



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΦΥΣΙΚΩΝ ΠΟΡΩΝ & ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ Τ.Ε.**



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"Χρήση, διασπορά και επιπτώσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων στο βιοτικό περιβάλλον"

Κατράκη Αριάδνη

Επιβλέπουσα καθηγήτρια

Αναπλ. Καθ. ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ ΚΑΤΣΙΒΕΛΑ

ΧΑΝΙΑ 2023

*"Χρήση, διασπορά και επιπτώσεις φαρμακευτικών
σκευασμάτων στο βιοτικό περιβάλλον"*

Κατράκη Αριάδνη

αφιερώνεται στους γονείς μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου για την αμέριστη στήριξη της όλα αυτά τα χρόνια και την πίστη της σε μένα. Με την βοήθεια της κατάφερα όσα έχω επιτύχει μέχρι σήμερα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια Ελευθερία Κατσίβελα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών (επισπεύδον Τμήμα του πρώην Τμήματος Μηχανικών Φυσικών Πόρων και Περιβάλλοντος Τ.Ε.) στη Σχολή Μηχανικών του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου (ΕΛΜΕΠΑ) για την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη την διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας, καθώς και για την ανάθεση ενός τόσο ενδιαφέροντος θέματος, το οποίο αποτελεί κίνητρο για μελλοντική ενασχόληση στο συγκεκριμένο θέμα.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του Τμήματος για τις γνώσεις που μου προσέφεραν, καθώς και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για τον χρόνο που αφιέρωσαν για να μελετήσουν και να αξιολογήσουν την εργασία μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω δεόντως όσους με βοήθησαν κατά την διάρκεια της πρακτικής μου άσκησης στην εργασία στο φορέα ΔΕΔΔΗΕ Α.Ε. (Διαχειριστής του Ελληνικού Δικτύου Διανομής Ηλεκτρικής Ενέργειας), στην οποία ανέλαβα εξ ολοκλήρου το σχεδιασμό της μέσης τάσης του Νομού Λακωνίας με το λογισμικό autocad, ένα αντικείμενο που πραγματικά αγάπησα και αποτέλεσε σημαντική αρχή για την επαγγελματική μου σταδιοδρομία.

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εισηγήτρια: Αναπλ. Καθ. Ελευθερία Κατσίβελα (*Επιβλέπουσα καθηγήτρια*)

2. Μέλος Αναπλ. Καθ. Δημήτριος Καλδέρης

3. Μέλος Δρ. Ηλίας Κοπανάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η διερεύνηση της διασποράς των φαρμακευτικών σκευασμάτων και των μεταβολιτών τους στο φυσικό περιβάλλον καθώς και των επιπτώσεων αυτών στους ζώντες οργανισμούς. Οι ενώσεις αυτές μεταφέρονται κυρίως μέσω του αποχετευτικού δικτύου στα αστικά υγρά απόβλητα, τόσο λόγω της απέκκρισης τους στα ούρα και στα κόπρανα, όσο και λόγω της ανεξέλεγκτης και μη ορθολογικής απόρριψής τους. Στα πλαίσια αυτής της εργασίας μελετήθηκαν τρεις κατηγορίες φαρμακευτικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται ευρέως και ανήκουν στους επίμονους οργανικούς ρυπαντές. Αυτές είναι τα αντιβιοτικά, τα ορμονικά φάρμακα και οι ψυχοτρόπες ουσίες. Οι φαρμακευτικές ουσίες που ανήκουν στις τρεις προαναφερθείσες κατηγορίες, θεωρούνται επίμονοι οργανικοί μικρορυπαντές με επιπτώσεις στην υγεία, στους ζώντες οργανισμούς και στο περιβάλλον. Τα φαρμακευτικά προϊόντα ανιχνεύονται τόσο στα ανεπεξέργαστα αστικά λύματα όσο και στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα στην εκροή των Εγκαταστάσεων Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων. Επιπλέον έχουν εντοπιστεί σε διάφορα περιβαλλοντικά τμήματα, όπως σε επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, στο έδαφος, στον αέρα και σε ζώντες οργανισμούς. Για να διευκολυνθεί η καλύτερη κατανόηση της τρέχουσας κατάστασης αυτού του προβλήματος, η εργασία περιγράφει τόσο τους οικολογικούς κινδύνους όσο και την περιβαλλοντικά ορθή συλλογή και απόρριψη φαρμάκων. Επίσης συζητούνται στην παρούσα εργασία οι μελλοντικές προοπτικές μείωσης της φαρμακευτικής σπατάλης και περιβαλλοντικής ρύπανσης, με στόχο να αποτελέσει μια βάση για την πρόληψη και τον έλεγχο των οικολογικών κινδύνων που προκαλούνται από τις φαρμακευτικές ουσίες.

Λέξεις-κλειδιά: αντιβιοτικά, ορμονικά φάρμακα, ψυχοφάρμακα, επιπτώσεις φαρμάκων στο περιβάλλον, ορθολογική χρήση φαρμάκων, περιβαλλοντικά ορθή απόρριψη φαρμάκων

ABSTRACT

The purpose of this Diploma Thesis is to investigate the dispersion of pharmaceuticals and their metabolites in the natural environment as well as their effects on living organisms. These compounds are mainly transported through the sewage system in municipal liquid waste both due to their excretion in urine and faeces, as well as due to their uncontrolled and irrational disposal. In the context of this work, three categories of pharmaceutical compounds that are widely used and belong to persistent organic pollutants were studied. These are, antibiotics, hormonal drugs and psychotropic substances. The pharmaceutical compounds that belong to the three aforementioned categories are considered as persistent organic micropollutants with effects on health, living organisms and the environment. Pharmaceuticals are detected in both untreated municipal wastewater and treated wastewater at the effluent of Municipal Wastewater Treatment Plants. Furthermore, they have been found in various environmental compartments, such as surface and groundwater, soil, air, and living organisms. To facilitate a better understanding of the current state of this problem, this Thesis describes both the ecological risks, and the environmentally sound collection and disposal of drugs. In addition, in this Thesis is also discussed the future perspectives of reducing pharmaceutical wastes and environmental pollution, with the objective of forming a basis for the prevention and control of ecological risks caused by pharmaceutical substances.

Keywords: antibiotics, hormonal drugs, psychotropic drugs, effects of drugs on the environment, rational use of drugs, environmental-friendly disposal of drugs

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|---|----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 4 |
| ABSTRACT..... | 5 |
| ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ..... | 6 |
| ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 9 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ | 11 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 | 13 |
| 1.1 Εισαγωγή | 13 |
| 1.2 Συνήθη φαρμακευτικά προϊόντα που ανιχνεύονται στο νερό (επιφανειακά και υπόγεια ύδατα)..... | 14 |
| 1.3 Διαδρομή στο υδάτινο περιβάλλον | 17 |
| 1.4 Επιπτώσεις στο περιβάλλον | 18 |
| ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ..... | 20 |
| 2.1 Ορισμός των αντιβιοτικών | 20 |
| 2.2 Η ιστορία των αντιβιοτικών | 20 |
| 2.3 Κυριότερες κατηγορίες αντιβιοτικών | 22 |
| 2.3.1 Διαφοροποίηση αντιβιοτικών περιορισμένου φάσματος έναντι αντιβιοτικών ευρέος φάσματος..... | 22 |
| 2.3.2 Ταξινόμηση αντιβιοτικών | 22 |
| 2.4 Χρήσεις αντιβιοτικών | 38 |
| 2.4.1 Αντιβιοτικά στην Ιατρική | 38 |
| 2.4.2 Χρήσεις αντιβιοτικών στην εκτροφή ζώων και στις ζωοτροφές | 39 |
| 2.5 Πολυανθεκτικά σε αντιβιοτικά βακτήρια | 41 |
| 2.5.1 Τα γνωστότερα πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια | 44 |
| 2.5.2 Πολυανθεκτικά βακτήρια και λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη | 53 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 | 55 |
| ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ..... | 55 |
| 3.1. Ορισμός ορμονών | 55 |
| 3.2. Ορμονικά Φάρμακα | 55 |
| 3.3 Χημικές κατηγορίες ορμονών | 56 |
| 3.4. Φαρμακολογία ορμονών | 58 |

| | |
|--|-----|
| 3.5. Φάρμακα ορμονικής υποκατάστασης..... | 59 |
| ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΑ..... | 61 |
| 4.1 Εισαγωγή | 61 |
| 4.2 Κατηγορίες ψυχοδραστικών φαρμάκων | 62 |
| 4.2.1 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα..... | 63 |
| 4.2.2 Ηρεμιστικά και υπνωτικά φάρμακα..... | 65 |
| 4.2.3 Αγχολυτικά φάρμακα..... | 68 |
| 4.2.4 Οπιοειδή (αναλγητικά – ναρκωτικά) φάρμακα | 69 |
| 4.2.5 Διεγερτικά φάρμακα | 75 |
| 4.2.6 Αντιψυχωσικά φάρμακα | 83 |
| 4.2.7 Φάρμακα της κατηγορίας των σταθεροποιητών διάθεσης | 87 |
| 4.2.8 Παραισθησιογόνα φάρμακα..... | 91 |
| 4.3 Τρόπος δράσης ψυχοδραστικών ουσιών | 94 |
| 4.4 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα και πανδημία COVID-19 | 95 |
| ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ | 98 |
| 5.1 Μεταβολισμός φαρμακευτικών ουσιών μετά την πρόσληψη..... | 100 |
| 5.2 Μεταφορά αντιβιοτικών φαρμάκων στο φυσικό περιβάλλον | 100 |
| 5.3 Επιπτώσεις αντιβιοτικών στο περιβάλλον | 103 |
| 5.4 Διασπορά ορμονικών φάρμακα στο περιβάλλον | 104 |
| 5.5 Βιοδιάσπαση ορμονών στο υδάτινο περιβάλλον | 106 |
| 5.5.1 Βιοδιάσπαση ορμονών σε επιφανειακά ύδατα και ιζήματα | 106 |
| 5.5.2. Βιοδιάσπαση ορμονών σε υπόγεια ύδατα..... | 107 |
| 5.6. Βιολογικές επιπτώσεις ορμονών στο περιβάλλον | 108 |
| 5.6.1 Ερμαφροδιτισμός..... | 108 |
| 5.6.2 Βιολογικές επιπτώσεις ορμονών σε πληθυσμούς άγριων ιχθύων..... | 109 |
| 5.7 Ανίχνευση ψυχιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον | 112 |
| 5.8 Μεταβολισμός ψυχιατρικών φαρμάκων | 114 |
| 5.8.1 Επιδράσεις των ψυχιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον | 115 |
| 5.8.1.1 Επιδράσεις αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο περιβάλλον..... | 118 |
| 5.8.2.1 Επιδράσεις αγχολυτικών, ηρεμιστικών και υπνωτικών φαρμάκων στο περιβάλλον .. | 121 |
| 5.8.3.1 Επιδράσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων στο περιβάλλον | 124 |
| ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ | 126 |
| 6.1 Μέτρα ελαχιστοποίησης των αποβλήτων στη φαρμακευτική αλυσίδα..... | 126 |

| | |
|---|-----|
| 6.1.1 Φαρμακευτική Βιομηχανία | 127 |
| 6.1.2 Φαρμακαποθήκες..... | 128 |
| 6.1.3 Συνταγογράφηση φαρμάκων | 129 |
| 6.1.4 Φαρμακοποιοί..... | 130 |
| 6.1.5 Υγειονομικές αρχές..... | 131 |
| 6.1.6 Ασθενείς..... | 132 |
| 6.1.6.1 Ορθή λήψη φαρμάκων..... | 133 |
| 6.1.6.2 Ορθή λήψη αντιβιοτικών | 134 |
| 6.2 Νομοθετικό πλαίσιο | 138 |
| 6.2.1 Διαδικασία αποκομιδής φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση..... | 139 |
| 6.2.2 Διαδικασία καταστροφής φαρμακευτικών προϊόντων στο Νομό Αττικής..... | 140 |
| 6.3 Φαρμακευτική περίθαλψη και απόρριψη φαρμάκων στην Ελλάδα | 142 |
| 6.3.1 Δεδομένα οικονομικών συνθηκών στην Ελλάδα..... | 142 |
| 6.3.2 Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα..... | 143 |
| 6.3.3 Λειτουργία Κοινωνικών Φαρμακείων | 146 |
| 6.3.4 Κάδοι απόρριψης ληγμένων φαρμάκων | 150 |
| 6.3.5 Συστάσεις απόρριψης φαρμάκων ελλείπει φαρμακείων παραλαβής αυτών..... | 151 |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 156 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 159 |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε κατά το ακαδημαϊκό έτος 2022-2023 στα πλαίσια της ολοκλήρωσης του προγράμματος σπουδών Μηχανικών Φυσικών Πόρων και Περιβάλλοντος Τ.Ε. του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου (ΕΛΜΕΠΑ) υπό την επίβλεψη της κυρίας Ελευθερίας Κατσίβελα, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας. Αντικείμενο της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η μελέτη της χρήσης, της διασποράς και των επιπτώσεων τριών κύριων κατηγοριών φαρμακευτικών σκευασμάτων στο βιοτικό περιβάλλον, των αντιβιοτικών, των ορμονικών φαρμάκων και των ψυχοτρόπων ουσιών. Το συγκεκριμένο θέμα αποτελεί ένα σύγχρονο αυξανόμενο περιβαλλοντικό πρόβλημα, το οποίο χρήζει μεγαλύτερης προσοχής και μελέτης για την αντιμετώπιση του.

Η εργασία αποτελείται από επτά κεφάλαια, τα οποία περιγράφονται στη συνέχεια.

Το Κεφάλαιο 1 αποτελεί την εισαγωγή και παρουσιάζει τους τρόπους με τους οποίους εισέρχονται οι φαρμακευτικές ουσίες στο περιβάλλον. Αναφέρει τις πιο συνήθεις ανιχνευόμενες ενώσεις στα επιφανειακά και υπόγεια ύδατα, καθώς και τις επιπτώσεις τους.

Το Κεφάλαιο 2, στο οποίο γίνεται εκτενής αναφορά στα αντιβιοτικά, αναλύονται οι κυριότερες κατηγορίες αντιβιοτικών, περιγράφονται οι χρήσεις τους στην ιατρική και στην εκτροφή ζώων και παρουσιάζονται τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια.

