύνολο 1% | 100% | |
| Φάρμακα για τη θεραπεία της αναιμίας | Σύνολο 0,6% | | |

| | | | |
|--|--------------------|------|------|
| Σιδηροθεραπεία | 0,3% | 100% | |
| Βιταμίνη Β-12 | 0,3% | 100% | |
| Συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων | Σύνολο 0,3% | | 100% |

SSRIs: εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, **SNRIs:** αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, **ACEIs:** αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης I, **ARBs:** ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, **Ca-blockers:** αποκλειστές διαύλων του ασβεστίου, **GI:** γαστρεντερικού συστήματος (αντιεμετικά) **CNS:** Φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος (υπνωτικά, ηρεμιστικά, αντικαταθλιπτικά), **Αδρενεργικοί παράγοντες:** αγγειοσυσπαστικά, καρδιοτονωτικά, εκλεκτικοί αγωνιστές των β1 και β2 -αδρενεργικών υποδοχέων.

7. Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με DS και HP που αναγνωρίστηκαν στους ασθενείς της μελέτης κατά την εισαγωγή.

7.1. Δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων στη μελέτη / χρήστες DS και HP

Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα, το 60% (30 ασθενείς) κατανάλωνε DS και HP παράλληλα με τη συμβατική φαρμακευτική αγωγή και το 40% (20 ασθενείς) δεν έκανε χρήση εναλλακτικών ή συμπληρωματικών θεραπειών. Ο μέσος όρος ηλικίας των συμμετεχόντων, χρήστες και μη DS και HP, ήταν τα 66 έτη (ελάχιστα τα 37 έτη και περισσότερα τα 85 έτη) και ο μέσος ΔΜΣ (BMI) ήταν 29,9 (ελάχιστη μέτρηση 17,1 και μέγιστη μέτρηση 45,4). Από το 60% των ασθενών που χρησιμοποιούσαν εναλλακτικές θεραπείες (n=30), το 32% ήταν άνδρες και το 28% ήταν γυναίκες. Ενώ, το 40% των συμμετεχόντων στη μελέτη που δεν κατανάλωνε DS και HP (n=20), το 14% ήταν άνδρες και 6% γυναίκες. Γενικά οι άνδρες παρουσιάζονται στο γενικό σύνολο του πληθυσμού της μελέτης σε μεγαλύτερο ποσοστό (60%) (n=50) έναντι των γυναικών (40%) (n=20), και όχι μόνο κατά την κατηγοριοποίηση σε χρήστες και μη DS και HP. Τα χαρακτηριστικά των χρηστών των DS και HP έναντι εκείνων που δεν χρησιμοποιούν κανένα προϊόν εναλλακτικής θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.

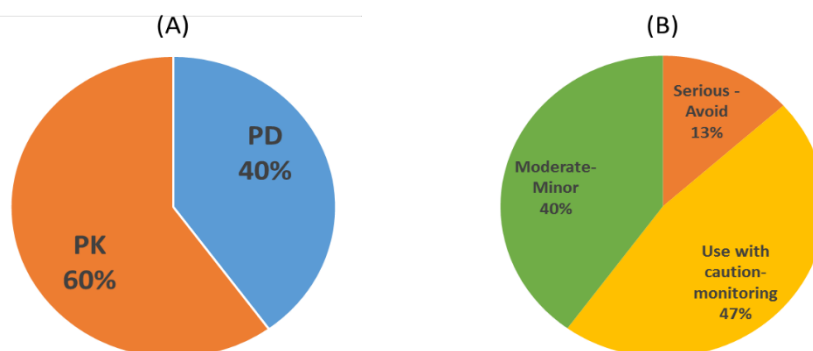
Πίνακας 17. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων χρήστες DS και HP παράλληλα με την συμβατική φαρμακευτική αγωγή προς τους μη χρήστες

| Demographic characteristics | DS/ HP users | DS / HP-non users |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|
| Gender (f/m) | 14 (28%) / 16 (32%) | 6 (12%) / 14 (28%) |
| Age (mean years ± SD) | 66.5 ± 9.7 | 65.7 ± 8.7 |
| Weight (kg) | 78.3 ± 15.6 | 79.2 ± 10.7 |
| BMI | 29.6 ± 5.3 | 29.1 ± 3.4 |

7.2. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί και αξιολόγηση της κλινικής σημασίας των DHIs

Οι συνολικές PK και PD-DHIs με κλινική σημασία που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη ήταν αποτέλεσμα από 30 διαφορετικούς φαρμακολογικούς συνδυασμούς σε ένα σύνολο 62 αλληλεπιδράσεων κατά το χρονικό διάστημα της εισαγωγής των

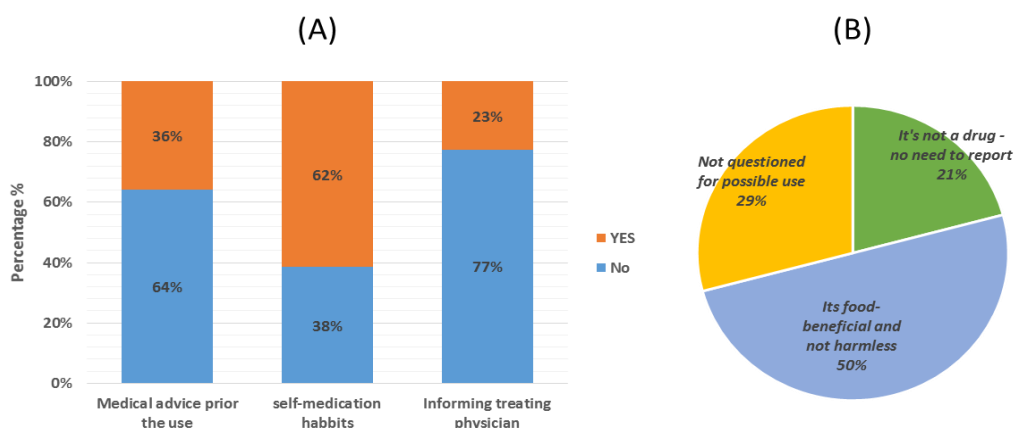
ασθενών στην Καρδιοχειρουργική Κλινική (Πίνακας 18). Οι PK -DHIs φαίνεται να υπερτερούν σε συχνότητα εμφάνισης (60%) σε σχέση με τις PD –DHIs (40%) (Γράφημα 17, A). Οι PK και οι PD-DHIs που βρέθηκαν στη μελέτη αξιολογήθηκαν ως προς την σοβαρότητα και το φαρμακολογικό μηχανισμό. Συνολικά από τις 62 αλληλεπιδράσεις που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη το 13% των DHIs κρίθηκε να έχει μεγάλη κλινική και οι αλληλεπιδράσεις ταξινομήθηκαν ως «σοβαρές -αποφυγή», το 47% κρίθηκε ως «χρήση με προσοχή -παρακολούθηση» γιατί μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας και το υπόλοιπο 40% ταξινομήθηκε ως «μέτριες-ήπιες» αλληλεπιδράσεις (Γράφημα 17, B).



Γράφημα 17. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί (A) και κλινική σημασία (B) των προσδιορισμένων DHIs

7.3. Λόγοι χρήσης DS και HPs από τους ασθενείς

Οι 30 ασθενείς της μελέτης που χρησιμοποιούσαν CAM, DS και HP παράλληλα με τη συμβατική φαρμακευτική αγωγή, δήλωσαν ότι τα χρησιμοποιούσαν κατόπιν ιατρικής συμβουλής (36%) (5 ασθενείς) ή ότι είχαν ενημερώσει τον θεράποντα ιατρό τους (23%). Η ιατρική συμβουλή αφορούσε την κατανάλωση προϊόντων βιταμινών και ιχθυελαίου. Ενώ η πλειοψηφία των ασθενών δήλωσε ότι δεν ζήτησε ιατρική συμβουλή (64%) ή δεν ενημέρωσε τον θεράποντα ιατρό (77%) ή τα έλαβε ως αυτό-θεραπεία (62%) (Γράφημα 18, A). Αναφορικά με τον λόγο χρήσης των ενναλακτικών θεραπειών χωρίς ιατρική συμβουλή, από το σύνολο των 25 ασθενών που χρησιμοποιούσε DS και HP αυτοβούλως, το 50% δήλωσε ότι τα λαμβάνει γιατί «είναι ευεργετικά και ακίνδυνα», το 29% ότι «δεν ενημέρωσαν τον θεράποντα ιατρό, γιατί δεν ερωτήθηκαν για χρήση DS και HP», και τέλος το 21% των ασθενών θεωρεί ότι «τα DS και HP δεν είναι φάρμακα, για αυτό και δεν χρειάζεται να το αναφέρει» (Γράφημα 18, B).



Γράφημα 18. Λόγοι χρήσης CAM, DS και HP από τους ασθενείς της μελέτης

7.4. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με DS και HP που προσδιορίστηκαν στη μελέτη

Στη μελέτη αναγνωρίστηκαν 30 διαφορετικοί μηχανισμοί PK και PD –DHIs, σε ένα σύνολο 62 αλληλεπιδράσεων. Οι PK μηχανισμοί αλληλεπίδρασης που αναγνωρίστηκαν σχετίζονταν κυρίως με την αναστολή του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων μέσω του ενζύμου CYP3A4, την απορρόφηση της πρώτης διέλευσης και την ενδογενή κάθαρση του ηπατικού μεταβολισμού. Ενώ οι PD μηχανισμοί αλληλεπίδρασης που αναγνωρίστηκαν σχετίζονταν κυρίως με την ενίσχυση της φαρμακολογικής δράσης του συγχωρηγούμενου φαρμάκου. Το σύνολο των αλληλεπιδράσεων παρουσιάζεται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18. Κατηγορίες και κλινική σημασία αλληλεπιδράσεων από συνδυασμούς συμβατικών φαρμάκων με CAM, DS, HP. Κλινική σημασία αλληλεπιδράσεων: 1:Serious, 2:use with caution monitor, 3:moderate-minor

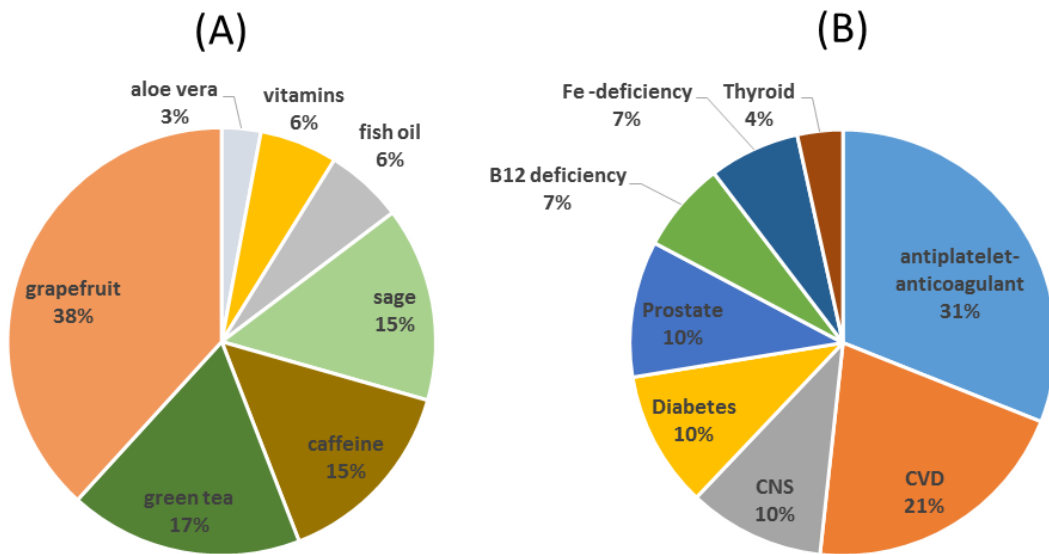
| Drugs | DS / HP | PK-PD Mechanism | Drug Category | Sign. | Potential clinical outcome | Number of cases |
|---------------|------------|-----------------------|----------------|-------|----------------------------|-----------------|
| metformin | aloe vera | PD | diabetes II | 2 | hypoglycemia | 2 |
| levothyroxine | caffeine | PK-GI absorption | thyroid | 2 | decreased T4 levels | 5 |
| aspirin | fish oil | PD | NSAIs | 2 | bleeding | 2 |
| clopidogrel | fish oil | PD | anti -platelet | 2 | bleeding | 1 |
| eplerenone | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | diuretic | 2 | hyperkalemia | 1 |
| amlodipine | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | Ca -blocker | 3 | Amlodipine -ADRs | 2 |
| clopidogrel | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | anti-platelet | 2 | reduced bio-activation | 6 |
| simvastatin | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | antilipidemic | 1 | statin -ADRs | 1 |
| ranolazine | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | angina | 1 | ADRs -Qt prolongation | 1 |
| atorvastatin | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | antilipidemic | 1 | Statin -ADRs | 7 |

| | | | | | | |
|-----------------|------------|-----------------------|------------------------|---|-------------------------------|-----------|
| tamsulosin | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | prostatic hyperplasia | 2 | tamsulosin -ADRs | 1 |
| alfuzosin | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | α1-antagonist-prostate | 3 | alfuzosin -ADRs | 1 |
| finasteride | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | prostatic hyperplasia | 3 | finasteride -ADRs | 1 |
| alprazolam | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | anxiety | 2 | cilostazol -ADRs | 1 |
| cilostazol | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | anti-platelet | 2 | risk for bleeding | 1 |
| ivabradine | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | angina | 1 | ivabradine -ADRs | 1 |
| ticagrelor | grapefruit | PK -CYP3A4 inhibition | anti-platelet | 1 | risk for bleeding | 1 |
| prasugrel | green tea | PD | anti-platelet | 3 | increased activity | 1 |
| aspirin | green tea | PD | NSAIDS | 3 | bleeding | 7 |
| clopidogrel | green tea | PD | anti-platelet | 3 | bleeding | 5 |
| cilostazol | green tea | PD | anti-platelet | 3 | riske for bleeding | 1 |
| ferrous sulfate | green tea | PK-GI absorption | iron deficiency | 2 | reduced Fe absorption | 1 |
| folic acid | green tea | PK-GI absorption | iron deficiency | 2 | reduced folic acid absorption | 1 |
| metformin | sage | PD | diabetes II | 3 | hypoglycaemia | 4 |
| alprazolam | sage | PD | anxiety | 3 | increased sedation | 2 |
| gabapentin | sage | PD | antiepileptic | 3 | convulsions | 1 |
| insulin | sage | PD | diabetes I | 3 | hypoglycemia | 1 |
| sigagliptin | sage | PD | diabetes II | 3 | hypoglycaemia | 1 |
| aspirin | Vit-12 | PK-GI absorption | NSAIS | 2 | B12 -deficiency | 1 |
| esomeprazole | Vit-12 | PK-GI absorption | PPIs | 3 | B12 -deficiency | 1 |
| | | | | | Total | 62 |

7.5. DS και HP και κατηγορίες φαρμάκων που δύναται να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις όπως αναγνωρίστηκαν στην παρούσα μελέτη

Από το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης (n=50) το 60% (n=30) ήταν χρήστες DS και HP. Το 56% δήλωσε ότι καταναλώνει μικτούς εμπορικούς χυμούς φρούτων και το 90% καφέ καθημερινά. Η χρήση DS ή/και HP αφορούσε την κατανάλωση GFJ (38%), πράσινο τσάι (17%), φασκόμηλο/χαμομήλι (15%), ιχθυέλαιο/βιταμίνες (12%) και αλόη ή senna (3%) (Γράφημα 19, Α). Από τα DS και HP που λάμβαναν οι ασθενείς, ο χυμός γκρέιπφρουτ, το πράσινο τσάι και το φασκόμηλο/χαμομήλι παρουσιάζονται με αυξημένη κατανάλωση και δύναται να προκαλέσουν πιο συχνά αλληλεπιδράσεις. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις βρέθηκαν για αντιπηκτικά/αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (31%), καρδιαγγειακά φάρμακα (21%), φάρμακα του ΚΝΣ (10%),

αντιδιαβητικά φάρμακα (10%) και φάρμακα των παθήσεων του ουροποιητικού (10%). Ενώ η κατανάλωση καφεΐνης σχετίζεται με πιθανή επίδραση στην απορρόφηση της λεβοθυροξίνης (15%) (Γράφημα 19, Β).



Γράφημα 19. Συχνότητα κατανάλωσης DS και HP (Α). Κατηγορίες φαρμάκων που δύναται να αλληλεπιδρούν με DS και HP και να οδηγούν σε DHIs (Β)

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι DDIs αποτελούν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία των ασθενών, επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής και επιβαρύνουν οικονομικά το σύστημα υγείας μιας χώρας (Juarez-Cedillo et al, 2016). Η αναγνώριση πιθανών DDIs από τη φαρμακευτική αγωγή αποκαλύπτει τα σοβαρά προβλήματα της συνταγογράφησης και υπογραμμίζει την ανάγκη αποτελεσματικού και τακτικού ελέγχου για τον εντοπισμό κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων για τη βελτίωση της θεραπείας, της περίθαλψης και της ασφάλειας των ασθενών (Jenny et al, 2012; Patel et al, 2014). Η πολυφαρμακία και οι συνέπειες της αποτελούν ένα πολύ σοβαρό κλινικό ζήτημα για τους νοσηλευόμενους ασθενείς. Η ηλικία, η συννοσηρότητα, η σοβαρότητα της νόσου, η κατάσταση υγείας των ασθενών και ο αυξημένος αριθμός στις ημέρες νοσηλείας συχνά σχετίζονται με προβλήματα στη φαρμακευτική αγωγή (Venturini et al, 2011; Baniyadi et al, 2015; Salwe et al, 2016; Jankovic et al, 2018). Όλοι αυτοί οι λόγοι έχουν ως συνέπεια την κλιμάκωση της αύξησης του αριθμού των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και δυνητικά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών PK-DDIs και PD-DDIs που συνήθως δεν αξιολογούνται κατάλληλα κατά το σχεδιασμό του θεραπευτικού σχήματος (Chatsisvili et al, 2010). Τα φάρμακα επηρεάζουν τον κάθε ασθενή με διαφορετικό τρόπο για αυτό πρέπει να χορηγούνται με προσοχή ως προς τη δοσολογία και το συνδυασμό τους. Στους ηλικιωμένους ασθενείς ο αργός μεταβολισμός, καθώς και άλλες φυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται με τη γήρανση, δύναται να προκαλούν τη διαφορετική δράση των φαρμάκων, όπως έχει παρατηρηθεί με τα καρδιαγγειακά φάρμακα, για αυτό οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται (Μανωλάτος, 2011). Επομένως, η εμφάνιση των DDIs συχνά σχετίζεται με τους ηλικιωμένους ασθενείς, τον αυξημένο αριθμό φαρμάκων και τις αυξημένες ημέρες νοσηλείας (Murtaza et al, 2016).

Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης είχε μέσο όρο ηλικίας τα 66 έτη, μέση διάρκεια νοσηλείας τις 10 ημέρες, μέσο όρο 5 συννοσηρότητων, και αριθμό φαρμάκων να κυμαίνεται περίπου από 7 έως 14 σε όλα τα χρονικά σημεία της έρευνας, με τα περισσότερα φάρμακα να έχουν χορηγηθεί στη μετεγχειρητική περίοδο. Τα ευρήματα της μελέτης των Murtaza et al. (2016) αποκάλυψαν τη σημαντική συσχέτιση των DDIs με ασθενείς ηλικίας 60 ετών και άνω, παραμονή στο νοσοκομείο 7 ημέρες και λήψη 7 ή περισσότερων φαρμάκων. Συνεπώς, οι ασθενείς με τις προαναφερθείσες συνθήκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυνητικών DDIs από τη θεραπευτική αγωγή. Ομοίως, στην παρούσα μελέτη φαίνεται από τα δημογραφικά δεδομένα των συμμετεχόντων ότι οι νοσηλευόμενοι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο δυνητικών DDIs που ενδέχεται να οδηγήσουν σε ARDs. Πέραν όμως των προαναφερθέντων συνθηκών, επιπλέον η χειρουργική επέμβαση επηρεάζει τον επιπολασμό των DDIs και θέτει σε υψηλό κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών (Jankovic et al, 2018). Όλοι αυτοί οι παράμετροι καθιστούν τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς επιρρεπείς σε DDIs και χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής και παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και της παραμονής στο νοσοκομείο.

Στην παρούσα μελέτη, όπως σε πολλές άλλες μελέτες, φαίνεται πως όσο αυξάνει ο αριθμός των φαρμάκων που λαμβάνει ένας ασθενής αναλόγως αυξάνει και ο αριθμός των DDIs που μπορούν να προκληθούν από τους φαρμακολογικούς

συνδυασμούς. Στη βιβλιογραφία έχει αναφερθεί η θετική συσχέτιση μεταξύ των DDIs και της πολυφαρμακίας (Murtaza et al 2016; Ismail et al, 2017). Για τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς της μελέτης, όπως είναι αναμενόμενο, ο αριθμός των συνταγογραφούμενων φαρμάκων αυξάνεται στη μετεγχειρητική περίοδο, οπότε αναλογικά θα αυξηθεί και ο κίνδυνος για πιθανές DDIs. Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλου αριθμού φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο των αλληλεπιδράσεων λόγω της μεταβολής των φαρμακοκινητικών παραμέτρων ή του φαρμακοδυναμικού προφίλ των φαρμάκων, με αποτέλεσμα την τροποποίηση της δράσης τους (Zwart-van Rijkom et al, 2009; Juurlink et al, 2013). Αυτή η τάση βρέθηκε στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μελέτης, καθώς φάνηκε να υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης DDIs εξαιτίας του αυξημένου αριθμού φαρμάκων που χορηγήθηκαν προφυλακτικά και θεραπευτικά στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς στη μετεγχειρητική περίοδο συγκριτικά με τα άλλα χρονικά σημεία (βλ. Γράφημα 9, 10). Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι παρόμοια με τη μελέτη του Kohler et al. (2000) στην οποία αναφέρεται ότι ο αριθμός των DDIs ανά ασθενή είναι μεγαλύτερος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας συγκριτικά με την εισαγωγή και το εξιτήριο.

Η μέτρηση και η αξιολόγηση των κλινικών δεικτών είναι αναγκαία προϋπόθεση για την σωστή και συνεχή παρακολούθηση των νοσηλευόμενων ασθενών, καθώς αποτελούν ένδειξη της κλινικής εικόνας και της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η παρακολούθηση κλινικά σημαντικών παραμέτρων συμβάλλει στην ελαχιστοποίηση ή στην πρόληψη των αρνητικών συνεπειών των DDIs (Murtaza et al, 2016; Ismail et al, 2017). Επιπροσθέτως, τα ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με DDIs μπορούν να ελαχιστοποιηθούν, παρακολουθώντας σημεία και συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς και τις εργαστηριακές εξετάσεις (Noor et al, 2019). Στη μελέτη οι μετρήσιμες τιμές των κλινικών δεικτών που καταγράφηκαν και αξιολογήθηκαν και στα τέσσερα χρονικά σημεία, φαίνεται να ακολουθούν μια σταθερή πορεία με πολύ μικρές αποκλίσεις από τις τυπικές ή επιθυμητές τιμές. Κατά τη συσχέτιση των κλινικών δεικτών και των DDIs δε φάνηκε να υπάρχει αιτιώδη συνάφεια. Οι διακυμάνσεις στις μετρήσεις της καρδιακής συχνότητας και των ηπατικών ενζύμων που παρατηρήθηκαν στη μετεγχειρητική περίοδο είναι αναμενόμενες στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς και αποδίδονται στο είδος και στη βαρύτητα του χειρουργείου, καθώς και στην τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής μετεγχειρητικά (Μανωλάτος, 2011; Baeza-Herrera et al, 2019). Η κολπική ταχυαρρυθμία είτε πρόκειται για φλεβοκομβική ταχυκαρδία είτε πρόκειται για κολπική μαρμαρυγή (AF), απαντάται συχνά στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μετεγχειρητικά και μπορεί να είναι είτε συνέχιση μιας προϋπάρχουσας αρρυθμίας είτε αποτέλεσμα της διέγερσης του συμπαθητικού νεύρου που έχει θετική χρονότροπο δράση σε ένα ούτως ή άλλως επιβαρυσμένο μυοκάρδιο (Ommen et al, 1997; Baeza-Herrera et al, 2019). Η κολπική μαρμαρυγή, ο πτερυγισμός και η ταχυκαρδία είναι μορφές κολπικής ταχυαρρυθμίας που εμφανίζονται συχνά μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σε ποσοστό 11-40% των ασθενών με αορτοστεφανιαία παράκαμψη και άνω του 50% των ασθενών με αντικατάσταση καρδιακών βαλβίδων (Ommen et al, 1997). Η AF είναι η συχνότερη αρρυθμία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο και εμφανίζεται συνήθως τις πρώτες

48 ώρες μετά το χειρουργείο. Παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η χειρουργική επέμβαση καρδιακών βαλβίδων, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<40%) και η διακοπή των καρδιαγγειακών φαρμάκων (β-αναστολείς). Οι κύριοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση της AF μετεγχειρητικά είναι η αύξηση του συμπαθητικού τόνου και η φλεγμονώδης απόκριση (Baeza-Herrera et al, 2019). Η μετεγχειρητική AF εμφανίζεται περίπου στο ένα τρίτο των νοσηλευόμενων ασθενών και συνδέεται με την εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβάντων σε όλα τα μετρήσιμα αποτελέσματα κατά την περίθαλψη (Almassi et al, 1997). Επίσης, η διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι συχνό φαινόμενο σε ποσοστό 10% των ασθενών. Οι μηχανισμοί της ηπατικής βλάβης είναι ποικίλοι και περιλαμβάνουν επιπλοκές που μπορεί να είναι συνέπεια της ίδιας της επέμβασης, παθολογικών καταστάσεων ή της φαρμακευτικής αγωγής που χορηγείται (Μάνη και συν, 2018).

Οι DDIs μπορεί να οδηγήσουν σε πολλά ανεπιθύμητα συμβάντα, μειώνουν ή καταργούν την κλινική αποτελεσματικότητα, προκαλούν ADRs και παρατείνουν τις ημέρες νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο (Khan et al, 2017). Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς έχουν υψηλότερο ποσοστό έκθεσης σε δυνητικές DDIs που μπορούν να οδηγήσουν σε ADRs και στην αλλαγή του θεραπευτικού αποτελέσματος (Tesfaye & Nedi, 2017). Στη μελέτη των Murtaza et al. (2016) αναφέρεται ότι ο επιπολασμός των DDIs σε νοσηλευόμενους καρδιολογικούς ασθενείς είναι υψηλός, με τις περισσότερες από αυτές να κρίνονται ως «μέτριας» σοβαρότητας και οι ασθενείς να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Ομοίως, στη μελέτη των Mateti et al. (2011) αναφέρεται ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων των DDIs που αναγνωρίστηκαν σε καρδιολογικούς ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με την κλινική σημασία ως «μέτριας» σοβαρότητας. Όπως και στη μελέτη των Tesfaye και Nedi (2017) αναφέρεται ότι η συχνότητα των δυνητικών DDIs ήταν υψηλή στους νοσηλευόμενους ασθενείς με τις περισσότερες από αυτές να κρίνονται ως «μέτριας» κλινικής σημασίας. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να συμφωνούν με τα αποτελέσματα των προηγούμενων μελετών, αφού αποκάλυψε τον υψηλό επιπολασμό των DDIs στους νοσηλευόμενους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, με τις περισσότερες από αυτές να ταξινομούνται ως «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημασίας (47%) στην πλειονότητα των αλληλεπιδράσεων.

Οι DDIs που αναγνωρίστηκαν βάσει του τύπου της αλληλεπίδρασης και του φαρμακολογικού μηχανισμού ήταν κυρίως PD (68%) σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης, με εξαίρεση την χρονική περίοδο της εισαγωγής που οι PK -DDIs βρέθηκαν να είναι κυρίαρχες. Οι πιο επικίνδυνες αλληλεπιδράσεις στα νοσοκομεία είναι τύπου PD, βάσει της αξιολόγησης του δυνητικού κινδύνου που μπορούν να προκαλέσουν και αυτό οφείλεται στην συνεργιστική ή ανταγωνιστική δράση των φαρμάκων επί του παραγόμενου αποτελέσματος (Juarez-Cedillo et al, 2016). Τα ευρήματα της μελέτης είναι συνεπή με προηγούμενες μελέτες που υποδεικνύουν ότι ο αριθμός των DDIs από φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς είναι μεγαλύτερος και πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι η ενισχυμένη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι επιθυμητή σε κάποια νοσήματα (Patel et al, 2014). Οι μείζονες κλινικής σημασίας DDIs, βάσει της κατηγοριοποίησης των αλληλεπιδράσεων (συνδυασμοί που πρέπει να αποφεύγονται, βλ. Πίνακας 10, 13), εμφανίστηκαν σε ποσοστό 11% στο σύνολο των

συνταγογραφούμενων συνδυασμών, με πολύ μικρή διακύμανση ως προς τη συχνότητα εμφάνισης των PK –DDIs (47%) και των PD –DDIs (53%). Ο επιπολασμός των κλινικά σημαντικών DDIs της παρούσας μελέτης φαίνεται να συμβαδίζει με τα ευρήματα προηγούμενης μελέτης των Tesfaye και Nedi (2017) καθώς οι σοβαρές DDIs σε νοσηλευόμενους ασθενείς εμφανίστηκαν στο 13,1% του συνόλου των αλληλεπιδράσεων.

Όσον αφορά τους εμπλεκόμενους φαρμακολογικούς μηχανισμούς, τα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι οι PK –DDIs επηρεάζουν το φαρμακολογικό αποτέλεσμα κυρίως στο επίπεδο του ηπατικού μεταβολισμού των φαρμάκων, όταν τα συγχρηγούμενα φάρμακα είναι ισχυροί αναστολείς των ενζύμων του κυτοχρώματος CYP450 (κυρίως του CYP2C19, CYP3A4 και CYP2D6). Τα αποτελέσματα της μελέτης συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη των Juarez-Cedillo et al. (2016). Οι PD –DDIs αναγνωρίστηκαν με αυξημένη συχνότητα στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς και δυνητικά επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα κυρίως μέσω της συνεργιστικής και λιγότερο της ανταγωνιστικής δράσης των συγχρηγούμενων φαρμάκων. Στη μελέτη των Juarez-Cedillo et al. (2016), αναφέρεται ότι οι κλινικά σημαντικές DDIs που συμβαίνουν στα νοσοκομεία είναι μέσω PD μηχανισμών, ενώ οι DDIs με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι PK.