Το Κεφάλαιο 3, στο οποίο μελετώνται τα ορμονικά φάρμακα, επικεντρώνεται στις διαφορετικές χημικές τους κατηγορίες και στο τρόπο δράσης τους στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Κεφάλαιο 4 ασχολείται με την τρίτη φαρμακευτική κατηγορία, τις ψυχοτρόπες ουσίες, και αναλύει τις κατηγορίες τους, τον τρόπο δράσης τους και πως σχετίζονται με την πανδημία COVID-19.

Στο Κεφάλαιο 5 εξετάζεται η μεταφορά των τριών προαναφερθέντων κατηγοριών φαρμακευτικών σκευασμάτων (αντιβιοτικών, ορμονικών φαρμάκων και ψυχοτρόπων ουσιών) στο περιβάλλον και οι επιπτώσεις τους σε αυτό.

Στο Κεφάλαιο 6 παρουσιάζονται μερικά προτεινόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης τόσο της παραγωγής φαρμακευτικών αποβλήτων στην φαρμακευτική αλυσίδα όσο και της φαρμακευτικής σπατάλης, το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η ορθολογική χρήση φαρμάκων και η περιβαλλοντικά ορθή απόρριψη τους.

Το Κεφάλαιο 7 συνοψίζει τα σημαντικότερα συμπεράσματα της παρούσας εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

- API: Active Pharmaceutical Ingredient, Ενεργό φαρμακευτικό συστατικό
- ARG: Antibiotic resistance genes, γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά
- BCC: *Burkholderia cepacia* complex, σύμπλεγμα *Burkholderia cepacia*
- CBD: Cannabidiol, κανναβιδιόλη
- CRE: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Εντεροβακτήρια ανθεκτικά στις καρβαπενέμες
- ECs: Emerging contaminants, Αναδυόμενοι ρύποι
- EMA: European Medicines Agency, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων
- EPA: Environmental Protection Agency, Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος
- ESBL: Extended-spectrum beta-lactamases, βήτα-λακταμάσες εκτεταμένου φάσματος
- FDA: U.S. Food and Drug Administration, Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ
- LSD: Lysergic acid diethylamide, Διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος
- MRO: Multi-resistant organisms, Πολυανθεκτικοί οργανισμοί
- MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος
- PBPs: penicillin-binding proteins, οι πρωτεΐνες που συνδέονται στην πενικιλίνη
- PCBs: Polychlorinated biphenyls, πολυχλωριωμένα διφαινύλια
- PhAC: Pharmaceutical Active Compounds, Φαρμακευτικές ενεργές ενώσεις
- POPs: Persistent organic pollutants, επίμονοι οργανικοί ρυπαντές
- PPCP: Pharmaceutical and personal care products, φαρμακευτικά προϊόντα και προϊόντα προσωπικής φροντίδας
- SGA: Second generation antipsychotics, αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς
- SSRIs: SSRIs-selective serotonin re-uptake inhibitors, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
- STW: Sewage Treatment Works, έργα επεξεργασίας λυμάτων
- THC: TetraHydroCannabinol, Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη
- UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, Εκπαιδευτική, Επιστημονική και Πολιτιστική Οργάνωση των Ηνωμένων Εθνών
- VRE: Vancomycin-resistant *Enterococcus*, Ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι
- VTG: Vitellogenin, βιτελογενίνη
- ΑΜΚΑ: Αριθμός Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης

ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΛΣΤΑΤ: Ελληνική Στατιστική Αρχή

Ε.Ο.Π.Υ.Υ.: Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας

Ε.Ο.Φ.: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

ΗΔΙΚΑ: Ηλεκτρονική Διακυβέρνηση Κοινωνικής Ασφάλισης Α.Ε.

ΗΠΑ: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

ΙΦΕΤ: Ινστιτούτο Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας Α.Ε.

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Ο.Ο.Σ.Α.: Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης

ΠΑΑΥΠΑ: Προσωρινός Αριθμός Ασφάλισης και Υγειονομικής Περίθαλψης Αλλοδαπού

ΣΕΔ: Σύστημα Εναλλακτικής Διαχείρισης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Εισαγωγή

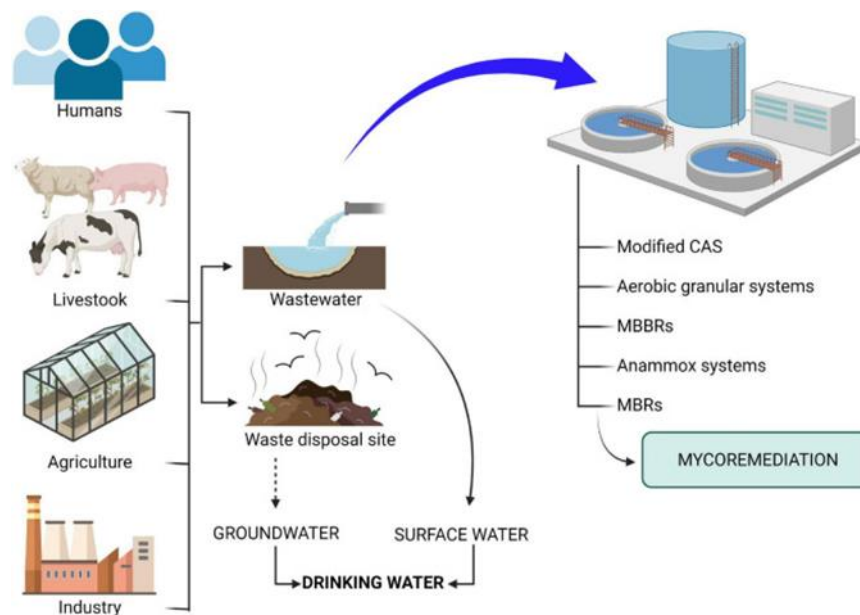
Τις τελευταίες δεκαετίες, η παραγωγή και η κατανάλωση φαρμακευτικών προϊόντων έχουν αυξηθεί ραγδαία συμβαδίζοντας με την ανάπτυξη της ιατρικής. Περίπου 3.000 ενώσεις χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτικά προϊόντα και η ετήσια ποσότητα παραγωγής υπερβαίνει τους εκατοντάδες τόνους. Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα αντιβιοτικά και τα αναλγητικά είναι τα πιο κοινά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε όλο τον κόσμο. Κατά συνέπεια, η εμφάνιση υδατοδιαλυτών και φαρμακολογικά ενεργών οργανικών μικρορύπων ή φαρμακευτικών ενεργών ενώσεων (PhAC, Pharmaceutical Active Compounds) στο περιβάλλον έχει κερδίσει μεγάλη προσοχή παγκοσμίως. Φάρμακευτικές ενώσεις χρησιμοποιούνται για την προστασία της υγείας ή για τη θεραπεία ασθενειών από τους ανθρώπους στην καθημερινή τους ζωή, ενώ ταυτόχρονα μεγάλες ποσότητες αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων χρησιμοποιούνται επίσης ως κτηνιατρικά φάρμακα σε φάρμες εκτροφής ζώων σε όλο τον κόσμο, για την πρόληψη και τη θεραπεία ζωικών ασθενειών και για την αύξηση των οικονομικών οφελών στην εντατική κτηνοτροφία [61].

Μετά την κατάποση, τα φαρμακευτικά προϊόντα απεκκρίνονται στα ούρα και τα κόπρανα ως δραστικές ουσίες ή μεταβολίτες. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα ανιχνεύονται τόσο στα αστικά λύματα όσο και στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα στην εκροή των Εγκαταστάσεων Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων. Ταυτόχρονα μπορούν επίσης να βρεθούν σε συστήματα επιφανειακών υδάτων, συμπεριλαμβανομένων των οικοσυστημάτων γλυκού και θαλάσσιου νερού, καθώς και στα υπόγεια ύδατα λόγω της πιθανής επαναφόρτισης τους από εκροές επεξεργασμένων (ή / και μη επεξεργασμένων) λυμάτων. Η κύρια ανησυχία είναι ότι οι συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων είναι αναποτελεσματικές στην απομάκρυνση ορισμένων από αυτούς τους αναδυόμενους ρύπους (ECs, emerging contaminants) και αναζητούνται και μελετώνται νέες τεχνικές για να επιτευχθεί η πλήρης εξάλειψή τους και η βιοεξυγίανση του ρυπασμένου φυσικού περιβάλλοντος. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η πολλά υποσχόμενη έρευνα με την εφαρμογή μυκήτων με ειδικές ικανότητες βιοδιάσπασης αυτών των ενώσεων (mycoremediation) (Εικόνα 1.1). Η σπουδαιότητα της μελέτης των φαρμακευτικών προϊόντων έγκειται στη μαζική αύξηση της κατανάλωσής τους

παγκοσμίως, καθώς και στις περιβαλλοντικές επιπτώσεις που αυτό συνεπάγεται, συμπεριλαμβανομένης της σταθερότητας των ενώσεων αυτών σε υδάτινα και χερσαία οικοσυστήματα. Στα πλαίσια της επεξεργασίας των αστικών λυμάτων και της βιοαποκατάστασης, οι φαρμακευτικές ενώσεις θεωρούνται αναδυόμενοι ρύποι λόγω της έλλειψης κανονισμών για την περιβαλλοντικά ορθή απόρριψη τους, καθώς και λόγω της έλλειψης πληροφοριών σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους στο περιβάλλον, οι οποίες παραμένουν σε ένα μεγάλο ποσοστό άγνωστες. Το γεγονός ότι ορισμένα φάρμακα κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς ιατρική συνταγή και, ως εκ τούτου, καταναλώνονται παγκοσμίως ανεξέλεγκτα, γεγονός που σημαίνει ότι διασπείρονται ευρέως στο περιβάλλον, έχει συμβάλει σε αυτό το αυξανόμενο πρόβλημα [61].

1.2 Συνήθη φαρμακευτικά προϊόντα που ανιχνεύονται στο νερό (επιφανειακά και υπόγεια ύδατα)

Οι φαρμακευτικές ενώσεις που καταλήγουν σε υδάτινους αποδέκτες, τόσο σε επιφανειακά όσο και σε υπόγεια ύδατα, προέρχονται από διάφορες πηγές. Μια σημαντική πηγή ρύπανσης αποτελούν τα αστικά λύματα, τα οποία περιέχουν μεγάλο φορτίο φαρμακευτικών προϊόντων προερχόμενων από τις ανθρώπινες απεκκρίσεις (ούρα, περιττώματα κ.ά.), καθώς και η ανεξέλεγκτη απόρριψη ληγμένων ή αχρησιμοποίητων φαρμάκων στο αποχετευτικό δίκτυο λόγω ανεπαρκούς ελέγχου στη διαχείρισή τους. Μια άλλη σημαντική πηγή φαρμακευτικών προϊόντων είναι τα γεωργικά και κτηνοτροφικά απόβλητα. Τα ζώα κατά την εντατική κτηνοτροφία συχνά τρέφονται με ζωοτροφές που περιέχουν φάρμακα, και τα περιττώματα αυτών συχνά χρησιμοποιούνται στη γεωργία ως εδαφοβελτιωτικά, καταλήγοντας στα υπόγεια ύδατα με έκπλυση (Εικόνα 1.1). Τα λύματα από τη φαρμακευτική βιομηχανία είναι επίσης μια άλλη σημαντική πηγή ρύπανσης με υψηλές συγκεντρώσεις φαρμακευτικών ουσιών. Τα βιομηχανικά φαρμακευτικά λύματα ρυπαίνουν το περιβάλλον μέσω παράνομων απορρίψεων από εργοστάσια στην Ασία, στην Ευρώπη και στην Αμερική, παρά την αυστηρή νομοθεσία που ρυθμίζει τη διαχείριση των αποβλήτων της φαρμακευτικής βιομηχανίας στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτές οι βιομηχανίες είναι υποχρεωμένες να πραγματοποιούν μια ειδική προεπεξεργασία πριν από την απόρριψη των αποβλήτων τους στο αστικό αποχετευτικό δίκτυο [61].



Εικόνα 1.1: Διαδρομή φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον, ρύπανση υδάτινων αποδεκτών (επιφανειακών, υπόγειων και πόσιμων υδάτων) και τεχνολογίες βιοαποκατάστασης (μεταξύ άλλων με εφαρμογή μυκήτων - mycoremediation). (→: άμεση ρύπανση). (--->: ρύπανση μέσω διαφορετικών βημάτων) [61].

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα λύματα περιλαμβάνουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), β-αναστολείς, ψυχοδραστικές ενώσεις, αναλγητικά, αντιβιοτικά, ενδοκρινικούς διαταράκτες, αντιρετροϊκά φάρμακα και φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου. Αυτές είναι οι ενεργές φαρμακευτικές ενώσεις που ανιχνεύονται πιο συχνά λόγω των διαθέσιμων αναλυτικών μεθόδων, αν και νέες μέθοδοι για την ταυτοποίηση αυτών των ενώσεων αναπτύσσονται όλο και περισσότερο [61].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα αναλγητικά είναι μερικές από τις σημαντικότερες ομάδες φαρμακευτικών προϊόντων παγκοσμίως, με ποικίλες χημικές δομές και παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα, με εκτιμώμενη ετήσια παραγωγή αρκετών εκατοντάδων τόνων. Παρόλο που μεγάλες ποσότητες αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συνταγογραφούνται για την ανθρώπινη φροντίδα, συχνά πωλούνται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες χωρίς ιατρική συνταγή. Τα ΜΣΑΦ και τα αναλγητικά φάρμακα συχνά συνδυάζονται με αντιβιοτικά στην ιατρική για προβλήματα, όπως ο πόνος, η φλεγμονή, ο πυρετός, η οστεοαρθρίτιδα, η αρθρίτιδα και για τη μείωση του στρες. Ωστόσο, αυτοί οι δύο τύποι φαρμακευτικών σκευασμάτων έχουν πολυάριθμες ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών διαταραχών, εξέλκωσης (πληγής),

νεφρικής ανεπάρκειας με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας, άσθματος και σπάνιων αλλεργικών αντιδράσεων. Περίπου 35 εκατομμύρια άνθρωποι χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ κάθε μέρα παγκοσμίως, ενώ η Κίνα αύξησε την εγχώρια παραγωγή της από 41.537 τόνους το έτος 2013 σε 46.673 τόνους το έτος 2017. Επί του παρόντος παρακολουθούνται σε λύματα σε όλο τον κόσμο με σκοπό τον έλεγχο των συγκεντρώσεων αυτών των φαρμάκων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο τα ΜΣΑΦ όσο και τα αναλγητικά ανιχνεύονται συχνά σε υδάτινες μάζες. Στην Κουερναβάκα (Μεξικό), υψηλές συγκεντρώσεις ναπροξένης (732 - 4.889 ng/L), ακεταμινοφαίνης (354 - 4.460 ng/L) και δικλοφενάκης (258 - 1.398 ng/L) έχουν ανιχνευθεί σε δείγματα που συλλέχθηκαν σε διαφορετικά έτη, στην εισροή και στα επεξεργασμένα λύματα μιας Μονάδας Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων, όπως και στα επιφανειακά ύδατα του ποταμού Apataco. Από την άλλη πλευρά, στη Βραζιλία, ακεταμινοφαίνη (17,4 - 34,6 ng/L), δικλοφενάκη (19,4 ng/L) και ιβουπροφαίνη (326,1 - 2.094,4 ng/L) έχουν ανιχνευθεί σε δείγματα νερού από την επιφάνεια και το βυθό από τον κόλπο Santos. Αυτά τα ίδια φάρμακα έχουν επίσης ανιχνευθεί σε επιφανειακά ύδατα στην περιοχή της βόρειας χερσονήσου της Ανταρκτικής λόγω του αυξημένου τουρισμού στην περιοχή αυτή, με συγκεντρώσεις 48,74, 15,09 και 10,05 ng/L ακεταμινοφαίνης, δικλοφενάκης και ιβουπροφαίνης αντίστοιχα [61].

Μεταξύ των φαρμακευτικών ενώσεων που βρίσκονται στα λύματα, τα αντιβιοτικά προκαλούν τη μεγαλύτερη ανησυχία λόγω της επίμονης φύσης τους, του μερικού μεταβολισμού και της εύκολης μετακίνησης μέσω των οικοσυστημάτων. Η παραγωγή αντιβιοτικών στην Κίνα ήταν περίπου 92.700 τόνοι το έτος 2013, όπου το 48% προοριζόταν για τον άνθρωπο και το υπόλοιπο για τα ζώα. Από την χρήση των αντιβιοτικών διαπιστώθηκε η παραγωγή συνολικά ποσοστού 46% ενεργών μεταβολιτών στα αστικά λύματα. Τα αντιβιοτικά που βρίσκονται πιο συχνά στα λύματα είναι οι σουλφοναμίδες, οι κινολόνες, οι τετρακυκλίνες, οι φθοροκινολόνες και οι νιτροϊμιδαζόλες. Οι συνολικές συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών ποικίλλουν ανάλογα με το σώμα του νερού. Το εύρος της συγκέντρωσης των αντιβιοτικών στην περίπτωση των λυμάτων μπορεί να κυμαίνεται από 0,0013 έως 0,0125 μg/mL, στο πόσιμο νερό από 0,0005 έως 0,0214 μg/mL και στο νερό του ποταμού από 0,0003 έως 0,0039 μg/mL. Ως αποτέλεσμα η ανθεκτικότητα των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά γίνεται ακόμη πιο ισχυρή και πιο διαδεδομένη με την πάροδο του χρόνου και αναμένεται να αυξήσει σημαντικά την ανθρώπινη νοσηρότητα και θνησιμότητα στο εγγύς μέλλον. Αντιβιοτικά έχουν βρεθεί σε ποτάμια σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων αρκετών στην Ισπανία (ποταμοί Έβρο, Γκουανταράμα και Μανζανάρες), Ιταλία (Ποταμός Άρνο), Νότια Κορέα (ποταμός Χαν), Ταϊβάν (Ξιντιάν,

Γκαοπίνγκ, Ποταμός Νταχάν και Πο), Γαλλία (Ποταμός Σηκουάνας), Ηνωμένες Πολιτείες (ποταμός Ozark), Σουηδία (Ποταμός Hoje) και Κίνα (Pearl, Hai, Liao και Yellow Rivers) [61].

1.3 Διαδρομή στο υδάτινο περιβάλλον

Υπάρχουν δύο κύριες οδοί για τα ανθρώπινα φαρμακευτικά προϊόντα στο περιβάλλον. Το πρώτο είναι μέσω της κανονικής χρήσης φαρμάκων. Όταν λαμβάνεται ένα φάρμακο, ένα ποσοστό του δραστικού συστατικού περνά μέσα από το σώμα αμετάβλητο. Η ποσότητα που απεκκρίνεται, εξαρτάται από τον τύπο του φαρμάκου και τον ασθενή. Αυτό στη συνέχεια ταξιδεύει μέσω του αποχετευτικού δικτύου στη Μονάδα Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων, όπου ένα μέρος αφαιρείται από τη διαδικασία επεξεργασίας (και πάλι, αυτό ποικίλλει μεταξύ των διαφορετικών τύπων φαρμάκων και των εγκαταστάσεων επεξεργασίας) πριν τα λύματα τελικά απορριφθούν στα ύδατα υποδοχής. Η δεύτερη οδός είναι μέσω της απόρριψης αχρησιμοποίητων και ληγμένων φαρμακευτικών προϊόντων. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι οδηγίες στη συσκευασία των κατασκευαστών συνήθως συνιστούν στους ασθενείς να επιστρέφουν τα αχρησιμοποίητα φάρμακα στο φαρμακείο. Ωστόσο, η απόρριψη στα οικιακά απορρίμματα και μέσω του νεροχύτη/αποχέτευσης είναι συνηθισμένη. Τα φάρμακα που απορρίπτονται με αυτόν τον τρόπο εισέρχονται στη ροή των οικιακών απορριμμάτων ή στη Μονάδα Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων σε μη τροποποιημένη μορφή, έχοντας αποφύγει το μεταβολισμό στο σώμα και επομένως μπορεί να συμβάλλουν δυσανάλογα στη ρύπανση του περιβάλλοντος. Η οδός χρήσης εξαρτάται από τη φαρμακολογία, τη φυσιολογία και τις διαδικασίες που εφαρμόζονται στη Εγκατάσταση Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων, ενώ η οδός απόρριψης διέπεται από πρακτικές συνταγογράφησης, ενημέρωσης και κοινωνικής συμπεριφοράς. Το κίνητρο πίσω από την επιλογή διαφορετικών μεθόδων απόρριψης θα μπορούσε να βασίζεται σε διάφορους παράγοντες. Μερικοί άνθρωποι μπορεί να πετάξουν τα αχρησιμοποίητα φάρμακα αμέσως μετά τη χρήση. Άλλοι τα κρατούν μέχρι να πραγματοποιήσουν μια γενική εκκαθάριση. Ενώ οι οδηγίες στη συσκευασία για παράδειγμα στο Ηνωμένο Βασίλειο προωθούν την επιστροφή τυχόν υπολειπόμενων φαρμάκων στο φαρμακείο (ή περιστασιακά να ξεπλυθούν στην τουαλέτα), αυτή η συμβουλή δεν εμφανίζεται ευδιάκριτα. Για τους περισσότερους ανθρώπους, τα οικιακά απορρίμματα είναι η πιο απλή και λιγότερο χρονοβόρα μέθοδος απόρριψης. Σε σύγκριση με την επεξεργασία των υγρών αποβλήτων σε μια Εγκατάσταση Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων, η παρουσία φαρμακευτικών προϊόντων στους χώρους υγειονομικής ταφής είναι ένα ζήτημα που έχει λάβει

σχετικά μικρή προσοχή. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει χρηματικό κίνητρο για την επιστροφή των φαρμάκων στο φαρμακείο και ότι απαιτεί περισσότερη προσπάθεια η περιβαλλοντικά ορθή απόρριψή τους, τα περισσότερα σκευάσματα απορρίπτονται ανεξέλεγκτα στο περιβάλλον. Θεωρείται ότι θα πρέπει να υπάρξει στο μέλλον κάποιο κίνητρο, όπως π.χ. οικονομικό, αν και αυτή η πρακτική δεν είναι συνηθισμένη. Μια πιθανότητα είναι η ευρεία ενημέρωση των πολιτών ότι η απελευθέρωση φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη χλωρίδα, την πανίδα και τον άνθρωπο [68].

1.4 Επιπτώσεις στο περιβάλλον

Δεδομένου ότι σχεδόν όλα τα φάρμακα δεν μεταβολίζονται πλήρως από τους οργανισμούς¹, οι ενώσεις που μπορούν να προκαλέσουν τη μεγαλύτερη βλάβη μόλις απεκκριθούν και φτάσουν στα λύματα, είναι οι ενεργές φαρμακευτικές ενώσεις (PhAC). Ως ενεργά φαρμακευτικά συστατικά API (Active Pharmaceutical Ingredient) και μεταβολίτες, αναφέρονται στη βιβλιογραφία τα μόρια που προκύπτουν από αυτές τις αρχικές δραστικές ενώσεις λόγω δομικών αλλαγών που λαμβάνουν χώρα στους οργανισμούς. Επιπλέον, τα προκύπτοντα μόρια υπόκεινται επίσης σε αλλαγές στο περιβάλλον (όπως οξείδωση, φωτόλυση ή βιομετατροπή). Αυτές οι αλλαγές μπορούν να συμβούν τόσο μέσω βιοτικών όσο και αβιοτικών διεργασιών. Έτσι, πολλά φαρμακευτικά προϊόντα βιομετασχηματίζονται από μικροοργανισμούς. Οι οικοτοξικολόγοι ανησυχούν ολοένα και περισσότερο για την παγκόσμια ανίχνευση φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε υδάτινα περιβάλλοντα, καθώς οι μακροπρόθεσμες τοξικές τους επιδράσεις μελετώνται όλο και περισσότερο. Ωστόσο, είναι δύσκολο να γνωρίζουμε αυτές τις επιπτώσεις λόγω της σύντομης χρονικής περιόδου που αυτές οι ουσίες είναι παρούσες (ή ανιχνεύσιμες) στο περιβάλλον [61].

Διαφορετικές μελέτες ανέλυσαν το μικροβίωμα των λυμάτων, όπου στην περίπτωση των νοσοκομειακών αποβλήτων βρέθηκε μια πληθώρα αναερόβιων βακτηρίων που σχετίζονται με παθογόνες απειλές, όπως είναι στελέχη των τάξεων Bifidobacteriales, Bacteroidales και Clostridiales. Σημείωσαν επίσης ότι σε σύγκριση με λύματα άλλης προέλευσης, τα λύματα των νοσοκομείων περιέχουν μικροοργανισμούς με υψηλότερα σχετικά επίπεδα γονιδίων αντοχής στα αντιμικροβιακά και στα αντιβιοτικά φάρμακα. Το μικροβίωμα των

¹ Συνήθως ένα μικρό κλάσμα της ενεργού θέσης της ουσίας συνδέεται με τα μεταβολικά ένζυμα του οργανισμού. Ο χρόνος ημιζωής των φαρμάκων είναι περιορισμένος και τα φάρμακα χορηγούνται σε υψηλότερες ποσότητες από ό,τι απαιτείται για την αύξηση της αποτελεσματικότητας.

νοσοκομειακών λυμάτων έχει επίσης αναλυθεί, υποδεικνύοντας την παρουσία διαφορετικών δυνητικά παθογόνων γενών μυκήτων, όπως π.χ. *Mycosphaerella*, *Drechslera*, *Candida* ή *Cyphellophora*, των οποίων ο κίνδυνος να αποκτήσουν αντοχή στα αντιβιοτικά προκαλεί μεγάλη ανησυχία και μπορεί να έχει μεγάλες επιπτώσεις στην παγκόσμια υγεία [61].

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερόμενα, αντικείμενο της παρούσας πτυχιακής εργασίας αποτελεί η μελέτη της χρήσης, της διασποράς και των επιπτώσεων τριών ευρέως χρησιμοποιούμενων κατηγοριών φαρμακευτικών σκευασμάτων στο βιοτικό περιβάλλον, των αντιβιοτικών, των ορμονικών φαρμάκων και των ψυχοτρόπων ουσιών. Επίσης εξετάζει τις δυνατότητες μείωσης της περιβαλλοντικής ρύπανσης μέσω της ελαχιστοποίησης της παραγωγής φαρμακευτικών αποβλήτων, του περιορισμού της φαρμακευτικής σπατάλης και της περιβαλλοντικά ορθής συλλογής, απόρριψης και διαχείρισης φαρμάκων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

2.1 Ορισμός των αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά, γνωστά και ως αντιμικροβιακά φάρμακα, είναι φάρμακα που μπορούν να σκοτώνουν τα βακτήρια ή να αναστέλλουν την ανάπτυξή τους, με σκοπό τη θεραπεία των λοιμώξεων στους ανθρώπους, στα ζώα και ενίοτε στα φυτά. Τα αντιβιοτικά είναι φάρμακα κατά των βακτηριακών λοιμώξεων (όπως για τη θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας ή διαφόρων σταφυλοκοκκικών βακτηριαιμιών). Υπάρχουν περισσότερες από 15 διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών που διαφοροποιούνται ως προς τη χημική δομή και τη δράση τους ενάντια στα βακτήρια (κοίτα κατηγορίες I έως XIII στην ενότητα 2.3.2). Δεν δρουν όλα τα αντιβιοτικά κατά όλων των βακτηρίων. Ένα αντιβιοτικό ενδέχεται να καταπολεμά αποτελεσματικά μόνο έναν (περιορισμένου φάσματος) ή πολλούς τύπους βακτηρίων (ευρέως φάσματος) [1].

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα που καταπολεμούν αποτελεσματικά τους ιούς, ονομάζονται αντιικά φάρμακα (όπως τα φάρμακα ενάντια στη γρίπη, στον ιό HIV και στον έρπητα) (Κατηγορία XVI στην ενότητα 2.3.2). Επιπλέον τα αντιμυκητιακά φάρμακα δρουν ενάντια συγκεκριμένων μυκήτων που προκαλούν μυκητιάσεις (Κατηγορία XIV στην ενότητα 2.3.2).