Οι φαρμακολογικοί συνδυασμοί που συνταγογραφούνται συχνά σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, περιλαμβάνουν τα καρδιαγγειακά φάρμακα, καθώς συγχρηγούνται στη θεραπεία των χρόνιων καρδιολογικών νοσημάτων. Στα τέσσερα χρονικά σημεία της παρούσας μελέτης παρατηρήθηκε ότι οι περισσότεροι φαρμακολογικοί συνδυασμοί περιλάμβαναν καρδιαγγειακά φάρμακα όπως αντιαρρυθμικά, αντιπηκτικά, αντιαιμοπεταλιακά, ΜΣΑΦ/ασπιρίνη, αντιλιπιδαιμικά, διουρητικά, αντιυπερτασικά, και β-αναστολείς. Κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αναγνωρίστηκε ότι προκάλεσαν αυξημένο αριθμό PK και PD -DDIs, ταξινομήθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» ή «μέτριας» κλινικής σημασίας στην πλειονότητα των DDIs και συσχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ADRs. Τα ευρήματα της μελέτης συμφωνούν με τα αποτελέσματα των Mateti et al. (2011) και Bucsa et al. (2013), που αναφέρουν τη συσχέτιση των καρδιαγγειακών φαρμάκων με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ADRs από DDIs.

Οι κατηγορίες των φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς της μελέτης και παρατηρήθηκε να εμπλέκονται σε PK ή PD -DDIs ήταν φάρμακα των παθήσεων του ΚΝΣ (29,2%), αντιθρομβωτικοί παράγοντες (15,9%), αντιυπερτασικά φάρμακα (8,1%), β-αποκλειστές (6,9%), φάρμακα των παθήσεων του πεπτικού συστήματος (6,1%), αντιδιαβητικά φάρμακα (6%), φάρμακα των παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος (4,7%), διουρητικά φάρμακα (3,9%), αντιλιπιδαιμικά φάρμακα (3,3%), αντιαρρυθμικά φάρμακα (3%), αντιστηθαγικά φάρμακα (3%) και αντιβιοτικά φάρμακα (3%). Στα αποτελέσματα της μελέτης, παρομοίως με άλλες μελέτες παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των ασθενών συνταγογραφήθηκε με φάρμακα του καρδιαγγειακού (42,6%) και του νευρικού συστήματος (29,2%), όπως επίσης αναγνωρίστηκε ότι οι κατηγορίες αυτών των φαρμάκων εμπλέκονται συχνότερα σε δυνητικά DDIs (Venturini et al, 2011; Patel et al, 2014; Baniyasi et al, 2015; Subramanian et al, 2018). Οι φαρμακολογικοί συνδυασμοί που

αναγνωρίστηκαν στην παρούσα μελέτη τεκμηριώθηκαν βάσει των διαθέσιμων δημοσιευμένων μελετών.

Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Η κατάθλιψη συνυπάρχει συχνά με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Schelleman et al, 2011). Αναφέρεται ότι οι ασθενείς με πολλαπλά φάρμακα για καρδιαγγειακά νοσήματα και ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ADRs από τις DDIs (Chatsisvili et al, 2010). Οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς παρουσιάζουν κατάθλιψη σε μεγάλο ποσοστό πριν και μετά την χειρουργική επέμβαση (Αγγελόπουλος, 2001). Η ψυχιατρική νοσηρότητα μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι επίσης συχνή. Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο η σύγχυση, το ντελίριο, η ψύχωση και οι συναισθηματικές διαταραχές είναι σοβαρές ψυχοπαθολογικές καταστάσεις που μπορούν να εμφανιστούν, εμποδίζοντας τις μετεγχειρητικές διεργασίες (Αγγελόπουλος, 2001). Η ηλικία, το είδος και η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης είναι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση του μετεγχειρητικού ντελίου και προτείνεται η χρήση κατασταλτικής φαρμακευτικής αγωγής (Αγγελόπουλος, 2001). Οι προαναφερθείσες διαθέσιμες δημοσιευμένες μελέτες αποδεικνύουν την ιδιαιτερότητα των καρδιοχειρουργικών ασθενών που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής αφού λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή για τη θεραπεία του κυρίου νοσήματος, των συννοσηρότητων και των σχετικών επιπλοκών.

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τα σοβαρά ζητήματα των καρδιοχειρουργικών ασθενών, καθώς η συνταγογράφηση ψυχότροπων και νευροληπτικών φαρμάκων αφορούσε τους περισσότερους ασθενείς προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Οι DDIs (PK ή PD) βάσει της κλινικής σημασίας σε όλα τα χρονικά σημεία της μελέτης, ταξινομήθηκαν ως «σοβαρές –αποφυγή», ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και «μέτριας –ήπιας» κλινικής σημασίας. Στην κατηγορία των φαρμάκων για παθήσεις του ΚΝΣ συμπεριλήφθηκαν αντιψυχωσικά, αγχολυτικά, υπνωτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, SSRIs, SNRIs, αναλγητικά και αντιπαρκισονικά φάρμακα, όπως αναγνωρίστηκαν στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς.

Τα φάρμακα που συνταγογραφήθηκαν για τις παθήσεις του ΚΝΣ, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη μπορούν να οδηγήσουν σε δυνητικές αλληλεπιδράσεις στο 29,2% του συνόλου των DDIs, μέσω PK και PD μηχανισμών, όπως αναγνωρίστηκε στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με φάρμακα ίδιας ή διαφορετικής κατηγορίας. Το πιο συχνό συνταγογραφούμενο με αλληλεπιδράσεις φάρμακο από την κατηγορία των αντιψυχωσικών ήταν η αλοπεριδόλη (n=10) και η αλπραζολάμη (n=14). Η αλοπεριδόλη είναι ενζυμικό υπόστρωμα του CYP2D6. Οι PK-DDIs που εμφανίστηκαν στη μελέτη συσχετίστηκαν κυρίως με την αναστολή του μεταβολισμού του συγχορηγούμενου φαρμάκου, από την ανταγωνιστική αναστολή του ενζύμου CYP2D6, όπως αναγνωρίστηκε στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με αντιαρρυθμικά (αμιωδαρόνη), β-αποκλειστές (μετοπρολόλη, καρβεδιλόλη) και φάρμακα των παθήσεων του ουροποιητικού (ταμσουλοσίνη) (Shin et al, 2001; Lynch & Price, 2007; Bush et al, 2008; Andes et al, 2016). Επίσης, η συγχορήγηση αλπραζολάμης με φάρμακα των παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος (PPIs -

εσομπραζόλη, αντιεμετικά -δομπεριδόνη) σχετίζεται με τη μείωση του μεταβολισμού της αλπραζολάμης (Ogawa & Echizen, 2010; Stockley's Drug Interactions, 2010).

Οι PD –DDIs της συγχορηγήσεως των φαρμάκων του ΚΝΣ, όπως ήταν αναμενόμενο, παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο αριθμό (85%) έναντι των PK. Οι PD -DDIs που αναγνωρίστηκαν ήταν κυρίως αποτέλεσμα της συνεργιστικής δράσης των φαρμάκων, αφού σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς έλαβαν φάρμακα με την ίδια ή παρόμοια επίδραση στο ΚΝΣ, όπως αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά και αναλγητικά. Η νέα γενιά αντικαταθλιπτικών όπως οι SSRIs (φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, σιταλοπράμη) και αντιψυχωσικών φαρμάκων (ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη, κουεταπίνη) προκαλούν κλινικά σημαντικές ADRs, για αυτό το λόγο, οι ασθενείς που πάσχουν ήδη από καρδιαγγειακά νοσήματα χρειάζονται ιδιαίτερη φροντίδα και προσοχή (Pacher & Kecskemeti 2004).

Τα δυνητικά αποτελέσματα της συγχορήσεως των SSRIs αφορούν στην διαταραχή της αγωγιμότητας, με την παράταση του επάρματος QT στο ΗΚΓ και την πρόκληση αρρυθμιών (Day et al, 2017; Murphy, et al, 2018), στην εμφάνιση του συνδρόμου σεροτονίνης, μια δυνητικά πολύ σοβαρή νευρολογική διαταραχή με συνοδά συμπτώματα ταχυκαρδία, σύγχυση, ασταθή αρτηριακή πίεση, υπερθερμία κ.α (Day et al, 2017) και στην ανασταλτική επίδραση τους στην ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αιμόσταση και κίνδυνο αιμορραγίας (Schalekamp et al, 2008; Schelleman et al, 2011; Τρίκας & Μίχας, 2017). Συνεπώς, η συγχορήση των SSRIs με τις αντίστοιχες κατηγορίες των καρδιολογικών φαρμάκων πρέπει να γίνεται με προσοχή ή να αποφεύγεται (Τρίκας & Μίχας, 2017). Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς των SSRIs με ΜΣΑΦ, καθώς και με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (de Abajo et al, 2006). Στην παρούσα μελέτη οι SSRIs και οι SNRIs που συγχορηγήθηκαν με ασπιρίνη, ήταν η εσκιταλοπράμη, η ντουλοξετίνη και η σιταλοπράμη, με δυνητικά αυξημένο τον κίνδυνο πιθανής αιμορραγίας λόγω συνέργειας των φαρμάκων (Andrade et al, 2010). Επίσης, η σιταλοπράμη και η ντουλοξετίνη συνταγογραφήθηκαν με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (κλοπιδογρέλη) με τον ίδιο δυνητικό κίνδυνο (Andrade et al, 2010), αν και στην τεκμηριωμένη μελέτη των de Abajo et al. (2006) αναφέρεται ότι τα αποτελέσματα του κινδύνου αιμορραγίας ήταν στατιστικά σημαντικά μόνο για τη σιταλοπράμη. Επιπροσθέτως, η ίδια μελέτη στα συμπεράσματα της υποστηρίζει την υπόθεση ότι οι SSRIs με μια δράση αποκλεισμού στον μηχανισμό επαναπρόσληψης σεροτονίνης, αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας και οι ενδείξεις είναι πιο ισχυρές για την αιμορραγία του ανώτερου πεπτικού (de Abajo et al, 2006). Άρα, οι SSRIs μπορούν να δράσουν συνεργιστικά με φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας (Dalton et al, 2006). Επίσης, τα δυνητικά αλληλεπιδρώντα ζεύγη SSRIs (εσκιταλοπράμη) με οπιοειδή αναλγητικά (μορφίνη) και SSRIs (σιταλοπράμη) με SNRIs (ντουλοξετίνη) ελλοχεύουν τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης του σεροτονινεργικού συνδρόμου (Sproule et al, 1997; Tintinalli et al, 2019). Οι PD –DDIs των SSRIs της παρούσας μελέτης κρίθηκαν ως «σοβαρές -αποφυγή» και ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση».

Η θεραπεία με περισσότερα από ένα ψυχοδραστικά φάρμακα μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών να προτείνεται από το γιατρό και οι εν δυνάμει επικίνδυνοι συνδυασμοί να χορηγούνται συνειδητά με προσοχή και αυξημένη παρακολούθηση, καθώς οι DDIs των συδυασμών μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητικές επιπτώσεις και ο ενδεχόμενος κίνδυνος να υπερτερεί του πιθανού οφέλους σε ευάλωτους ασθενείς (Bleakley, 2012; Day et al, 2017). Οι συνδυασμοί αντιψυχωσικών και ψυχότροπων φαρμάκων επάγουν κυρίως τις PD –DDIs και ενισχύουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα με πρόσθετη συνεργιστική δράση. Στην παρούσα μελέτη, οι PD –DDIs του συνδυασμού των ψυχότροπων φαρμάκων, στην πλειονότητα τους ήταν σημαντικές και ταξινομήθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση». Οι PD μηχανισμοί συνέργειας με αγχολυτικά που αναγνωρίστηκαν στους συνδυασμούς αλοπεριδόλη -αλπραζολάμη ή βρωμαζεπάμη ή λοραζεπάμη, κουεταπίνη -αλπραζολάμη ή βρωμαζεπάμη και ολαζανπίνη –βρωμαζεπάμη, είχαν δυνητικό κλινικό κίνδυνο την καταστολή του ΚΝΣ -υπνηλία, λόγω της ηρεμιστικής επίδρασης των φαρμάκων (EMA, 2007; Naso, 2008; Bleakley, 2012; AstraZeneca, 2019). Όμοια πιθανή κλινική έκβαση παρατηρήθηκε στην παράλληλη χορήγηση των αντιψυχωσικών με υπναγωγά φάρμακα (αλοπεριδόλη -μελατονίνη) ή με αναλγητικά (αλοπεριδόλη ή ολανζαπίνη -μορφίνη) (EMA, 2007; Lilly, 2011; Bleakley, 2012).

Οι ασθενείς που πάσχουν από σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη μονοθεραπεία των ψυχοδραστικών φαρμάκων. Για αυτό το λόγο προκύπτει ως απαίτηση η θεραπεία με περισσότερα από ένα αντιψυχωσικά φάρμακα με πιθανό κίνδυνο και ενδεχόμενο όφελος, όπως αναγνωρίστηκε στον φαρμακολογικό συνδυασμό κουεταπίνη –αλοπεριδόλη (n=6) (Tapp et al, 2003; EMA, 2007). Η ενισχυμένη αποτελεσματικότητα των φαρμάκων είναι επιθυμητή σε κάποια νοσήματα (Patel et al, 2014). Ο συνδυασμός αντιψυχωσικών φαρμάκων χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πρακτική για τον έλεγχο, τη βελτίωση και τη μείωση συμπτωμάτων ή σοβαρών παρενεργειών που σχετίζονται με τη νόσο (Sagud et al, 2013; Karslioglu et al, 2016). Η παράλληλη χορήγηση διαφορετικών αντιψυχωσικών φαρμάκων σχετίζεται με τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της ασθένειας, την ηλικία, τη μειωμένη απόκριση του ασθενούς στη μονοθεραπεία, την κατάσταση και την διάρκεια της νοσηλείας (Sagud et al, 2013). Η προσθήκη ενός ισχυρού ανταγωνιστή της ντοπαμίνης, όπως είναι αλοπεριδόλη, σε άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα που έχουν ευρύ φάσμα υποδοχέων, όπως είναι η κουεταπίνη, έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στη θεραπεία διαφορετικών συμπτωμάτων (Sagud et al, 2013). Η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων φαίνεται να είναι ένας λογικός συνδυασμός καθώς η κουεταπίνη δεν ενισχύει τη δράση της αλοπεριδόλης, δηλαδή δεν επιδεινώνει την εμφάνιση εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων (Sagud et al, 2013). Συνεπώς, ο φαρμακολογικός συνδυασμός κουεταπίνη -αλοπεριδόλη ενισχύει τα αντιντοπαμινεργικά αποτελέσματα και αυξάνει την θεραπευτική αποτελεσματικότητα.

Όμως, καθώς υπάρχει μια σειρά δημοσιευμένων αναφορών σημαντικών περιπτώσεων ADRs που μπορεί να προκληθούν από τους συνδυασμούς αντιψυχωσικών φαρμάκων, όπως εξωπυραμιδικά και μεταβολικά σύνδρομα, επιληπτικές κρίσεις και ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (Karslioglu et al, 2016), η κλινική σημασία της PD –DDI του αντιψυχωσικού συνδυασμού κουεταπίνη –

αλοπεριδόλη κρίθηκε ως «σοβαρή –αποφυγή» για τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς της παρούσας μελέτης. Η συγχορήγηση μπορεί να προκαλέσει παράταση του QT διαστήματος (LQTS) και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας (EMA, 2007; Sagud et al, 2013). Ο κίνδυνος εμφάνισης του LQTS είναι πολύ υψηλός καθώς τα αντιψυχωσικά φάρμακα σχετίζονται στενά και παρουσιάζουν αυξημένο δυναμικό στην επιμήκυνση του QT διαστήματος (Stoner, 2017; Aronow & Shamliyan, 2018).

Οι PD-DDIs που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη της αντιψυχωσικής συνδυαστικής θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα (ΣΔ Ι, ΣΔ ΙΙ) ήταν δευτερεύουσας κλινικής σημασίας, ταξινομήθηκαν ως «μέτριες -ήπιες» και το κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με την επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος (May & Schindle, 2016). Τα φάρμακα που σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους, όπως είναι τα αντιψυχωσικά, έχουν τη δυνατότητα να επιδεινώσουν την ανοχή στη γλυκόζη και επομένως να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της αντιδιαβητικής αγωγής (May & Schindle, 2016). Τα δυνητικά αλληλεπιδρώντα φάρμακα που πιθανά επηρεάζουν τον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος στην παρούσα μελέτη, αναγνωρίστηκαν στα ζεύγη ολαζανπίνη -μετφορμίνη ή σιταγλιπτίνη με συνεργιστική δράση, κουεταπίνη -μετφορμίνη με αναταγωνιστική δράση, και πιθανό κλινικό κίνδυνο υπογλυκαιμίας (Lilly, 2004; Boyda et al, 2012; Koller et al, 2004; May & Schindle, 2016). Η προκαλούμενη από τα φάρμακα υπεργλυκαιμία εντοπίστηκε στον συνδυασμό κουεταπίνη -ινσουλίνη (Koller et al, 2004).

Η βιπεριδίνη είναι ένα αντιχολινεργικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου Parkinson και των εξωπυραμιδικών κινητικών παρενεργειών που προκαλούνται από την ταυτόχρονη λήψη νευροληπτικών φαρμάκων (Kostelnik, 2017). Στη μελέτη οι PD –DDIs συνέργειας της βιπεριδίνης στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με αγχολυτικά (αλπραζολάμη), αντιψυχωσικά (κουεταπίνη, αλοπεριδόλη) και αντιεπιληπτικά φάρμακα (βαλπροϊκό οξύ) κρίθηκαν «μέτριας -ήπιες» κλινικής σημασίας και το δυνητικό αποτέλεσμα της συγχορήγησης αφορούσε την καταστολή του ΚΝΣ και την αντιχολινεργική επίδραση (Bayer, 2002; Ocana-Zurita et al, 2016). Τα αντιχολινεργικά αποτελέσματα μπορεί να είναι επιθυμητά ή επιδιωκόμενα αποτελέσματα για ορισμένα φάρμακα όπως τα αντισπασμωδικά, και ανεπιθύμητα ή παρενέργειες για άλλα φάρμακα όπως τα αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά και αντιπαρκισονικά (Boroughf, 2017). Η παράλληλη χορήγηση φαρμάκων με αντιχολινεργική δράση αυξάνει τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης αντιχολινεργικού συνδρόμου λόγω της τοξικότητας (Boroughf, 2017).

Η αγομελατίνη είναι μοναδική μεταξύ των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που έχει επίδραση στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, επανασυγχρονίζει και αυξάνει το εύρος του κερκάδιου ρυθμού, ασκώντας άμεσα διεγερτική δράση σε ενδογενείς υποδοχείς του ΚΝΣ (Guardiola-Lemaitre et al, 2014). Η δοβουταμίνη είναι ένα αδρενεργικό φάρμακο που έχει εκλεκτική δράση στους β1 -αδρενεργικούς υποδοχείς για να προκαλέσει συγκεκριμένες φυσιολογικές επιδράσεις, όπως αύξηση της καρδιακής παροχής, επομένως η απευθείας δέσμευση του αγωνιστή (δοβουταμίνη) στον αντίστοιχο υποδοχέα έχει ως κύριο αποτέλεσμα την αυξημένη ινότροπη και χρονότροπη καρδιακή επίδραση (Farzam & Lakhkar, 2019). Στο φαρμακολογικό συνδυασμό αγομελατίνη -δοβουταμίνη, η αναγνωρισμένη PD–DDI

κρίθηκε «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημαντικότητας και προκύπτει από την αγωνιστική αλληλεπίδραση των φαρμάκων, γεγονός που οδηγεί στη μείωση της αποτελεσματικότητας του β1 -αγωνιστή, με πιθανή δυσμενή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα (Stockley's Drug Interactions, 2010).

Τα κατασταλτικά -υπνωτικά και αγχολυτικά φάρμακα έχουν επιδράσεις στο ΚΝΣ (Donaldson et al, 2007; Montoro et al, 2013). Στη μελέτη οι βενζοδιαζεπίνες (βρωμαζεπάμη, αλπραζολάμη) χορηγήθηκαν συχνά σε χαμηλές δόσεις, καθώς συνταγογραφούνται στα νοσοκομεία και βοηθούν τους ασθενείς στη μείωση του άγχους, προάγουν τον ύπνο σε ένα ασυνήθιστο περιβάλλον και χρησιμοποιούνται ως μυοχαλαρωτικά για να προκαλέσουν καταστολή πριν τη χειρουργική επέμβαση (Donaldson et al, 2007; Montoro et al, 2013; Ford & Law, 2014). Επίσης, χορηγήθηκαν αντισταμινικά φάρμακα (υδροξυζίνη), τα οποία χρησιμοποιούνται αφενός για τη διαχείριση αντιδράσεων αλλεργικού τύπου και αφετέρου έχουν κατασταλτικές και αγχολυτικές ιδιότητες, χρήσιμες πριν την εισαγωγή στην γενική αναισθησία (Donaldson et al, 2007; FDA, 2008; Medical Pharmacology, 2016). Η συγχορήγηση βενζοδιαζιπινών (BZD) -αντισταμινικών με φαρμακοδυναμική συνέργεια έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης των BZD, με πιθανή κλινική έκβαση την επαγωγή ύπνου και την ψυχοκινητική εξασθένηση (Divol et al, 1981; FDA, 2008; Montoro et al, 2013; Brenner & Stevens, 2013). Η ζοπικλόνη (Z -drugs) είναι υπνωτικό/ηρεμιστικό φάρμακο, δεν ανήκει στην κατηγορία των BZD (Donaldson, 2007; Park & Lee, 2013) και στην παρούσα μελέτη συγχορηγήθηκε με οπιοειδή (μορφίνη) και BZD όπου μέσω συνεργιστικής αλληλεπίδρασης σε επίπεδο υποδοχέων, μπορεί να οδηγήσει σε πιθανό κίνδυνο βαθιάς καταστολής, αναπνευστική καταστολή, κώμα ή ακόμα και θάνατο ιδίως σε περιπτώσεις παρατεταμένης έκθεσης (Sanofi, 2018). Η παράλληλη χορήγηση αυτών των φαρμάκων ενισχύει το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, με κίνδυνο αυξημένης καταστολής βραδείας διάρκειας και μείωση της ψυχοκινητικής απόκρισης, καθώς η απέκκριση της ζοπικλόνης δεν επηρεάζεται από τις BZD και η ζοπικλόνη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των BZD (Saano, 1992). Στη μελέτη των Park και Lee (2013) αναφέρονται οι ανησυχίες των ADRs των Z -φαρμάκων που σχετίζονται με το παραλήρημα και τις ψευσαισθήσεις, όπως επίσης επισημαίνουν ότι η γήρανση και η ταυτόχρονη χορήγηση BZD, είναι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παραληρήματος (delirium). Στη μελέτη των Brandt και Leong (2017) και Batle et al. (2018) αναφέρεται ότι η συνδιασμένη έκθεση σε BZD και Z -φάρμακα μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητα αποτελέσματα όπως την παρόξυνση αναπνευστικής νόσου, λοιμώξεις, άνοια, παγκρεατίτιδα ακόμα και καρκίνο. Οι PD –DDIs των Z -φαρμάκων ταξινομήθηκαν συμφωνά με την κλινική σημασία ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση».

Οι DDIs των αναλγητικών φαρμάκων συχνά προκαλούν σοβαρές ADRs και καταγράφηκαν στη μελέτη σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων (n=20). Οι PD –DDIs αναγνωρίστηκαν στην παράλληλη χορήγηση οπιοειδή αναλγητικών (πεθιδίνη, μορφίνη, τραμανδόλη) ή τη συγχορήγηση με άλλα αναλγητικά φάρμακα (κωδεΐνη) για την πρόσθετη ενίσχυση του αναλγητικού αποτελέσματος λόγω της συνεργιστικής δράσης των φαρμάκων, με αυξημένο κλινικό κίνδυνο την καταστολή του ΚΝΣ – υπνηλία (Caraco et al, 1996; Stockley's Drug Interactions, 2010; FDA, 2016). Επίσης,

για το δυνητικά αλληλεπιδρών ζεύγος φαρμάκων μορφίνη -αντιεπιληπτικά (πρεγκαμπαλίνη) υπάρχουν ενδείξεις ότι ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αντιστροφή/εξασθένηση της ανοχής και της φυσικής εξάρτησης από τη μορφίνη, όπως επίσης υπάρχουν αναφορές ενισχυμένης αναλγησίας και ερεθιστικής επίδρασης από οπιοειδή (υπεραλγησία) (World Organization Health, 2018). Η πρεγκαμπαλίνη βρέθηκε ότι έχει ευεργετική επίδραση στις αξιολογήσεις του μετεγχειρητικού πόνου και στις αναλγητικές απαιτήσεις καθώς μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα του πόνου και την κατανάλωση οπιοειδών σε διάφορους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων (Sheen et al, 2014). Επίσης, η μορφίνη μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της πρεγκαμπαλίνης και ο συνδυασμός λόγω της επιπρόσθετης συνεργιστικής PD –DDI μπορεί να προκαλέσει κατασταλτική επίπτωση στο ΚΝΣ, με κίνδυνο εξασθένησης των γνωστικών και κινητικών λειτουργιών, υπνηλία, καταστολή και άλλες επικίνδυνες καταστάσεις που απαιτούν εγρήγορση (Public Health England, 2014; World Organization Health, 2018). Η προκαλούμενη υπεραισθησία και ανοχή από την μορφίνη είναι δύο διαφορετικά φαινόμενα. Η υπεραισθησία είναι μια παράδοξη αύξηση της ευαισθησίας στον πόνο που αναπτύσσεται μετά από βραχυχρόνια ή/και μακροπρόθεσμα έκθεση στην μορφίνη, ενώ η ανοχή μετά από επαναλαμβανόμενη έκθεση στη μορφίνη οδηγεί σε μειωμένη αναλγητική δράση ή ανάγκη για αυξημένη δόση του φαρμάκου για την επίτευξη αναλγητικού αποτελέσματος (Song et al, 2015). Το ίδιο φαινόμενο που παρατηρήθηκε στον προαναφερόμενο φαρμακολογικό συνδυασμό παρατηρήθηκε και στη συγχορήγηση μορφίνης -μελατονίνης (υπνωτικό/ηρεμιστικό/αγχολυτικό φάρμακο). Προηγούμενες μελέτες υποδεικνύουν ότι η συνεργιστική αλληλεπίδραση των αυτών των φαρμάκων έχει ανασταλτική επίδραση στην επαγόμενη υπεραισθησία και την ανοχή που προκαλείται από τη μορφίνη, μέσω αναστολής δραστηριοτήτων στο νωτιαίο μυελό (Wei et al, 2009; Song et al, 2015). Συνεπώς, η μελατονίνη μπορεί να ενισχύσει την αναλγητική δράση των οπιοειδών και μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη υπεραισθησίας και την ανάπτυξη ανοχής στη μορφίνη (Yahyavi-Firouz-Abadi et al, 2007; Song et al, 2015). Στα συμπεράσματα της μελέτης των Song et al. (2015) προτείνεται ο θεραπευτικός συνδυασμός για την κλινική χρήση της μορφίνης που μπορεί να είναι μια οφέλιμη θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου. Οι DDIs από αυτούς τους συνδυασμούς ταξινομήθηκαν στην παρούσα μελέτη ως «μέτριας –ήπιας» κλινικής σημασίας.

Φαρμακοδυναμική συνέργεια παρατηρήθηκε επίσης κατά τη συγχορήγηση οπιοειδών με αγχολυτικά φάρμακα (BZDs και αντισταμινικά). Οι DDIs για τους συνδυασμούς μορφίνη –αλπραζολάμη (n=16) ή υδροξυζίνη (n=3) ταξινομήθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» ενώ για το αλληλεπιδρώντα ζεύγος μορφίνη –βρωμαζεπάμη (n=25) ως «μέτριας –ήπιας» κλινικής σημασίας (FDA, 2016). Οι BZDs συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών άγχους και αυπνίας αλλά και ως συμπληρωματική θεραπεία σε πολλές ψυχιατρικές και νευρολογικές παθήσεις για την παραγωγή ευφορικών και μυοχαλαρωτικών αποτελεσμάτων (Jones, 2012). Σε χειρουργικούς ασθενείς οι BZDs χορηγούνται συχνά ως αγχολυτική προεγχειρητική θεραπεία (Sheen et al, 2014). Όμως η χρήση BZDs έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καταστολής, χαλάρωση των αεραγωγών,

αναπνευστική καταστολή, γνωστική δυσλειτουργία και υπνική άπνοια (Zin & Ismail, 2017; Lyons et al, 2017).

Τα οπιοειδή αναλγητικά έχουν θεραπευτική χρησιμότητα και οφέλη αλλά και πολλαπλές ενέργειες καθώς μεταβάλλουν τη θερμοκρασία του σώματος, προκαλούν καταστολή, επηρεάζουν την αναπνευστική συχνότητα, την γαστρεντερική κινητικότητα, μειώνουν την παραγωγή ούρων και τελικά παράγουν είτε ευφορία είτε δυσφορία (Jones et al, 2012; Ji et al, 2019). Ο φαρμακολογικός συνδυασμός BZDs με οπιοειδή φαίνεται να είναι κοινός για ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αναισθησία αλλά μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ADRs, καθώς οι BZDs δύναται να ενεργήσουν με πρόσθετη δράση στα οπιοειδή ή ενισχύουν τις αγωνιστικές επιδράσεις και τα αποτελέσματα των οπιοειδών, με σοβαρές επιζήμιες συνέπειες για τη σωματική υγεία, την ψυχική υγεία, τη νηφαλιότητα και την ψυχοκινητική απόδοση (Jones et al, 2012; Ji et al, 2019). Ενώ πολλές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η παράλληλη χρήση μπορεί να συσχετιστεί με την εμφάνιση μοιραίων και θανατηφόρων υπερβολικών δόσεων των οπιοειδών καθώς μπορεί να επιτευχθεί ένα πιο ισχυρό οπιοειδές αποτέλεσμα (Jones et al, 2012; Jann et al, 2014; Zin & Ismail, 2017; Ji et al, 2019). Οι προηγούμενες έρευνες επιβεβαιώνουν την αλληλεπίδραση μεταξύ BZDs και οπιοειδών λόγω του αυξημένου κινδύνου συνεργικής αναπνευστικής καταστολής, καθώς αμφότερα τα φάρμακα όταν χορηγούνται είτε ξεχωριστά είτε παράλληλα, είναι ικανά να μεταβάλλουν την αναπνευστική συχνότητα, αναστέλλοντας τους υποδοχείς, που βρίσκονται σε μεγάλη συγκέντρωση, των μυελικών αναπνευστικών κέντρων και ο κίνδυνος πρόκλησης ταχείας και παρατεταμένης αναπνευστικής καταστολής είναι μεγαλύτερος όταν τα δύο φάρμακα συγχωρηγούνται (Jones et al, 2012; Jann et al, 2014; Ji et al, 2019).

Η συνηθισμένη συνδυαστική θεραπεία οπιοειδών με αντισταμινικά φάρμακα, με προσθετική αλληλεπίδραση, έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της επίδρασης των οπιοειδών, καθώς η υδροξυζίνη μπορεί να προκαλέσει μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας (Glazier, 1990; FDA, 2016). Επίσης στη μελέτη των Hupert et al. (1980) αναφέρθηκε ότι ο κίνδυνος νωθρότητας ήταν σημαντικά συχνότερος όταν τα φάρμακα αυτά συγχωρηγήθηκαν σε ασθενείς. Επομένως, η ενισχυτική δράση της υδροξυζίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά φάρμακα του ΚΝΣ (Hauser, 2007).