2.2 Η ιστορία των αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και χιλιετίες για τη θεραπεία λοιμώξεων, αν και μέχρι τον περασμένο αιώνα οι άνθρωποι δεν γνώριζαν ότι οι μολύνσεις οφείλονταν σε παθογόνα βακτήρια. Διάφορα αιθέρια έλαια, βότανα, και εκχυλίσματα μούχλας (μυκήτων) και φυτών χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία λοιμώξεων από τους πρώτους πολιτισμούς. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι, για παράδειγμα, εφάρμοζαν μουχλιασμένο ψωμί σε μολυσμένες πληγές. Ωστόσο, μέχρι τον 20ο αιώνα, οι βακτηριακές λοιμώξεις που στη σημερινή εποχή θεραπεύονται, όπως η πνευμονία και η διάρροια, ήταν η νούμερο ένα αιτία θανάτου [2].

Στα τέλη του 19ου αιώνα οι επιστήμονες άρχισαν να παρατηρούν τη δράση διαφόρων αντιβακτηριακών χημικών αντιδραστηρίων. Ο Paul Ehrlich, ένας Γερμανός ιατρός, παρατήρησε

ότι ορισμένες χρωστικές χημικές ενώσεις χρωματίζουν ορισμένα βακτηριακά κύτταρα αλλά όχι κάποια άλλα. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, σύμφωνα με αυτήν την αρχή, πρέπει να είναι δυνατή η δημιουργία ουσιών που μπορούν να σκοτώσουν συγκεκριμένα βακτήρια χωρίς να βλάψουν άλλα κύτταρα. Το 1909 ανακάλυψε ότι η χρήση μιας χημικής ουσίας που ονομάζεται arsphenamine (αρφαιναμίνη) οδηγούσε σε μια αποτελεσματική θεραπεία για τη σύφιλη. Αυτό αποτέλεσε το πρώτο σύγχρονο αντιβιοτικό, αν και ο ίδιος ο Ehrlich αναφέρθηκε στην ανακάλυψή του ως «χημειοθεραπεία», δηλαδή χρήση μιας χημικής ουσίας για τη θεραπεία μιας ασθένειας. Ο όρος «αντιβιοτικά» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά περίπου 30 χρόνια αργότερα από τον Ουκρανό-Αμερικανό εφευρέτη και μικροβιολόγο Selman Waksman, ο οποίος στη ζωή του ανακάλυψε πάνω από 20 αντιβιοτικά [2].

Ο Αλέξανδρος Φλέμινγκ (Alexander Fleming) ανακάλυψε την πενικιλίνη τυχαία από κάποιο λάθος. Όταν επέστρεψε από διακοπές στο Σάφολκ το 1928, παρατήρησε ότι ένας μύκητας, ο *Penicillium notatum*, είχε μολύνει ένα τριβλίο καλλιέργειας βακτηρίων σταφυλόκοκκου (*Staphylococcus*) που κατά λάθος είχε αφήσει ακάλυπτο. Ο μύκητας είχε δημιουργήσει ζώνες απαλλαγμένες από βακτήρια οπουδήποτε μεγάλωνε στο τριβλίο με την καλλιέργεια. Ο Φλέμινγκ απομόνωσε και μεγάλωσε το μύκητα σε καθαρή καλλιέργεια. Διαπίστωσε ότι ο μύκητας *P. notatum* αποδείχθηκε εξαιρετικά αποτελεσματικός ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης του σταφυλόκοκκου, ακόμη και όταν αραιώθηκε 800 φορές, ενώ ταυτόχρονα ήταν λιγότερο τοξικός από τα απολυμαντικά που χρησιμοποιούσαν εκείνη την εποχή [2].

Μετά από τις αρχικές δοκιμές για τη θεραπεία ανθρώπινων τραυμάτων, συνεργασίες με βρετανικές φαρμακευτικές εταιρείες εξασφάλισαν ότι ήταν δυνατή η μαζική παραγωγή πενικιλίνης, η οποία ήταν η αντιβιοτική χημική ουσία που παράγεται από τον μύκητα *P. notatum*. Μετά από πυρκαγιά στη Βοστώνη, στην πολιτεία της Μασαχουσέτης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ), στην οποία περίπου 500 άνθρωποι πέθαναν, πολλοί επιζώντες έλαβαν δερματικά μοσχεύματα που ενδέχεται να μολύνθηκαν με σταφυλόκοκκο. Η θεραπεία με πενικιλίνη ήταν εξαιρετικά επιτυχής και η κυβέρνηση των ΗΠΑ άρχισε να στηρίζει τη μαζική παραγωγή του φαρμάκου. Μέχρι την D-Day (η μέρα της Απόβασης στη Νορμανδία) το 1944, η πενικιλίνη χρησιμοποιήθηκε ευρέως για τη θεραπεία στρατευμάτων από λοιμώξεις τόσο στο πεδίο των μαχών όσο και σε νοσοκομεία σε όλη την Ευρώπη. Μέχρι το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, η πενικιλίνη είχε το παρατσούκλι «το φάρμακο θαύμα» και είχε σώσει πολλές ζωές [2].

Οι επιστήμονες στην Οξφόρδη έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της διαδικασίας μαζικής παραγωγής της πενικιλίνης και για αυτό το λόγο οι επιστήμονες Howard Florey και Ernst Chain μοιράστηκαν το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής κατά το έτος 1945 μαζί με τον Alexander Fleming για το ρόλο τους στη δημιουργία του πρώτου μαζικής παραγωγής αντιβιοτικού [2].

2.3 Κυριότερες κατηγορίες αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά αποτελούν έναν ειδικό κλάδο χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Είναι φυσικά προϊόντα που παράγονται κατά το δευτερογενή μικροβιακό μεταβολισμό συγκεκριμένων μικροοργανισμών (κυρίως στρεπτομυκήτων). Εκτός αυτών, χρησιμοποιούνται και τα ημισυνθετικά αντιβιοτικά, τα οποία παράγονται μετά από κάποια χημική μετατροπή του μορίου τους με σκοπό τη βελτίωση των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων [28].

2.3.1 Διαφοροποίηση αντιβιοτικών περιορισμένου φάσματος έναντι αντιβιοτικών ευρέος φάσματος

Ένα αντιβιοτικό μπορεί να ταξινομηθεί ως "περιορισμένου φάσματος" ή "ευρέως φάσματος" ανάλογα με το εύρος των βακτηριακών τύπων που επηρεάζει. Τα αντιβιοτικά περιορισμένου φάσματος είναι δραστικά έναντι μιας επιλεγμένης ομάδας βακτηριακών τύπων. Τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος είναι δραστικά έναντι ενός ευρύτερου αριθμού βακτηριακών τύπων και, ως εκ τούτου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ποικίλων μολυσματικών ασθενειών. Τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος είναι ιδιαίτερα χρήσιμα, όταν ο μολυσματικός παράγοντας (βακτήρια) είναι άγνωστος. Παραδείγματα αντιβιοτικών περιορισμένου φάσματος είναι οι παλαιότερα χρησιμοποιούμενες πενικιλίνες (penG), οι μακρολίδες και η βανκομυκίνη. Παραδείγματα αντιβιοτικών ευρέως φάσματος είναι οι αμινογλυκοσίδες, οι κεφαλοσπορίνες 2ης και 3ης γενιάς, οι κινολόνες και ορισμένες συνθετικές πενικιλίνες [29].

2.3.2 Ταξινόμηση αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά ταξινομούνται συνήθως με βάση το μηχανισμό δράσης, την χημική δομή ή το φάσμα δράσης τους. Τα περισσότερα στοχεύουν σε βακτηριακές λειτουργίες ή διαδικασίες

ανάπτυξης. Αυτά που στοχεύουν το βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα (πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες) ή την κυτταρική μεμβράνη (polymyxins) ή παρεμβαίνουν στα βασικά βακτηριακά ένζυμα (rifamycins, lipiarmycins, κινολόνες και σουλφοναμίδες) έχουν βακτηριοκτόνο δράση. Αναστολείς πρωτεϊνσύνθεσης (μακρολίδες, λινκοσαμίδες και τετρακυκλίνες) είναι συνήθως βακτηριοστατικές (με εξαίρεση τις βακτηριοκτόνες αμινογλυκοσίδες). Η περαιτέρω κατηγοριοποίηση βασίζεται στην εξειδίκευση του στόχου τους. Τα αντιβιοτικά «περιορισμένου φάσματος» στοχεύουν συγκεκριμένους τύπους βακτηρίων, όπως τα αρνητικά κατά Gram ή τα θετικά κατά Gram, ενώ τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος επηρεάζουν ένα ευρύ φάσμα βακτηρίων. Μετά από ένα διάλειμμα 40 ετών στην ανακάλυψη κατηγοριών αντιβακτηριακών ενώσεων, τέσσερις νέες κατηγορίες αντιβιοτικών εισήχθησαν στην κλινική χρήση στα τέλη της δεκαετίας του 2000 και στις αρχές της δεκαετίας του 2010. Αυτές οι κατηγορίες είναι τα κυκλικά λιποπεπτίδια (όπως daptomycin), οι γλυκυλκυκλίνες (glycylcyclines) (όπως η tigecycline), οι oxazolidinones (όπως linezolid) και οι lipiarmycins (όπως fidaxomicin) [59].

Παρακάτω παρουσιάζεται η κλινική ταξινόμηση διαφορετικών κατηγοριών αντιβιοτικών (κατηγορίες I έως XIII) και άλλων αντιμικροβιακών φαρμάκων (κατηγορίες XIV έως XVII), όπως έχουν οριστεί κατά τον Χαράλαμπο Γκούβα το έτος 1986 και βελτιωθεί το έτος 2010, μετά την προσθήκη των 4 νέων κατηγοριών που προαναφέρθηκαν (εντός παρενθέσεως παρατίθεται το πρωτεύον εμπορικό όνομα) [58]:

Αντιβιοτικά φάρμακα (Κατηγορίες I έως XIII)

- I. Λακταμικά αντιβιοτικά: Τα περιέχοντα στο μόριό τους τον β-λακταμικό δακτύλιο
 1. Πενικιλίνες: π.χ. αμοξικιλίνη (Amoxil, Augmentin), αμπικιλίνη (Pentrexyl), κ.ά..
 2. Κεφαλοσπορίνες (α, β, γ γενιάς): π.χ. Cephadrine, κεφταζιδίμη (Solvetan), κεφακλόρη (Ceclor), Cefadroxil (Moxacef), κ.ά..
 3. Κεφαμυκίνες: π.χ. κεφοξιτίνη (Mefoxil), Cefotetan, κεφιζίμη (Ceftoral), κεφορανίδη (Radacef).
 4. Μονοβακτάμες: π.χ. αζτρεονάμη (Azactam).
 5. Οξαλακτάμες ή Οξακεφέμες: π.χ. Latamoxef (Lamoxactam).
 6. Θειεναμυκίνες, Πενέμες, Καρβαπενέμες: π.χ. ιμιπενέμη (Primaxin), καρβαπενέμη.

7. Άλλα νέα λακταμικά αντιβιοτικά.
8. Αναστολείς της β-λακταμάσης: π.χ. κλαβουλανικό οξύ (Augmentin).

II. Αμινογλυκοζίδες:

1. Παλαιά αμινογλυκοζιδικά αντιβιοτικά
2. Νεότερα αμινογλυκοζιδικά αντιβιοτικά : π.χ. στρεπτομυκίνη, γενταμυκίνη (Garamycin), Netilmycin (Netromycin).

III. Σουλφοναμίδες: π.χ. σουλφαμεθοξαζόλη (Septrin, Bactrimel).

IV. Κινολόνες (α, β, γ γενιάς): π.χ. νορφλοξασίνη (Norocin), σιπροφλοξασίνη (Ciproxin),
λεβοφλοξασίνη

V. Τετρακυκλίνες: π.χ. Doxycyclin (Vibramycin), μινοκυκλίνη (Minocin)

VI. Μακρολίδια:

1. Ομάδα Ερυθρομυκίνης: π.χ. Erythromycin Stearate, κλαριθρομυκίνη (Claracid),
αζιθρομυκίνη
2. Ομάδα Λινκομυκίνης: π.χ. Lincomycin, κλινδαμυκίνη (Dalacin)

VII. Διάφορα αντιμικροβιακά φάρμακα:

1. Πολυπεπίδια: π.χ. Βανκομυκίνη (Voncon)
2. Παράγωγα αμινοξέων
3. Στεροειδή αντιβιοτικά: π.χ. φουσιδικό οξύ (Fucidin)

VIII. Αντιφυματικά φάρμακα: π.χ. ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη

IX. Αντιλεπρικά φάρμακα: π.χ. Δαψόνη

X. Κυκλικά λιποπεπίδια (όπως daptomycin),

XI. Γλυκυλκυκλίνες (glycylcyclines) (όπως η tigecycline),

XII. Oxazolidinones (όπως linezolid) και οι

XIII. Lipiarmycins (όπως fidaxomicin)

Άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα (Κατηγορίες XIV έως XVII)

XIV. Μυκητοκτόνα ή αντιμυκητιασικά φάρμακα: π.χ. ιτρακοναζόλη (Sporanox), τερμπιναφίνη
(Lamisil), φλουκοναζόλη (Fungustatin)

XV. Αντισηπτικά ουροφόρων οδών: π.χ. νιτροφουραντοΐνη (Furolin)

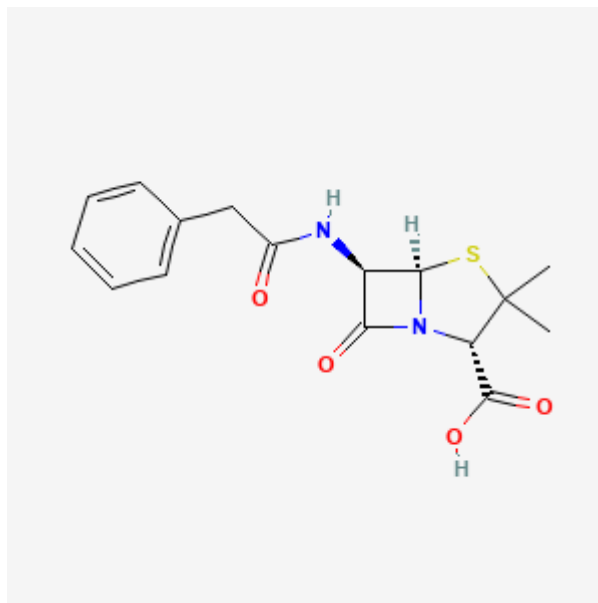
XVI. Ιοστατικά ή αντιϊικά φάρμακα: π.χ. ακυκλοβίτη (Zovirax), αμανταδίνη (Symmetrel),
οσελταμιβίρη (Tamiflu), κ.ά.