Συμπερασματικά, οι φαρμακολογικοί συνδυασμοί που περιλαμβάνουν φάρμακα που καταστέλλουν το ΚΝΣ προκαλούν μεγάλη ανησυχία και απαιτούν συνεχή επαγρύπνηση για τη σωστή παρακολούθηση και ασφάλεια των ασθενών καθώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ADRs (Zin & Ismail, 2017; Lyons et al, 2017).

Αλληλεπιδράσεις με αντιθρομβωτικά φάρμακα

Τα αντιπηκτικά και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως κουμαρινικά αντιπηκτικά-ασενοκουμαρόλη, κλοπιδογρέλη, ακετυλοσαλυκυλικό οξύ (NSAIDs), αποτελούν βασικούς παράγοντες στη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων και στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ωστόσο, η συνταγογράφηση αυτών των φαρμάκων μεταξύ τους ή με άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει δυνητικά σημαντικές DDIs και να οδηγήσει σε σοβαρές ADRs (Delaney et al, 2007). Η

συνταγογράφηση των αντιθρομβωτικών φαρμάκων πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση είναι σημαντική απόφαση, καθώς η χρήση τους συνδέεται συχνά με ανεπιθύμητα συμβάντα και η στάθμιση της ενδεχόμενης βλάβης έναντι του προσδωκόμενου οφέλους κρίνεται θεμελιώδους σημασίας. Κατά τη λήψη της κλινικής απόφασης χρήζει πρωταρχικής αναγκαιότητας να ληφθούν υπόψιν οι παράγοντες κινδύνου των ασθενών για αιμορραγία ή για θρόμβωση (Alquwaizani et al, 2013). Από δημοσιευμένες μελέτες αναφέρεται ότι η αιμορραγία είναι η κύρια ADR για όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα (Alquwaizani et al, 2013). Ο δυνητικός κίνδυνος από τις DDIs μπορεί να μειωθεί με την προσεκτική συνταγογράφηση και την σωστή παρακολούθηση των ασθενών, όταν προστίθενται νέα φάρμακα σε σχήματα που περιέχουν αντιπηκτικά (Juurlink, 2007). Στην παρούσα μελέτη τα αντιθρομβωτικά φάρμακα εμπλέκθηκαν σε αλληλεπιδράσεις σε ποσοστό 15,9% του συνόλου των DDIs, με τις PD να υπερτερούν έναντι των PK –DDIs. Η κλινική σημασία των DDIs ταξινομήθηκε ως «σοβαρές –αποφυγή», «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση», ακολουθούμενες από «μέτριας και ήπιας» κλινικής σημαντικότητας DDIs στην πλειονότητα των συνδυασμών. Τα ευρήματα της μελέτης είναι παρόμοια με τη μελέτη των Shipra et al. (2017) που διεξήχθη σε ασθενείς καρδιολογικής μονάδας.

Η ασπιρίνη είναι το πιο συχνό φάρμακο που εμπλέκεται σε DDIs (Patel et al, 2014). Συνταγογραφήθηκε συχνότερα στο σύνολο των αντιθρομβωτικών φαρμάκων (6%), σε χαμηλές δόσεις και διαπιστώθηκε πως ήταν το πιο κοινό φάρμακο με δυνατότητες αλληλεπίδρασης κλινικής σημασίας στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με διουρητικά, αντιδιαβητικά, αντιυπερτασικά, β-αποκλειστές ή άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες. Ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης της ασπιρίνης ήταν κυρίως PD (85%) και η κλινική σημασία των DDIs που αναγνωρίστηκαν ήταν «σοβαρές –αποφυγή», «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και ως «μέτριας –ήπιας» κλινικής σημασίας –συνέχιση της θεραπείας. Οι φαρμακολογικοί συνδυασμοί που περιλάμβαναν την συγχορήγηση ασπιρίνης με άλλα αντιθρομβωτικά φάρμακα όπως την ασενοκουμαρόλη, την κλοπιδογρέλη και τις ΗΧΜΒ φάνηκε να ενισχύουν το φαρμακολογικό αποτέλεσμα και δυνητικά να αυξάνουν την τοξικότητα των φαρμάκων μέσω φαρμακοδυναμικής συνέργειας, οπότε ο ενδεχόμενος κίνδυνος αιμορραγικής διάθεσης δύναται να αυξηθεί (Shipra et al, 2017). Στην πλειονότητα των αλληλεπιδρώντων ζεύγων (n=44), η ασπιρίνη συγχορηγήθηκε με διουρητικά φάρμακα όπως η φουροσεμίδη. Η απιρίνη παρεμποδίζει την παραγωγή προσταγλανδινών, μειώνει την αγγειοδιαστολή και αναστέλλει τη νατριουρητική ανταπόκριση που προκαλείται από τα διουρητικά, με επακόλουθο τη μείωση της αποτελεσματικότητας των διουρητικών φαρμάκων, μέσω ανταγωνιστικής δράσης, με κλινικό αποτέλεσμα ηλεκτρολυτικές διαταραχές, κυρίως στα επίπεδα του καλίου (Subramanian et al, 2018). Επιπροσθέτως, σε προηγούμενη μελέτη αναφέρεται ότι ο συνδυασμός ασπιρίνης –φουροσεμίδης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς μειώνει την αποτελεσματικότητα των διουρητικών και αυξάνει τον κίνδυνο πιθανής τοξικότητας από το σαλικυλικό οξύ (Kavva-Reddy & Nisi-Grace, 2019). Στη μελέτη των Tesfaye και Nedi (2017) σε νοσηλευόμενους ασθενείς αναφέρεται ότι η φουροσεμίδη ήταν από τα πιο συχνά συταγογραφούμενα φάρμακα με μεγάλο αριθμό DDIs κατά τη συγχορήγηση της. Επίσης, η ασπιρίνη σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών (n=27) συγχορηγήθηκε με

αντιδιαβητικά φάρμακα (ΣΔ I, ΣΔ II) και οι PD –DDIs που αναγνωρίστηκαν ήταν κυρίως αποτέλεσμα συνέργειας. Η συγχορήγηση ασπιρίνης -ινσουλίνης ή/και αντιδιαβητικών δισκίων (γλιμεπιρίδη, γλικλαζίδη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαμίας (Hundal et al, 2002; Kanva-Reddy & Nisi-Grace, 2019). Η αλληλεπίδραση από τον συνδυασμό ασπιρίνη -γλιμεπιρίδη ήταν η πιο συχνή DDI που προσδιορίστηκε στη μελέτη των Patel et al. (2014) σε επίπεδο κατανομής ή απέκκρισης του αντιδιαβητικού φαρμάκου. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη η ασπιρίνη μπορεί να μετατοπίσει τη γλιμεπιρίδη από τη θέση πρόσδεσης της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως επίσης να μειώσει την απέκκριση της σε επίπεδο νεφρικής σωληναριακής κάθαρσης, οπότε περισσότερο ελεύθερο φάρμακο και μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον οργανισμό δυνητικά προδιαθέτουν σε υπογλυκαιμία. Δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν τη θετική επίδραση της ασπιρίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ πιο πρόσφατες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει την επιζήμια επίδραση της ασπιρίνης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη (Hundal et al, 2002). Οι PD -DDIs του φαρμακολογικού συνδυασμού ασπιρίνης με β-αποκλειστές (καρβεδιλόλη) (n=11) που παρατηρήθηκαν στη μελέτη κρίθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και προκύπτουν από τον φαρμακοδυναμικό ανταγωνισμό των δύο φαρμάκων (Lindenfeld et al, 2001). Η συγχορήγηση ασπιρίνη-καρβεδιλόλη μειώνει την δράση και την αποτελεσματικότητα του β-αποκλειστή. Αυτό πιθανότατα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η ασπιρίνη, όπως προαναφέρθηκε, αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλανδινών, με αποτέλεσμα την μειωμένη απέκκριση νατρίου και ύδατος (Patel et al, 2014). Επιπλέον, αμφότερα τα φάρμακα είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό, οπότε απαιτείται στενή παρακολούθηση για πιθανή υπερκαλιαιμία (Lindenfeld et al, 2001; Patel et al, 2014; Shipra et al, 2017; Subramanian et al, 2018). Άλλη μια συχνή αλληλεπίδραση της ασπιρίνης που παρατηρήθηκε στη μελέτη περιλάμβανε τους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με αντιυπερτασικά φάρμακα (ACE, ARBs), φάνηκε να προκαλεί αυξημένο αριθμό PD -DDIs (n=28) δευτερεύουσας κλινικής σημασίας, σε επίπεδο ανταγωνισμού των φαρμάκων, με επακόλουθο την πιθανή μείωση της αποτελεσματικότητας των αντιυπερτασικών φαρμάκων (Chang et al, 2010; Subramanian et al, 2018). Η βάση της αλληλεπίδρασης έγκειται στην θεωρία ότι κάποια από την ευεργετική δράση των αναστολέων ACE προέρχεται από την διέγερση της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών (Chang et al, 2010). Η αναστολή της σύνθεσης νεφρικών προσταγλανδινών που προκαλεί η ασπιρίνη θα μπορούσε να εξασθενίσει τη δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως αναγνωρίστηκε στα αλληλεπιδρώντα ζεύγη ασπιρίνη/ραμιπρίλη (Shipra et al, 2017). Τα NSADIs μπορούν να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση ενώ ο συνδυασμός ασπιρίνης με ACE μπορεί να προκαλέσει σημαντική βραδυκαρδία, λόγω υπερκαλιαιμίας (Patel et al, 2014). Η «σοβαρή -αποφυγή» PK -DDI που αναγνωρίστηκε στη μελέτη σε επίπεδο νεφρικής απέκκρισης, αφορούσε στη συγχορήγηση ασπιρίνη -μεθοτρεξάτη. Στη διαχείριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας φαίνεται ότι η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ - μεθοτρεξάτη είναι ασφαλής, κάτω από συνθήκες συνεχούς παρακολούθησης (Colebatch et al, 2011; Lourenco & Samuel, 2017). Όπως επίσης οι ίδιες μελέτες αναφέρουν ότι η ταυτόχρονη λήψη αντιφλεγμονωδών δόσεων ασπιρίνης με

μεθοτρεξάτη πρέπει να αποφεύγονται, διότι μπορεί να εμφανιστούν δυνητικά σημαντικές τοξικές αντιδράσεις όπως νεφροτοξικότητα ή ηπατοτοξικότητα, καθώς η μειωμένη νεφρική κάθαρση της μεθοτρεξάτης συνεπάγεται την αύξηση της συγκέντρωσης της στο πλάσμα (Colebatch et al, 2011; Lourenco & Samuel, 2017). Ο φαρμακολογικός συνδυασμός ασπιρίνη -βαλπροϊκό οξύ, όπως αναγνωρίστηκε στη μελέτη δύναται να προκαλέσει PK -DDI σημαντικής κλινικής σημασίας και συνίσταται να γίνεται «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση», καθώς η ασπιρίνη επηρεάζει τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος αυξάνοντας σημαντικά την ελεύθερη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου στο πλάσμα, με πιθανό κλινικό κίνδυνο τοξικότητας (Sandson, 2006; Lourenco & Samuel, 2017). Τόσο το βαλπροϊκό οξύ όσο και η ασπιρίνη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η αλβουμίνη, για να την κατανομή στη γενική κυκλοφορία (Sandson, 2006). Επομένως η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων έχει ως αποτέλεσμα την αμοιβαία μετατόπιση και την αύξηση του ελεύθερου κλάσματος του κάθε φαρμάκου (Levy & Koch, 1982; Sandson, 2006; Kalliokoski & Niemi, 2009). Όμως επειδή η ασπιρίνη είναι αναστολέας της β -οξειδωσης, της διαδικασίας δηλαδή που είναι υπεύθυνη για το μεταβολισμό του βαλπροϊκού, η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση που εμφανίζεται οφείλεται αφενός στην μετατόπιση από τις θέσεις δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος και αφετέρου στην αναστολή του μεταβολισμού και της κάθαρσης του αντιεπιληπτικού φαρμάκου, οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσης του μη δεσμευμένου φαρμάκου και την παρουσία συμπτωμάτων πιθανής τοξικότητας, όπως απώλεια συντονισμού κινήσεων, τρόμο, υπνηλία κ.α. (Levy & Koch, 1982; Sandson, 2006; Kalliokoski & Niemi, 2009).

Τα αντιαμοπεταλιακά φάρμακα (κλοπιδογρέλη, σιλοσταζόλη) που συνταγογραφήθηκαν στη μελέτη, παρατηρήθηκε να οδηγούν σε πιθανές DDIs σε ποσοστό 5,7% του συνόλου των αλληλεπιδράσεων. Οι PD -DDIs εμφανίστηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό (68%) και ταξινομήθηκαν στη μελέτη ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημασίας. Σε αντίθεση με τις PK -DDIs που εμφανίστηκαν σε μικρότερο βαθμό (32%), ήταν μείζονος κλινικής σημασίας και ταξινομήθηκαν ως «σοβαρές-αποφυγή» και «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση». Οι περισσότερες κλινικά σημαντικές PK -DDIs αφορούν στην επίδραση ενός φαρμάκου στο μεταβολισμό του άλλου (Robin, 2017), αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε και στην παρούσα μελέτη στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς της κλοπιδογρέλης με αναστολείς της αντλίας των πρωτονίων (PPIs) σε 15 περιπτώσεις ασθενών. Η κλοπιδογρέλη συγχορηγήθηκε με εσομεπραζόλη/παντοπραζόλη/ομεπραζόλη με δυνητικό κλινικό αποτέλεσμα σε επίπεδο μεταβολισμού τη μείωση της αντιαμοπεταλιακής δράσης λόγω αναστολής του ηπατικού ενζύμου CYP2C19 (Chua et al, 2010; Juarez-Cedillo et al, 2016). Τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των PPIs και για τη βιομετατροπή της κλοπιδογρέλης σε ενεργό μεταβολίτη (Bates et al, 2011). Η κλοπιδογρέλη συμβάλλει στη μείωση των διαδικασιών ενεργοποίησης και συσσωμάτωσης των αιμοπεταλίων, καθώς είναι προφάρμακο απαιτεί μεταβολική ενεργοποίηση μέσω του ηπατικού κυτοχρώματος CYP450 για την παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της (Bates et al, 2011). Επομένως, οι PPIs μπορούν να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των αντιαμοπεταλιακών φαρμάκων που

χρησιμοποιούν το μονοπάτι του CYP2C19 στον ηπατικό μεταβολισμό, καθώς είναι ισχυροί αναστολείς αυτού του ενζύμου, μειώνουν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα και αυξάνουν πιθανά τον κλινικό κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (Norgard et al, 2009; Bates et al, 2011; Shipra et al, 2017). Τα δεδομένα της βιβλιογραφία είναι αντιφατικά για τη μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης όταν συγχορηγείται με PPIs. Σε προηγούμενη μελέτη των Siller-Matula et al. (2009) αναφέρεται ότι ο φαρμακολογικός συνδυασμός παντοπραζόλη ή εσομεπραζόλη με κλοπιδογρέλη δεν σχετίζεται με μειωμένη ανταπόκριση στην ανταιμοπεταλιακή δράση, σε αντίθεση με την αρνητική επίδραση της ομεπραζόλης. Σε άλλη μελέτη αναφέρεται ότι η συγχορήγηση εσομεπραζόλη ή ομεπραζόλη με κλοπιδογρέλη πρέπει να αποφεύγεται (Bates et al, 2011). Η δημοσιευμένη μελέτη των Norgard et al. (2009) υποδυναμίζει τη συγχορήγηση με παντοπραζόλη σε περιπτώσεις που ενδύκνεται ο φαρμακολογικός συνδυασμός PPI -κλοπιδογρέλη, καθώς είναι λιγότερο πιθανό να προκληθεί αλληλεπίδραση σε αντίθεση με την ομεπραζόλη. Στη ελληνική μελέτη των Τρίκας και Μίχας (2017) αναφέρεται ότι οι PPIs όπως λανσοπραζόλη, παντοπραζόλη και ραμπεπραζόλη έχουν μικρότερη συχνότητα DDIs σε σχέση με την ομεπραζόλη και την εσομεπραζόλη στους συνδυασμούς με κλοπιδογρέλη. Η μελέτη των Patel et al. (2014) αναφέρει ότι η συγχορήγηση με ραμπεπραζόλη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης, καθώς αναστέλει το ένζυμο CYP2C19 που απαιτείται για τη βιοενεργοποίηση της. Επίσης, ίδιες μελέτες αναφέρουν ότι η συνταγογράφηση και η συγχορήγηση PPIs -κλοπιδογρέλη είναι προτιμότερο να γίνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με προγενέστερο ιστορικό ή έχουν αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα διπλή ανταιμοπεταλιακή αγωγή ή ΜΣΑΦ και αντιπηκτικά, συυπολογίζοντας το λόγο του βάρους του οφέλους έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου (Patel et al, 2014; Τρίκας & Μίχας, 2017). Παγκοσμίως, συχνά συνταγογραφούμενος φαρμακολογικός διπλός αντιθρομβωτικός συνδυασμός είναι το ζεύγος κλοπιδογρέλη -ασπιρίνη, με τους PPIs να συγχορηγούνται για την πρόληψη πιθανής αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα, αλλά όπως υποδεικνύουν οι βιβλιογραφικές αναφορές, η προσθήκη των PPIs συνίσταται να γίνεται κατόπιν ενδείξεων και όχι συστηματικά (Gilard et al, 2008). Συνεπώς, η κλινική σημασία των αλληλεπιδράσεων των ανταιμοπεταλιακών φαρμάκων με PPIs και κυρίως της ομεπραζόλης, κατηγοριοποιούνται στις δυνητικά κλινικά σημαντικές DDIs, όπως τεκμηριώνεται από την βιβλιογραφία και είναι υπό συνεχή έρευνα με τα δεδομένα να προτείνουν συγκεκριμένες προσεγγίσεις για τη συγχορήγηση (Norgard et al, 2009). Οι PD -DDIs σε επίπεδο ανταγωνισμού μεταξύ κλοπιδογρέλης και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEIs), φαίνεται να είναι δευτερεύουσας κλινικής σημασίας και ταξινομήθηκαν ως «μέτριας –ήπιας» σημαντικότητας. Τα εύρηματα της μελέτης συμφωνούν με την προηγούμενη μελέτη των Cressman et al. (2015). Οι πιο συχνά συγχορηγούμενοι ACEIs ήταν η περινδοπρίλη, η ραμιπρίλη και η λισινοπρίλη (n=16). Η κλοπιδογρέλη ανταγωνιστικά μπορεί να αναστείλει την ηπατική καρβοξυλεστεράση 1 (CES1), το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό /βιοενεργοποίηση των προφαρμάκων ACEIs στους ενεργούς μεταβολίτες τους, όπως η περινδοπρίλη και η ραμιπρίλη, σε αντίθεση με την λισινοπρίλη που είναι δραστικός

αναστολέας ACE (Cressman et al, 2015). Ο μηχανισμός της DDI θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη μελέτη των Cressman et al. (2015) που υποστηρίζει ότι αν η κλοπιδογρέλη αναστέλλει την CES1, αυτό δυνητικά οδηγεί σε μείωση του κλινικού οφέλους των προφαρμάκων ACEIs και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επειδή όμως, η κλοπιδογρέλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες (>98%) του πλάσματος, η μη δεσμευμένη κλοπιδογρέλη θα αποτελεί ένα μικρό κλάσμα της συνολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου, επομένως οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις θα είναι ο καθοριστικός παράγοντας της αναστολής του ενζύμου από τη συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (Cressman et al, 2015). Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της κλοπιδογρέλης μειώνονται γρήγορα οπότε ως εκ τούτου η αναστολή του μεταβολισμού των ACEIs μπορεί να είναι προσωρινή (Cressman et al, 2015). Στα συμπεράσματα της προηγούμενης μελέτης των Cressman et al. (2015) δηλώνεται ότι η περιγραφείσα DDI δεν συσχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης επαναλαμβανόμενων καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή άλλων παρενεργειών απειλητικών για τη ζωή. Το πιθανό κλινικό αποτέλεσμα του ανταγωνισμού των δύο φαρμάκων μπορεί να είναι η υπερκαλιαιμία (Fitzmaurice et al, 2019). Στην παρούσα μελέτη στον φαρμακολογικό συνδυασμό κλοπιδογρέλη –ARBs (ολμεσαρτάνη), το δυνητικό κλινικό αποτέλεσμα της συγχορήγησης μπορεί να είναι η υπερκαλιαιμία, λόγω της αναστολής της αγγειοτενσίνης II, που οδηγεί σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης και πιθανή αύξηση των επιπέδων καλίου του αίματος, με πιθανή κλινική έκβαση καρδιακές αρρυθμίες (Fitzmaurice et al, 2019). Η κατάσταση υπερκαλιαιμίας είναι συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν ACEIs και ARBs και η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων μπορεί να την επιδεινώσει σημαντικά (Juurlink et al, 2013; Τρίκας & Μίχας, 2017). Κατά την ανασκόπηση των βιβλιογραφικών πηγών μια κλινικά σημαντική PK -DDI που δεν αναγνωρίστηκε στην παρούσα μελέτη ήταν η θεραπεία με κλοπιδογρέλη και επιλεγμένους ACEIs, όπως η εναλαπρίλη που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα ευρήματα των Kristensen et al. (2014) υποδεικνύουν ότι οι ACEIs μπορούν να αναστείλουν ανταγωνιστικά το CES1, μεταφέροντας έτσι την κλοπιδογρέλη προς τη βιοενεργοποίηση με τη μεσολάβηση του CYP, με αποτέλεσμα την αύξηση του σχηματισμού και της συγκέντρωσης των δραστικών/ενεργών μεταβολιτών της κλοπιδογρέλης. Επίσης, η κλοπιδογρέλη επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των αντιστηθαγχικών φαρμάκων, όπως αναγνωρίστηκε στη συγχορήγηση με ιβαμπραδίνη. Με την ανταγωνιστική της δράση σε επίπεδο μεταβολισμού, δυνητικά αναστέλλει την ισόμορφη 3A4 του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4) και η DDI ταξινομήθηκε στις κλινικά σημαντικές, ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» (Sun et al, 2015).

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι αποτελεσματικά φάρμακα για την πρόληψη και τη διαχείριση των θρομβοεμβολικών ασθενειών και επιπλοκών. Ωστόσο, λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους, η συγχορήγηση τους με άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει DDIs που δύναται να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, την κυριότερη ADR της θεραπείας με κουμαρινικά αντιπηκτικά (Schalekamb et al, 2008). Σημαντικές και μέτριας κλινικής σημασίας DDIs με κουμαρινικά αντιπηκτικά είναι πολύ συνηθισμένες στα νοσοκομεία και σχετίζονται με τα αποτελέσματα του δείκτη INR (διεθνής δείκτης που αντικατοπτρίζει τη

ρευστότητα του αίματος) (Castro, 2012). Η τακτική παρακολούθηση του δείκτη INR στην κλινική πράξη συμβάλλει στην πρόληψη σοβαρών ADRs των PK και PD –DDIs των κουμαρινικών αντιπηκτικών, καθώς οι τιμές του INR σχετίζονται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα και την ασφάλεια των ασθενών (Holbrook et al, 2005). Η φαρμακοδυναμική των κουμαρινικών αντιπηκτικών μεταβάλλεται από φάρμακα που επηρεάζουν είτε τη βιταμίνη K είτε τους παράγοντες πήξης του αίματος και η συγχορήγηση δυνητικά αποφεύγεται ή γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, όταν το όφελος που προφέρουν υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας, όπως στις περιπτώσεις των τεχνητών καρδιακών βαλβίδων (Holbrook et al, 2005).

Στη μελέτη αναγνωρίστηκε τα κουμαρινικά αντιπηκτικά (ασενοκουμαρόλη) να οδηγούν σε αλληλεπιδράσεις σε ποσοστό 4,2% του συνόλου των DDIs, τόσο PK (50%) όσο και PD (50%). Οι PK -DDIs ταξινομήθηκαν σε «σοβαρές -αποφυγή», ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και ως «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημασίας. Ενώ οι PD -DDIs κρίθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και ως «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημασίας. Οι PK -DDIs αναγνωρίστηκαν σε επίπεδο μεταβολισμού, λόγω αναστολής των ισομορφών των ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά εμπλέκθηκαν σε DDIs όπως παρατηρήθηκε στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με PPIs (εσομεπραζόλη). Η αναστολή του ενζύμου CYP2C9 μειώνει τον ηπατικό μεταβολισμό της ασενοκουμαρόλης και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της με δυνητικό κλινικό κίνδυνο την αιμορραγία. (Gschwind et al, 2013; Τρίκας & Μίχας, 2017). Επίσης, η ίδια πιθανή κλινική έκβαση του αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας αναγνωρίστηκε και στο αλληλεπιδρών ζεύγος αλλοπουρινόλη –ασενοκουμαρόλη (Tesfaye & Nedi, 2017). Η αλλοπουρινόλη μειώνει το μεταβολισμό της ασενοκουμαρόλη, καθώς είναι αναστολέας του ηπατικού ενζύμου CYP1A2 και αυξάνει την αποτελεσματικότητα του αντιπηκτικού, καθώς αυξάνονται τα επίπεδα του φαρμάκου στην κυκλοφορία (Gavronski et al, 2012; Gschwind et al, 2013; Rojo Sanchis et al, 2014; Tesfaye & Nedi, 2017). Από τις «σοβαρές-αποφυγή» PK -DDIs που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ήταν η συγχορήγηση ασενοκουμαρόλης με αντιαρρυθμικά φάρμακα, όπως την αμιωδαρόνη, η οποία ανήκει στο φάρμα των φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Η αμιωδαρόνη είναι ένα αποτελεσματικό αντιαρρυθμικό φάρμακο που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες, αναστέλλει την υδροξυλίωση των κουμαρινικών αντιπηκτικών, ενισχύοντας την αντιπηκτική δράση (Holm et al, 2017). Ο μηχανισμός της PK -DDI αναγνωρίστηκε σε επίπεδο μεταβολισμού λόγω της αναστολής του ενζύμου CYP2C9 από την αμιωδαρόνη, με δυνητικό κλινικό αποτέλεσμα τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης των κουμαρινικών αντιπηκτικών στο πλάσμα (Lesko, 1988; Caraco & Chajek-Shaul, 1989; Tesfaye & Nedi, 2017). Επειδή όμως η ασενοκουμαρόλη χρησιμοποιείται συχνά στην πρόληψη εγκεφαλικών επεισοδίων σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, συνήθως τα φάρμακα αυτά συγχορηγούνται και σε μερικές περιπτώσεις μπορούν να προκαλέσουν σοβαρή αιμορραγία (Holm et al, 2017).

Στην παρούσα μελέτη, PK και PD –DDIs αναγνωρίστηκαν στον φαρμακολογικό συνδυασμό ασενοκουμαρόλη με αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, όταν η ασενοκουμαρόλη συγχορηγήθηκε με σιμβαστατίνη (PK) ή φαινοφιβράτη (PD) και ταξινομήθηκαν ως «μέτριας –ήπιας» κλινικής σημασίας. Τα ευρήματα της μελέτης συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη των Zhelyazkova-Savona et al. (2014). Τα φάρμακα με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, μπορούν να επηρεαστούν

από τις στατίνες με δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα (Zhelyazkova-Savona et al, 2014). Στα αποτελέσματα της μελέτης των Van Rein et al. (2016) αναφέρεται ότι η έναρξη συν-θεραπείας με στατίνες πρέπει να σχετίζεται με τη μείωση της δοσολογίας των αντιπηκτικών που δρουν ως ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Επίσης, στα συμπεράσματα της προηγούμενης μελέτης υποδηλώνεται ότι οι στατίνες μπορούν να αλληλεπιδρούν με την ασενοκουμαρόλη ή να έχουν αντιπηκτικές ιδιότητες. Η ασενοκουμαρόλη είναι ένα ρακεμικό μίγμα όπου το εναντιομερές που είναι υπεύθυνο για την αντιπηκτική δράση μεταβολίζεται από τα CYP3A4 και CYP2C9 (Zhelyazkova-Savona et al, 2014; Van Rein et al, 2016). Το ισχυρότερο S-εναντιομερές είναι υπόστρωμα του CYP2C9, ενώ το λιγότερο δραστικό R-εναντιομερές μεταβολίζεται από το CYP3A4. Όμως, λόγω της βραχύτερης ημίσειας ζωής του S-εναντιομερούς στο πλάσμα, η μορφή R είναι κυρίως υπεύθυνη για το αντιπηκτικό αποτέλεσμα. Οπότε, οι DDIs από το αλληλεπιδρών ζεύγος ασενοκουμαρόλη -στατίνη (σιμβαστατίνη) συμβαίνουν σε επίπεδο μεταβολισμού και προκύπτουν από την ανταγωνιστική αναστολή των ενζύμων του CYP (Schelleman et al, 2010; Zhelyazkova-Savona et al, 2014). Η σιμβαστατίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 (Van Rein et al, 2016) και επλέκεται σε PK -DDIs λόγω της μικρής βιοδιαθεσιμότητας (Zhelyazkova-Savona et al, 2014). Ο φαρμακολογικός συνδυασμός με την ασενοκουμαρόλη, όπως φαίνεται από τις μελέτες, δυνητικά προκαλεί διαταραχές στην πήκτικότητα του αίματος και απροσδόκητα συμβάντα (αιμάτωμα), εξαιτίας της ενισχυμένης αντιπηκτικής δράσης (Busca et al, 2013; Zhelyazkova-Savona et al, 2014; Van Rein et al, 2016). Η φαινοφιβράτη στη φαρμακοδυναμική της ασενοκουμαρόλης μπορεί να ενισχύσει την επίδραση του αντιπηκτικού φαρμάκου και να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πιθανής αιμορραγίας (Schelleman et al, 2010; Busca et al, 2013; Gschwind et al, 2013; Morales-Molina et al, 2014). Οι πιθανές επικίνδυνες DDIs των στατινών μπορούν να εμφανιστούν όταν δυνητικά αυξάνεται η τοξικότητα των συγχωρηγούμενων φαρμάκων (Zhelyazkova-Savona et al, 2014).

Τα νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα, όπως η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη, έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των παλαιότερων αντιπηκτικών φαρμάκων λόγω του ευνοϊκότερου φαρμακοδυναμικού προφίλ τους. Έχουν ταχεία έναρξη και πιο προβλέψιμη αντιπηκτική δράση που αίρει την ανάγκη συχνής παρακολούθησης μέσω της αξιολόγησης του INR. Όμως, ο κίνδυνος εμφάνισης ADRs και κυρίως της αιμορραγίας δυνητικά αυξάνεται, όταν συγχωρηγούνται με κουμαρινικά αντιπηκτικά και ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (Alquwaizani et al, 2013). Στην παρούσα μελέτη, η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη συγχωρηγήθηκαν με ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις και οι PD -DDIs αναγνωρίστηκαν από τη συνεργιστική δράση των φαρμάκων που δυνητικά οδηγούν στην ενίσχυση του φαρμακολογικού αποτελέσματος (Oldgren et al, 2013).

Οι DDIs των αντιθρομβωτικών παραγόντων είναι μείζονος κλινικής σημασίας, όταν τα αντιπηκτικά φάρμακα συγχωρηγούνται μεταξύ τους και οι αλληλεπιδράσεις ταξινομούνται ως «σοβαρές-αποφυγή» και σκέψη για εναλλακτική θεραπεία ή ως «χορήγηση με προσοχή και παρακολούθηση» (Juarez-Cedillo et al, 2016). Το όφελος της διπλής αντιαμοπεταλιακής/αντιπηκτικής αγωγής είναι καθιερωμένο, καθώς ο συνδυασμός των φαρμάκων αυτών χορηγείται συχνά, με δυνητικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης DDIs και ADRs (Bates et al, 2011; Shipra et al, 2017). Τα φάρμακα αυτά μέσω φαρμακοδυναμικής συνέργειας, αυξάνουν την τοξικότητα μεταξύ τους και μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών (Shipra et al, 2017).

Ωστόσο, οι καρδιολογικοί ασθενείς συχνά συνταγογραφούνται με συνδυασμούς αντιθρομβωτικών φαρμάκων, καθώς η συγχορήγηση ελαχιστοποιεί τις πιθανότητες εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων (Shipra et al, 2017). Μια συνεργιστική PD -DDI από τη συγχορήγηση μπορεί να είναι επιθυμητή από τον συνταγογράφο, εάν τα φάρμακα αυτά ενισχύουν τη μεταξύ τους δράση (Patel et al, 2014; Shipra et al, 2017). Επομένως, τα οφέλη της συγχορήγησης αντισταθμίζουν τους δυνητικούς κινδύνους όταν τα αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται για τη σωστή ένδειξη, με σωστή διάρκεια και σε σωστή δοσολογία (Shipra et al, 2017). Στη μελέτη οι φαρμακολογικοί συνδυασμοί αντιθρομβωτικών φαρμάκων που αναγνωρίστηκαν αφορούσαν στη συγχορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις με κλοπιδογρέλη ή ασενοκουμαρόλη ή ριβαροξαβάνη ή απιξαμπάνη, ΗΧΜΒ με ασενοκουμαρόλη και ασενοκουμαρόλη με κλοπιδογρέλη. Τελικά, η απόφαση συνταγογράφησης αντιπηκτικής αγωγής είναι μια δύσκολη και μη αποσαφηνισμένη υπόθεση, για αυτό απαιτείται τακτική παρακολούθηση των ασθενών για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης σοβαρών αιμορραγικών επιπλοκών (Poorn, 2007).

Αλληλεπιδράσεις με αντιχολινεργικά φάρμακα

Στην κατηγορία φαρμάκων των παθήσεων του αναπνευστικού εντάχθηκαν τα κορτικοστεροειδή και τα αντιχολινεργικά φάρμακα. Οι ασθενείς και ιδίως οι γηριατρικοί ασθενείς μπορεί να είναι περισσότερο ευαίσθητοι στη δράση των αντιχολινεργικών φαρμάκων λόγω φυσιολογικών και παθολογικών αλλαγών. Πολλές παθήσεις που σχετίζονται είτε με την ηλικία είτε με τη νόσο, καθώς και η πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή μπορεί να οδηγήσουν σε PK και PD -DDIs που αυξάνουν την δράση των αντιχολινεργικών φαρμάκων και προδιαθέτουν τους ασθενείς στην τοξικότητα των αντιχολινεργικών (Feinberg, 2012). Στη μελέτη τα αντιχολινεργικά φάρμακα όπως το βρωμιούχο ιπρατρόπιο και το βρωμιούχο τιωτρόπιο, αναγνωρίστηκε να εμφανίζουν PD -DDIs σε ποσοστό 1,1% του συνόλου των αλληλεπιδράσεων, «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημασίας κατά την συγχορήγηση τους με αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη, κουεταπίνη, ολανζαπίνη) και αντιχολινεργικά - αντιπαρκισονικά φάρμακα (βιπεριδένη). Ο πιθανός κίνδυνος εμφάνισης DDIs και ADRs προκύπτει από την πρόσθετη συνεργιστική δράση των συγχορηγούμενων φαρμάκων και την ενίσχυση του φαρμακολογικού αποτελέσματος. Ο δυνητικός κίνδυνος βλάβης αφορά στην επαγωγή του επάρματος QT στο ΗΚΓ και την πιθανή εμφάνιση αρρυθμιών, την υπογλυκαιμία, και σε κάποιες περιπτώσεις την τοξικότητα, λόγω της αύξησης των αντιχολινεργικών δράσεων (EMA 2007; Lilly, 2011; Bayer, 2012; Hansain et al, 2014). Η έγκαιρη αναγνώριση σημείων και συμπτωμάτων της αντιχολινεργικής τοξικότητας συντελεί στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ADRs των φαρμακολογικών συνδυασμών (Feinberg, 2012).

Οι αλληλεπιδράσεις των κορτικοστεροειδών προσδιορίστηκαν στο 3,6% του συνόλου των DDIs της μελέτης, με τις PK (83%) να εμφανίζονται στην πλειονότητα των φαρμακολογικών συνδυασμών έναντι των PD (17%). Οι DDIs των κορτικοστεροειδών που στην πλειοψηφία τους ήταν τα εισπνεόμενα (βουδεσονίδη) ταξινομήθηκαν ως «μέτριας -ήπιας» σοβαρότητας. Τα κορτικοστεροειδή, είτε χορηγούνται εντερικώς είτε παρεντερικώς, μεταβολίζονται μέσω του ισοενζύμου CYP3A4, οπότε η συγχορήγηση τους με ενζυματικούς αναστολείς, μπορεί να μειώσει τον μεταβολισμό και να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα τους, που δυνητικά οδηγούν

σε συστηματικές επιπλοκές, όπως έχει τεκμηριωθεί από τη βιβλιογραφία (Ahle et al, 2000; Daveluy et al, 2009). Οι DDIs των φαρμακολογικών συνδυασμών που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη δυνητικά προκύπτουν από τη συγχορήγηση των κορτικοστεροειδών με αντιαρρυθμικά (αμιωδαρόνη) και αντιστηθαγικά φάρμακα (ρανολαζίνη, διλτιαζέμη) καθώς είναι ενζυματικοί αναστολείς του CYP3A4 (Ahle et al, 2000; Daveluy et al, 2009). Επιπλέον, η επαγωγική δράση των κορτικοστεροειδών επί της έκφρασης των μεταβολικών ηπατικών ενζύμων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας. Επομένως, η παράλληλη χορήγηση κορτικοστεροειδών με άλλα φάρμακα πιθανά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του μεταβολισμού των συγχορηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα μεταβολικών ενζύμων, όπως του CYP3A4 και συνεπώς τη μείωση της συγκέντρωσης τους στη γενική κυκλοφορία, καθιστώντας τα συγχορηγούμενα φάρμακα λιγότερο αποτελεσματικά (Daveluy et al, 2009). Στην παρούσα μελέτη το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε στους συνδυασμούς των κορτικοστεροειδών με κουμαρινικά αντιπηκτικά (ασενοκουμαρόλη), αγχολυτικά (αλπραζολάμη), αντιαιμοπεταλιακά (κλοπιδογρέλη), διουρητικά (επλερενόνη) και αντιψυχωσικά φάρμακα (κουεταπίνη) καθώς και με τα φάρμακα των παθήσεων του ουροποιητικού συστήματος (ντουαστερίδη, φιναστερίδη) (Daveluy et al, 2009). Στη μελέτη των Daveluy et al. (2009) αναφέρεται για τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή όπως η βουδεσονίδη, ότι οι συστηματικές ADRs είναι σπάνιες. Οι PD -DDIs των κορτικοστεροειδών αναγνωρίστηκαν σε μικρότερο ποσοστό (17%), κρίθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση», σχετίστηκαν με ανταγωνιστικές δράσεις και πιθανά οδηγούν σε μείωση του επιθυμητού φαρμακολογικού αποτελέσματος, όπως παρατηρήθηκε στα ζεύγη των φαρμάκων υδροκορτιζόνης ή μεθυλπρεδνιζολόνης με ΗΧΜΒ (Sanofi, 2016).

Αλληλεπιδράσεις με αντιβιοτικά φάρμακα

Τα αντιβιοτικά είναι μια κατηγορία φαρμάκων που εμπλέκεται συχνά σε DDIs και προκαλούν δυνητικά ADRs (Baniasadi et al, 2008). Στη μελέτη, οι DDIs που αναγνωρίστηκαν στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με αντιβιοτικά εμφανίστηκαν στο 3% του συνόλου των αλληλεπιδράσεων. Οι φαρμακολογικοί μηχανισμοί των DDIs ήταν PK (30%) και PD (70%). Οι PD -DDIs παρουσιάστηκαν σε μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων και ταξινομήθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» ή «μέτριας» κλινικής σημασίας. Ο κυριότερος εκπρόσωπος από την κατηγορία των αντιβιοτικών φαρμάκων που καταγράφηκαν στη μελέτη και δυνητικά προκάλεσε τον μεγαλύτερο αριθμό DDIs και ADRs, ήταν η κεφτριαξόνη. Τα ευρήματα της μελέτης συμφωνούν με αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης των Baniasadi et al. (2008) και τη μελέτη των Tesfaye και Nedi (2017). Οι DDIs της συγχορήγησης της κεφτριαξόνης αναγνωρίστηκαν στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με φουροσεμίδη (n=35), με πιθανό κλινικό κίνδυνο νεφροτοξικότητας (Noor et al, 2019; Carrillo-Alarcon et al, 2018), με ηπαρίνη (n=21), με πιθανό κίνδυνο την ενίσχυση του φαρμακολογικού αποτελέσματος της ηπαρίνης (Juarez-Cedillo et al, 2016), και με κουμαρινικά αντιπηκτικά (n=13), με πιθανό κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγικού επεισοδίου (Gschwind et al, 2013). Επιπλέον, στους ασθενείς της μελέτης χορηγήθηκαν και άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών φαρμάκων και όπως

παρατηρήθηκε δυνητικά οδηγούν σε DDIs συγχορήγησης στα αλληλεπιδρώντα ζεύγη κινολόνη (σιπροφλοξασίνη) με αλοπεριδόλη ή με αντιαρρυθμικά (αμιωδαρόνη), με πιθανό κίνδυνο την παράταση του διαστήματος QT και την εμφάνιση αρρυθμιών (Katritsis & Camm, 2003; Armahizer et al, 2013) και με αντιδιαβητικά ΣΔ Ι (ινσουλίνη), με πιθανό κίνδυνο την εμφάνιση υπογλυκαιμίας εξαιτίας της συνεργιστικής δράσης των φαρμάκων (Noor et al, 2019). Επίσης, η συγχορήγηση ταζομπακτάμη με κουμαρινικά αντιπηκτικά (ασενοκουμαρόλη) φάνηκε να προκαλεί την ενίσχυση της φαρμακολογικής δράσης του αντιπηκτικού (Gschwind et al, 2013; Rojo-Sanchis et al, 2014). Οι PK -DDIs των αντιβιοτικών χαρακτηρίστηκαν «μέτριας» σοβαρότητας και ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης συσχετίστηκε με τη μεταβολή στη φαρμακοκινητική διαδικασία απορρόφησης, όπως αναγνωρίστηκε στο αλληλεπιδρών ζεύγος κεφουροξίμη -PPI (εσομεπραζόλη). Όταν τα φάρμακα συγχορηγούνται από την γαστρεντερική οδό και καθώς οι PPIs έχουν την ικανότητα να αυξάνουν το γαστρικό pH, μπορούν να επηρεάσουν τη διάλυση και το μεταγενέστερο ρυθμό απορρόφησης των συγχορηγούμενων αντιβιοτικών που η διαλυτότητα τους είναι εξαρτώμενη από το pH και πιθανά δύναται να μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα τους (Hughes et al, 1989; Uddin & Rabby, 2015; Patel et al, 2019). Επιπροσθέτως, οι PK -DDIs που αναγνωρίστηκαν σε επίπεδο αναστολής του ηπατικού μεταβολισμού με τη μεσολάβηση των ενζύμων CYP3A4 και CYP1A2 εντοπίστηκαν στον φαρμακολογικό συνδυασμό σιπροφλοξασίνη -αγχολυτικά (αλπραζολάμη) ή κουμαρινικά αντιπηκτικά (ασενοκουμαρόλη), ενώ σε επίπεδο κατανομής και νεφρικής κάθαρσης οι PK -DDIs αφορούν τον συνδυασμό αμοξικιλίνη-ασπιρίνη (Gschwind et al, 2013; Zhang et al, 2019).

Αλληλεπιδράσεις με αντιαρρυθμικά φάρμακα

Από την κατηγορία των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, η αμιωδαρόνη ήταν το πιο συχνά συνταγογραφούμενο φάρμακο στους ασθενείς της μελέτης και οι αλληλεπιδράσεις που αναγνωρίστηκαν αφορούν το 3% του συνόλου των DDIs. Η κλινική σημασία της πλειονότητας των DDIs της αμιωδαρόνης κατηγοριοποιήθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση». Οι DDIs των αντιαρρυθμικών που αναγνωρίστηκαν στο μεγαλύτερο μέρος τους ήταν PK (80%) και λιγότερο PD (20%). Η αμιωδαρόνη μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική και σε ορισμένες περιπτώσεις τη φαρμακοδυναμική κλινικά σημαντικών φαρμάκων (Lesko, 1988). Οι PK -DDIs της συγχορήγησης με αμιωδαρόνη, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη, συμβαίνουν κυρίως στο επίπεδο του ηπατικού μεταβολισμού με την αναστολή των ενζύμων του CYP450. Η αμιωδαρόνη αναστέλλει την δραστηριότητα του CYP2D6 και το μεταβολισμό των ενζυμικών υποστρωμάτων, όπως είναι οι β -αποκλειστές (μετοπρολόλη, καρβεδιλόλη), με δυνητικό κλινικό αποτέλεσμα την εμφάνιση βραδυκαρδίας (Boutitie et al, 1999; Bucsa et al, 2013). Επίσης, η παράλληλη χορήγηση αμιωδαρόνη -ατορβαστατίνη αναστέλλει τον ηπατικό μεταβολισμό, επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα και αυξάνει τις συγκεντρώσεις της στατίνης στο πλάσμα (Alsheikh-Ali & Karas, 2007; Borders-Hemphill, 2009). Ο δυνητικός κλινικός κίνδυνος της μυϊκής βλάβης αυξάνεται όταν συγχορηγείται μια στατίνη που μεταβολίζεται από το CYP3A4, όπως η ατορβαστατίνη, παράλληλα με ένα φάρμακο που παρεμβαίνει στη δραστηριότητα του ενζύμου, όπως η αμιωδαρόνη (Juarez-Cedillo et al, 2016; Sondhi

et al, 2017). Στην παρούσα μελέτη, η αμιωδαρόνη συγχορηγήθηκε επίσης με αναλγητικά φάρμακα, όπως την τραμανδόλη και την κωδεΐνη. Τα φάρμακα αυτά, όπως και ένας αριθμός αναλγητικών φαρμάκων, μεταβολίζονται από το την ισομορφή του ενζύμου CYP2D6 (Hanlon et al, 2009). Στη μελέτη των Hanlon et al. (2009) επισημαίνεται ότι κλινικά σημαντικές DDIs μπορούν να εμφανιστούν όταν τα αναλγητικά φάρμακα συγχορηγούνται με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το ίδιο ένζυμο, όπως η αμιωδαρόνη που μπορεί να αναστείλλει το μεταβολισμό της κωδεΐνης και συνεπώς δυνητικά οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Για την τραμανδόλη που είναι προ-φάρμακο και μεταβολίζεται σε δραστικές ενώσεις μπορεί να προκύψει μειωμένη αναλγητική αποτελεσματικότητα (Hanlon et al, 2009). Ο συνδυασμός προ-φαρμάκων με αναστολείς του CYP450 μπορεί να οδηγήσει σε υποθεραπευτικό αποτέλεσμα, που πιθανόν οφείλεται στη μικρή ή καθόλου παραγωγή του δραστικού φαρμάκου (Lynch & Price, 2007).

Η PD-DDI που αναγνωρίστηκε στον φαρμακολογικό συνδυασμό αμιωδαρόνη-αλοπεριδόλη δυνητικά οδηγεί στην πιθανή παράταση του QT διαστήματος (Armahizer et al, 2013). Το σύνδρομο Long QT (LQTS) διαστήματος από τη φαρμακευτική αγωγή είναι η πιο συνηθισμένη αιτία για την επιμήκυνση του επάρματος QT στην κλινική πρακτική (Arunachalam et al, 2018). Πρόκειται για μια αρρυθμογόνο διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διαταραχές επαναπόλωσης, με τάση να προκαλεί απροσδόκητα καρδιακά συμβάντα και παρατηρείται συνήθως σε νοσηλευόμενους ασθενείς που συχνά έχουν αναγνωρίσιμη και αναστρέψιμη την αιτία πρόκλησης του LQTS, όπως είναι ορισμένα φάρμακα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές (Adamos et al, 2018). Η αμιωδαρόνη είναι από τα γνωστά φάρμακα που προκαλεί σημαντική παράταση του QT διαστήματος και ο κίνδυνος κοιλιακών αρρυθμιών είναι υψηλός, όπως και η αλοπεριδόλη είναι από τα μελετημένα μη καρδιακά φάρμακα που προκαλεί το ίδιο ανεπιθύμητο αποτέλεσμα, αλλά η παράταση του επάρματος QT δεν αντιστοιχεί σε κοιλιακές αρρυθμίες (Arunachalam et al, 2018). Ο κίνδυνος εμφάνισης σημαντικής κοιλιακής αρρυθμίας μπορεί να είναι υψηλότερος όταν χρησιμοποιούνται παράλληλα τα φάρμακα που μεταβάλλουν το QT διάστημα, όπως αναγνωρίστηκε στο συνδυασμό αμιωδαρόνη-αλοπεριδόλη (Arunachalam et al, 2018).

Αλληλεπιδράσεις με διουρητικά φάρμακα

Οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις των διουρητικών φαρμάκων αναγνωρίστηκαν στην παρούσα μελέτη στο 3,9% του συνόλου των DDIs, στην πλειονότητα τους ήταν PD (92%) και η την κλινική σημασία τους ταξινομήθηκε κυρίως ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και «μέτριες-ήπιες» στην πλειοψηφία των φαρμακολογικών μηχανισμών και του αριθμού των περιπτώσεων που εμφανίστηκαν. Το αλληλεπιδρών ζεύγος αμιλορίδη-χλωριούχο κάλιο μέσω φαρμακοδυναμικής συνέργειας προκαλεί διαταραχές στα επίπεδα καλίου στον ορό του αίματος, με πιθανή δυσμενή έκβαση την υπερκαλιαιμία (Perazellia, 2000). Επίσης, η συγχορήγηση φουροσεμίδη ή υδροχλωροθειαζίνη με καρβεδιλόλη (n=10), φουροσεμίδη με μετοπρολόλη (n=25) ή βισοπρολόλη (n=19), δυνητικά επηρεάζει τα επίπεδα του καλίου στον ορό του αίματος με φαρμακοδυναμικό ανταγωνισμό (Subramanian et al, 2018). Επιπροσθέτως, στη μελέτη των Τρίκας και Μίχας (2017)

αναφέρεται ότι η παράλληλη χορήγηση β -αναστολέα με διουρητικά μπορεί να ευνοεί την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Το αλληλεπιδρών ζεύγος φουροσεμίδη/αμιλορίδη -εμπαγλιφλοζίνη με συνεργιστική δράση μπορεί να προκαλέσει μαζική διούρηση, με πιθανό κλινικό αποτέλεσμα την αφυδάτωση και την υπόταση (Kimura, 2016). Η εμπαγλιφλοζίνη εκτός από την αντιδιαβητική δράση για την ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος, έχει διουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις και η συγχορήγηση με διουρητικά φάρμακα ενισχύει το θεραπευτικό αποτέλεσμα (Kimura, 2016). Η φαρμακευτική αλληλεπίδραση που αναγνωρίστηκε στο συνδυασμό φουροσεμίδη –ACEIs (ραμπριλίη, περινδοπρίλη) μέσω φαρμακοδυναμικής συνέργειας δυνητικά προκαλεί υπόταση και αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας (Μανωλάτος 2011; Τρίκας & Μίχας, 2017; Kovacevic et al, 2017; Subramanian et al, 2018).

Αλληλεπιδράσεις με αντιστηθαγχικά φάρμακα

Τα αντιστηθαγχικά φάρμακα συμμετείχαν στο 3% του συνόλου των DDIs της παρούσας μελέτης και εμπλέκθηκαν μόνο σε μηχανισμούς PK –DDIs, όπως αναγνωρίστηκε στους συνδυασμούς με β -αποκλειστές, στατίνες, αντιδιαβητικά και οπιοειδή φάρμακα. Η κλινική σημασία των DDIs στην πλειονότητα των συνδυασμών κρίθηκε ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση». Σύμφωνα με τη μελέτη των Wiggins et al. (2016) ο μηχανισμός δράσης της ρανολαζίνης παραμένει άγνωστος, μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2D6 όπως επίσης αναφέρεται ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A4. Σύμφωνα με τη μελέτη των Lepist et al. (2009) η ρανολαζίνη μεταβολίζεται εν μέρει από CYP2D6 ενώ είναι και ασθενής αναστολέας του. Οι DDIs της ρανολαζίνης αναγνωρίστηκαν στους συνδυασμούς με μετοπρολόλη ή καρβεδιλόλη. Συμβαίνουν σε επίπεδο μεταβολισμού με την αναστολή του ηπατικού ενζύμου CYP2D6 και επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική των β-αποκλειστών (ενζυμικά υποστρώματα του CYP2D6), με δυνητικό κλινικό αποτέλεσμα τις αυξημένες συγκεντρώσεις της μετοπρολόλης ή της καρβεδιλόλης στο πλάσμα (Lepist et al, 2009; European Medicines Agency, 2013⁸). Επίσης, η συγχορήγηση ρανολαζίνη –μετφορμίνη δυνητικά οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα, αφού το αντιστηθαγχικό φάρμακο πιθανά παρεμποδίζει τη νεφρική απέκκριση του αντιδιαβητικού φαρμάκου μέσω της αναστολής των μεταφορών μεμβράνης οργανικών κατιόντων -2 (OCT2) (European Medicines Agency, 2013; Zack et al, 2015; Pakkir-Maideen et al, 2017). Η φαρμακοκινητική της μετφορμίνης εξαρτάται από τους OCT2, καθώς το φάρμακο δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Επομένως, η αναστολή των OCT2 από συγχορηγούμενα φάρμακα, όπως η ρανολαζίνη προκαλεί πιθανές DDIs με επακόλουθο δυνητικό κλινικό κίνδυνο την γαλακτική οξέωση, λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης και της μειωμένης κάθαρσης της μετφορμίνης (European Medicines Agency, 2013; Pakkir-Maideen et al, 2017). Οι δυνητικές PK -DDIs του φαρμακολογικού συνδυασμού στατίνης, όπως είναι η ατορβαστατίνη, η σιμβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη με ρανολαζίνη μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης και της σχετικής τοξικότητας των στατινών, με πιθανό κλινικό κίνδυνο τη μυοπάθεια και τη ραβδομύωση (European Medicines Agency,

European Medicines Agency 2013, <http://www.ema.europa.eu>⁸

2013; Wiggins et al, 2016). Ο μεταβολισμός και η κάθαρση των στατινών σε μεγάλο βαθμό εξαρτώνται από το CYP3A4 (European Medicines Agency, 2013). Ο συνδυασμός ρανολαζίνης -στατινής έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC και της C_{max} κυρίως όσο αφορά τη σιμβαστατίνη (κατά 50%) που φαίνεται να προκαλεί τις πιο σημαντικές κλινικά DDIs αλλά και την ατορβαστατίνη (κατά 35%) (Worz & Böttorff, 2001; Correa & Landau, 2013; European Medicines Agency, 2013; Wiggins et al, 2016). Επιπροσθέτως, οι πολυπρωτεΐνες μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATB1) εμπλέκονται στην πρόσληψη και στον μεταβολισμό των στατινών στο ήπαρ και το πιθανό αποτέλεσμα της αναστολής των μεταφορέων μεμβράνης είναι η αύξηση των συγκεντρώσεων των στατινών στο πλάσμα, με δυνητικό αποτέλεσμα τη μυϊκή τοξικότητα (Worz & Böttorff, 2001; Correa & Landau, 2013; Wiggins et al, 2016). Τέλος, η ρανολαζίνη συγχρηγήθηκε με μορφίνη, με δυνητικό αποτέλεσμα την αναστολή του βιομετασχηματισμού και την πιθανή αύξηση των επιπέδων του οπιοειδούς φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία, μέσω της αναστολής του ενζύμου CYP2D6 και πιθανό κλινικό κίνδυνο γαστρεντερικές διαταραχές, υπνηλία και αναπνευστική καταστολή (Smith, 2009; EMA, 2013). Ο κίνδυνος των DDIs με ένα οπιοειδή φάρμακο καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τα ενζυμικά συστήματα που μεταβολίζουν το φάρμακο, καθώς η κύρια θέση μεταβολισμού των οπιοειδών είναι το ήπαρ (Smith, 2009). Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση και την ασφάλεια των πολύπλοκων ασθενών (Smith, 2009). Οι αλλαγές στο μεταβολισμό των οπιοειδών μπορεί να οδηγήσουν σε υποθεραπευτικά αποτελέσματα, όταν το φάρμακο εξέρχεται πολύ γρήγορα από το σώμα ή τοξικά αποτελέσματα, όταν το φάρμακο παραμένει αρκετό χρόνο στο σώμα (Smith, 2009). Το ένζυμο CYP2D6 είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της μορφίνης στους ενεργούς μεταβολίτες της, οι οποίοι με τη σειρά τους υποβάλλονται στο μεταβολισμό της φάσης II (σύζευξη του φαρμάκου με υδρόφιλες ουσίες) με πιο σημαντική αντίδραση την γλυκουρονιδίωση για την παραγωγή μορίων που μπορούν να απεκκριθούν ευκολότερα (Smith, 2009). Υποστρώματα και αναστολείς του ενζύμου CYP2D6 όπως η ρανολαζίνη έχουν δυνατότητα αλληλεπίδρασης με τη μορφίνη (Smith, 2009).

Αλληλεπιδράσεις με β -αποκλειστές (Beta -blockers)

Οι DDIs των β -αδρενεργικών αποκλειστών αναγνωρίστηκαν στο 6,9% του συνόλου των αλληλεπιδράσεων και ο μηχανισμός των DDIs που αναγνωρίστηκαν ήταν PK (35%) σε επίπεδο μεταβολισμού και PD (65%) κυρίως από τον ανταγωνισμό των συγχρηγούμενων φαρμάκων. Στην παρούσα μελέτη, ο φαρμακολογικός συνδυασμός β-αποκλειστή (καρβεδιλόλη, μετοπρολόλη, βισοπρολόλη) με αδρενεργικό β1-αγωνιστή (δοβουταμίνη) λόγω ανταγωνισμού μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την αιμοδυναμική απόκριση στον ινότροπο παράγοντα (Metra et al, 2002; Kindermann et al, 2004; Lilly, 2011). Η συγχρηγήση καρβεδιλόλης με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη) και ARBs (ιρβεσαρτάνη) λόγω συνεργιστικής δράσης ενισχύουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα και αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο υπότασης (Frishman & Saunders, 2011; Subramanian et al, 2018). Επίσης, ο συνδυασμός καρβεδιλόλης -ARBs μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα καλίου του αίματος με πιθανή εκδήλωση την υπερκαλιαιμία (Subramanian et al, 2018). Ο συνδυασμός β -αποκλειστή με αμλοδιπίνη μπορεί να έχει αντίθετο αποτέλεσμα στη

δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος, όμως ο φαρμακευτικός μηχανισμός μπορεί να είναι ευεργετικός για τον έλεγχο της υπέρτασης (Frishman & Saunders, 2011; Subramanian et al, 2018). Τα αδρενεργικά φάρμακα (νορεπινεφρίνη) όταν συγχωρηγούνται με μετοπρολόλη ή βισοπρολόλη μέσω ανταγωνιστικής δράσης μπορούν να οδηγήσουν πιθανά σε μειωμένη καρδιαγγειακή απόκριση, καθώς επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της επίδρασης της νορεπινεφρίνης στην αρτηριακή πίεση, αφού οι β-αναστολείς δρουν ως μη συναγωνιστικοί ανταγωνιστές και εμποδίζουν τη θέση του αδρενεργικού υποδοχέα για την νορεπινεφρίνη (Abdelmawla et al 1997; Virtanen et al, 1982; Baniasadi et al, 2015).

Επιπλέον, οι DDIs ανταγωνισμού από τα αλληλεπιδρώντα ζεύγη φορμοτερόλη (β₂ -αγωνιστής) με μετοπρολόλη ή βισοπρολόλη, μειώνουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φορμοτερόλης και οι β -αποκλειστές δύναται να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) προκαλώντας βρογχοσυστολή και στένωση στους αεραγωγούς (Clinical Trials, 2012; Puente-Maestu et al, 2015; Jabbal et al, 2017). Οι β -αναστολείς είναι ο αντίθετος τύπος φαρμάκων στους β -αγωνιστές, καθώς η βισοπρολόλη και η μετοπρολόλη δεν μπλοκάρουν απλώς αλλά μπορούν να αδρανοποιήσουν τη δραστηριότητα του υποδοχέα, με αντίστροφη αγωνιστική δράση, παρόλα αυτά χρησιμοποιούνται όπου τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων, σε περιπτώσεις ασθενών με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα καρδιακά νοσήματα (Clinical Trials, 2012; Puente-Maestu et al, 2015, Jabbal et al, 2017).

Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα των παθήσεων του πεπτικού

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης -2 και οι PPIs χορηγούνται συνήθως σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο βλάβης του γαστρικού βλεννογόνου (Baniasadi et al, 2015). Οι DDIs των φαρμάκων των παθήσεων του πεπτικού αναγνωρίστηκαν στη μελέτη σε ποσοστό 6,1 % του συνόλου των DDIs. Οι H₂ ανταγωνιστές της ισταμίνης παρόλο που συνταγογραφήθηκαν συχνά και στο μεγαλύτερο αριθμό των περιπτώσεων του πληθυσμού της μελέτης, εμφάνισαν το μικρότερο αριθμό DDIs (1%) και κρίθηκαν «μέτριας-ήπιας» κλινικής σημασίας. Οι PK-DDIs των H₂ ανταγωνιστών της ισταμίνης που αναγνωρίστηκαν στη μελέτη αφορούσαν στη συγχωρήγηση με τη βιταμίνη 12 (n=15) και τη μετφορμίνη. Οι DDIs που παρατηρήθηκαν προκύπτουν από τη μεταβολή στις φαρμακοκινητικές διαδικασίες απορρόφησης και απέκκρισης των φαρμάκων. Ο κίνδυνος ανεπάρκειας της B₁₂ λόγω δυσασπορρόφησης φάνηκε δυνητικά να αυξάνει όταν συγχωρηγήθηκε με ρανιτιδίνη, με πιθανή δυσμενή συνέπεια την αναιμία λόγω ανεπάρκειας της κοβολαμίνης (Salom, et al, 1982, Pakkir-Maideen et al, 2017). Ο συνδυασμός ρανιτιδίνη -μετφορμίνη μέσω της αναστολής των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων και τοξικών ενώσεων (MATEs), μπορεί να προκαλέσει μείωση της νεφρικής κάθαρσης του αντιδιαβητικού φαρμάκου (Gong et al, 2012; Pakkir-Maideen et al, 2017). Καθώς η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ, αλλά απεκκρίνεται αμετάβλητη μέσω της νεφρικής κάθαρσης, η DDI αφορά στην αναστολή των μεταφορέων της, κυρίως των MATEs, που εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στη μεμβράνη των νεφρικών κυττάρων των εγγύς σωληναρίων και για τους οποίους το αντιδιαβητικό φάρμακο αποτελεί υπόστρωμα (Gong et al, 2012). Οι H₂ ανταγωνιστές

της ισταμίνης σχετίζονται με την μειωμένη νεφρική απέκκριση και την αυξημένη έκθεση στη μετφορμίνη, όταν τα φάρμακα συγχωρηγούνται (Gong et al, 2012; Liang & Giacomini, 2107).