XVII. Τοπικά αντισηπτικά: π.χ. Povidone Iodine (Betadine), χλωρεξιδίνη (Hibitane), Hexetidine (Hexalen), Octenidine Hydrochloride (Octenisept), Cetrimide (Cetavlon), Chloroxylenol (Dettol) κ.ά.

2.3.2.1 Πενικιλίνες

Η πενικιλίνη είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διαχείριση και τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος λοιμώξεων. Ανήκει στην κατηγορία των αντιβιοτικών της β-λακτάμης λόγω της ύπαρξης στο μόριό τους ενός β-λακταμικού δακτυλίου (Εικόνα 2.1). Είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά παγκοσμίως και είναι αποτελεσματική έναντι πολλών διαφορετικών λοιμώξεων που περιλαμβάνουν θετικούς κατά Gram κόκκους, θετικά κατά Gram ραβδοειδή βακτήρια (π.χ. *Listeria*), τους περισσότερους αναερόβιους και αρνητικούς κατά Gram κόκκους (π.χ. *Neisseria*) [137].

Η βακτηριακή πλασματική μεμβράνη συνήθως περιβάλλεται από ένα κυτταρικό τοίχωμα πεπτιδογλυκάνης, το οποίο εμποδίζει την οσμωτική λύση και παρέχει δομική σταθερότητα. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής και της ανάπτυξης του βακτηριακού κυττάρου, το τοίχωμα της πεπτιδογλυκάνης μεταβάλλεται συνεχώς. Η πενικιλίνη εμποδίζει τη διασύνδεση της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα. Οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν την πενικιλίνη, όπως π.χ. το ένζυμο DD-τρανσπεπτιδάση (DD-transpeptidase), δρουν ως καταλύτης για αυτή τη διαδικασία. Το ένζυμο DD-transpeptidase μπορεί να συνδεθεί με τον τετραμελή δακτύλιο λακτάμης της πενικιλίνης, καθιστώντας το μόνιμα αδρανές. Ως αποτέλεσμα, ακόμη και όταν άλλες πρωτεΐνες συνεχίζουν να διασπούν το κυτταρικό τοίχωμα, τα βακτήρια δεν είναι σε θέση να σχηματίσουν τα κυτταρικά τους τοιχώματα. Στη συνέχεια η οσμωτική πίεση ωθεί το νερό να εισέλθει στο βακτηριακό κύτταρο με αποτέλεσμα την καταστροφή του κυτταρικού τοιχώματος και το θάνατο του κυττάρου. Επιπλέον τα θραύσματα της πεπτιδογλυκάνης μπορούν να ενεργοποιήσουν τα ένζυμα αυτολυσίνες και υδρολάσες, που διασπούν περαιτέρω το κυτταρικό τοίχωμα [137].



Εικόνα 2.1: Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου της Πενικιλίνης G [136].

Οι πενικιλίνες χωρίζονται στους παρακάτω τύπους:

- Φυσικές πενικιλίνες

Η βενζυλοπενικιλίνη (πενικιλίνη G) είναι ένα αντιβιοτικό περιορισμένου φάσματος που χρησιμοποιείται ιδιαίτερα για τη θεραπεία στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων που προκαλούνται από θετικούς κατά Gram κόκκους. Είναι ένα φυσικό αντιβιοτικό πενικιλίνης που χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκά λόγω κακής απορρόφησης από το στόμα. Η πενικιλίνη G μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις ως προφύλαξη έναντι των ευαίσθητων σε αυτό βακτηρίων [138].

- Ημισυνθετική πενικιλίνη

Η πενικιλίνη V (φαινοξυμεθυλοπενικιλίνη - phenoxymethylpenicillin) είναι ένα αντιβιοτικό περιορισμένου φάσματος. Η πενικιλίνη V χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ήπιων έως μέτριων λοιμώξεων στην αναπνευστική οδό, το δέρμα και τους μαλακούς ιστούς που προκαλούνται από μικροοργανισμούς ευαίσθητους στην πενικιλίνη G. Η πενικιλίνη V έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις ως προφύλαξη έναντι των ευαίσθητων σε αυτό βακτηρίων [139].

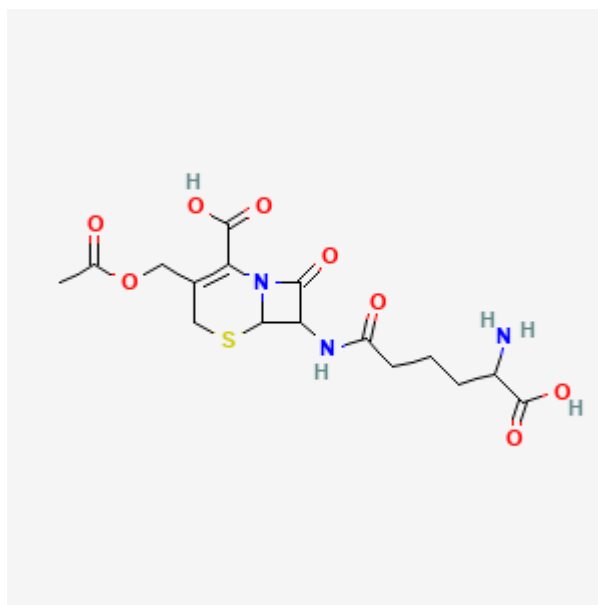
Μερικά παραδείγματα πενικιλινών είναι τα εξής [3]:

- η αμοξικιλίνη (amoxicillin)
- η οξακιλλίνη (oxacillin)
- η αμπικιλίνη (ampicillin) και
- η δικλοξακιλλίνη (dicloxacillin)

2.3.2.2 Κεφαλοσπορίνες

Οι κεφαλοσπορίνες αναφέρονται σε μια μεγάλη ομάδα αντιβιοτικών ουσιών τόσο φυσικών (απομονωμένων από το μύκητα *Cephalosporium acremonium*) όσο και ημι-συνθετικών. Οι κεφαλοσπορίνες χωρίζονται σε πέντε γενιές και ανήκουν επίσης στην οικογένεια των αντιβιοτικών της β-λακτάμης παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Η δράση τους είναι η θανάτωση βακτηρίων. Βοηθούν στην αντιμετώπιση διαφόρων τύπων λοιμώξεων που προκαλούνται από Gram (+) και Gram (-) βακτήρια, όπως μολύνσεις οστών και αρθρώσεων, λοιμώξεις της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού, ηπατο-πεπτικές λοιμώξεις και λοιμώξεις του αίματος [3, 6].

Στην παρακάτω εικόνα 2.2 παρουσιάζεται η δομή του πυρήνα του μορίου των κεφαλοσπορινών.



Εικόνα 2.2: Απεικόνιση της χημικής δομής του πυρήνα του μορίου των κεφαλοσπορινών [128].

Όπως αναφέρθηκε και στην περίπτωση της πενικιλίνης, η πλειοψηφία των βακτηρίων συνθέτουν ένα κυτταρικό τοίχωμα που ενισχύεται με τη διασύνδεση μονάδων πεπτιδογλυκάνης μέσω πρωτεϊνών που δεσμεύουν την πενικιλίνη (PBP, peptidoglycan transpeptidase). Οι δακτύλιοι της β-λακτάμης συνδέονται με την πρωτεΐνη που δεσμεύει την πενικιλίνη και αναστέλλουν τη φυσιολογική της δραστηριότητα με αποτέλεσμα το θάνατο των βακτηρίων λόγω της παρεμπόδισης σύνθεσης του κυτταρικού τους τοιχώματος [62].

Κάποιες από τις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς που περιέχονται στα εμπορικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι τα ακόλουθα [3]:

- την κεφακλόρη (cefaclor)
- την κεφαδροξίλη (cefadroxil) και
- την κεφαλεξίνη (cephalexin)

Οι κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς δρουν εναντίον των περισσότερων Gram-θετικών κόκκων, όπως για παράδειγμα των σταφυλόκοκκων και των στρεπτόκοκκων. Αντίθετα είναι ελάχισταδραστικές έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Τα Gram-αρνητικά βακτήρια που είναι πιο ευαίσθητα στις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς, είναι τα βακτήρια *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae*. Οι από του στόματος λαμβανόμενες κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς συνταγογραφούνται συνήθως για τη θεραπεία απλών (χωρίς επιπλοκές) λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων, όπως είναι για παράδειγμα η κυτταρίτιδα και τα αποστήματα που οφείλονται συνήθως σε μόλυνση από σταφυλόκοκκους ή στρεπτόκοκκους. Επιπλέον, οι θεράποντες ιατροί μπορούν να χρησιμοποιήσουν τις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς για τη θεραπεία λοιμώξεων των οστών, της αναπνευστικής οδού, του ουρογεννητικού συστήματος, της χοληφόρου οδού, της κυκλοφορίας του αίματος, της μέσης ωτίτιδας καθώς και για χειρουργική προφύλαξη. Πιο συγκεκριμένα, η κεφαλοσπορίνη κεφαζολίνη (cefazolin) μπορεί να ληφθεί για χειρουργική προφύλαξη. Σύμφωνα με τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (U.S. Food and Drug Administration, FDA) αντέδειξη της χρήσης κεφαλοσπορινών πρώτης γενιάς αποτελεί η λήψη αυτών για προφύλαξη από ενδοκαρδίτιδα για ευαίσθητες ομάδες ασθενών που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε οδοντιατρική ή αναπνευστική αγωγή [62].

Οι κεφαλοσπορίνες 5^{ης} και επόμενης γενιάς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) [3].

2.3.2.3 Καρβαπενέμες

Οι καρβαπενέμες είναι μια κατηγορία αντιβιοτικών β-λακτάμης που είναι δραστικά έναντι πολλών αερόβιων και αναερόβιων Gram (+) και Gram (-) οργανισμών. Η θιεναμυκίνη (thienamycin) ήταν η πρώτη καρβαπενέμη που ανακαλύφθηκε το έτος 1976. Οι καρβαπενέμες είναι αξιοσημείωτες για την ικανότητά τους να αναστέλλουν τα ένζυμα β-λακταμάσης - ένα είδος ενζύμου που μειώνει σημαντικά τη δραστηριότητα αντιβιοτικών, όπως για παράδειγμα οι πενικιλίνες και οι κεφαμυκίνες (cephamycins). Από όλα τα αντιβιοτικά της κατηγορίας της β-λακτάμης, οι καρβαπενέμες διαθέτουν το ευρύτερο φάσμα δράσης και τη μεγαλύτερη ισχύ έναντι των βακτηρίων. Εξαιτίας αυτού, συχνά προορίζονται για πιο σοβαρές λοιμώξεις ή χρησιμοποιούνται ως αντιβιοτικά εσχάτου ανάγκης [11].

Η λειτουργία των καρβαπενέμων είναι να αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος δεσμεύοντας την πρωτεΐνη που δεσμεύει την πενικιλίνη (PBPs), προκαλώντας έτσι ελάττωμα στο βακτηριακό κυτταρικό τοίχωμα, βακτηριακή διόγκωση και σκοτώνοντας τελικά τα βακτήρια [67].

Στις καρβαπενέμες συγκαταλέγονται η ιμιπενέμη (imipenem), η ερταπενέμη (ertapenem), η μεροπενέμη (meropenem) και η δοριπενέμη (doripenem) [3].

Στην παρακάτω εικόνα 2.3 παρουσιάζεται η χημική δομή της χαρακτηριστικής ομάδας του μορίου μιας καρβαπενέμης.



Εικόνα 2.3: Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου της καρβαπενέμης [10].

2.3.2.4 Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιβιοτικά που χορηγούνται συνήθως ενδοφλεβίως (σε φλέβα μέσω βελόνας). Διατίθενται επίσης εισπνεόμενες και οφθαλμικές μορφές δόσης [3]. Η στρεπτομυκίνη ήταν το πρώτο αντιβιοτικό αμινογλυκοσίδης που ανακαλύφθηκε το 1943 και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της φυματίωσης από το έτος 1948 [27].

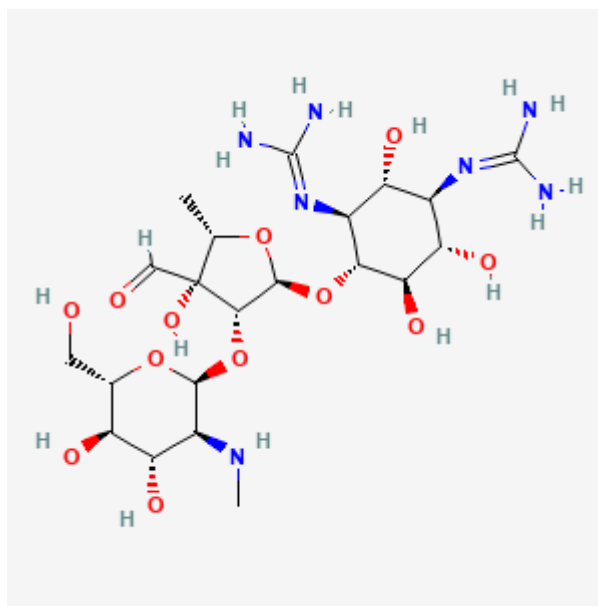
Οι αμινογλυκοσίδες έχουν βακτηριοκτόνο δράση που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Αυτά τα αντιβιοτικά συνδέονται με το ριβόσωμα, αναστέλλοντας έτσι τη βακτηριακή πρωτεϊνική σύνθεση. Οι αμινογλυκοσίδες είναι δραστικές έναντι των περισσότερων Gram-αρνητικών αερόβιων και προαιρετικών αναερόβιων βακίλλων, αλλά στερούνται δράσης έναντι των αναερόβιων και των περισσότερων θετικών κατά Gram βακτηρίων, εξαιρουμένων των περισσότερων σταφυλόκοκκων. Ωστόσο, ορισμένοι Gram-αρνητικοί βάκιλλοι και σταφυλόκοκκοι είναι ανθεκτικοί στη στρεπτομυκίνη [66]. Οι αμινογλυκοσίδες είναι πιο αποτελεσματικές έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων οργανισμών και επηρεάζουν και τελικά καταστρέφουν τα βακτήρια με διάφορους μηχανισμούς. Χρειάζονται μόνο μια σύντομη επαφή με βακτήρια για να τα σκοτώσουν [134].

Μερικά παραδείγματα αμινογλυκοσιδών είναι [3]:

- η αμικασίνη (amikacin)

- η γενταμικίνη (gentamicin) και
- η τομπραμυκίνη (tobramycin)

Στην παρακάτω εικόνα 2.4 παρουσιάζεται η χημική δομή του μορίου του αμινογλυκοσιδικού αντιβιοτικού στρεπτομυκίνης (streptomycin).



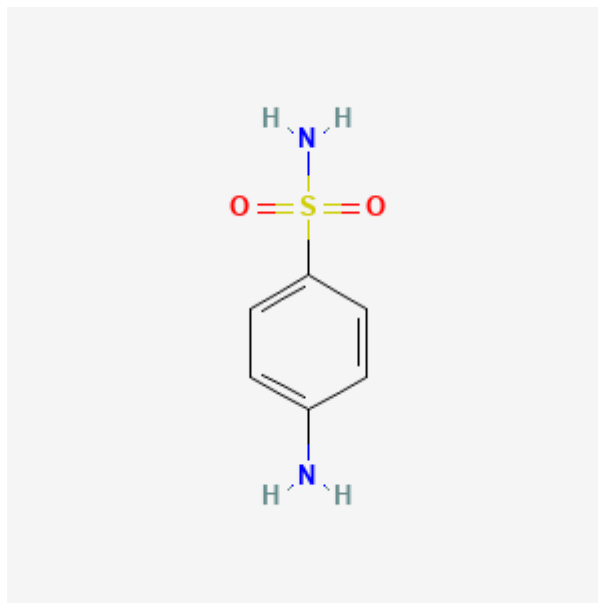
Εικόνα 2.4 Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου της στρεπτομυκίνης, αμινογλυκοσιδικού αντιβιοτικού [135].

2.3.2.5 Σουλφοναμίδες ή π-αμινοβενζόλο-σουλφοναμίδια

Οι σουλφοναμίδες είναι μια ομάδα τεχνητών φαρμάκων που περιέχουν στο μόριο τους, το π-αμινοβενζόλο-σουλφοναμίδιο. Οι σουλφοναμίδες αντιμετωπίζουν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, θεραπεύουν και προλαμβάνουν την πνευμονία. Οι πιο γνωστές σουλφοναμίδες είναι [3]:

- η σουλφασαλαζίνη (sulfasalazine) και
- η σουλφαμεθοξαζόλη (sulfamethoxazole)

Στην παρακάτω εικόνα 2.5 παρουσιάζεται η λειτουργική ομάδα του μορίου του σουλφοναμιδίου.



Εικόνα 2.5: Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου του σουλφοναμιδίου [129].

2.3.2.6 Κινολόνες και Φθοροκινολόνες

Οι κινολόνες και φθοροκινολόνες είναι μια οικογένεια ευρέως φάσματος, συστηματικών αντιβακτηριακών παραγόντων που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως θεραπεία λοιμώξεων του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος. Οι φθοροκινολόνες είναι δραστικές ενάντια σε ένα ευρύ φάσμα αερόβιων Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων [3, 7].

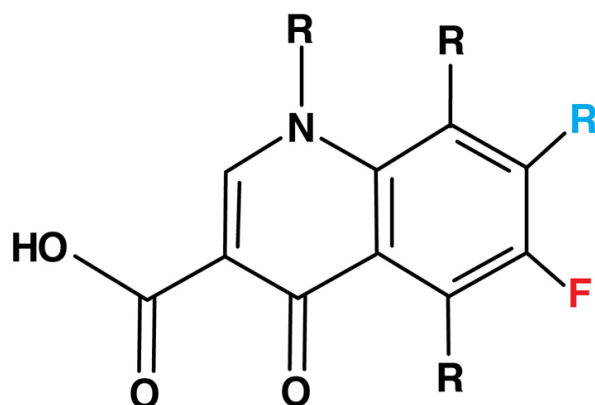
Οι φθοροκινολόνες ενδείκνυνται για τη θεραπεία πολλών βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής βρογχίτιδας, της πνευμονίας, της ιγμορίτιδας, των ουρολοιμώξεων, της σηψαιμίας και των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, των αρθρώσεων και των οστών, των λοιμώξεων των μαλακών ιστών και του δέρματος, του τυφοειδή πυρετού, του άνθρακα, της βακτηριακής γαστρεντερίτιδας λοιμώξεις και φλεγμονώδη νόσο της πυέλου και αρκετές άλλες μολυσματικές καταστάσεις [7].

Τύποι φθοροκινολονών:

- μοξιφλοξασίνη (moxifloxacin)
- οφλοξασίνη (ofloxacin)
- νορφλοξασίνη (norfloxacin)

Τόσο οι φθοροκινολόνες όσο και οι κινολόνες δημιουργούν σοβαρές παρενέργειες στον ανθρώπινο οργανισμό. Υπάρχει οδηγία ανάκλησης ή επιβολής περιορισμών για τα αντιβιοτικά της κατηγορίας των κινολονών και των φθοροκινολονών από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA - European Medicines Agency). Επιτρέπεται να χορηγούνται μόνο όταν κρίνεται απολύτως αναγκαίο και εφόσον δεν υπάρχει εναλλακτική λύση λόγω συνδεόμενων με αναπηρία και δυνητικά μόνιμων ανεπιθύμητων ενεργειών [24].

Στην παρακάτω εικόνα 2.6 παρουσιάζεται η βασική χημικής δομή του μορίου μιας κινολόνης.



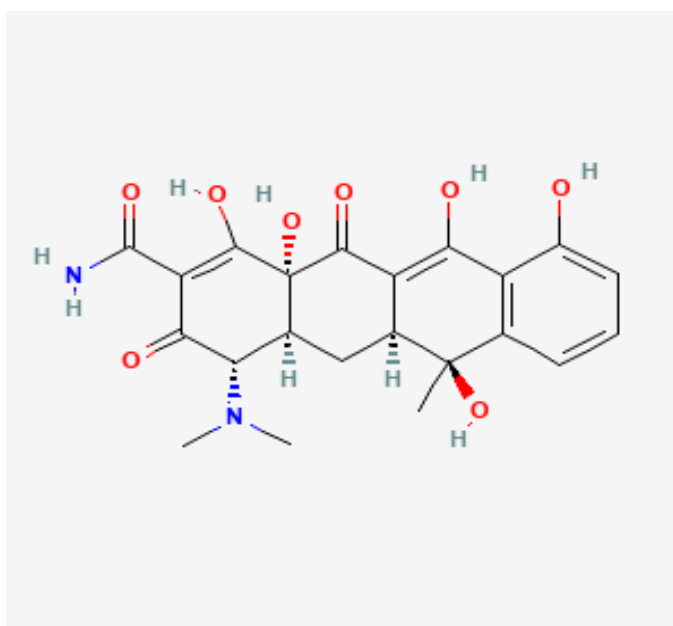
Εικόνα 2.6: Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου μιας κινολόνης [64].

2.3.2.7 Τετρακυκλίνες

Οι τετρακυκλίνες αποτελούν μια ομάδα ευρέος φάσματος αντιβιοτικών ουσιών, οι οποίες παρεμποδίζουν την πρωτεϊνοσύνθεση των βακτηρίων και διαθέτουν μια κοινή βασική χημική δομή (Εικόνα 2.3). Οι φυσικές τετρακυκλίνες απομονώνονται απευθείας από διαφορετικά στελέχη ακτινοβακτηρίων του γένους *Streptomyces*, ενώ οι ημισυνθετικές παράγονται με χημική επεξεργασία των φυσικά απομονωμένων τετρακυκλινών. Οι τετρακυκλίνες χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση διαφόρων λοιμώξεων και ασθενειών που προξενούνται από αερόβια και αναερόβια Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια (όπως *Bacillus anthracis* (anthrax), *Yersinia pestis*, *Rickettsia* κ.ά.), αλλά και από μερικά ευκαρυωτικά παρασιτικά πρωτόζωα, όπως είναι για παράδειγμα οι αμοιβάδες, το πλασμώδιο, το βλεφαριδωτό (ciliate) *Balantidium coli* και άλλα [3, 5].

Η τετρακυκλίνη μπορεί να θεραπεύσει πολλές λοιμώξεις του δέρματος και της αναπνευστικής οδού, οφθαλμικές λοιμώξεις και δύσκολα αντιμετωπίσιμες ασθένειες, όπως είναι για παράδειγμα η χολέρα, η πανώλη, η ελονοσία και άλλες [3].

Στην παρακάτω εικόνα 2.7 παρουσιάζεται η χημική δομή του πυρήνα των μορίων των τετρακυκλινών. Όλα τα μόρια των τετρακυκλινών περιέχουν ένα γραμμικό συμπυκνωμένο τετρακυκλικό πυρήνα (κύκλοι A, B, C και D), στον οποίο μπορούν να είναι συνδεδεμένες διαφορετικές ενεργές ομάδες [60].



Εικόνα 2.7: Απεικόνιση της χημικής δομής του πυρήνα του μορίου των τετρακυκλινών [87].

Τα βακτήρια συνήθως αποκτούν αντίσταση στην τετρακυκλίνη από την οριζόντια μεταφορά ενός γονιδίου που είτε κωδικοποιεί μια αντλία εκροής είτε μια πρωτεΐνη ριβοσωμικής προστασίας. Οι αντλίες εκροής εκτοξεύουν ενεργά την τετρακυκλίνη από το κύτταρο, αποτρέποντας τη συσσώρευση της ανασταλτικής συγκέντρωσης της τετρακυκλίνης στο κυτταρόπλασμα. Οι ριβοσωμικές προστατευτικές πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με το ριβόσωμα και απομακρύνουν την τετρακυκλίνη από το ριβόσωμα, επιτρέποντας τη συνέχιση της πρωτεϊνοσύνθεσης [60, 191].

Στην κατηγορία των τετρακυκλινών περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων τα ακόλουθα αντιβιοτικά [3]:

- η δεμεκλοκυκλίνη (demeclocycline)

- η δοξυκυκλίνη (doxycycline)
- η μινοκυκλίνη (minocycline) και
- η τετρακυκλίνη (tetracycline)

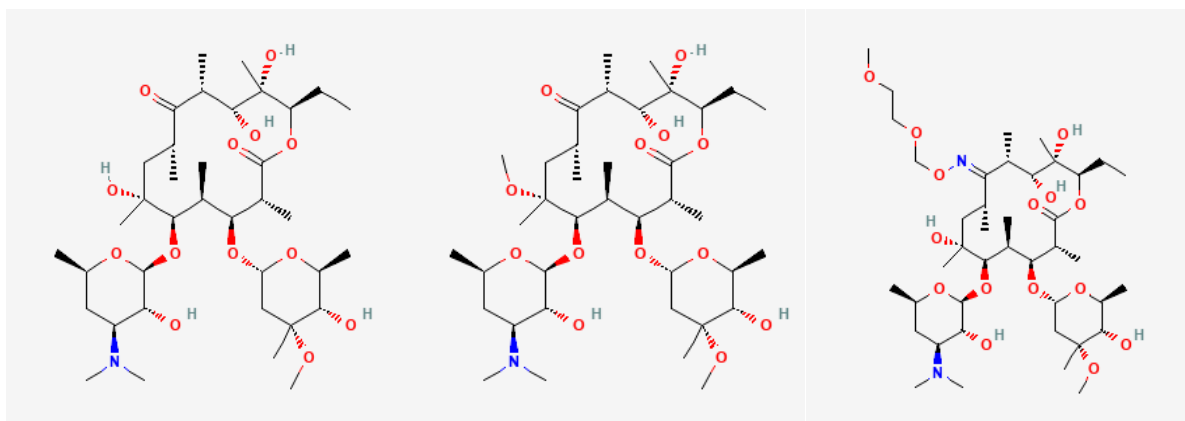
2.3.2.8 Μακρολίδες ή μακρολίδια

Τα μακρολίδια αποτελούνται από έναν λακτονικό δακτύλιο και δρουν ως αντιβιοτικά δεσμεύοντας το βακτηριακό ριβόσωμα και παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των πρωτεϊνών. Τα μακρολιδικά αντιβιοτικά είναι δραστικά κυρίως έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων και έχουν περιορισμένη μόνο δράση έναντι των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Είναι πιο αποτελεσματικά κατά των βακτηρίων *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* και *Legionella pneumophila* [3, 9, 26].

Τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα μακρολιδικά αντιβιοτικά είναι [3, 9]:

- η αζιθρομυκίνη (azithromycin)
- η κλαριθρομυκίνη (clarithromycin)
- η ερυθρομυκίνη (erythromycin) και
- η ροξιθρομυκίνη (roxithromycin)

Στην παρακάτω εικόνα 2.8 παρουσιάζεται η βασική χημική δομή τριών διαφορετικών μορίων μακρολιδικών αντιβιοτικών.



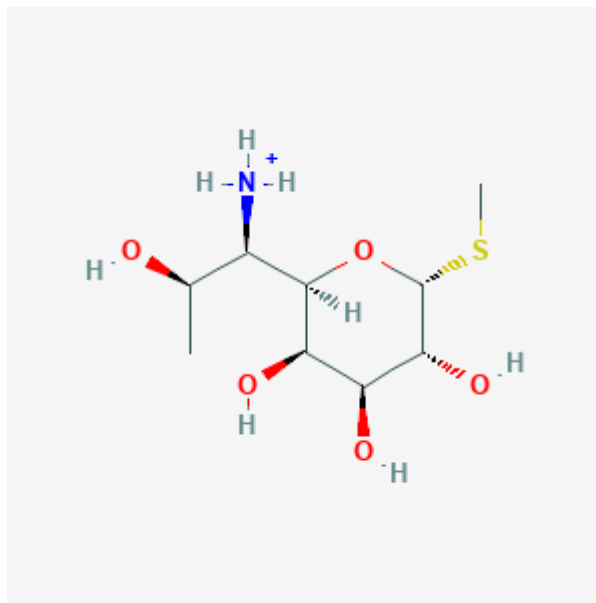
Εικόνα 2.8: Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου της ερυθρομυκίνης (erythromycin, αριστερά), του μορίου της κλαριθρομυκίνης (clarithromycin, στο κέντρο) και του μορίου της ροξιθρομυκίνης (roxithromycin, δεξιά) [65, 131, 132].