Οι DDIs από τους φαρμακολογικούς συνδυασμούς των PPIs αναγνωρίστηκαν στο 3,3% του συνόλου των αλληλεπιδράσεων. Οι θεραπευτικοί συνδυασμοί των PPIs μέσω PK μηχανισμών αλληλεπίδρασης (100%) δύναται να προκαλούν DDIs στην παρούσα μελέτη. Η εσομεπραζόλη ήταν ο κυριότερος εκπρόσωπος από τους PPIs που εμπλέκεται σε DDIs, κυρίως σε επίπεδο μεταβολισμού μέσω αναστολής των ενζύμων του CYP450. Οι PK -DDIs αναγνωρίστηκαν στους συνδυασμούς με SSRIs, SNRIs και αγγολυτικά φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες) και κρίθηκαν ως επί τω πλείστον ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και «μέτριας -ήπιας» κλινικής σημασίας. Τα ευρήματα της μελέτη για την κλινική σημαντικότητα των DDIs συμβαδίζουν με την προηγούμενη μελέτη των Patel et al. (2019). Η εσομεπραζόλη αναστέλλει το ένζυμο CYP2C19 του οποίου υποστρώματα αποτελούν η εσκιταλοπράμη και η σιταλοπράμη και μέσω του ανασταλτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει στη μείωση του ηπατικού μεταβολισμού και αύξηση των συγκεντρώσεων στον ορό των SSRIs (Gjestad et al, 2015; Patel et al, 2019). Στη φαρμακοκινητική της ντουλοξετίνης, που η διαλυτότητα του φαρμάκου μπορεί να εξαρτάται από το pH, καθώς οι PPIs μειώνουν την έκκριση γαστρικού οξέος αυξάνοντας το γαστρικό pH, πιθανά η εξαρτώμενη από το pH αλληλεπίδραση να μεταβάλλει τη διάλυση και την απορρόφηση του SNRI (Ogawa & Echizen, 2010,; Patel et al, 2019). Η παράλληλη χορήγηση των δυνητικά αλληλεπιδρώντων φαρμάκων, αλπραζολάμη -εσομεπραζόλη, ενοχοποιείται ότι μπορεί να οδηγήσει σε DDIs, καθώς ο PPI αναστέλλει το ένζυμο CYP3A4, το οποίο μεταβολίζει τις βενζοδιαζεπίνες, με αποτέλεσμα την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας και της επίδρασης της αλπραζολάμης (Ogawa & Echizen, 2010; Zint et al, 2010; Patel et al, 2019). Η αλπραζολάμη συνταγογραφήθηκε στους ασθενείς της μελέτης στην προεγχειρητική περίοδο συχνά και σε χαμηλές δόσεις. Επίσης, σε επίπεδο μεταβολισμού παρατηρήθηκε ότι συνδυασμός ομεπραζόλη -καρβεδιλόλη έχει τη δυνατότητα να προκαλεί DDIs, καθώς ο PPI αναστέλλει την ισομορφή του ενζύμου CYP2C9, του οποίου υπόστρωμα είναι ο β -αποκλειστής, με πιθανή κλινική απόκριση την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της καρβεδιλόλης και του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (Cafiero, 2004; Ogawa & Echizen, 2010; Patel et al, 2019; Roden, 2019). Η συγχωρήγηση PPIs με ντουλοξετίνη ή καρβεδιλόλη υποδηλώνεται χωρίς κλινική σημασία στη μελέτη των Patel et al. (2019), όπως επίσης αναφέρει ότι η ταυτοποίηση των δυνητικών DDIs πιθανά να οφείλονται στα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων. Η χορήγηση των PPIs από την γαστρεντερική οδό αντί της ενδοφλέβιας έγχυσης μπορεί να είναι μια ευεργετική πρακτική στην πρόληψη των DDIs της συγχωρήγησης (Baniasadi et al, 2015).

Οι DDIs από τους φαρμακολογικούς συνδυασμούς των γαστροκινητικών/αντιεμετικών φαρμάκων (δομπεριδόνη) με άλλα φάρμακα, αναγνωρίστηκαν στο 1,8% του συνόλου των DDIs της μελέτης και μέσω PD μηχανισμών παρατηρήθηκε να οδηγούν σε DDIs και ADRs (83%). Τα αντιεμετικά φάρμακα δύναται να αλληλεπιδράσουν συνεργικά και να προκαλέσουν παράταση του QT διαστήματος με ενδεχόμενο κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας (Rossi & Giorgi, 2010). Η δομπεριδόνη παρουσιάζει σοβαρό προαρρυθμικό δυναμικό και επηρεάζει τους

ηλεκτροφυσιολογικούς μηχανισμούς, καθώς έχει συσχετιστεί με την επιμήκυνση του διαστήματος QT (Frommeyer et al, 2017). Οι PD –DDIs κρίθηκαν ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» και ως «μέτριας –ήπιας» κλινικής σημασίας. Οι κοιλιακές αρρυθμίες που προκαλούνται από φάρμακα συμβαίνουν με απρόβλεπτο ή ιδιοσυγκρασιακό τρόπο (Behr & Roden, 2013). Η επαγόμενη κοιλιακή αρρυθμία από τη φαρμακευτική αγωγή, επηρεάζει την καρδιακή επαναπόλωση και συνεπώς το QT διάστημα παρατείνεται (Behr & Roden, 2013). Τα μη καρδιολογικά φάρμακα που πιθανόν μπορούν να προκαλέσουν την εμφάνιση του σύνδρομο LQT στην κλινική πράξη είναι τα αντισταμινικά/αγχολυτικά (υδροξυζίνη), τα αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη) και τα φάρμακα των παθήσεων του προστάτη (αλφουζοσίνη) στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς με τη δομπεριδόνη, όπως αναγνωρίστηκε στη μελέτη με δυνητικό κίνδυνο αύξησης του αρρυθμογόνου δυναμικού τους και την καρδιοτοξικότητα (EMA, 2007; Drew et al, 2010; Rossi & Giorgi, 2010; Armahizer et al, 2013; Behr & Roden, 2013). Υπάρχουν μελέτες που έχουν ερευνήσει την ηλεκτροφυσιολογική ασφάλεια της δομπεριδόνης και αναφέρουν μια ανάλογη αύξηση του ποσοστού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν χρησιμοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμούς με φάρμακα που επίσης προκαλούν παράταση του QT διαστήματος (Jackson et al, 2007; Wiśniowska et al, 2016).

Αλληλεπιδράσεις με αντιυπερτασικά φάρμακα

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και οι πιο συχνές κατηγορίες αυτών περιλαμβάνουν τους ACEIs, τους ARBs και τους Ca-blockers (Triplitt, 2006). Οι DDIs των αντιυπερτασικών φαρμάκων αναγνωρίστηκαν στο 8,1% του συνόλου των DDIs και ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης των φαρμακολογικών συνδυασμών ήταν κυρίως PD (93%) και λιγότερο PK (7%).

Στην παρούσα μελέτη, οι «σοβαρές -αποφυγή» PK –DDIs αναγνωρίστηκαν στο αλληλεπιδρώντα ζεύγος αμλοδιπίνη –σιμβαστατίνη, καθώς ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της AUC και της συγκέντρωσης της στατίνης στη γενική κυκλοφορία, με πιθανό κλινικό κίνδυνο τη μυϊκή τοξικότητα –ραβδομυόλυση (Nishio et al, 2005; Wiggins et al, 2016). Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται και είναι ασθενής αναστολέας του ηπατικού ένζυμου CYP3A4 (Nishio et al, 2005; Triplitt, 2006; Day et al, 2017). Η σιμβαστατίνη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 από το οποίο μεταβολίζεται εκτεταμένα σε πολλά οξειδωτικά προϊόντα (Nishio et al, 2005; Day et al, 2017). Επομένως, οι DDIs του συνδυασμού προκύπτουν από την ανασταλτική επίδραση του CYP3A4 στο μεταβολισμό της στατίνης (Nishio et al, 2005; Triplitt, 2006). Στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, η ταυτόχρονη χορήγηση βαλσαρτάνης (ARBs) αναστέλλει τα πολυπεπίδια μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1), με σημαντικές κλινικές συνέπειες στη φαρμακευτική θεραπεία που συσχετίζονται με τη μειωμένη ηπατική πρόσληψη και την αυξημένη συγκέντρωση της στατίνης στο πλάσμα (Kalliokiski & Niemi, 2009). Σε προηγούμενη μελέτη μιας σοβαρής περίπτωσης ραβδομυόλυσης υποδηλώθηκε ότι η συγχορήγηση των φαρμάκων αυτών οδηγεί σε αύξηση της AUC και της C_{max} της στατίνης και των μεταβολιτών της, καθώς η βαλσαρτάνη μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση των υποστρωμάτων OATP1B1 με την αναστολή τους (Faber et al, 2016).

Οι PD -DDIs της συγχορήγηση των αντιυπερτασικών φαρμάκων με αντιδιαβητικά, αντιεπιληπτικά και αντιεμετικά φάρμακα ταξινομήθηκαν στην πλειονότητα τους ως «μέτριας-ήπιας» κλινικής σημασίας και ήταν αποτέλεσμα συνεργικής επίδρασης. Με εξαίρεση τον συνδυασμό αμλοδιπίνη –μετφορμίνη, όπου η αναγνωρισμένη DDI αποτέλεσμα ανταγωνισμού των φαρμάκων κρίθηκε ως «χορήγηση με προσοχή και παρακολούθηση», αφού δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσης της μετφορμίνης (Zaman-Huri & Fun-Wee, 2013; Prajapat et al, 2013).

Η ολμεσαρτάνη είναι αναστολέας του συστήματος ρενίνης –αγγειοτενσίνης (RAS) και δύναται συνεργικά να τροποποιήσει την φαρμακολογική δράση της μετφορμίνης, ενισχύοντας την τοξικότητα της με πιθανό κλινικό κίνδυνο την γαλακτική οξέωση (Gudmundsdottir et al, 2006). Καθώς οι ARBs μπορούν να προκαλέσουν μείωση στο ρυθμό της σπειραματικής διήθησης και η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται, αλλά αποβάλλεται από τα νεφρά με σωληναριακή απέκκριση και σπειραματική διήθηση, η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση του αντιδιαβητικού φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία, που δυνητικά μπορεί να έχει ως δυσμενή κλινική συνέπεια την εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη μετφορμίνη (Triplitt, 2006; Gudmundsdottir et al, 2006; Wei-Hao et al, 2018). Η συγχορήγηση περινδοπρίλη –μετφορμίνη μέσω συνεργιστικής δράσης ενισχύει την υπογλυκαιμική δράση του αντιδιαβητικού φαρμάκου λόγω της αντί -υπεργλυκαιμικής επίδρασης του ACEI και αυξάνει την πιθανότητα του ενδεχομένου κινδύνου υπογλυκαιμίας (Gudmundsdottir et al, 2006; Neeraj-Kumar et al, 2014). Η περινδοπρίλη μπορεί να ενισχύσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ιδιότητα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου II (Neeraj-Kumaret al, 2014). Η δυνητική PD -DDI συνεργείας που αναγνωρίστηκε στο ζεύγος δομπεριδόνη (αντιεμετικά) -αμλοδιπίνη αφορούσε στις διαταραχές αγωγιμότητας, με τη εμφάνιση του συνδρόμου LQTS, με πιθανό αυξημένο κίνδυνο αρρυθμιών (Armahizer et al, 2013).

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα αυξάνονται, κατάσταση που υποδηλώνει την μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (Kitamura et al, 2007). Όπως φαίνεται από μελέτες, ο μηχανισμός με τον οποίο οι ARBs μπορούν να βελτιώσουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και να μειώσουν τα επίπεδα στο αίμα, επιτυγχάνεται μέσω του αποκλεισμού και της ανασταλτικής επίδρασης των ARBs στο σύστημα ρενίνης -αγγειοτενσίνης II, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης στο πλάσμα (Furuhashi et al, 2003; Kitamura et al, 2007). Η αδιπονεκτίνη είναι ορμόνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στη ρύθμιση της γλυκόζης καθώς και στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (Furuhashi et al, 2003). Στην παρούσα μελέτη, ο δυνητικός κίνδυνος υπογλυκαιμίας αναγνωρίστηκε στους φαρμακολογικούς συνδυασμούς ιρβεσαρτάνη ή βαλσαρτάνη ή ολμεσαρτάνη με ινσουλίνη, καθώς η συνεργιστική επίδραση των ARBs πιθανά οδηγεί σε ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος του συγχορηγούμενου φαρμάκου (Furuhashi et al, 2003; Kitamura et al, 2007). Επίσης, στο φαρμακολογικό συνδυασμό ACEIs (λισινοπρίλη, περινδοπρίλη) με ινσουλίνη αναγνωρίστηκε αυξημένος ο δυνητικός κίνδυνος υπογλυκαιμίας, αφού οι ACEIs

μπορούν να βελτιώσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της συνεργιστικής επαγωγής του θεραπευτικού αποτελέσματος, με επακόλουθο την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ADRs (Elshimy et al, 2019). Επίσης, οι ACEIs (περινδοπρίλη) στον θεραπευτικό συνδυασμό με αντισπασμωδικά/αντιεπιληπτικά φάρμακα (πρεγκαμπαλίνη) δύναται να ενισχύσουν την αρνητική/τοξική επίδραση της πρεγκαμπαλίνης, με πιθανό κλινικό αποτέλεσμα, το αγγειοοίδημα (Elshimy et al, 2019). Η συνεργιστική δράση των φαρμάκων που παρατηρήθηκε στο αλληλεπιδρώντα ζεύγος ACEI (ραμιπρίλη) –διουρητικά (φουροσεμίδη) ενισχύει την υποτασική και νεφροτοξική επίδραση των ACEIs, με πιθανό κίνδυνο την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας (Kovacevic et al, 2017; Τρίκας & Μίχας, 2017; Subramanian et al, 2018; Mgbahurike & Nkesi, 2020).

Αλληλεπιδράσεις με φάρμακα παθήσεων των ενδοκρινών αδένων

Η PK -DDI δευτερεύουσας κλινικής σημασίας σε επίπεδο απορρόφησης που αναγνωρίστηκε στο συνδυασμό φαρμάκων σιδηροθεραπείας (πόσιμο σίδηρο) και φάρμακα των παθήσεων των ενδοκρινών αδένων (λεβοθυροξίνη) δύναται να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και μειωμένη συγκέντρωση της λεβοθυροξίνης στο πλάσμα, με πιθανό κίνδυνο την αντισταθμιστική αύξηση των επιπέδων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Η PK –DDI κατηγοριοποιήθηκε ως «μέτριας – ήπιας» κλινικής σημασίας. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι συνεπή με τις προηγούμενες μελέτες των Campbell et al. (1992) και Baniasadi et al. (2015).

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με DS και HP

Τα ευρήματα της μελέτης αποκαλύπτουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα χρησιμοποιούν συχνά συμπληρώματα διατροφής, DS και HP, χωρίς να λαμβάνουν υπόψιν τον κίνδυνο πιθανών αλληλεπιδράσεων με τη συμβατική θεραπευτική αγωγή. Συγκριτικά με προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα, η παρούσα έρευνα έχει παρόμοια αποτελέσματα, σχετικά με τον επιπολασμό της τακτικής χρήσης DS ή HP ειδικά στην προεγχειρητική περίοδο (Shakeel et al, 2008; Omeish et al, 2011; Gallo et al, 2014). Εκτός από την κατανάλωση χυμών φρούτων και καφέ, συχνά οι ασθενείς φάνηκε να λαμβάνουν ροφήματα από βότανα (πράσινο τσάι, φασκόμηλο, χαμομήλι) ως παραδοσιακά DS που συμβάλουν και προάγουν την ευεξία, αλόη βέρα ή φύλλα Αλεξανδρείας για προβλήματα δυσκοιλιότητας, GFJ για τον έλεγχο του σωματικού βάρους ή του διαβήτη, και ιχθυέλαιο ως μέρος της δίαιτας για την μείωση των λιπιδίων (Fujioka et al, 2006; Cirillo & Carasso, 2015; Roman et al, 2019). Τα ευρήματα της μελέτης είναι συνεπή με τη δημοσίευση των Liperoti et al. (2017), στην οποία υποδηλώνεται ότι περίπου το 70% των ασθενών δεν ενημερώνουν τους ιατρούς σχετικά με τη χρήση DS και HP, καθώς πιστεύουν ότι είναι άσκοπο να το αναφέρουν διότι τα προϊόντα αυτά είναι ασφαλή και δεν θεωρούνται τα φάρμακα.

Στην παρούσα μελέτη αποκαλύφθηκε ένας σημαντικός αριθμός πιθανών αλληλεπιδράσεων από τους συνδυασμούς φαρμάκων με DS ή HP, με επαρκείς κλινικές ενδείξεις. Οι προσδιορισμένες αλληλεπιδράσεις της χρήσης ενός DS ή HP παράλληλα με τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, όπως αναγνωρίστηκαν στη μελέτη κατηγοριοποιήθηκαν ως προς την κλινική σημασία τους ως «σοβαρές -αποφυγή», κυρίως για συνδυασμούς που περιλάμβαναν την κατανάλωση φρούτου ή χυμού

γκρέιπφρουτ παράλληλα με συμβατικά φάρμακα, ως «χρήση με προσοχή και παρακολούθηση» για την πλειονότητα των συνδυασμών και ως «μέτριες-ήπιες», βάσει των διαθέσιμων επιστημονικών δεδομένων για τον υποκείμενο φαρμακολογικό μηχανισμό ή σχετικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα (Scheife, 2015; Izzo, 2016).

Ο GFJ είναι ένα τυπικό παράδειγμα συμπληρώματος διατροφής που σχετίζεται με δυνητικές και κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με φάρμακα (Kirby & Unadkat, 2007; Seden et al, 2010; Bailey et al, 2013). Το GF είναι πλούσιο σε φλαβονοειδή, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι έχουν προληπτική επίδραση σε πολλές χρόνιες ασθένειες, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Holmberg et al, 2014; Awortwe et al, 2018). Ωστόσο, από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, τα πιθανά οφέλη για την υγεία του φρούτου ή του χυμού GF έχουν επισκιαστεί από τον πιθανό κίνδυνο αλληλεπιδράσεων με φάρμακα (Mertens-Talcott et al, 2006). Η φαρμακολογική αλληλεπίδραση οφείλεται στο μηχανισμό αναστολής των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και ιδιαίτερα των ισόμορφων του CYP3A4, στο τοίχωμα του λεπτού εντέρου από τις φουρανοκουμαρίνες που υπάρχουν στο GF ή στην αναστολή των πρωτεϊνικών μεταφορέων (P-γλυκοπρωτεΐνη και μεταφορείς οργανικών ανιόντων) από άλλα συστατικά του χυμού, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα και αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων αυτού του ενζύμου κατά την απορρόφηση, λόγω της μείωσης της ενδογενούς κάθαρσης κυρίως για φάρμακα που υπόκεινται στον μεταβολισμό της πρώτης διόδου και τον μεταβολισμό του ήπατος, και χορηγούνται από το στόμα (Lown et al, 1997; Fuhr, 1998; Guo & Yamazoe, 2004; Glaeser et al, 2007). Τα συστατικά του GFJ έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν επίσης το CYP2C19 (Holmberg et al, 2014).

Το GF χρησιμοποιείται ευρέως για την απώλεια του σωματικού βάρους, ιδιαίτερα από παχύσαρκους ασθενείς. Ένα από τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα πιθανής αλληλεπίδρασης είναι με στατίνες που μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές ADRs, όπως η ραβδομυόλυση (Bailey, 2013; Bailey, 2016). Επιπλέον, στη μελέτη των Holmberg et al. (2014) τεκμηριώθηκε ότι η ταυτόχρονη λήψη του GFJ μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα και την ανασταλτική επίδραση των αντιαμεταλιικών φαρμάκων στη συσσώματωση των αιμοπεταλίων, με την αναστολή των ηπατικών ενζύμων του CYP450 (CYP3A4, CYP2C19) που είναι υπεύθυνα για την βιοενεργοποίηση της κλοπιδογρέλης.

Τα αφεψήματα, όπως το πράσινο τσάι και το φασκόμηλο, είναι γνωστό ότι έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε πολυφαινολικές ενώσεις κατεχόλης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι τα προϊόντα τσαγιού μπορούν να επηρεάσουν την απορρόφηση συμπληρωμάτων σιδήρου και φολικού οξέος και σε μερικές περιπτώσεις αλληλεπιδρούν με τα καρδιαγγειακά φάρμακα (Alemdaroglu et al, 2008; Zijp et al, 2000; Werba et al, 2018).

Η αλόη βέρα έχει υπογλυκαιμικές επιδράσεις και μπορεί να ενισχύσει τη φαρμακολογική δραστηριότητα των αντιδιαβητικών φαρμάκων ή της ινσουλίνης λόγω πιθανών PD αλληλεπιδράσεων. Ο βασικός φαρμακολογικός μηχανισμός φαίνεται να είναι η αλληλεπίδραση των συστατικών που υπάρχουν στην αλόη, όπως οι μανο-ολιγοσακχαρίτες, τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας, η αλοΐνη, η αλόη-εμοδίνη και τα σαλικυλικά και συνεργιστικά μπορούν να επηρεάζουν την ευαισθησία στην

ινσουλίνη στους ιστούς (Bunyaraphatsara et al, 1996; Choudhary et al, 2014; Rehman et al, 2015).

Το ιχθυέλαιο λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε ωμέγα -3 λιπαρά οξέα χρησιμοποιείται συχνά ως DS με μια εκτενή συζήτηση σχετικά με τα οφέλη του σε καρδιαγγειακά νοσήματα (Watanabe & Tatsuno, 2017). Όσον αφορά τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του ιχθυελαίου με φάρμακα, τα πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα ωμέγα -3 λιπαρά οξέα μπορεί να μειώσουν τη δημιουργία θρομβίνης και τα επίπεδα ινωδογόνου, προθρομβίνης και παραγόντων πήξης στο πλάσμα, ενισχύοντας τις φαρμακολογικές επιδράσεις των αντιπηκτικών ή των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων καθώς και της ασπιρίνης (Vanschoonbeek et al, 2004).

Επίσης, η κατανάλωση καφεΐνης έχει μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και η πρόσληψη της σε φυσιολογικές ποσότητες φαίνεται ότι δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων αντιδράσεων (Turnbull et al, 2017). Ωστόσο, η καφεΐνη έχει ενοχοποιηθεί για τη μείωση της γαστρεντερικής απορρόφησης της λεβοθυροξίνης (Skelin et al, 2017). Τέλος, στον πλυθισμό που μελετήθηκε καταγράφηκε η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της βιταμίνης 12 με ασπιρίνη ή τους PPIs (εσομεπραζόλη) που δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη απορρόφηση και ανεπάρκεια της B12 (van Oijen et al, 2004; Heidelbaugh, 2013). Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν, να αξιολογούν και να συζητούν με τους ασθενείς τα πιθανά οφέλη αλλά και τις παρενέργειες σχετικά με τη χρήση εναλλακτικών θεραπειών, DS και HP (Liperoti et al, 2017).

Μελέτη -πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Η εκπόνηση της παρούσας μελέτης ανέδειξε δυνητικά σημαντικές και επιβλαβείς DDIs, όπως αναγνωρίστηκαν στα ζεύγη των αλληλεπιδρώντων φαρμάκων που συνταγογραφήθηκαν στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, αλλά κανείς δεν θα ήθελε να διαφεύγουν της προσοχής. Διότι, όταν οι DDIs έχουν δυσμενείς συνέπειες στην πλειονότητα των ασθενών ή όταν ο «κίνδυνος» του φαρμακολογικού συνδυασμού υπερτερεί του «οφέλους» συνίσταται ο συνδυασμός να αποφεύγεται, αν και αυτές οι ακραίες καταστάσεις δε συμβαίνουν συχνά (Day et al, 2017).

Καταλήγοντας, στόχος της παρούσας μελέτης δεν ήταν να επικεντρωθεί στους δυνητικούς κινδύνους που μπορεί να προκύπτουν από τους φαρμακολογικούς συνδυασμούς, αλλά και στα οφέλη τους. Σύμφωνα με τη μελέτη Pirmohamed et al. (2004) αυτό μπορεί να ισχύει για φάρμακα που υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα για τα μακροπρόθεσμα οφέλη της προφυλακτικής χορήγησης τους σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Με βάση τα ευρήματά της μελέτης και τα ευρήματα άλλων δημοσιευμένων μελετών από την συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, εναπόκειται στους συνταγογράφους να καθορίσουν συνειδητά και με εμπειρογνωμοσύνη την ανάγκη χρήσης και χορήγησης ενός συγκεκριμένου φαρμακολογικού συνδυασμού, όπου κρίνεται απαραίτητο, προκειμένου να επιτευχθεί όφελος, με προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε ευάλωτους ασθενείς, όπως είναι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς (Pirmohamed et al, 2004; Day et al, 2017).

Προηγούμενες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε νοσοκομειακές κλινικές και επικεντρώθηκαν στην αναγνώριση και την κλινική αξιολόγηση των DDIs και ARDs ήταν συνήθως αναδρομικής επισκόπησης των ιατρικών φακέλων των ασθενών. Σε αυτές τις περιπτώσεις ελλοχεύει ο κίνδυνος υποεκτίμησης των DDIs και ADRs, που ενδεχομένως τεκμηριώνονται ελλιπώς από τα διαγράμματα των ιατρικών αρχείων ή εξετάζουν μόνο τα ζεύγη των φαρμάκων που μπορεί να έχουν σημαντικό κλινικό αντίκτυπο στη κατάσταση υγείας των ασθενών.

Πλεονέκτημα λοιπόν της παρούσας έρευνας ήταν η προοπτική φύση της μελέτης παρατήρησης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών. Τα δεδομένα δεν συλλέχθηκαν αναδρομικά από τα ιατρικά αρχεία, γεγονός που επέτρεψε την ακριβέστερη καταγραφή του ιστορικού των φαρμάκων όσο και την εκτίμηση της αιτιότητας μιας δυνητικής DDI και της πιθανής εμφάνισης κάποιας απρόβλεπτης ADR. Μειονέκτημα της μελέτης ήταν ο περιορισμένος και ο σχετικά μικρός αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα, με συνέπεια την αδυναμία καταγραφής περισσότερων φαρμακολογικών συνδυασμών που οδηγούν σε δυνητικές DDIs. Σκοπός της μελέτης δεν ήταν να προσδιορίσει εάν οι DDIs που αναγνωρίστηκαν στα ζεύγη φαρμάκων με δυναμικό αλληλεπίδρασης συνέβησαν, καθώς η αναγνώριση κλινικά σημαντικών DDIs δεν σημαίνει πάντοτε ότι επηρέασαν πραγματικά στους ασθενείς. Παρά τους περιορισμούς, τα ευρήματα της μελέτης μπορεί να είναι ευεργετικά και ωφέλιμα στην κατανόηση σημαντικών προβλημάτων της θεραπευτικής στρατηγικής που σχετίζονται με την πολυφαρμακία και στην λήψη μέτρων για την καλύτερη διαχείριση και παρακολούθηση των DDIs με στόχο τη βελτιστοποίηση της κλινικής πρακτικής για την ασφάλεια των ασθενών.

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Συμπεράσματα μελέτης

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει ότι οι περισσότερες από τις αναγνωρισμένες δυνητικά επιζήμιες DDIs που αναγνωρίστηκαν στους θεραπευτικούς συνδυασμούς ήταν πιθανό να αποφευχθούν με απλές βελτιώσεις στη συνταγογράφηση. Η μελέτη αποσκοπούσε στο να αναγνωρίσει και να αναλύσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των πιθανών DDIs της θεραπευτικής αγωγής και να σταθμίσει τον κλινικό κίνδυνο των αλληλεπιδράσεων που αναγνωρίστηκαν στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Στα πλαίσια αυτά φαίνεται, ότι τα καρδιαγγειακά φάρμακα και τα φάρμακα των παθήσεων του ΚΝΣ δυνητικά προκαλούν τις περισσότερες και σοβαρότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Επίσης, σε ένα δεύτερο επίπεδο η μελέτη αναγνώρισε ένα σημαντικό ποσοστό κλινικά σημαντικών και δυνητικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ συνταγογραφούμενων φαρμάκων και DS/HP, με κυρίαρχο την κατανάλωση του GFJ από τους ασθενείς, που μπορεί να οδηγήσει σε DHIs κυρίως με τα καρδιαγγειακά φάρμακα.

Για όλα τα φάρμακα υπάρχει το ενδεχόμενο του προσδοκώμενου «οφέλους» και του δυνητικού «κινδύνου». Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της βλάβης, η ορθολογική χρήση φαρμάκων είναι επιτακτική ανάγκη. Ο έλεγχος της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων μπορεί να επιτευχθεί με την κλινική επαγρύπνηση. Στα νοσοκομειακά περιβάλλοντα τα ζητήματα ασφάλειας των ασθενών αποτελούν σημαντικό μέλημα. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των σφαλμάτων της φαρμακευτικής αγωγής, τα εργαλεία που επιτρέπουν μια προοπτική στάθμιση των αλληλεπιδράσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη κατά τη λήψη των αποφάσεων, για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών. Η πρόληψη των DDIs και των ADRs πριν την εμφάνισή τους, προβάλλει ως επιτακτική ανάγκη ακόμα και για τις λιγότερο εμφανείς αρνητικές επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής και απαιτεί συνεχή επαγρύπνηση, ακριβής κατανόηση της αιτιότητας και σωστή διάγνωση. Η χρήση και η πρόσβαση στο Εθνικό Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης κρίνεται αναγκαία, καθώς επιτρέπει τη λήψη προειδοποιήσεων και πληροφοριών από τον έλεγχο των χορηγούμενων φαρμάκων καθώς και τρόπους αντιμετώπισης, όταν μια DDI είναι υψηλού κλινικού κινδύνου. Επίσης, συμβάλλει στην δημιουργία ορθών πρακτικών που μπορούν να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πρακτική για την επίτευξη του καλύτερου κλινικού αποτελέσματος και τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης. Για να βελτιστοποιηθεί η ασφάλεια των ασθενών, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να έχουν κατανοήσει τους μηχανισμούς και τις πιθανές συνέπειες των DDIs. Η ερμηνεία των πληροφοριών θα βοηθήσει στην ασφαλή συνταγογράφηση και στην προσεκτική εκτίμηση του προσδοκώμενου «οφέλους» έναντι του «ενδεχομένου» κινδύνου των φαρμακολογικών συνδυασμών.