2.3.2.9 Λινκομυκίνη

Η λινκομυκίνη ανήκει στην κατηγορία των λινκοσαμιδών και δρα κατά Gram-θετικών αερόβιων και αναερόβιων, καθώς και ορισμένων Gram-αρνητικών αναερόβιων βακτηρίων. Οι λινκοσαμίδες δεν παρεμβαίνουν στη σύνθεση πρωτεϊνών στα ανθρώπινα κύτταρα (ή άλλων ευκαρυωτικών οργανισμών), επειδή τα ανθρώπινα ριβοσώματα διαφέρουν δομικά από αυτά των βακτηρίων. Το πρώτο λινκοσαμίδιο που ανακαλύφθηκε είναι η λινκομυκίνη, που απομονώθηκε από το βακτήριο *Streptomyces lincolnensis* σε δείγμα εδάφους από την πόλη Λίνκολν της πολιτείας της Νεμπράσκα των ΗΠΑ (εξ ου και το όνομα του είδους του προαναφερθέντος βακτηρίου) [3, 8, 25].

Τα παράγωγα της λινκομυκίνης χρησιμοποιούνται κατά σοβαρών λοιμώξεων (σε άτομα που δεν μπορούν να κάνουν χρήση αντιβιοτικών πενικιλίνης), όπως για παράδειγμα σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, των οστών και των αρθρώσεων [3, 8].

Στην παρακάτω εικόνα 2.9 παρουσιάζεται η βασική χημική δομή του μορίου μιας λινκομυκίνης.



Εικόνα 2.9: Απεικόνιση της βασικής χημικής δομής του μορίου μιας λινκομυκίνης [133].

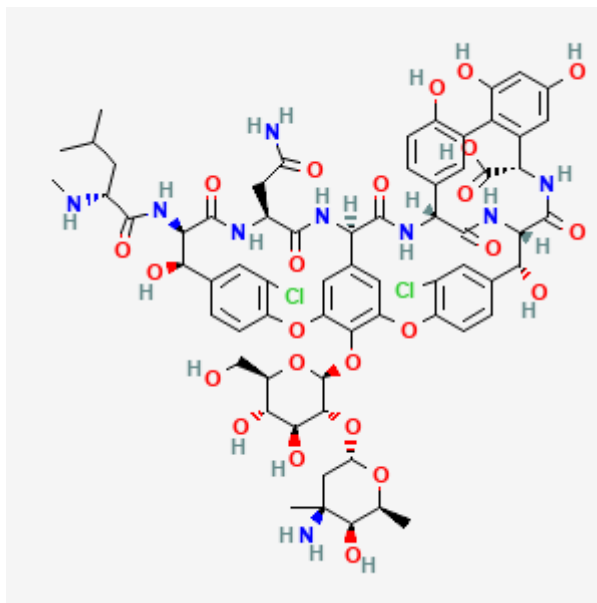
2.3.2.10 Γλυκοπεπτίδια

Τα γλυκοπεπτιδικά αντιβιοτικά θεραπεύουν δύσκολες εντεροκοκκικές (ενδοκαρδίτιδα) και σταφυλοκοκκικές (δερματικές σε συνδυασμό με διάρροια) λοιμώξεις, που είναι μη θεραπεύσιμες με αντιβιοτικά β-λακτάμης και άλλα αντιβιοτικά λόγω της ανθεκτικότητας σε αυτά των παθογόνων βακτηρίων. Μερικά αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA) [3].

Οι πιο γνωστές ουσίες είναι [3]:

- η νταλπαβανσίνη (dalbavancin) και
- η βανκομυκίνη (vancomycin)

Στην παρακάτω εικόνα 2.10 παρουσιάζεται η χημική δομή του μορίου του γλυκοπεπτιδικού αντιβιοτικού βανκομυκίνης.



Εικόνα 2.10: Απεικόνιση της χημικής δομής του μορίου της βανκομυκίνης (vancomycin), γλυκοπεπτιδικού αντιβιοτικού [130].

2.4 Χρήσεις αντιβιοτικών

Τα φάρμακα αποτελούν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Στις ακόλουθες υποενότητες παρουσιάζονται οι χρήσεις των αντιβιοτικών στην ιατρική, στα ζώα και στις ζωοτροφές.

2.4.1 Αντιβιοτικά στην Ιατρική

Η ανάπτυξη των αντιβιοτικών ήταν μια από τις μεγάλες ανακαλύψεις στη σύγχρονη ιατρική. Καταπολεμούν τα βακτήρια και μπορούν να θεραπεύσουν απειλητικές για τη ζωή μολυσματικές ασθένειες, όπως για παράδειγμα η πνευμονία, για τις οποίες δεν υπήρχε προηγουμένως αποτελεσματική θεραπεία. Δυστυχώς η ευρεία και ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών οδήγησε στο ότι όλο και περισσότερα μολυσματικά βακτήρια γίνονται ανθεκτικά σε αυτού του είδους τα φάρμακα και έτσι πολλές ασθένειες δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν τόσο καλά όσο στο παρελθόν. Επομένως, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να χρησιμοποιούνται σωστά και στοχευμένα.

Τα αντιβιοτικά μπορούν να σώσουν ζωές, αλλά επίσης ανακουφίζουν από τα συμπτώματα βακτηριακών λοιμώξεων και βοηθούν στην πιο γρήγορη ανάρρωση. Παρόλα αυτά η θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί να έχει και παρενέργειες. Μερικές από αυτές, όπως η ναυτία ή η διάρροια και η διατάραξη της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου για παράδειγμα, είναι πολύ συχνές [12].

Η κατανάλωση φαρμακευτικών προϊόντων ποικίλλει σημαντικά από χώρα σε χώρα. Οι τάσεις κατανάλωσης μπορεί επίσης να διαφέρουν σημαντικά από τη μια κατηγορία φαρμάκων στην άλλη. Για παράδειγμα, η κατανάλωση αναλγητικών φαρμάκων είναι άνω των 2.600 τόνων ανά έτος στην ΕΕ (Ευρωπαϊκή Ένωση). Συγκριτικά, οι Γάλλοι καταναλώνουν 47 γραμμάρια παρακεταμόλης κάθε χρόνο ανά άτομο σε σχέση με 16 γραμμάρια που καταναλώνουν οι Άγγλοι και 4 γραμμάρια που καταναλώνουν οι Ιταλοί και οι Γερμανοί. Ένα άλλο παράδειγμα είναι η κατανάλωση αντιβιοτικών εκτός νοσοκομειακής περίθαλψης στην ΕΕ. Οι χώρες της νότιας και ανατολικής Ευρώπης έχουν την υψηλότερη κατανάλωση, ενώ η κατανάλωση είναι πολύ χαμηλότερη στις βόρειες χώρες. Για παράδειγμα, οι Γάλλοι καταναλώνουν περίπου 30 ημερήσιες δόσεις αντιβιοτικών ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα σε σύγκριση με μόνο 10 ημερήσιες δόσεις που καταναλώνονται ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα στην Ολλανδία. Επίσης καταναλώνονται στη Γαλλία 6,5g ανά κάτοικο ανά έτος αμοξυκιλίνης (amoxicillin) σε σύγκριση με 1,2-1,4g ανά κάτοικο ανά έτος στη Γερμανία ή στο Ηνωμένο Βασίλειο. Οι τάσεις κατανάλωσης μπορεί επίσης να διαφέρουν σημαντικά από τη μια κατηγορία φαρμάκων στην άλλη. Μια συνολική μείωση στη χρήση των αντιβιοτικών παρατηρήθηκε στην Ευρώπη το έτος 2011, και ιδιαίτερα στην Εσθονία, στη Σλοβενία, στην Πορτογαλία, στη Γαλλία, στην Ουγγαρία και στη Σλοβακία. Αντίθετα η κατανάλωση αντιδιαβητικών προϊόντων στην ΕΕ αυξήθηκε κατά 75% μεταξύ των ετών 2000 και 2009 [15].

2.4.2 Χρήσεις αντιβιοτικών στην εκτροφή ζώων και στις ζωοτροφές

Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία και πρόληψη βακτηριακών λοιμώξεων στα ζώα ανήκουν στις ίδιες χημικές ομάδες με αυτά που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους, όπως για παράδειγμα μακρολίδια, τετρακυκλίνες, κινολόνες, αντιβιοτικά β-λακτάμης, αμινογλυκοσίδες κ.ά. Επομένως, τα ζώα μπορούν να αποτελέσουν ξενιστές για τη δημιουργία ανθεκτικών σε αντιβιοτικά μολυσματικών βακτηρίων, αλλά και να επιμολυνθούν με βακτήρια

που είναι ανθεκτικά σε αντιβιοτικά, τα οποία χρησιμοποιούνται και για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προσβάλλουν τον άνθρωπο [1].

Τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό για τρεις κύριους σκοπούς στα ζώα [13]:

1. θεραπευτική χρήση για τη θεραπεία άρρωστων ζώων
2. προληπτική χρήση για την αποτροπή μόλυνσης σε ζώα και
3. ως αυξητικοί παράγοντες για τη βελτίωση της χρήσης και της παραγωγής ζωοτροφών

Γενικά, η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει θεραπεία μεμονωμένων ζώων σε σύντομο χρονικό διάστημα με δόσεις αντιβιοτικού που υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του παθογόνου ή δυνητικά παθογόνου μικροβίου. Μερικές φορές, η θεραπευτική αγωγή παρέχεται στα ζώα εντατικής εκτροφής μετά από προσθήκη στην τροφή ή στο πόσιμο νερό. Ωστόσο αυτή η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική σε ορισμένες περιπτώσεις, καθώς τα άρρωστα ζώα συχνά δεν πίνουν ούτε τρώνε. Η προληπτική θεραπεία περιλαμβάνει επίσης την χορήγηση μέτριων έως υψηλών δόσεων αντιβιοτικού, που συχνά χορηγούνται στις ζωοτροφές ή στο νερό για μια καθορισμένη περίοδο σε μια ομάδα ζώων. Τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται ως αυξητικοί παράγοντες τείνουν να χορηγούνται σε ζωοτροφές σε υποθεραπευτικά επίπεδα για παρατεταμένες περιόδους σε ολόκληρα κοπάδια και διατίθενται στην αγορά χωρίς συνταγογράφηση από παραγωγούς ζωοτροφών και αγρότες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα υποθεραπευτικά επίπεδα γενικά εξακολουθούν να υπερβαίνουν την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση των εντερικών μικροοργανισμών, όπως είναι για παράδειγμα το βακτήριο *Clostridium perfringens* (Κλωστηρίδιο της αεριογόνου γάγγραινας) και το βακτήριο *Enterococcus spp.* (Εντερόκοκκος) [13].

Τόσο η χρήση αντιβιοτικών όσο και ο τρόπος εφαρμογής αυτών σε ζώα, ιδιαίτερα η προληπτική χρήση και η προσθήκη αυτών σε ζωοτροφές για χρήση σαν αυξητικούς παράγοντες, εγείρουν μεγάλη ανησυχία λόγω των πιθανών επιπτώσεων στην ανθρώπινη υγεία. Υπάρχει η άποψη ότι τα αντιβιοτικά που είναι σημαντικά στην ανθρώπινη ιατρική, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία για τη θεραπεία άρρωστων ζώων παραγωγής τροφίμων, ιδιαίτερα σαν μαζική φαρμακευτική αγωγή. Παράλληλα η προληπτική χρήση παρουσιάζει πρόβλημα τόσο λόγω της έλλειψης ελέγχου της ποσότητας και δοσολογίας των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται όσο και λόγω της έλλειψης προσδιορισμού της κατάλληλης διάρκειας της προληπτικής χρήσης. Παράλληλα η χρήση που προάγει την ανάπτυξη, είναι πιθανώς ο τομέας της μεγαλύτερης ανησυχίας, καθώς ορισμένα από τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται, θεωρούνται πλέον ότι

διακυβεύουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων βασικών ανθρώπινων αντιβιοτικών. Ταυτόχρονα η διάρκεια της θεραπείας ή της χρήσης αντιβιοτικών μπορεί να αφορά όλη τη ζωή των θεραπευόμενων και εκτρεφόμενων ζώων, που διατίθενται στην αγορά τροφίμων για τη διατροφή των ανθρώπων, με απρόβλεπτες συνέπειες για την ανθρώπινη υγεία [13].

2.5 Πολυανθεκτικά σε αντιβιοτικά βακτήρια

Όπως προαναφέρθηκε, τα αντιβιοτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για να σκοτώσουν βακτήρια, τα οποία είναι μολυσματικά και μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες. Έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην ανθρώπινη υγεία. Πολλές ασθένειες που στο παρελθόν προκαλούσαν το θάνατο σε ανθρώπους, μπορούν τώρα να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με αντιβιοτικά. Ωστόσο, ορισμένα βακτήρια έχουν γίνει ανθεκτικά στα κοινά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά. Τόσο τα αντιβιοτικά όσο και οι μεταβολίτες τους μπορούν να αυξήσουν σημαντικά την αντίσταση στα αντιβιοτικά των παθογόνων μικροβίων.

Τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια είναι βακτήρια που δεν ελέγχονται ή νεκρώνονται από τα αντιβιοτικά. Είναι σε θέση να επιβιώσουν και ακόμη και να πολλαπλασιαστούν με την παρουσία ενός αντιβιοτικού. Τα περισσότερα βακτήρια που προκαλούν μόλυνση μπορεί να γίνουν ανθεκτικά σε τουλάχιστον ορισμένα αντιβιοτικά. Τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά είναι γνωστά ως πολυανθεκτικοί οργανισμοί (MRO - Multi-resistant organisms) [18].

Η αντοχή στα αντιβιοτικά είναι ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Μπορεί να προληφθεί ελαχιστοποιώντας την περιττή συνταγογράφηση και την υπερσυνταγογράφηση αντιβιοτικών, βελτιώνοντας την ορθολογική και σωστή χρήση των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών, την καλή υγιεινή και τον έλεγχο των λοιμώξεων [18].

Ορισμένα βακτήρια διαθέτουν φυσική ανθεκτικότητα σε ορισμένα αντιβιοτικά. Για παράδειγμα, η βενζυλοπενικιλίνη έχει πολύ μικρή επίδραση στους περισσότερους οργανισμούς που βρίσκονται στο ανθρώπινο πεπτικό σύστημα (έντερο) [18].