Το πλεονέκτημα της χρήσης των ηλεκτρονικών βάσεων αναζήτησης και ελέγχου DDIs στην κλινική πράξη είναι η συλλογή πληροφοριών που διευκολύνουν τον εντοπισμό των κυριότερων αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων με σχετικό κλινικό κίνδυνο και δίνουν προτεραιότητα σε απαραίτητες ενέργειες για τη βελτίωση της υγειονομικής περίθαλψης και την ελαχιστοποίηση της βλάβης από τη συγχορήγηση.

Επίσης επιτρέπουν την προοπτική εκτίμηση και αξιολόγηση της κλινικής στάθμησης των DDIs και τη δημιουργία πληροφοριών που μπορούν να εισαχθούν στην καθημερινή πρακτική, για την πρόληψη των σφαλμάτων πριν εμφανιστούν. Η συνεχής ενημέρωση κρίνεται αναγκαία για τη διασφάλιση της θεραπευτικής αγωγής που λαμβάνουν οι νοσηλευόμενοι ασθενείς.

Η κατανόηση της φαρμακοκινητικής και της φαρμακοδυναμικής των DDIs και ADRs είναι απαραίτητη από τους επαγγελματίες υγείας. Με αυτόν τον τρόπο, θα αναπτύξουν ένα ασφαλές, αποτελεσματικό και εξατομικευμένο σχέδιο φαρμακευτικής θεραπείας για τους νοσηλευόμενους ασθενείς, προλαμβάνοντας και ελαχιστοποιώντας τον δυνητικό κίνδυνο και τη συχνότητα εμφάνισης προβλημάτων που σχετίζονται με το θεραπευτικό σχήμα, με στόχο τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και την ασφάλεια των ασθενών.

2. Ρόλος του νοσηλευτή στην τεκμηριωμένη κλινική πρακτική για την αποφυγή των DDIs και ADRs σε νοσηλευόμενους ασθενείς

Η πολυφαρμακία σχετίζεται τόσο με την αύξηση του αριθμού των DDIs όσο και με την εμφάνιση των ADRs. Η πολυφαρμακία προκύπτει από την ανάγκη διαχείρισης της συννοσηρότητας και της υποκείμενης κατάστασης του κάθε ασθενή και συνδέεται με φαρμακοκινητικές όσο και φαρμακοδυναμικές αλλαγές που αναμένεται να επηρεάσουν την απόκριση του ασθενούς στο θεραπευτικό σχήμα (Jenny et al, 2012). Οι νοσηλευτές μπορούν να επισημάνουν τις αρνητικές επιπτώσεις της πολυφαρμακίας, όπως είναι οι DDIs, οι ADRs και η οικονομική επιβάρυνση, αλλά και τα θετικά αποτελέσματα της, όπως η ενίσχυση του προσδοκώμενου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Οι νοσηλευτές είναι σε θέση να προωθήσουν ασφαλείς, αποτελεσματικές και τεκμηριωμένες κλινικές πρακτικές για την αποφυγή των DDIs και ADRs. Έχοντας τις απαιτούμενες γνώσεις μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να κατανοήσουν τις δυσμενείς συνέπειες που δύναται να εμφανιστούν από τις DDIs, να μειώσουν και να αποτρέψουν σοβαρές επιπλοκές που σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις. Για αυτούς τους λόγους οι νοσηλευτές που χορηγούν φάρμακα σε ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν τις θεραπευτικές χρήσεις, τις φυσιολογικές δόσεις, τις πιθανές αρνητικές επιπτώσεις, τις προφυλάξεις και τις αντενδείξεις των φαρμάκων, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος του σφάλματος. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να έχουν επικυρωμένη γνώση, να προετοιμάζουν σχέδια φροντίδας, να ενημερώνονται σχετικά με τα ευεργετικά και επιβλαβή αποτελέσματα των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, να γνωρίζουν τις ασθένειες, να λαμβάνουν πληροφορίες για τους ασθενείς (ατομικό ιστορικό, αλκοόλ, διατροφή), να επανεξετάζουν συνεχώς το θεραπευτικό αποτέλεσμα, να χρησιμοποιούν τις διαθέσιμες εργαστηριακές δοκιμές, να παρακολουθούν και να αξιολογούν κλινικά τον ασθενή, για να επιτύχουν το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι νοσηλευτές πρέπει να έχουν γνώσεις για να μπορούν να απαντούν σε ερωτήσεις και να δίνουν ορθές συμβουλές. Η έλλειψη γνώσης σχετικά με τη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε ακατάλληλη συμβουλευτική και σε περαιτέρω δυσμενείς εκβάσεις (Oterhals et al, 2014).

Η εκπαίδευση των ασθενών ως προς την συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, τις διαιτητικές συστάσεις, την ικανότητα αναγνώρισης, αξιολόγησης και

αναφοράς DDIs και ADRs εξαρτάται και πρέπει γίνεται από τους νοσηλευτές, όπως και από όλους τους επαγγελματίες υγείας διότι αυτό θα είναι ένα βήμα προς τη βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών. Με αυτόν τον τρόπο οι ασθενείς θα αναπτύξουν αίσθημα εμπιστοσύνης στη φαρμακευτική και θεραπευτική αγωγή που λαμβάνουν και κατ' επέκταση στην υγειονομική υπηρεσία, καθώς οι προσδοκίες και οι ανησυχίες των ασθενών θα λαμβάνονται υπόψιν κατά τη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων. Αναμφισβήτητα λοιπόν, είναι ευθύνη των νοσηλευτών να είναι ενημερωμένοι όσον αφορά τα φάρμακα που χορηγούν και τις αρνητικές επιπτώσεις από τις αλληλεπιδράσεις αυτών, προκειμένου να εξασφαλίσουν υψηλής ποιότητας φροντίδας στους ασθενείς (Jenny et al, 2012; Karahan et al, 2015). Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι να ασκήσει νοσηλευτική βασισμένη στην τεκμηρίωση, να λαμβάνει και να χρησιμοποιεί πληροφορίες από τις πολυάριθμες διαθέσιμες δημοσιεύσεις και να τις χρησιμοποιεί στην κλινική πράξη (Royle & Blythe, 1998). Με αυτό τον τρόπο, οι νοσηλευτές θα συμβάλλουν σημαντικά στην ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων συμβάντων και σφαλμάτων της θεραπευτικής αγωγής που προκύπτουν από την ακατάλληλη χρήση των φαρμάκων. Γι' αυτό το λόγο, οι νοσηλευτές πρέπει επικαιροποιούνται συνεχώς και να έχουν πρόσβαση σε βάσεις δεδομένων έρευνας, κατευθυντήριες οδηγίες, πρωτόκολλα και κλινικές οδηγίες.

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερώνονται και να έχουν εκπαιδευτική κατάρτιση σχετικά με την ανίχνευση και τη διαχείριση των DDIs και ADRs, για να είναι σε θέση να διακρίνουν μια προκαλούμενη δυσμενή αντίδραση από τη φαρμακευτική αγωγή, την ασθένεια ή μια ιατρική παρέμβαση. Όπως πρέπει να δώσουν έμφαση και στην κλινική παρατήρηση για τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εκμάθηση του εύρους και της σοβαρότητας των DDIs και ADRs της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να ξεκινήσει νωρίς στην επαγγελματική κατάρτιση. Η σωστή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων ενθαρρύνει τους επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης να αναλάβουν πληρέστερη ευθύνη και να αναπτύξουν εμπιστοσύνη στα φάρμακα που χρησιμοποιούν και βελτιώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής αγωγής (World Health Organization, 2002).

Η συνεχιζόμενη εκπαίδευση είναι ένας τρόπος να γεφυρωθεί το χάσμα μεταξύ της έρευνας και της τεκμηριωμένης κλινικής πρακτικής προς όφελος των ασθενών. Η τεκμηριωμένη κλινική πρακτική συνδέεται με τη διασφάλιση της ποιότητας της παρεχόμενης νοσηλείας. Οι νοσηλευτές πρέπει να συμμετέχουν σε ερευνητικά προγράμματα και να χρησιμοποιούν τα ευρήματα ερευνών στην πράξη, στη λήψη κλινικών αποφάσεων και στην επίλυση κλινικών προβλημάτων. Η χρήση εξελιγμένων συστημάτων πληροφοριών από τους νοσηλευτές σε σχέση με τα φάρμακα που θα επικεντρώνονται στην ενσωμάτωση κλινικών δεδομένων, τις προτιμήσεις των ασθενών, τους διαθέσιμους πόρους, τη γνώμη των εμπειρογνομόνων και τα καλύτερα ερευνητικά στοιχεία, θα τους παρέχουν συγκεκριμένες και επικαιροποιημένες πληροφορίες για τους ασθενείς, την αποτελεσματικότητα διαφόρων παρεμβάσεων, την αντιμετώπιση κλινικών προβλημάτων και τη μείωση των DDIs και ARDs σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης (Royle & Blythe, 1998).

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdelmawla, A. H., Langley, R. W., Szabadi, E., & Bradshaw, C. M. (1997). Bisoprolol attenuates noradrenaline- and phenylephrine-evoked venoconstriction in man in vivo. *Br J Clin Pharmacol*, *44*(1), 61-68.
- Adamos, G., Iacovidou, N., & Xanthos, T. (2018). Medical Therapy for Long QT Syndrome. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *18*(6), 495-506.
- Ahle, G., Blum, A., Martinek, J., Oneta, C., & Dorta, G. (2000). Cushing's syndrome in an 81-year-old patient treated with budesonide and amiodarone. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, *12*(9), 1041-1042.
- Andes, D., Azie, N., Yang, H., Harrington, R., Kelley, C., Tan, R. D., . . . Spalding, J. (2016). Drug-Drug Interaction Associated with Mold-Active Triazoles among Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother*, *60*(6), 3398-3406.
- Andrade, C., Sandarsh, S., Chethan, K. B., & Nagesh, K. S. (2010). Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*, *71*(12), 1565-1575.
- Alemdaroglu, N. C., Dietz, U., Wolfram, S., Spahn-Langguth, H., & Langguth, P. (2008). Influence of green and black tea on folic acid pharmacokinetics in healthy volunteers: potential risk of diminished folic acid bioavailability. *Biopharmaceutics & drug disposition*, *29*(6), 335-348.
- Alexopoulou, A., Dourakis, S. P., Mantzoukis, D., Pitsarlotis, T., Kandyli, A., Deutsch, M., & Archimandritis, A. J. (2008). Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: a 6-month experience in a single center in Greece. *Eur J Intern Med*, *19*(7), 505-10.
- Almassi, G., Schowalter, T., Nicolosi, A., Aggarwal, A., Moritz, T., Henderson, W., . . . Hammermeister, K. (1997). Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg.*, *226*(4), 501-513.
- Alquwaizani, M., Buckley, L., Adams, C., & Fanikos, J. (2013). Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*, *1*(2), 83-97.
- Alsheikh-Ali, A., & Karas, R. (2007). Adverse Events With Concomitant Amiodarone and Statin Therapy. *Preventive Cardiology*, *8*(2), 95-97.
- Angamo, M. T., Chalmers, L., Curtain, C. M., & Bereznicki, L. R. (2016). Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.*, *39*(9), 847-57.
- Ansari, J. A. (2010). Drug Interaction and Pharmacist. *J Young Pharm*, *2*(3), 326-331.
- Armahizer, M. J., Seybert, A. L., Smithburger, P. L., & Kane-Gill, S. L. (2013). Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care*, *28*(3), 243-249.
- Aronow, W. S., & Shamliyan, T. A. (2018). Effects of atypical antipsychotic drugs on QT interval in patients with mental disorders. *Annals of Translational Medicine*, *6*(8):147, 1-26.
- Aronson, J. (2004). Classifying drug interactions. *British journal of clinical pharmacology*, *58*(4), 343-344.

- Arunachalam, K., Lakshmanan, S., Maan, A., Kumar, N., & Dominicd, P. (2018). Impact of Drug Induced Long QT Syndrome: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine Research*, 10(5), 384–390.
- AstraZeneca. (2019, December 16). *Seroquel, Product monograph*. (AstraZeneca Canada Inc. Ed.) Ontario. Retrieved from <https://www.astrazeneca.ca.pdf>
- Awortwe, C., Makiwane, M., Reuter, H., Muller, C., Louw, J. & Rosenkranz, B. (2018). Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol*, 84(4), 679-693.
- Baeza-Herrera, L. A., Rojas-Velasco, G., Marquez-Murillo, M. F., del R. Portillo-Romero, A., Medina-Paz, L., Alvarez-Alvarez, R., . . . Baranda-Tovar, F. M (2019). Atrial fibrillation in cardiac surgery. *Arch Cardiol Mex.*, 89(4), 348-359.
- Bailey, D. G. (2013). Grapefruit-medication interactions. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 185(6), 507-508.
- Bailey, D. G. (2016). Better to Avoid Grapefruit with Certain Statins. *The American journal of medicine*, 129(11):e301.
- Baniasadi, S., Fahimi, F., & Shalviri, G. (2008). Developing an Adverse Drug Reaction Reporting System at a Teaching Hospital. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102(4), 408-411.
- Baniasadi, S., Alehashem, M., & Farzanegan, B. (2015). Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists,. *Annals of Intensive Care*, 5(1), 44.
- Bates, E., Lau, W., & Angioli, D. (2011). Clopidogrel–Drug Interactions. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(11), 1251-1263.
- Battle, E., Lizano, E., Vinas, M., & Dolors Pujol, M. (2018). 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis. *Medicinal Chemistry*. Retrieved November 5, 2018 from <http://www.intechopen.com>books>medicinal-chemistry>
- Bayer, Greece. (2002). Kinzalkomb (biperiden), Summary of product characteristics.
- Behr, E. R., & Roden, D. (2013). Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *European Heart Journal*, 34(2), 89-95.
- Bigi, C., & Bocci, G. (2017). The key role of clinical and community health nurses in pharmacovigilance. *Eur J Clin Pharmacol*, 73, 1379-1387.
- Bleakley, S. (2012). Antipsychotic interactions, Review: Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 16(2), 20-24. Retrieved from <http://www.onlinelibrary.wiley.com> (26 March/April 2012).
- Borders-Hemphill, V. (2009). Concurrent use of statins and amiodarone. *Consult Pharm*, 24(5), 372-379.
- Boroughf, W. J. (2017). Anticholinergic Syndrome. *Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient*, 519-537. USA: Springer. doi:10.1007/978-3-319-17900-1_133
- Boutitie, F., Boissel, J. P., Connolly, S. J., Camm, A. J., Cairns, J. A., Julian, D. G., . . . Frangin, G. (1999). Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) and CAMIAT

- (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Trial) databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*, 99(17), 2268-2275.
- Boyda, H., Procyshyn, R., Tse, L., Hawkes, E., Jin, C., Pang, C. C., . . . Barr, A. M. (2012). Differential effects of 3 classes of antidiabetic drugs on olanzapine-induced glucose dysregulation and insulin resistance in female rats. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 37(6), 407-415.
- Brandt, J., & Leong, C. (2017). Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs R D*, 17(4), 493-507.
- Brenner, G., & Stevens, C. (2013). Sedative-Hypnotic and Anxiolytic Drugs. *Central Nervous System Pharmacology, IV*, 19, 186-197. In *Pharmacology* (4th ed.). Philadelphia: Elsevier Health Sciences. Retrieved from books.google.com.ag>books
- Bunyapraphatsara, N., Yongchaiyudha, S., Rungpitarangsi, V., & Chochehajaroenporn, O. (1996). Antidiabetic activity of Aloe vera L. juice II. Clinical trial in diabetes mellitus patients in combination with glibenclamide. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 3(3), 245-248.
- Busca, C., Farcas, A., Cazacu, I., Leucuta, D., Achimas-Cadariu, A., Mogosan, C., & Bogita, M. (2013). How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? *European Journal of Internal Medicine*, 24(1), 27-33.
- Bush, S. E., Hatton, R. C., Winterstein, A. G., Thomson, M. R., & Woo, G. W. (2008). Effects of concomitant amiodarone and haloperidol on Q-Tc interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm*, 65(23), 2232-2236.
- Cafiero, A. (2004). *Geriatric Pharmacotherapy*. Geriatric Secrets (3th ed.), 29-35. Philadelphia: Hanley & Belfus.
- Campbell, N. R., Hasinoff, B. B., Stalts, H., Rao, B., & Wong, N. C. (1992). Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med*, 117(12), 1010-1013.
- Caraco, Y., & Chajek-Shaul, T. (1989). The incidence and clinical significance of amiodarone and acenocoumarol interaction. *Thromb Haemost*, 62(3), 906-908.
- Caraco, Y., Sheller, J., & Wood, A. J. (1996). Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther*, 278(3), 1165-1174.
- Carrillo-Alarcon, L.-C., Norato-Canales, L., Chavez-Gallegos, D., Vizueth-Martinez, A., Moedano-Alvarez, E., Vargas-Carrillo, J.-P., . . . de Dios Alvarez-Lopez, J. (2018). Characterization of polypharmacy and drug interactions in pediatric patients in a hospital Inpachuca Mexico. *World Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 7(8), 128-138.
- Castro, T. H. (2012). Interventions to Improve Anticoagulation With Warfarin. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34(2), 209-216.
- Chang, S. M., Granger, C. B., Johansson, P. A., Kosolcharoen, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., . . . Dunlap, M. E. (2010). Efficacy and safety of angiotensin receptor blockade are not modified by aspirin in patients with chronic heart

- failure: a cohort study from the Candesartan in Heart failure--Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur J Heart Fail*, 12(7), 738-745.
- Chatsisvili, A., Sapounidis, I., Pavlidou, G., Zoumpouridou, E., Karakousis, V.-A., Spanakis, M., . . . Niopas, I. (2010). Potential drug–drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharmacy World Science*, 32(2), 187-193.
- Choudhary, M., Kochhar, A., & Sangha, J. (2014). Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Aloe vera L. in non-insulin dependent diabetics. *Journal of food science and technology*, 51(1), 90-96.
- Chua, D., Bolt, J., Lo, A., & Lo, A. (2010). Clopidogrel and proton pump inhibitors: a new drug interaction? *Can J Hosp Pharm*, 63(1), 47-50.
- Cirillo, C., & Capasso, R. (2015). Constipation and Botanical Medicines: An Overview. *Phytotherapy research*, 29(10), 1488-1493.
- Clinical Trials. (2012, Aug 2). Beta Blocker Therapy in Moderate to Severe COPD (ANDA2). *U.S National Library of Medicine*. Retrieved from <http://www.ClinicalTrials.gov>: NCT01656005
- Colebatch, A. N., Marks, J. L., & Edwards, C. J. (2011). Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*, (11): CD008872, pp. 1-4. Retrieved Nov 9, 2011 from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Coleman, J. J., & Pontefract, S. K. (2016). Adverse drug reactions. *Clin Med*, 16(5), 481–485.
- Correa, D., & Landau, M. (2013). Ranolazine-induced myopathy in a patient on chronic statin therapy. *J Clin Neuromuscul Dis*, 14(3), 114-116.
- Cressman, A., Macdonald, E., Fernandes, K., Gomes, T., Paterson, J., Mamdani, M., & Juurlink, D. (2015). A population-based study of the drug interaction between clopidogrel and angiotensin converting enzyme inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(4), 662-669.
- Dalton, S., Sorensen, H., & Johansen, C. (2006). SSRIs and Upper Gastrointestinal Bleeding. *CNS Drugs*, 20(2), 143-151.
- Day, R., Snowden, L., & McLachlan, A. (2017). Life-threatening drug interactions: what the physician needs to know. *Royal Australasian College of Physicians*, 47(5), 501-512.
- Daveluy, A., Raignoux, C., Miremont-Salame, G., Girodet, P. O., Moore, N., Haramburu, F., & Molimard, M. (2009). Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*, 65(7), 743-745.
- de Abajo, F., Montero, D., García Rodríguez, L. A., & Madurga, M. (2006). Antidepressants and Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 98(3), 304–310.
- De Castro, W., Mertens-Talcott, S., Rubner, A., Butterweck, V., & Derendorf, H. (2006). Variation of Flavonoids and Furanocoumarins in Grapefruit Juices: A Potential Source of Variability in Grapefruit Juice–Drug Interaction Studies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(1), 249-255.

- Delaney, J., Opatrny, L., Brophy, J., & Suissa, S. (2007). Drug–drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ*, *177*(4), 357-369.
- Di Serafino, L., Rotolo, F. L., Boggi, A., Colantonio, R., Serdoz, R., & Monti, F. (2014). Potential additive effects of ticagrelor, ivabradine, and carvedilol on sinus node. *Case Reports in Cardiology*, *2014*: 932595. pp. 1-4.
- Divoll, M., Greenblatt, D. J., Lacasse, Y., & Shader, R. I. (1981). Benzodiazepine overdose: Plasma concentrations and clinical outcome. *Psychopharmacology*, *73*(4), 381-383.
- Dolton, M., Roufogalis, B., & McLachlan, A. (2012). Fruit Juices as Perpetrators of Drug Interactions: The Role of Organic Anion–Transporting Polypeptides. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *92*(5), 622-630.
- Donaldson, M., Gizzarelli, G., & Chanpong, B. (2007). Oral Sedation: A Primer on Anxiolysis for the Adult Patient. *Anesth Prog*, *54*(3), 118-129.
- Drew, B. J., Ackerman, M. J., Funk, M., Gibler, W. B., Kligfield, P., Menon, V., . . . Zareba, W. (2010). Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, *121*(8), 1047-1060.
- Edwards, I. (2014). Adverse Drug Effects and Their Clinical Management: A Personal View. *Drug Safety*, *37*(6), 383–390.
- Elshimy, G., Techathaveewat, P., Alsayed, M., Jyothinagaram, S., & Correa, R. (2019). Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*, *11*(8):e5449.
- EMA: European Medicines Agency. (2007). *Aloperidin, Summary of Product Characteristics* (pp. 1-114). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/haldol-article-30-referral-annex-iii_el.pdf
- EMA: European Medicines Agency. (2013, March 6). *Ranexa, INN –ranolazine –Annex I. Summary of product characteristics* (pp. 1-58). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ranexa-epar-product-information_en.pdf
- EMA: European Medicines Agency. (2017, March 30). *Jardiance, annex I. Summary of product characteristics* (pp. 1-47). Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_en.pdf
- EMA: European Medicines Agency. (2017). Επιθεωρήσεις, φαρμακοεπαγρύπνηση και επιτροπές για φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση. *EMA/749446/2016*, pp. 1-6.
- Faber, E., Gavini, M., Ramirez, R., & Sadovsky, R. (2016). Rhabdomyolysis After Coadministration of Atorvastatin and Sacubitril/Valsartan (Entresto™) in a 63-Year-Old Woman. *Drug Safety -Case Reports*, *3*(14), 1-4.
- Farkas, D., & Greenblatt, D. (2008). Influence of fruit juices on drug disposition: discrepancies between in vitro and clinical studies. *Journal Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *4*(4), 381-393.
- Farnier, M. (2003). Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs*, *3*(3), 169-178.

- Farzam, K., & Lakhkar, A. D. (2019). Adrenergic Drugs. In *StatPearls Publishing LLC*. Retrieved May 30, 2020 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534230/>
- Fasinu, P., Bouic, P., & Rosenkranz, B. (2012). Review: An overview of the evidence and mechanisms of herb–drug interactions. *Frontiers in Pharmacology, 30(69)*, 1-19.
- FDA. (2008, Nov 10). *Avoiding Drug Interactions*. In U.S. Food & Drug Administration. Retrieved from <http://www.fda.gov>
- FDA. (2016). *FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning*. Retrieved from <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM518672.pdf>.
- FDA. (2017, October). Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- Feinberg, M. (2012). The Problems of Anticholinergic Adverse Effects in Older Patients. *Drugs & Aging, 3*, 335-348.
- Ford, C., & Law, F. (2014). *Guidance for the use and reduction of misuse of benzodiazepines and other hypnotics and anxiolytics in general practice*. Retrieved from <http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm.pdf>
- Fitzmaurice, M. G., Wong, A., Akerberg, H., Avramovska, S., Smithburger, P. L., Buckley, M. S., & Kane-Gill, S. L. (2019). Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf, 42(9)*, 1035-1044.
- Frishman, W., & Saunders, E. (2011). β -Adrenergic Blockers. *The Journal of Clinical Hypertension, 13(9)*, 649-653.
- Frommeyer, G., Fischer, C., Ellermann, C., Lange, P. S., Dechering, D. G., Kochhäuser, S., . . . Eckardt, L. (2017). Severe Proarrhythmic Potential of the Antiemetic Agents Ondansetron and Domperidone. *Cardiovascular Toxicology, 17(4)*, 451-457.
- Fuhr, U. (1998). Drug Interactions with Grapefruit Juice. *Drug safety, 18(4)*, 251-272.
- Fujioka, K., Greenway, F., Sheard, J., & Ying, Y. (2006). The Effects of Grapefruit on Weight and Insulin Resistance: Relationship to the Metabolic Syndrome. *Journal of Medicinal Food, 9(1)*, 49-54.
- Furuhashi, M., Ura, N., Higashiura, K., Murakami, H., Tanaka, M., Moniwa, N., . . . Shimamoto, K. (2003). Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension, 42(1)*, 76-81.
- Gallo, E., Pugi, A., Lucenteforte, E., Maggini, V., Gori, L., Mugelli, A., Firenzuoli, F., & Vannacci, A. (2014). Pharmacovigilance of herb-drug interactions among preoperative patients. *Alternative therapies in health and medicine, 20(2)*, 13-17.
- Gavronski, M., Hartikainen, S., & Zharkovsky, A. (2012). Analysis of potential interactions between warfarin and prescriptions in Estonian outpatients aged 50 years or more. *Pharm Pract (Granada), 10(1)*, 9-16.

- Giacomini, K. M., Huang, S., Tweedie, D. J., Benet, L. Z., Brouwer, K. L., Chu, X., . . . Zhang, L. (2010). Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov*, *9*(3), 215–236.
- Gilard, M., Arnaud, B., Cornily, J.-C., Le Gal, G., Lacut, K., Le Calvez, G., . . . Bosch, J. (2008). Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, *51*(3), 256-260.
- Gjestad, C., Westin, A. A., Skogvoll, E., & Spigset, O. (2015). Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit*, *37*(1), 90-97.
- Glaeser, H., Bailey, D. G., Dresser, G. K., Gregor, J. C., Schwarz, U. I., McGrath, J. S., Jolicoeur, E., Lee, W., Leake, B. F., Tirona, R. G., & Kim, R. B. (2007). Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *81*(81), 362-370.
- Glaeser, H. (2011). Importance of P-glycoprotein for Drug–Drug Interactions. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *201*, 285-297.
- Glazier, H. (1990). Potentiation of pain relief with hydroxyzine: a therapeutic myth? *Annals of Pharmacotherapy*, *24*(5), 484-488.
- Gong, L., Goswami, S., Giacomini, K., Altman, R., & Kleina, T. (2012). Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*, *22*(11), 820–827.
- Gschwind, L., Rollason, V., Lovis, C., Boehlen, F., Bonnabry, P., Dayer, P., & Desmeules, J. (2013). Identification and weighting of the most critical “real-life” drug–drug interactions with acenocoumarol in a tertiary care hospital. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *69*(3), 617–627.
- Guardiola-Lemaitre, B., De Bodinat, C., Delagrang, P., Millan, M. J., Munoz, C., & Mocaer, E. (2014). Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*, *171*(5), 3604-3619.
- Gudmundsdottir, H., Aksnes, H., Heldal, K., Krogh, A., Froyshov, S., Rudberg, N., & Os, I. (2006). Metformin and antihypertensive therapy with drugs blocking the renin angiotensin system, a cause of concern? *Clin Nephrol*, *66*(5), 380-385.
- Guo, L. Q., & Yamazoe, Y. (2004). Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta pharmacologica Sinica*, *25*(2), 129-136.
- Han, H. K. (2011). Role of transporters in drug interactions. *Archives of Pharmacol Research*, *34*(11), 1865–1877.
- Hanlon, J., Backonja, M., Weiner, D., & Argoff, C. (2009). Evolving Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Pain Medicine*, *10*(6), 959–961.
- Harrington, A., Warholak, T., Hines, L., Taylor, A., Sherrill, D., & Malone, D. (2011). Healthcare Professional Students’ Knowledge of Drug–Drug Interactions. *American Journal of Pharmaceutical Education*, *75*(10):199, 1-4.
- Hasnain, M., Vieweg, W. R., Howland, R. H., Kogut, C., Breden Crouse, E. L., Koneru, J., . . . Pandurangi, A. K. (2014). Quetiapine, QTc interval prolongation, and

- torsade de pointes: a review of case reports. *Ther Adv Psychopharmacol*, 4(3), 130-138.
- Hauser, L. (2007). Hydroxyzine for the Treatment of Acute Opioid Withdrawal: A 20-Year Clinical Experience. *Resident and Staff Physician*, 52(6).
- Hauta-Aho, M., Tirkkonen, T., & Vahlberg, T. (2009). The effect of drug interactions on bleeding risk associated with warfarin therapy in hospitalized patients. *Annals of Medicine*, 41(8), 619-628.
- Heidelbaugh, J. J. (2013). Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in drug safety*, 4(3), 125-133.
- Holm, J., Lindh, J., Andersson, M., & Mannheime, B. (2017). The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(3), 446-453.
- Holmberg, M. T., Tornio, A., Neuvonen, M., Neuvonen, P. J., Backman, J. T., & Niemi, M. (2014). Grapefruit Juice Inhibits the Metabolic Activation of Clopidogrel. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95 (3), 307–313.
- Holbrook, A., Pereira, J., Labiris, R., McDonald, H., Douketis, J., Crowther, M., & Wells, P. (2005). Systematic Overview of Warfarin and its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med*, 165(10), 1095-1106.
- Hughes, G. S., Heald, D. L., Barker, K. B., Patel, R. K., Spillers, C. R., Watts, K. C., Batts, D. C., & Euler, A. R. (1989). The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. *Clin Pharmacol Ther*, 46(6), pp. 674-685.
- Hundal, R. S., Petersen, K. F., Mayerson, A. B., Randhawa, P. S., Inzucchi, S., Shoelson, S. E., & Shulman, G. I. (2002). Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 109(10), 1321-1326.
- Hupert, C., Yacoub, M., & Turgeon, L. (1980). Effect of hydroxyzine on morphine analgesia for the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg*, 59(9), 690-696.
- Ismail, M., Aziz, S., Noor, S., Haider, I., Shams, F., Haq, I., . . .Asif, M. (2017). Potential drug-drug interactions in pediatric patients admitted to intensive care unit of Khyber Teaching Hospital, Peshawar, Pakistan: a cross-sectional study. *Journal of Critical Care*, 40, 243–250.
- Izzo, A. A., Hoon-Kim, S., Radhakrishnan, R., & Williamson, E. M. (2016). A Critical Approach to Evaluating Clinical Efficacy, Adverse Events and Drug Interactions of Herbal Remedies. *Phytotherapy research*, 30(5), 691-700.
- Jabbal, S., Anderson, W., Short, P., Morrison, A., Manoharan, A., & Lipworth, B. J. (2017). Cardiopulmonary interactions with beta-blockers and inhaled therapy in COPD. *QJM: An International Journal of Medicine*, 110(12), 785-792.
- Jackson, C., Sheeha, A., & Reddan, J. (2007). Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 64(11), 1174-1186.
- Jankovic, S. M., Pejicic, A. V., Milosavljevic, M. N., Opancina, V. D., Pesic, N. V., Nedeljkovic, T. T., & Babic, G. M. (2018,). Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*, 43, 1-6.

- Jann, M., Kennedy, W., & Lopez, G. (2014). Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. *J Pharm Pract.*, 27(1), 5-16.
- Jenny, J. L., Jenny, C., Jayadevan, S., Jayakumary, M., Mohamed, A., Arun, S., & Mohamed Mohamed, F. (2012). Nurses opinion on the attributes of polypharmacy in patient safety. *Acta Medica Iranica*, 50(7), 516-21.
- Ji, B., Liu, S., Xue, Y., He, X., Man, V., Xie, X., & Wang, J. (2019). Prediction of Drug–Drug Interactions Between Opioids and Overdosed Benzodiazepines Using Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulation. *Drugs in R&D*, 19(3), 297–305.
- Jones, J. D., Mogali, S., & Comer, S. D. (2012). Polydrug abuse: A review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend*, 125(1-2), 8-18.
- Juarez-Cedillo, T., Martinez-Hernandez, C., Hernandez-Constantino, A., Garcia-Cruz, J.-C., Avalos-Mejia, A. M., Sanchez-Hurtado, L. A., . . . Hansten, P. D. (2016). Clinical Weighting of Drug–Drug Interactions in Hospitalized Elderly. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(4), 298-305.
- Juurlink, D. N. (2007). Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ*, 177(4), 369-371.
- Juurlink, D., Mamdani, M., Kopp, A., Laupacis, A., & Redelmeier, D. (2013). Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*, 289(13), 1652–1658.
- Kalliokoski, A., & Niemi, M. (2009). Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *British Journal of Pharmacology*, 158(3), 693–705.
- Karahan, A., Isik, S. A., Kav, S. & Abbasoglu, A. (2015). Oncology nurses awareness of drug interactions. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2(4), 271-275.
- Karslioglu, E. H., Ozalp, E., Sahiner, I. V., Ozturk, M., Albayrak, M. N., Aydin, S., Aydin, S., Yuncu, O. A., & Caykoylu, A. (2016). Does combined antipsychotic treatment provide better control on symptoms in patients with schizophrenia than the monotherapy? *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni / Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 26(1), 39–47.
- Katristsis, D., & Camm, A. J. (2003). Quinolones: cardioprotective or cardiotoxic. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26(12), 2317-2320.
- Kavya -Reddy, G., & Nisi -Grace, K. (2019). Adnerse drug interaction between aspirin and furosemide:A case report. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Researsh*, 12(10), 6-8.
- Khan, Q., Ismail, M., Haider, I., Haq, I., & Noor, S. (2017). QT interval prolongation in hospitalized patients on cardiology wards: a prospective observational study. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 73(11), 1511–1518.
- Kheshti, R., Aalipour, M., & Namazi, S. (2016). A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*, 5(4), 257-263.
- Kimura, G. (2016). Diuretic Action of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Its Importance in the Management of Heart Failure. *Circulation Journal*, 80(11), 2277-2281.

- Kindermann, M., Maack, C., Schaller, S., Finkler, N., Schmidt, K., Laer, S., . . . Bohm, M. (2004). Carvedilol but Not Metoprolol Reduces β -Adrenergic Responsiveness After Complete Elimination From Plasma In Vivo. *Circulation*, *109*(25), 3182-3190.
- Kirby, B. J., & Unadkat, J. D. (2007). Grapefruit juice, a glass full of drug interactions? *Clinical pharmacology and therapeutics*, *81*(5), 631-633.
- Kitamura, N., Takahashi, Y., Yamadate, S., & Asai, S. (2007). Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medical records. *Cardiovascular diabetology*, *6*(1):26, 1-5. Retrieved from: <https://www.cardiab.com/content/6/1/26>
- Kohler, G. I., Bode-Böger, S. M., Busse, R., Hoopmann, M., Welte, T., & Böger, R. H. (2000). Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *38*(11), 504-513.
- Koller, E. A., Weber, J., Doraiswamy, P. M., & Schneider, B. S. (2004). A survey of reports of quetiapine-associated hyperglycemia and diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, *65*(6), 857-863.
- Konig, J., Muller, F., & Fromm, M. F. (2013). Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants of Drug Disposition and Effects. *Pharmacological Reviews*, *65*(3), 944-966.
- Kostelnik, A., Cegan, A., & Pohanka, M. (2017). Anti-Parkinson Drug Biperiden Inhibits Enzyme Acetylcholinesterase. *Biomed Research International*, *2017*(8), 1-5.
- Kovacevic, M., Vezmar Kovacevic, S., Miljkonic, B., Radovanonic, S., & Stevanovic, P. (2017). The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. *International Journal of Clinical Practice*, *71*(10), 1-9.
- Kristensen, K. E., Zhu, H.-J., Wang, X., Gislason G. H., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, H. B., . . . Hansen, P. (2014). Clopidogrel bioactivation and risk of bleeding in patients cotreated with angiotensin-converting enzyme inhibitors after myocardial infarction: a proof-of-concept study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *96*(6), 713-722.
- Le, J. (2019). *Overview of Pharmacokinetics-Clinical Pharmacology-MSD Manual*. Retrieved from <https://www.msmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/overview-of-pharmacokinetics>
- Lepist, I., Chu, N., Bingham, J., Mollova, N., Leung, K., Soohoo, D., . . . Staehr, P. (2009). Drug Interaction Between Ranolazine and Metoprolol: In Vitro and In Vivo correlation. *Drug Metabolism Reviews*, *41*(3).
- Lesko, L. J. (1988). Pharmacokinetic drug interactions with amiodarone. *Clinical pharmacokinetics*, *17*(2), 130-140.
- Levy, R. H., & Koch, K. M. (1982). Drug Interactions with Valproic Acid. *Drugs*, *24*(6), 543-556.
- Liang, X., & Giacomini, K. (2017). Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *106*(9), 2245-2250.
- Liu, X. (2019). SLC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol*, *1141*, 101-202.

- Lilly, E. (2011). Zyprexa, Summary of product characteristics. Retrieved from <http://www.pi.lilly.com/zyprexa-pi>
- Lilly, Pharmaserve. (2011). Inotrex, Summary of product characteristics.
- Liperoti, R., Vetrano, D. L., Bernabei, R., & Onder, G. (2017). Herbal Medications in Cardiovascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, *69*(9), 1188-1199.
- Lourenco, R., & Samuel, L. (2017). Clinically Relevant Drug Interactions Associated with the Use of Analgesics in Dentistry. *International Journal of Contemporary Medical Research*, *4*(2), 534-539.
- Lown, K. S., Bailey, D. G., Fontana, R. J., Janardan, S. K., Adair, C. H., Fortlage, L. A., Brown, M. B., Guo, W., & Watkins, P. B. (1997). Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *The Journal of clinical investigation*, *99*(10), 2545-2553.
- Liu, X. (2019). SLC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol*, *1141*, pp. 101-202. doi:10.1007/978-981-13-7647-4_3
- Lynch, T., & Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*, *76*(3), 391-396.
- Lyons, P. G., Snyder, A., Sokol, S., Edelson, D. P., Mokhlesi, B., & Churpek, M. M. (2017). Association between opioid and benzodiazepine use and clinical deterioration in ward patients. *J. Hosp. Med.*, *12*(6), 428-434.
- Maggio, M., Corsonello, A., Ceda, G.-P., Cattabiani, C., Lauretani, F., Butto, V., . . . Lattanzio, F. (2013). Proton Pump Inhibitors and Risk of 1-Year Mortality and Rehospitalization in Older Patients Discharged From Acute Care Hospitals. *JAMA Intern Med*, *173*(7), 518-523.
- Mateti, U., Rajakannan, T., Nekkanti, H., Rajesh, V., Mallaysamy, S., & Ramachandran, P. (2011). Drug-drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients. *Journal of Young Pharmacists*, *3*(4), 329-333.
- May, M., & Schindle, C. (2016). Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, *7*(2), 69–83.
- Medical Pharmacology. (2016). *Anxiolytics -Sedatives, alprazolam, benzodiazepine-hydroxyzine*. Centre for Addiction and Mental Health. (2016, March 30).
- Mertens-Talcott, S., Zadezensky, I., De Castro, W., Derendorf, H., & Butterweck, V. (2006). Grapefruit-Drug Interactions: Can Interactions With Drugs Be Avoided? *The journal of clinical pharmacology*, *46*(12), 1390-1416.
- Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., Muneretto, C., Robertson, A., Bristow, M., & Dei Cas, L. (2002). Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol.*, *40*(7), 1248-58.
- Mgbahurike, A., & Nkesi, N. (2020). Drug–Drug Interaction in the Management of Hypertension, Diabetes Mellitus and Hypertension-Diabetes Co-morbidity: A Systematic Review. *Journal of Medical Biomedical and Applied sciences*, *8*(2).

- Miguell, A., Azevedo, L. F., Araujo, M., & Pereira, A. C. (2012). Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 21(11), 1139-54.
- Montoro, J., Bartra, J., Sastre, J., Davila, I., Ferrer, M., Mullol, J., . . . Valero, J. A. (2013). H1 antihistamines and benzodiazepines. Pharmacological interactions and their impact on cerebral function. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, 23(1), 17-26.
- Morales Molina, J. A., Martos Rosa, A., Martínez Plata, E., Urquizar Rodríguez, O., & Perez Moyano, R. (2014). Interaction between fibrates and acenocoumarol. *European journal of clinical pharmacy: atencion farmaceutica*, 16(2), 154-156.
- Murphy, L., Choi, S., & Bostwick, J. (2018). QT Prolongation and Antidepressants. *Psychiatric Times*, 35(3).
- Murtaza, G., Ghani Khan, M.-Y., Azhar, S., Khan, S.-A., & Khan, T. M. (2016). Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J*, 24(2), 220-225.
- Naso, A. R. (2008). Optimizing patient safety by preventing combined use of intramuscular olanzapine and parenteral benzodiazepines. *Am J Health Syst Pharm*, 65(12), 1180-1183.
- Ndosi, M. E., & Newell, R. (2009). Nurses' knowledge of pharmacology behind drugs they commonly administer. *J Clin Nurs*, 18(4), 570-80.
- Neeraj-Kumar, A., Rashmi, S., Suman, B., & Uma, G. (2014). Evaluation of the Effect of Perindopril and its Combination with Oral Anti-Diabetic Drugs on Blood Sugar Levels in Diabetic Wistar Rats. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 4(36), 44-49.
- Niemi, M. (2007). Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*, 8(7), 787-802.
- Nishio, S., Watanabe, H., Kosuge, K., Uchida, S., Hayashi, H., & Ohashi, K. (2005). Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res*, 28(3), 223-227.
- Norgard, N., Mathews, K., & Wall, G. (2009). Drug–Drug Interaction Between Clopidogrel and the Proton Pump Inhibitors. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(7), 1266-74.
- Noor, S., Ismail, M., & Ali, Z. (2019). Potential drug-drug interactions among pneumonia patients: do these matter in clinical perspectives? *BMC Pharmacology and Toxicology*, 20(1):45, 2-16.
- Noor, S., Ismail, M., & Khan, F. (2019). Potential drug-drug interactions in patients with urinary tract infections: a contributing factor in patient and medication safety. *Frontiers in pharmacology*, 10:1032, 1-13.
- Ocana-Zurita, M., Mendoza, A., González-Castro, T., de la O de la O, M., Juárez-Rojop, I., Tovilla-Zarate, C., . . . Nicolini, H. (2016). Potential drug-drug interaction in Mexican patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 20(4), 1-5.
- Ogawa, R., & Echizen, H. (2010). Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*, 49(8), 509-533.

- Omeish, A. F., Abbadi, W., Ghanma, I. M., Drabaa, Z., Botoosh, F. A., Seif, A., & Massadeh, M. (2011). Hospital-based study on the use of herbal medicine in patients with coronary artery disease in Jordan. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 61(7), 683-687.
- Ommen, S., Odell, J., & Stanton, M. (1997). Atrial Arrhythmias after Cardiothoracic Surgery. *New England Journal of Medicine*, 336, 1429-1434.
- Oldgren, J., Wallentin, L., Alexander, J. H., James, S., Jonelid, B., Steg, G., & Sundstrom, J. (2013). New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 34(22), 1670-1680.
- Oterhals, K. D. (2014). European cardiac nurses' current practice and knowledge on anticoagulation therapy. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 13(3), 261-269
- Pacher, P., & Kecskemeti, V. (2004). Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? *Current Pharmaceutical Design*, 10(20), 2463-2475.
- Pakkir-Maideen, N. M., Jumale, A., & Balasubramaniam, R. (2017). Drug Interactions of Metformin Involving Drug Transporter Proteins. *Adv Pharm Bull*, 7(4), 501-505.
- Palleria, C., Di Paolo, A., Giofre, C., Caglioti, C., Leuzzi, G., Siniscalchi, A., . . . Gallelli, L. (2013). Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. *Journal of Reaserch in Medical Sciences*, 18(7), 601-610.
- Park, K., & Lee, J. (2013). Zolpidem, Is it a Safe Drug for Insomnia Management? *The Korean Association of Internal Medicine*, 84(6), 802-803.
- Patel, D., Bertz, R., Ren, S., Boulton, D., & Nagard, M. (2019,). A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug–Drug Interactions with Orally Administered Medications. *Clinical Pharmacokinetics*, 59, 447-462.
- Patel, P., Rana, D., Suthar, J., Malhotra, S., & Patel, V. (2014). A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*, 5(2), 44-48.
- Perazella, M. A. (2000). Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med*, 109(4), 307-314.
- Perez-Mana, C., Papaseit, E., Fonseca, F., Farre, A., Torrens, M., & Farre, M. (2018). Drug Interactions With New Synthetic Opioids. *Frontiers in Pharmacology*, 9:1145,1-17.
- Pirmohamed, M. (2004). The top 100 drug interactions. A Guide to Patient Management. 2003 Edition. *Postgraduate Medical Journal*, 80(940), 123-123.
- Pirmohamed, M., James, S., Meakin, S., Green, C., Scott, A. K., Walley, T. G., Farrar, K., Park, B. K., & Breckenridge, A. M. (2004,). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 329(7456), 15-19.
- Poon, I. L. (2007). The impact of pharmacist-managed oral anticoagulation therapy in older veterans. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 32(1), 21-29.
- Prajapat, R., Jain, I., Singh, S., Singh, S., & Agarwal, P. (2013). The effect of amlodipine on blood glucose level and its interaction with oral hypoglycemic drugs in

- albino rabbits. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2(6), 768-771.
- Public Health England. (2014). *Advice for prescribers on the risk of the misuse of pregabalin and gabapentin* (pp. 1-9). In P.H. England. London: NHS England (2014, December). Retrieved from <http://www.gov.uk>, <http://www.nhs.uk>
- Puente-Maestu, L., Alvarez-Sala, L., & de Miguel-Díez, J. (2015). Beta-blockers in patients with chronic obstructive disease and coexistent cardiac illnesses. *COPD Research and Practice volume*, 1(11), 1-10.
- Rehman, S. U., Choi, M. S., Choe, K., & Yoo, H. H. (2015). Interactions between herbs and antidiabetics: an overview of the mechanisms, evidence, importance, and management. *Archives of pharmacal research*, 38(7), 1281-1298.
- Robin, A. (2017). Inducers and inhibitors of cytochrome P450 3A4 substrates and the management of their interactions. (Masters thesis online). Available from Sri Ramakrishna Institute of Paramedical Sciences, Coimbatore.
- Roden, D. (2019). Drug Therapeutics and Personalized Medicine. In Braunwald's Heart Disease (11th ed.). *A textbook of cardiovascular medicine, ch. 8*, 64-72. Elsevier.
- Rojo-Sanchis, A. M., Parro Martin, M.A., Delgado Silveira, E., Alvarez Diaz, A., Perez Menendez-Conde, C., & Bermejo Vicedo, T. (2014). DI-084 Acenocoumarol drug interactions in hospitalised patients. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*, 21(1), A104-A104.
- Roman, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Roman, A. N., & Reis, J. (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain omega-3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. *Revue neurologique*, 175, 724-741.
- Rossi, M., & Giorgi, G. (2010). Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf*, 5(3), 257-262.
- Roth, M., Timmermann, B., & Hagenbuch, B. (2011). Interactions of Green Tea Catechins with Organic Anion-Transporting Polypeptides. *Drug Metabolism and Disposition*, 39 (5), 920-926.
- Royle, J., & Blythe, J. (1998). Promoting research utilisation in nursing: the role of the individual, organisation, and environment. *Evidence Based Nurses*, 1(3), 71-72. Retrieved from <http://ebn.bmj.com> (October 18, 2019)
- Saano, V., Hansen, P., & Paronen, P. (1992). Interactions and comparative effects of zopiclone, diazepam and lorazepam on psychomotor performance and on elimination pharmacokinetics in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol.*, 70(2), 135-139.
- Sagud, M., Vuksan-Cusa, B., Zivkovic, M., Vlatkovic, S., Kramaric, M., Bradas, Z., & Mihaljevic-Peles, A. (2013). Antipsychotics: To combine or not to combine? *Psychiatria Danubina*, 25(3), 306-310.
- Salom, I. L., Silvis, S. E., & Doscherholmen, A. (1982). Effect of cimetidine on the absorption of vitamin B12. *Scand J Gastroenterol*, 17(1), 129-131.
- Salwe, K. J., Kalyansundaram, D., & Bahurupi, Y. (2016). A Study on 9. *J Clin Diagn Res*, 10(2), 6-10.

- Sandson, N. B., Marcucci, C., Bourke, D. L., & Smith-Lamacchia, R. (2006). An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions. *Am J Psychiatry*, *163*(11), 1891-1896.
- Sanofi. (2016). *Lovenox, Summary of product characteristics*. Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lovenox-associated-names>
- Sanofi. (2018, September 27). *Hypnotic and Sedative: Zopiclone (IMOVANE), Summary of product monograph*. Retrieved from <http://products.sanofi.ca/en/imovane.pdf>
- Schalekamp, T., Klungel, O., Souverein, P., & de Boer, A. (2008). Increased Bleeding Risk With Concurrent Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Coumarins. *Arch Intern Med.*, *168*(2), 180-185.
- Scheife, R. T., Hines, L. E., Boyce, R. D., Chung, S. P., Momper, J. D., Sommer, C. D., Abernethy, D. R., Horn, J. R., Sklar, S. J., Wong, S. K., Jones, G., Brown, M. I., Grizzle, A. J., Comes, S., Wilkins, T.-L., Borst, C., Wittie, M. A., & Malone, D. C. (2015). Consensus recommendations for systematic evaluation of drug-drug interaction evidence for clinical decision support. *Drug safety*, *38*(2), 197-206.
- Schelleman, H., Bilker, W., Brensinger, C., Wan, F., Yang, Y.-X., & Hennessy, S. (2010). Fibrate/Statin Initiation in Warfarin Users and Gastrointestinal Bleeding Risk. *The American Journal of Medicine*, *123*(2), 151-157.
- Schelleman, H., Brensinger, C., Bilker, W., & Hennessy, S. (2011). Antidepressant-Warfarin Interaction and Associated Gastrointestinal Bleeding Risk in a Case-Control Study. *PloS one*, *6*(6), 1-6.
- Seden, K., Dickinson, L., Khoo, S., & Back, D. (2010). Grapefruit-drug interactions. *Drugs*, *70*(8), 2373-2407.
- Shakeel, M., Bruce, J., Jehan, S., McAdam, T.K., & Bruce, D. M. (2008). Use of complementary and alternative medicine by patients admitted to a surgical unit in Scotland. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, *90*(7), 571-576.
- Sheen, M. J., Chang, F., & Ho, S. (2014). Anesthetic premedication: New horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, *52*(3), 134-142.
- Shin, J. G., Kane, K., & Flockhart, D. A. (2001). Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol. *Br J Clin Pharmacol*, *51*(1), 45-52.
- Shipra, J., Pushpawati J., Sharma, K., & Pushpendra, S. (2017). A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *11*(3), 1-4.
- Siller-Matula, J., Spiel, A., Lang, I., Kreiner, G., Christ, G., & Jilma, B. (2009). Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *American Heart Journal*, *157*(1), 148e1-148e5.
- Skelin, M., Lucijanac, T., Amidzic Klaric, D., Resic, A., Bakula, M., Liberati-Cizmek, A.-M., Gharib, H., & Rahelic, D. (2017). Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clinical therapeutics*, *39*(2), 378-403.
- Smith, H. (2009). Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.*, *84*(7), 613–624.

- Sondhi, S., Negi, P., Sharma, R., & Mahajan, K. (2017). Atorvastatin Induced Proximal Muscle Myopathy –Rare Event. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*, 1(3), 118-121 .
- Song, L., Wu, C., & Zuo, Y. (2015). Melatonin prevents morphine-induced hyperalgesia and tolerance in rats: role of protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptors. *BMC Anesthesiology*, 15: 12.
- Spanakis, M., Spanakis, E. G., Kondylakis, H., Sfakianakis, S., Genitsaridi, I., Sakkalis, V., Tsiknakis, M., & Marias, K. (2016). Addressing drug-drug and drug-food interactions through personalized empowerment services for healthcare. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, Aug, 2016* (5640-5643).
- Spanakis, M., Sfakianakis, S., Spanakis, E. G., Kallergis, G., & Sakkalis, V. (2018). PDCA: An eHealth service for the management of drug interactions with complementary and alternative medicines. *IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI), March 4-7, 2018* (373-376).
- Spanakis, M., Sfakianakis, S., Kallergis, G., Spanakis, E., & Sakkalis, V. (2019). PharmActa: Personalized pharmaceutical care eHealth platform for patients and pharmacists. *J Biomed Inform*, 100:103336. doi:10.1016/j.jbi.2019.103336.
- Sproule, B. A., Naranjo, C. A., Brenner, K. E., & Hassan, P. C. (1997). Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet*, 33(6), 454-471.
- Stockley's Drug Interactions (2010). A source book of Interactions, their mechanisms, clinical importance and management (9th ed.). Great Britain: Karen Baxter. Retrieved from <https://www.pdfdrive.com/stockleys-drug-interactions-farmafir-pdf-drive>
- Stoner, S. C. (2017). Management of serious cardiac adverse effects of antipsychotic medications. *Mental Health Clinician*, 7(6), 246-254.
- Subramanian, A., Adhimoolam, M., & Kannan, S. (2018). Study of drug-Drug interactions among the hypertensive patients in a tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res*, 9(1), 9-14.
- Sun, W., Wang, Z., Chen, H., Zhang, X., Huang, C., Lian, Q., . . . Wang, Z. (2015). The effect of clopidogrel on pharmacokinetics of ivabradine and its metabolite in rats. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(9), 1512-1517.
- Suri, A., & Bramer, S. L. (1999). Effect of omeprazole on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet*, 37(2), 53-59.
- Tesfaye, Z. T., & Nedi, T. (2017). Potential drug-drug interactions in inpatients treated at the Internal Medicine ward of Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Drug Healthc Patient Saf*, 9, 71-76.
- Tapp, A., Ernst -Wood, A., Secrest, L., Erdmann, J., Cubberley, L., & Kilzieh, N. (2003). Combination Antipsychotic Therapy in Clinical Practice. *Psychiatric Services*, 54 (1), σσ. 55-59.
- Teklay, G. S. (2014). Drug-drug interactions and risk of bleeding among inpatients on warfarin therapy: a prospective observational study. *Thrombosis Journal*, 12:20, 1-8.

- Tesfaye, Z., & Nedi, T. (2017). Potential drug–drug interactions in inpatients treated at the Internal Medicine ward of Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 9, 71-76.
- Thomson, M. (1998). Closing the gap between nursing research and practice. *Evidence Based Nursing*, 1(1), 7-8.
- Tien, M., Keith, M., Megan, A., Puumala, S., Speidel, K., Miller, M., & Sears, T. (2010). Drug-Induced QTc-Interval Prolongation in the Intensive Care Unit: Incidence and Predictors. *Journal of Pharmacy Practice*, 23(1), 19-24.
- Tilson, H., Hines, L., McEvoy, G., Weinstein, D., Hansten, P., Matuszewski, K., . . . Malone, D. (2016). Recommendations for selecting drug–drug interactions for clinical decision support. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 73(8), 576-585.
- Tintinalli, J. E., Stapczynski, J. Stephan, Ma, O. J., Yealy, D., Meckler, G.D., & Cline, D. M. (2019). *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide* (9th ed.)
- Triplitt, C. (2006). Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. *Pharmacy Update-Diabetes Spectrum*, 19(4), 202-211.
- Turnbull, D., Rodricks, J.V., Mariano, G. F., & Chowdhury, F. (2017). Caffeine and cardiovascular health. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 89, 165-185.
- Uddin, M., & Rabby, S. (2015). Antibiotics Prescribing in Labor and Delivery Patients in a Tertiary Care Hospital: Bangladesh Perspective. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6, 1412-1417.
- Van Oijen, M. G., Laheij, R. J., Peters, W. H., Jansen, J. B., & Verheugt, F. W. (2004). Association of aspirin use with vitamin B12 deficiency (results of the BACH study). *The American journal of cardiology*, 94(7), 975-977.
- Van Rein, N., Biedermann, J., Bonafacio, S., Kruij, M., Van der Meer, F., & Lijfering, W. (2016). Statin use decreases coagulation in users of vitamin K antagonists. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72, 1441–1447.
- Vanschoonbeek, K., Feijge, M. A., Paquay, M., Rosing, J., Saris, W., Kluft, C., Giesen, P. L., de Maat, M. P., & Heemskerk, J. W. (2004). Variable hypocoagulant effect of fish oil intake in humans: modulation of fibrinogen level and thrombin generation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(9), 1734-1740.
- Venturini, C. D., Engroff, P., Ely, L. S., de Azaujo Zago, L. F., Schroeter, G., Gomes, I., . . . Morrone, F. B. (2011). Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clinics (Sao Paulo)*, 66(11), 1867-72.
- Virtanen, K., Janne, J., & Frick, M. H. (1982). Response of blood pressure and plasma norepinephrine to propranolol, metoprolol and clonidine during isometric and dynamic exercise in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 21(4), 275-279.
- Vizirianakis, S., Spanakis, M., Termentzi, A., Niopas, I., & Kokkalou, E. (2010). Clinical and pharmacogenomic assessment of herb-drug interactions to improve drug delivery and pharmacovigilance. *Plants in traditional and modern medicine: chemistry and activity*, 978-81.

- Wanwimolruk, S., & Prachayasittikul, V. (2014). Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI J*, *13*, 347-91.
- Watanabe, Y., & Tatsuno, I. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids for cardiovascular diseases: present, past and future. *Expert review of clinical pharmacology*, *10*(8), 865-873.
- Wei, Y., Xu, Y., Yu, C., & Han, J. (2009). *Sheng Li Xue Bao*. *61*(3), 255-262.
- Wei-Hao, H., Pi-Jung, H., Pi-Chen, L., Szu-Chia, C., Mei-Yueh, L., & Shyi-Jang, S. (2018). Effect of metformin on kidney function in patients with type 2 diabetes mellitus and moderate chronic kidney disease. *Oncotarget*. *2018*, *9*(4), 5416-5423.
- Werba, J. P., Misaka, S., Giroli, M. G., Shimomura, K., Amato, M., Simonelli, N., Vigo, L., & Tremoli, E. (2018). Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms. *Journal of food and drug analysis*, *26*(2), 72-77.
- Wiggins, B., Saseen, J., Pagell, R., Reed, B., Sneed, K., Kostis, J., . . . Morris, P. (2016). Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *123*(21), 468–495.
- Wijesinghe, R. (2016). A review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions with antipsychotics. *Mental Health Clinician*, *6*(1), 21–27.
- Wisniowska, B., Tylutki, Z., Wyszogrodzka, G., & Polak, S. (2016). Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol*, *17*:12, 2-15.
- Wittkowsky, A. K. (2003). Warfarin and Other Coumarin Derivatives: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Drug Interactions. *Seminars in vascular medicine*, *3*(3), 221-230.
- World Health Organization. (2002). *The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products)*. United Kingdom: WHO Library. Retrieved from <https://archives.who.int/tbs/safety.pdf>.
- World Health Organization. (2006). *The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool* (pp. 1-60). France: WHO Library. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43384>
- World Organization Health. (2018, Nov 12-16). *Critical Review Report: Pregabalin. 41st ECDD (2018): Pregabalin*. Retrieved from https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Pregabalin_FINAL.pdf.
- Worz, C. R., & Bottorff, M. (2001). The role of cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in determining the safety of statins. *Expert Opin Pharmacother*, *2*(7), 1119-1127.
- Yahyavi-Firouz-Abadi, N., Tahsili-Fahadan, P., Ghahremani, M. H., & Dehpour, A. R. (2007). Melatonin enhances the rewarding properties of morphine: involvement of the nitric oxidergic pathway. *J Pineal Res*, *42*(4), 323-329.
- Zack, J., Berg, J., Juan, A., Pannacciulli, N., Allard, M., Gottwald, M., . . . Jochelson, P. (2015). Pharmacokinetic drug-drug interaction study of ranolazine and metformin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol Drug Dev*, *4*(2), 121-129.

- Zaman-Huri, H., & Fun-Wee, H. (2013). Drug related problems in type 2 diabetes patients with hypertension: a cross-sectional retrospective study. *BMC Endocrine Disorders*, 13(1):2.
- Zha, W. (2018). Transporter-mediated natural product-drug interactions for the treatment of cardiovascular diseases. *Journal of food and drug analysis*, 26(2), 532-544.
- Zhang, J., Sun, Y., Wang, R., & Zhang, J. (2019). Gut Microbiota-Mediated Drug-Drug Interaction between Amoxicillin and Aspirin. *Sci Rep*, 9(1):16194.
- Zhelyazkova-Savova, M., Gancheva, S., & Sirakova, V. (2014). Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance. *Springer Plus*, 3:168, 1-8.
- Zhou, S. F. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet*, 48(12), 761-804.
- Zin, C., & Ismail, F. (2017). Co-prescription of opioids with benzodiazepine and other co-medications among opioid users: differential in opioid doses. *Journal of Pain Research*, 10, 249-257.
- Zint, K., Haefeli, W., Glynn, R., Mogun, H., Avorn, J., & Stürmer, T. (2010). Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 19(12), 1248–1255.
- Zijp, I.M., Korver, O., & Tijburg, L. B. (2000). Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Critical reviews in food science and nutrition*, 40(5), 371-398.
- Zwart-van Rijkom, J., Uijtendaal, E., Ten-Berg, M., Van-Solinge, W., & Egberts, A. (2009). Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 68(2), 187–193.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγγελόπουλος, Ν. (2001). Ψυχιατρικά προβλήματα κατά την προεγχειρητική περίοδο. *Αρχαία Ελληνικής ιατρικής*, 18(5), 446-450.
- Γαλανοπούλου-Κούβαρη, Π., & Λιάπη, Χ. (2019-20). *Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων-Φαρμακοεπαγρύπνηση*. Ανάκτηση από <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/NURS266/AN%20ENERΓΕΙΕΣ-ΦΕΠ%202019-20.pdf>
- Μάνη, Η., Βασιλιεβα, Λ., & Ντουράκης, Σ. (2018). Επιπλοκές καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων από το ήπαρ. *Archives of Hellenic Medicine*, 35(3), 322-336.
- Μανωλάτος, Δ. (2011). Ιδιαιτερότητες στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακών προβλημάτων στα άτομα της τρίτης ηλικίας. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 73, 108-114. Αθήνα: Ένωση επιστημονικού προσωπικού νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός».
- Σιδέρης, Α. (2011). Δυσμενείς επιδράσεις μη καρδιολογικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα. *Νοσοκομειακά Χρονικά*, 73, 187-190. Αθήνα: Ένωση επιστημονικού προσωπικού νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός».
- Σκαφιδά, Σ., Γιαννούλα, Ε., Παπαπαύλου, Α., Μαρούδα, Α., Μπέλση, Σ., Αγκυραλίδης, Γ., & Μπαρούτσου, Β. (2008). *Εγχειρίδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης*. (ΣΦΕΕ, Επιμ.) Ανάκτηση από <http://www.sfee.gr>

- Σπανάκης, Μ. (2012). Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με φυτοθεραπευτικά σκευάσματα (Διδακτορική διατριβή). Ανάκτηση από Εθνικό αρχείο διδακτορικών διατριβών: <http://hdl.handle.net/10442/hedi/27628>.
- ΣΦΕΕ. (2012, Ιούνιος). Οδηγός Καλών Πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση. Ανάκτηση από <http://www.sfee.gr> 10/2014
- Τρίκας, Α., & Μίχας, Γ. (2017). Οι συχνότερα απαντούμενες κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις. *Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση (ΕΚΕ)*, 58(6), 518-521. Διαθέσιμο από <http://www.helleniccardiol-gr.gr/index.php/hjc/article/view/180>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Συντομογραφίες:

- ADR:** Adverse Drug Reaction
AF: Atrial Fibrillation
BZD: Benzodiazepines
CDS: Clinical Decision Support
CNS: Central Nervous System
CVD: Cardiovascular drugs
DDI: Drug Drug Interaction
DHI: Drug Herb Interaction
DS: Dietary supplements
FDA: U.S. Food and Drug Administration
GFJ: Grapefruit Juice
HPs: Herbal products
INR: International Normalized Ratio
LQTS: Long QT syndrome
PD: Pharmacodynamic
PK: Pharmacokinetic
PPIs: Proton-pump inhibitors
RAS: Renin Angiotensin System
SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor
ΗΚΓ: Ηλεκτροκαρδιογράφημα
ΗΧΜΒ: Ηπαρίνες Χαμηλού Μοριακού Βάρους
ΚΝΣ: Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
ΦΕΠ: Φαρμακοεπαγρύπνηση
ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Ευρετήριο Εικόνων:

| | |
|---|---|
| Εικόνα 1. Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φαρμάκων (May & Schindler, 2016) | 5 |
| Εικόνα 2. Φαρμακολογική έκβαση των PK και PD -DDIs | 6 |
| Εικόνα 3. Τα σημαντικότερα ισοέζνυμα του CYP450 που εμπλέκονται στον ηπατικό μεταβολισμό (Osman F. Guner, 2013) | 7 |
| Εικόνα 4. Σημαντικοί μεταφορείς που εμπλέκονται στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων (Liang & Giacomini, 2107) | 9 |

Ευρετήριο Πινάκων:

| | |
|---|----|
| Πίνακας 1. Κλινική Αξιολόγηση αλληλεπιδράσεων φαρμάκων | 10 |
| Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων..... | 27 |
| Πίνακας 3. Συνολικές ημέρες παραμονής των συμμετεχόντων στην κλινική..... | 27 |
| Πίνακας 4. Συννοσηρότητες συμμετεχόντων | 29 |
| Πίνακας 5. Μέσος όρος αριθμού φαρμάκων ανά ασθενή | 33 |
| Πίνακας 6. Συχνότητα και χρονικό σημείο καταγραφής αλληλεπίδρασης..... | 34 |
| Πίνακας 7. Μέσος όρος αριθμού αλληλεπιδράσεων ανά ασθενή..... | 35 |

| | |
|---|----|
| Πίνακας 8. Αριθμός PK/PD -DDIs ανά κατηγορία κλινικής σημασίας της αλληλεπίδρασης .. | 37 |
| Πίνακας 9. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί DDIs που αναγνωρίζονται στη μελέτη..... | 38 |
| Πίνακας 10. PK DDIs Serious -use alternative..... | 40 |
| Πίνακας 11. PK DDIs Use with caution -Monitoring..... | 40 |
| Πίνακας 12. PK DDIs Moderate -Minor | 42 |
| Πίνακας 13. PD DDIs Serious -use alternative | 43 |
| Πίνακας 14. PD DDIs Use with caution -Monitoring | 44 |
| Πίνακας 15. PD DDIs Moderate -Minor..... | 47 |
| Πίνακας 16. Κατηγορίες φαρμάκων -Ποσοστά εμφάνισης PK και PD –DDIs στη μελέτη..... | 50 |
| Πίνακας 17. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων χρήστες DS και HP παράλληλα με την συμβατική φαρμακευτική αγωγή προς τους μη χρήστες | 51 |
| Πίνακας 18. Κατηγορίες και κλινική σημασία αλληλεπιδράσεων από συνδυασμούς συμβατικών φαρμάκων με CAM, DS, HP. | 53 |

Ευρετήριο Γραφημάτων:

| | |
|--|----|
| Γράφημα 1. Συνολικές μέρες νοσηλείας των ασθενών στην κλινική | 28 |
| Γράφημα 2. Νόσημα εισαγωγής στη ΚΔΧ κλινική | 28 |
| Γράφημα 3. Διάγραμμα συννοσηρότητων των ασθενών μελέτης | 29 |
| Γράφημα 4. Χρήση καπνού (Α) και αλκοόλ (Β) στους συμμετέχοντες της μελέτης..... | 30 |
| Γράφημα 5. Κλινικοί δείκτες ασθενών στη μελέτη..... | 31 |
| Γράφημα 6 Κατανομή φαρμάκων ανά χρονικό σημείο | 33 |
| Γράφημα 7. Διάγραμμα φαρμάκων-Αριθμός φαρμάκων ανά χρονικό σημείο | 34 |
| Γράφημα 8. Κατανομή των αλληλεπιδράσεων ανά χρονικό σημείο..... | 35 |
| Γράφημα 9. Αριθμός αλληλεπιδράσεων ανά χρονική περίοδο | 35 |
| Γράφημα 10. Αριθμός φαρμάκων και αριθμός αλληλεπιδράσεων ανά χρονικό σημείο..... | 36 |
| Γράφημα 11. Αριθμός φαρμάκων και αριθμός αλληλεπιδράσεων ανά χρονικό σημείο..... | 36 |
| Γράφημα 12. Ποσοστό αλληλεπιδράσεων φαρμάκων σε σχέση με το χρονικό διάστημα | 37 |
| Γράφημα 13. Κλινική σημασία των αλληλεπιδράσεων | 37 |
| Γράφημα 14. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων (PK/PD)) | 38 |
| Γράφημα 15. Κατανομή φαρμακολογικών μηχανισμών και κλινική σημασία | 39 |
| Γράφημα 16. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί σε σχέση με το χρονικό σημείο | 39 |
| Γράφημα 17. Φαρμακολογικοί μηχανισμοί (Α) και κλινική σημασία (Β) των προσδιορισμένων DHIs | 52 |
| Γράφημα 18. Λόγοι χρήσης CAM, DS και HP από τους ασθενείς της μελέτης..... | 53 |
| Γράφημα 19. Συχνότητα κατανάλωσης DS και HP (Α). Κατηγορίες φαρμάκων που δύναται να αλληλεπιδρούν με DS και HP και να οδηγούν σε DHIs (Β)..... | 55 |

Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνωσης σε νοσηλευόμενους στη ΚΔΧ κλινική

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια: Μαρία Μελισσουράκη

ΚΑΡΤΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ

A/A:Pt..... **Φύλλο:** A / Γ **Ηλικία:**..... **Κάτοικος:** Εσωτερικού / Εξωτερικού

Ύψος:.....cm **Βάρος:**.....kgr **BMI:**..... **Κάπνισμα:** Ναι/Όχι **Καφές:** Ναι/Όχι

Αλκοόλ: Ναι/Όχι **Είδος/Ποσότητα:**...../.....**Άλλες ουσίες:**.....

Διάγνωση εισόδου:.....

Κλινική:..... **Ημερομηνία εισαγωγής:**/...../2018-2019

Εισαγωγή: Τακτική / Έκτακτη **Ημερομηνία χ/ου:**.../...../2018-2019

Ημέρες νοσηλείας: προ χειρουργείου:.....ds **μετά το χειρουργείο:**.....ds

Συνοσηρότητα: ΑΥ, ΣΔ, ΚΥΠ, ΧΑΠ, ΧΚΜ, ΓΟΠ, ΑΕΕ, ΧΝΑ, ΓΕΣ, Παχυσαρκία, Υπερλιπιδαιμία, Θυρεοειδοπάθεια:

Μεταδοτικά νοσήματα:.....**Άλλα:**.....

Χειρουργικό ιστορικό:.....

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

| ΠΡΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ | | ΜΕΤΑ ΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----|------------------------------------|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | ΠΑΡΑΜΟΝΗ Χ/ΟΥ | ΜΕΤΑ ΤΟ Χ/Ο: | ΜΧΗ | ΕΞΙΤΗΡΙΟ |
| Εμπορική ονομασία / Δραστική ουσία | Εμπορική ονομασία / Δραστική ουσία | Εμπορική ονομασία / Δραστική ουσία | | Εμπορική ονομασία / Δραστική ουσία |
| 1. | | | | |
| 2. | | | | |
| 3. | | | | |
| 4. | | | | |
| 5. | | | | |
| 6. | | | | |
| 7. | | | | |

ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

| Ημερομηνία | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|----------|---------|------------------|----------------|--------------|---------|----------|
| | | ΕΙΣΑΓΩΓΗ | ΕΚΤΑΚΤΟ | ΠΡΟ ΤΟ Χ/Ο | ΜΕΤΑ ΤΟ Χ/Ο | ΜΤΧ Ημέρα | ΕΚΤΑΚΤΟ | ΕΞΙΤΗΡΙΟ |
| ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ | HR | | | | | | | |
| | BP | | | | | | | |
| | Sat O ₂ | | | | | | | |
| | Θ°C | | | | | | | |
| | Hct/Hb | | | | | | | |
| ΝΕΦΡΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ | Ur | | | | | | | |
| | Cr | | | | | | | |
| | SGOT | | | | | | | |
| ΗΠΑΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ | SGPT | | | | | | | |
| | ALP | | | | | | | |
| | γ-gt | | | | | | | |
| ΗΛΕΚΤΡΟΛΥΤΕΣ | Na / K | | | | | | | |
| | Ca/ Mg | | | | | | | |
| | Glu | | | | | | | |
| ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ | INR | | | | | | | |
| | WBC | | | | | | | |
| | PLT | | | | | | | |
| ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ | PH | | | | | | | |
| | pCO ₂ | | | | | | | |
| | PO ₂ | | | | | | | |
| | Lac | | | | | | | |
| ΣΒ (kg) | | | | | | | | |
| Άλλο | | | | | | | | |

| SIDE EFFECTS | | |
|--|------------------|---------------------|
| | Προ χειρουργείου | Μετά το χειρουργείο |
| Αναπνευστικό σύστημα | | |
| Καρδιαγγειακό σύστημα | | |
| Καρδιακή συχνότητα / καρδιακός ρυθμός | | |
| Γαστρεντερικό σύστημα | | |
| Ουροποιητικό σύστημα | | |
| Ήπαρ και χολικό | | |
| Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα | | |
| Ψυχιατρικό | | |
| Αγγειακό σύστημα (εκτός της καρδιακής λειτουργίας) | | |
| Μεταβολισμός και θρέψη | | |
| Δέρμα: εξανθήματα και τοπικές αλλοιώσεις | | |
| Όλο το σώμα | | |
| Ακοή | | |
| Εξιτήριο BMI: | | |

ΔΙΑΤΡΟΦΗ / ΣΙΣΙΤΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

Δίαιτα:.....

| | Glu | Εισαγωγή | Glu | Παραμονή χ/ου | | Glu | Μετά το χ/ο | Glu | Εξιτήριο |
|----------------------|-----|----------|-----|------------------|--|-----|----------------|-----|----------|
| Πρωί | | | | | | | | | |
| Μεσημέρι | | | | | | | | | |
| Βράδυ | | | | | | | | | |
| Ενδιάμεσα γεύματα | | | | | | | | | |

ΔΙΑΤΡΟΦΗ / ΕΚΤΟΣ ΣΙΣΙΤΙΟΥ ΤΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

| Συχνότητα | Εισαγωγή | Προ χειρουργείου | Μετά το χειρουργείο | Εξιτήριο |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|--|----------|
| Καφές | | | | |
| Ρόφημα | | | | |
| Χυμός | | | | |
| Snacks/Άλλο γεύμα | | | | |
| Συμπληρώματα διατροφής | | | | |
| Φυτοθεραπευτικά | | | | |
| Ginko | | | | |
| 5-HTP (υδροξυτριπτοφάνη) | | | | |
| ST John's Wort (βαλσαμόχορτο) | | | | |
| Grapefruit | | | | |
| Βαλεριάνα | | | | |
| Υποκαστανιά | | | | |
| Φύλλα Αλεξανδρείας | | | | |
| Άλλο | | | | |
| Ιατρική οδηγία: Ναι / Όχι | Αυτοβούλως: Ναι / Όχι | Ενημέρωση ιατρών: Ναι / όχι | Αν όχι, γιατί αναφέρατε? δεν το | |

Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Τμήματος Νοσηλευτικής
«Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας»

Τίτλος εργασίας

«Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε καρδιοχειρουργική κλινική για τη βελτιστοποίηση της ασφαλείας των ασθενών»

Ερευνητική ομάδα

- **Μαρία Μελισσουργάκη**, Νοσηλεύτρια ΤΕ, Καρδιοχειρουργικής Κλινικής ΠαΓΝΗ
- **Δρ Μάριος Σπανάκης**, Φαρμακοποιός, B.SC., Ph.D., Συνεργαζόμενος Ερευνητής, Εργαστήριο Υπολογιστικής Βίο-Ιατρικής, Ινστιτούτο Πληροφορικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας (Ι.Τ.Ε)
- **Δρ Αθηνά Πατελάρου**, Επίκουρη Καθηγήτρια, MSc, Ph.D., Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηρακλείου Κρήτης (Τ.Ε.Ι)

Τόπος διεξαγωγής της Μελέτης

Καρδιοχειρουργική Κλινική
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (ΠαΓΝΗ)



ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ
ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠαΓΝΗ

Παρακαλούμε να διαβάσετε προσεκτικά πριν υπογράψετε το έντυπο συγκατάθεσης

Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσηλευόμενους στην ΚΔΧ κλινική
Ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενών

Το παρόν κείμενο απευθύνεται στους ασθενείς που νοσηλεύονται στην Καρδιοχειρουργική κλινική του ΠαΓΝΗ καθώς και το οικείο περιβάλλον τους και τους προσκαλεί να συμμετέχουν στην κλινική έρευνα με τίτλο **«Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε καρδιοχειρουργική κλινική για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών»**. Η συγκεκριμένη έρευνα τελείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος **«Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας»** που λειτουργεί υπό την αιγίδα του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Κρήτης και αποτελεί τη διατριβή της μεταπτυχιακής φοιτήτριας και νοσηλεύτριας Μαρίας Μελισσουργάκη η οποία θα υλοποιήσει τη συλλογή των δεδομένων στη Καρδιοχειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου Κρήτης (ΠαΓΝΗ). Η διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης θα μας βοηθήσει να εξάγουμε χρήσιμα συμπεράσματα όσον αφορά παραμέτρους φαρμακοεπαγρύπνησης για τη διασφάλιση της ποιότητας νοσηλείας στους ασθενείς της Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του ΠαΓΝΗ. Στα πλαίσια αυτά, σας προσκαλούμε να συμμετέχετε στη συγκεκριμένη μελέτη αφού διαβάσετε το παρόν κείμενο για να αποφασίσετε -εφόσον το επιθυμείτε- να συμμετέχετε εθελοντικά. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να κατανοήσετε το σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης και ποια στάδια θα περιλαμβάνει. Για αυτό θα θέλαμε να διαβάσετε προσεκτικά τις παρακάτω πληροφορίες. Επίσης, μπορείτε να ρωτήσετε ελεύθερα εάν υπάρχει κάτι που δεν είναι σαφές ή εάν χρειάζεστε περισσότερη ενημέρωση για τη συγκεκριμένη μελέτη απευθυνόμενοι στην ερευνήτρια Μ. Μελισσουργάκη ή σε κάποιο από τα μέλη της ερευνητικής ομάδας. Η συγκεκριμένη έρευνα διεξάγεται χωρίς κίνητρα, δεν θα επηρεαστεί από άλλους παράγοντες (οικονομικούς, κοινωνικούς, πολιτικούς) και θα διενεργηθεί με απόλυτο σεβασμό στην βιοηθική, σωματική και πνευματική υπόσταση του κάθε συμμετέχοντα. Η συλλογή και η επεξεργασία των στοιχείων θα γίνει από την ερευνήτρια και θα τηρηθούν όλες οι διαδικασίες εχεμύθειας προκειμένου να διασφαλιστεί το απόρρητο των συμμετεχόντων σύμφωνα και με την οδηγίες της ΕΕ και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (GDPR).

- Η **φαρμακοεπαγρύπνηση** (ΦΕ) σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ορίζεται ως «η επιστήμη και οι δραστηριότητες που σχετίζονται με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την αποτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τα φάρμακα».
- **Σκοπός** της παρούσας έρευνας είναι να καταγράψει και να αναλύσει τη συχνότητα και τη κλινική σημασία της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (Adverse Drug Reactions -ADRs) καθώς και πιθανών αλληλεπιδράσεων συγχορηγούμενων φαρμάκων (Drug-Drug Interactions -DDIs), σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς κατά τη διάρκεια της

Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσηλευόμενους στην ΚΔΧ κλινική
Ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενών

νοσηλείας τους. Τα συμπεράσματα της μελέτης θα είναι πολύτιμα για την περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης νοσηλείας για νοσηλευόμενους ασθενείς σε καρδιοχειρουργικές κλινικές.

- Η εκπόνηση της μελέτης θα πραγματοποιηθεί στην Καρδιοχειρουργική Κλινική του ΠαΓΝΗ Κρήτης από τον Ιούνιο έως και τον Δεκέμβριο του 2018. Στην έρευνα δύναται να ενταχθούν όλοι οι καρδιοχειρουργικοί ασθενείς που θα εισαχθούν στην κλινική την προαναφερθείσα χρονική περίοδο. Από τη μελέτη θα εξαιρεθούν οι ασθενείς βραχείας νοσηλείας, όσοι δεν χρήζουν καρδιοχειρουργικής αντιμετώπισης, όσοι δεν δύναται να κατανοήσουν τους όρους συμμετοχής και συναίνεσης και όσοι ασθενείς θελήσουν να μη συμμετέχουν ή να αποσύρουν τα δεδομένα τους.
- Η συμμετοχή σας στη συγκεκριμένη μελέτη είναι ιδιαίτερα απλή. Με τη συγκατάθεση σας θα μας επιτρέψετε να καταγράψουμε ορισμένα κλινικά δεδομένα που χρειάζονται για τη συγκεκριμένη μελέτη. Η συλλογή των επιμέρους στοιχείων που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη θα γίνει με την συμπλήρωση ειδικής κάρτας από την ερευνήτρια Μ. Μελισσουργάκη για τον κάθε συμμετέχοντα. Τα στοιχεία που θα καταγραφούν θα περιλαμβάνουν ανώνυμα δημογραφικά στοιχεία, τη φαρμακευτική αγωγή, τις διατροφικές συνήθειες, και τη σίτιση του ασθενούς κατά τη διάρκεια παραμονής στη κλινική, από την εισαγωγή έως και το εξιτήριο. Επίσης θα καταγραφούν κλινικά δεδομένα (δείκτες ζωτικών λειτουργιών) από τους ιατρονοσηλευτικούς φακέλους και θα ζητηθούν ορισμένες πληροφορίες όσον αφορά τις καθημερινές τους συνήθειες (κάπνισμα, αλκοόλ, συμπληρώματα διατροφής).
- Τα δεδομένα που θα συλλεχθούν θα είναι ανώνυμα και θα χρησιμοποιηθούν μόνο για ερευνητικούς σκοπούς. Κατά το σχεδιασμό και διεξαγωγή της μελέτης θα διατηρηθούν εμπιστευτικά τα δεδομένα των συμμετεχόντων, θα γίνει κωδικοποίηση για τη διασφάλιση της ανωνυμίας και ασφαλής αποθήκευση των δεδομένων. Μόνο η ερευνητική ομάδα θα μπορεί να έχει πρόσβαση στη βάση των ανώνυμων δεδομένων. Με την ολοκλήρωση της συλλογής των δεδομένων θα γίνει διαγραφή στοιχείων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για αναγνώριση των συμμετεχόντων κατά την ανάλυση ή τη δημοσιοποίηση.
- Εφόσον το επιθυμείτε μπορείτε να ενημερωθείτε για τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της συγκεκριμένης μελέτης από την ερευνητική ομάδα.
- Η άρνηση συμμετοχής στη μελέτη δεν συνεπάγεται καμία συνέπεια. Επίσης οι συμμετέχοντες θα διατηρούν το δικαίωμα της ελεύθερης ανάκλησης της

Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσηλευόμενους στην ΚΔΧ κλινική
Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ασθενών

- συγκατάθεσης και των δεδομένων οποιαδήποτε στιγμή, αφού ενημερώσουν την υπεύθυνη ερευνήτρια (ακόμη κι αν συμφωνήσαν αρχικά).
- Η εκπόνηση της μελέτης δεν παρακωλύει το έργο του υγειονομικού προσωπικού της κλινικής. Έχει γίνει ακριβής ενημέρωση του σκοπού και της μεθόδου διεξαγωγής της έρευνας στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και στους ασθενείς της κλινικής προκειμένου να συναινέσουν στην υλοποίηση της.
- Η συγκεκριμένη μελέτη τελείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» που λειτουργεί υπό την αιγίδα του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Κρήτης κατόπιν έγκρισης της Επιστημονικής Επιτροπής του ΠαΓΝΗ και της 7ης ΥΠΕ.
- Η συμμετοχή σας είναι καθαρά εθελοντική αλλά πολύτιμη για την επιτυχή διεξαγωγή της μελέτης. Είτε επιλέξετε να συμμετάσχετε είτε όχι, όλες οι υπηρεσίες που λαμβάνετε σε αυτή την κλινική θα συνεχιστούν κανονικά και τίποτα δεν θα αλλάξει. Η απόφαση συμμετοχής στη μελέτη είναι αποτέλεσμα ελεύθερης βούλησης. Εφόσον το επιλέξετε να συμμετέχετε σας ευχαριστούμε εκ των προτέρων για την πολύτιμη βοήθεια σας.

Με εκτίμηση

Η Ερευνητική ομάδα

Δήλωση του ερευνητή που λαμβάνει τη συγκατάθεσή του ασθενούς

- Έχω διαβάσει με ακρίβεια το ενημερωτικό δελτίο στο δυνητικό συμμετέχοντα και ενημέρωσα προφορικά με το καλύτερο δυνατό τρόπο για το σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης.
- Είμαι σίγουρη ότι ο συμμετέχων κατανοεί τον τρόπο συμμετοχής του στη συγκεκριμένη μελέτη.
- Επιβεβαιώνω ότι δόθηκε στον συμμετέχοντα η ευκαιρία να υποβάλει ερωτήσεις σχετικά με τη μελέτη και ότι όλες οι ερωτήσεις που τέθηκαν από τον συμμετέχοντα έχουν απαντηθεί σωστά και με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Επιβεβαιώνω ότι το άτομο δεν έχει εξαναγκαστεί να δώσει τη συγκατάθεσή του και ότι η συγκατάθεση δόθηκε ελεύθερα και εθελοντικά.
- Έχει παρασχεθεί αντίγραφο του ενημερωτικού φυλλαδίου στον συμμετέχοντα με πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή του στη συγκεκριμένη μελέτη.

Υπογραφή
Μαρία Μελισσουργάκη

Ημερομηνία
/ /2018-2019

Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Τμήματος Νοσηλευτικής
«Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας»

Τίτλος εργασίας

«Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε καρδιοχειρουργική κλινική για τη βελτιστοποίηση της ασφαλείας των ασθενών»

Ερευνητική ομάδα

- **Μαρία Μελισσουργάκη**, Νοσηλεύτρια ΤΕ, Καρδιοχειρουργικής Κλινικής ΠαΓΝΗ
- **Δρ Μάριος Σπανάκης**, Φαρμακοποιός, B.SC., Ph.D., Συνεργαζόμενος Ερευνητής, Εργαστήριο Υπολογιστικής Βίο-ιατρικής, Ινστιτούτο Πληροφορικής, Ίδρυμα Τεχνολογίας & Έρευνας (Ι.Τ.Ε)
- **Δρ Αθηνά Πατελάρου**, Επίκουρη Καθηγήτρια, MSc, Ph.D., Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας & Πρόνοιας, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηρακλείου Κρήτης (Τ.Ε.Ι)

Τόπος διεξαγωγής της Μελέτης

**Καρδιοχειρουργική Κλινική
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (ΠαΓΝΗ)**



ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΣΤΗ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠαΓΝΗ

Παρακαλούμε να διαβάσετε προσεκτικά πριν υπογράψετε το έντυπο συγκατάθεσης

Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσηλευόμενους στην ΚΔΧ κλινική
Φυλλάδιο Συγκατάθεσης Ασθενών

Με το παρόν έντυπο συγκατάθεσης δηλώνω ότι διάβασα και ενημερώθηκα σχετικά:

- Για τους σκοπούς της έρευνας με τίτλο «Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε καρδιοχειρουργική κλινική για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών».
- Ότι η συγκεκριμένη μελέτη αφορά την αξιολόγηση και βελτιστοποίηση της παρεχόμενης θεραπείας και όχι του ασθενούς.
- Ότι τα δεδομένα που καταγράφονται αφορούν ερευνητικούς σκοπούς και η συγκεκριμένη μελέτη διεξάγεται στα πλαίσια μιας ερευνητικής διαδικασίας.
- Η συγκεκριμένη μελέτη έχει σκοπό να καταγράψει και να αναλύσει σε όρους φαρμακοεπαγρύπνησης τη παρεχόμενη φροντίδα και όχι να παρέμβει σε οποιαδήποτε κλινική και θεραπευτική διαδικασία ακολουθείται στην καρδιοχειρουργική κλινική.
- Η συγκεκριμένη μελέτη τελείται στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας» που λειτουργεί υπό την αιγίδα του Τμήματος Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Κρήτης κατόπιν έγκρισης της Επιστημονικής Επιτροπής του ΠαΓΝΗ και της 7ης ΥΠΕ.
- Τα δεδομένα που καταγράφονται και αναλύονται τελούν υπό το καθεστώς ανωνυμίας και δεν θα διαχυθούν σε κανένα άλλο οργανισμό ή φυσικό πρόσωπο πέραν της ερευνητικής ομάδας.
- Η συλλογή και η επεξεργασία των στοιχείων θα γίνει από την ερευνήτρια και θα τηρηθούν όλες οι διαδικασίες εχεμύθειας προκειμένου να διασφαλιστεί το απόρρητο των συμμετεχόντων σύμφωνα και με την οδηγίες της ΕΕ και του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (GDPR).
- Η συμμετοχή είναι καθαρά εθελοντική και αποτέλεσμα ελεύθερης βούλησης. Κατανοώ ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και ότι είμαι ελεύθερος να αποσύρω ανά πάσα στιγμή τη συμμετοχή και τα δεδομένα μου, χωρίς να δώσω λόγο και χωρίς κόστος.
- Αν δεν υπογράψω το παρόν έντυπο συγκατάθεσης δε μπορεί κανένα μέλος της ερευνητικής ομάδας να καταγράψει δεδομένα σχετικά με τη συγκεκριμένη μελέτη.

Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνησης σε νοσηλευόμενους στην ΚΔΧ κλινική
Φυλλάδιο Συγκατάθεσης Ασθενών

- Εφόσον ζητηθεί θα μου δοθεί αντίγραφο αυτής της φόρμας συγκατάθεσης για την εθελοντική συμμετοχή στη συγκεκριμένη μελέτη .
- Έχω διαβάσει και καταλαβαίνω τις παρεχόμενες πληροφορίες και είχα την ευκαιρία να θέσω ερωτήσεις.
- Κατανοώ και αποδέχομαι τους όρους συμμετοχής στην έρευνα με θέμα: «Μελέτη φαρμακοεπαγρύπνισης σε καρδιοχειρουργική κλινική για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας των ασθενών».
- Συμφωνώ εθελοντικά να λάβω μέρος στη μελέτη αυτή.

Ο/Η συμμετέχων/ούσα

Όνοματεπώνυμο

/ /2018-2019

Υπογραφή

Ημερομηνία

Μπορείτε να ανακαλέσετε αυτή τη συγκατάθεση ενημερώνοντας οποιοδήποτε μέλος της ερευνητικής ομάδας της συγκεκριμένης μελέτης.

Δήλωση του ερευνητή που λαμβάνει τη συγκατάθεσή του ασθενούς

- Έχω διαβάσει με ακρίβεια το ενημερωτικό δελτίο στο δυνητικό συμμετέχοντα και ενημέρωσα προφορικά με το καλύτερο δυνατό τρόπο για το σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης.
- Είμαι σίγουρη ότι ο συμμετέχων κατανοεί τον τρόπο συμμετοχής του στη συγκεκριμένη μελέτη.
- Επιβεβαιώνω ότι δόθηκε στον συμμετέχοντα η ευκαιρία να υποβάλει ερωτήσεις σχετικά με τη μελέτη και ότι όλες οι ερωτήσεις που τέθηκαν από τον συμμετέχοντα έχουν απαντηθεί σωστά και με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Επιβεβαιώνω ότι το άτομο δεν έχει εξαναγκαστεί να δώσει τη συγκατάθεσή του και ότι η συγκατάθεση δόθηκε ελεύθερα και εθελοντικά.
- Έχει παρασχεθεί αντίγραφο του ενημερωτικού φυλλαδίου στον συμμετέχοντα με πληροφορίες σχετικά με τη συμμετοχή του στη συγκεκριμένη μελέτη.

Υπογραφή

Ημερομηνία

Μαρία Μελισσουργάκη / / 2018 -2019