Αντίθετα ορισμένα άλλα βακτήρια έχουν αναπτύξει αντοχή σε αντιβιοτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τη θεραπεία των ασθενειών που προκαλούσαν. Για

παράδειγμα, το βακτήριο *Staphylococcus aureus* (χρυσίζων σταφυλόκοκκος) ή ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος MRSA και το βακτήριο η *Neisseria gonorrhoeae* (η αιτία της γονόρροιας) είναι πλέον σχεδόν πάντα ανθεκτικά στη βενζυλοπενικιλίνη. Στο παρελθόν, αυτές οι λοιμώξεις ελέγχονταν συνήθως με πενικιλίνη [18].

Η πιο σοβαρή ανησυχία σχετικά με την αντοχή στα αντιβιοτικά είναι, ότι ορισμένα παθογόνα βακτήρια έχουν γίνει ανθεκτικά απέναντι σε όλα σχεδόν τα εύκολα διαθέσιμα αντιβιοτικά (πολυανθεκτικά). Αυτά τα βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές μη-θεραπεύσιμες ασθένειες και αυτό είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Στη συνέχεια αναφέρονται τα σημαντικότερα πολυανθεκτικά παθογόνα βακτήρια που δημιουργούν προβλήματα ενδονοσοκομιακών λοιμώξεων, τα οποία θα παρουσιαστούν αναλυτικά στην παρακάτω ενότητα 2.5.1. [18]:

- Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (Vancomycin-resistant Enterococci - VRE)
- Το πολυανθεκτικό *Mycobacterium tuberculosis* (Μυκοβακτήριο της φυματίωσης) και
- Τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εντεροβακτήρια (carbapenem-resistant Enterobacterales - CRE).

Όπως προαναφέρθηκε, ορισμένα βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε πολλά διαφορετικά αντιβιοτικά, χαρακτηρίζονται πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια. Τα πολυανθεκτικά βακτήρια είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν με τις συνήθεις θεραπευτικές αγωγές και ταυτόχρονα διευκολύνουν την εξάπλωση της αντοχής στα αντιβιοτικά σε άλλα παθογόνα βακτήρια.

Η μετατροπή ενός μεμονωμένου βακτηρίου σε πολυανθεκτικό σε περισσότερα από ένα αντιβιοτικά, μπορεί να συμβεί με δύο διαφορετικούς τρόπους [19].

- Ένα βακτήριο μπορεί να διαθέτει πολλά διαφορετικά γονίδια ανθεκτικότητας, καθένα από τα οποία παρέχει αντοχή σε ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Συσσώρευση γονιδίων ανθεκτικότητας λαμβάνει χώρα συχνά σε ένα ή περισσότερα μικρά δίκλιωνα κυκλικά εξωχρωμοσωμικά μόρια DNA (ανεξάρτητα από το κύριο βακτηριακό χρωμοσωμικό μόριο DNA) που ονομάζονται πλασμίδια και μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ βακτηρίων ακόμα και σε ένα μόνο συμβάν.

- Η άλλη πιθανότητα απόκτησης ανθεκτικότητας είναι ότι ένας μόνο γενετικός μηχανισμός αντίστασης παρέχει αντοχή σε περισσότερα από ένα αντιβιοτικά που διαθέτουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται επίσης διασταυρούμενη αντίσταση. Για παράδειγμα, μια στρατηγική αντίστασης που χρησιμοποιούν τα βακτήρια είναι να απομακρύνουν το αντιβιοτικό αντλώντας το έξω από το κύτταρο. Μερικές φορές τέτοιες αντλίες μπορούν να αναγνωρίσουν πολλά διαφορετικά μόρια, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών τύπων αντιβιοτικών. Δηλαδή, τα βακτήρια χρησιμοποιούν μια μόνο αντλία για να αντλήσουν και να αποβάλλουν πολλά διαφορετικά αντιβιοτικά.

Στη συνέχεια αναφέρονται τα κυριότερα προβλήματα που δημιουργούν τα πολυανθεκτικά βακτήρια λόγω της ανάπτυξης πολλαπλής μικροβιακής αντίστασης σε αντιβιοτικά [19].

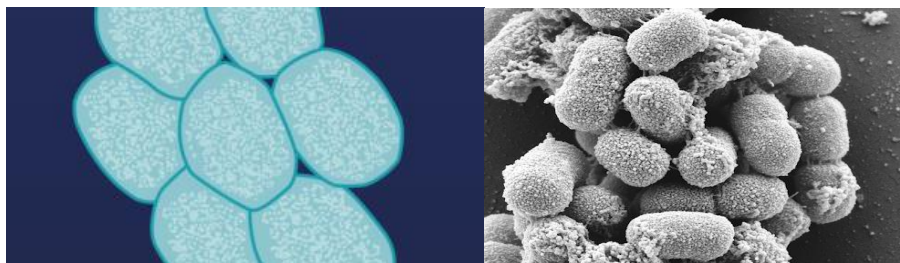
- Οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικά βακτήρια είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν, καθώς υπάρχουν λίγες ή και καθόλου θεραπευτικές επιλογές. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να χρησιμοποιούν αντιβιοτικά που είναι πιο τοξικά για τον ασθενή.
- Η αντοχή σε πολλά φάρμακα διευκολύνει τη διάδοση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Όταν τα πολυανθεκτικά πλασμίδια μεταφέρονται σε άλλα βακτήρια, αυτά αποκτούν ανθεκτικότητα έναντι πολλών αντιβιοτικών ταυτόχρονα. Σε περιβάλλοντα όπου τα βακτήρια εκτίθενται συνεχώς σε αντιβιοτικά, όπως σε νοσοκομεία και άλλες μονάδες υγείας ή σε ορισμένες μεγάλες κτηνοτροφικές μονάδες, η ιδιότητα της ανθεκτικότητας σε πολλαπλά φάρμακα μπορεί να διευκολυνθεί να εξαπλωθεί περαιτέρω σε άλλα βακτήρια λόγω επιλεκτικής πίεσης.
- Η πολυαντοχή σε αντιμικροβιακά φάρμακα είναι ένα πολυσύνθετο πρόβλημα που περιπλέκει τις προσπάθειες μείωσης της διασποράς της αντοχής στο περιβάλλον. Η μείωση της χρήσης ενός μόνο τύπου αντιβιοτικού δεν επαρκεί για την επίτευξη του στόχου της μείωσης της αντοχής σε αυτό το αντιβιοτικό στο περιβάλλον λόγω της αναγκαιότητας χορήγησης πολλών διαφορετικών αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση ασθενειών προκαλούμενων από πολυανθεκτικά βακτήρια ή πλασμίδια.

2.5.1 Τα γνωστότερα πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια

Παρακάτω αναφέρονται αλφαβητικά τα γνωστότερα πολυανθεκτικά βακτήρια στα αντιβιοτικά, τα οποία αποτελούν απειλή για τους ανθρώπους.

1. *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*)

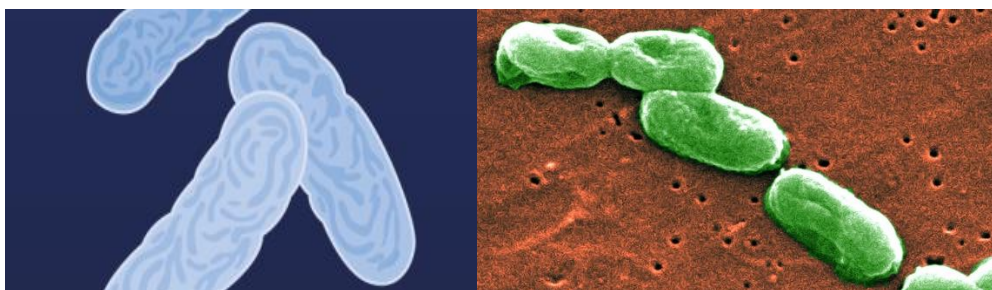
Τα κύτταρα του αρνητικού κατά Gram βακτηρίου *Acinetobacter baumannii* έχουν σχήμα κοντής, σφαιρικής ράβδου (Εικόνα 2.11). Πήρε το όνομά του από τον βακτηριολόγο Paul Baumann. Το βακτήριο *Acinetobacter baumannii* προκαλεί μεταξύ άλλων πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση αναπνευστήρα (VAP), λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, σηψαιμία, μολύνσεις δέρματος και τραυμάτων (κυρίως μετεγχειρητικά), μηνιγγίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, περιτονίτιδα κ.ά. Έχει γίνει ανθεκτικό σε πολλά αντιβιοτικά (όπως πενικιλίνες συμπεριλαμβανομένης της αμπικιλίνης και αμοξυκιλίνης, χλωραμφαινικόλη, αμινογλυκοσίδες, φθοροκινολόνες κ.ά.). Όπως και άλλα πολυανθεκτικά παθογόνα βακτήρια αντιμετωπίζονται επί του παρόντος πιο αποτελεσματικά μέσω της σχολαστικής υγιεινής σε καταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης. Το *A. baumannii* συγκαταλέγεται στα παθογόνα βακτήρια ESKAPE (Escape = διαφυγή) (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter* species), που είναι μια ομάδα πολυανθεκτικών παθογόνων βακτηρίων που ευθύνεται για την πλειοψηφία των ενδονοσοκομιακών λοιμώξεων. Τα βακτήρια αυτά μπορούν να επιβιώσουν σε νοσοκομειακές συνθήκες για μεγάλα χρονικά διαστήματα, επομένως είναι συχνά δύσκολο να αντιμετωπιστούν εάν προσβάλουν ευπαθείς ασθενείς (βαρέως πάσχοντες και ανοσοκατεσταλμένους) [47, 48].



Εικόνα 2.11: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [60]) κυττάρων του βακτηρίου *Acinetobacter baumannii* [20].

2. *Burkholderia cepacia*

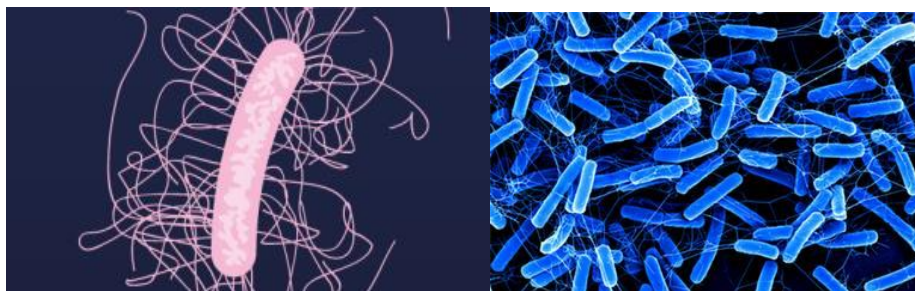
Το σύμπλεγμα *Burkholderia cepacia* (*Burkholderia cepacia* Complex - BCC) είναι μια ομάδα αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και περιλαμβάνει 24 στενά συγγενικά είδη (Εικόνα 2.12) [34]. Παρόλο που ανταποκρίνεται καλά στη θεραπεία με συνδυασμό αντιβιοτικών, έχει αποδειχθεί ότι έχει υψηλά επίπεδα αντοχής σε διάφορους τύπους αντιβιοτικών και είναι σε θέση να επιβιώσει σε ακραίες συνθήκες. Αποτελεί κίνδυνο για τους ανθρώπους με προϋπάρχουσες πνευμονικές παθήσεις, όπως είναι για παράδειγμα η κυστική ίνωση, και οι επιστήμονες έχουν αναπτύξει νέους τρόπους για την καταπολέμηση των βακτηρίων αυτών καθώς αναπτύσσει μια αυξανόμενη αντίσταση στα αντιβιοτικά [35].



Εικόνα 2.12: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [33]) κυττάρων του βακτηρίου *Burkholderia cepacia*.

3. *Clostridium difficile* (*C. difficile*, Κλωστηρίδιο το δύσκολο)

Το *Clostridium difficile* είναι ένα Gram (+), υποχρεωτικά αναερόβιο βακτήριο που σχηματίζει ενδοσπόρια (Εικόνα 2.13). Είναι η κύρια αιτία διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά στις βιομηχανικές χώρες. Σε υγιή άτομα, η μόλυνση με σπόρια *C. difficile* (CDI) οδηγεί σε ασυμπτωματικό αποικισμό, αλλά μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά, το βακτήριο *C. difficile* προκαλεί ένα ευρύ φάσμα παθολογιών που κυμαίνονται από διάρροια έως κολίτιδα ή σήψη. Ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για τη μόλυνση με το βακτήριο *C. difficile* είναι η αντιβιοτική θεραπεία που αλλάζει δραματικά το εντερικό περιβάλλον προς όφελος της βλάστησης των σπορίων του βακτηρίου *C. difficile*. Τα βλαστικά κύτταρα του βακτηρίου *C. difficile* που θα αναπτυχθούν στη συνέχεια στο έντερο αρχίζουν να παράγουν και να απελευθερώνουν τοξίνες που τελικά προκαλούν τα κλινικά συμπτώματα της νόσου [39].



Εικόνα 2.13: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [39]) κυττάρων του βακτηρίου *Clostridium difficile* [20].

4. Vancomycin-resistant *Enterococci* - VRE

Οι εντερόκοκκοι είναι αναερόβιοι gram-θετικοί κόκκοι σε ζεύγη/αλυσίδες (Εικόνα 2.14) που ζουν στη γαστρεντερική οδό και συνυπάρχουν συνήθως με τον άνθρωπο. Ωστόσο μπορούν να προκαλέσουν μια σειρά λοιμώξεων με συνηθέστερες την ουρολοίμωξη, την ενδοκοιλιακή λοίμωξη, την βακτηραιμία και την ενδοκαρδίτιδα. Σπάνια μπορεί να προκαλέσουν μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα, σπητική αρθρίτιδα και πνευμονία. Επιπλέον, ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη εντερόκοκκος συχνά υπάρχει ως αποικιστικός οργανισμός που δεν συμβάλλει πάντα στη λοίμωξη, καθιστώντας πιο δύσκολο τόσο τον προσδιορισμό του, όσο και τον τρόπο θεραπείας αυτών των λοιμώξεων. Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών μεταξύ του έτους 1990 και του έτους 2000, πολλαπλές επιδημίες ταλαιπώρησαν τα νοσοκομεία λόγω της μετάδοσης εντερόκοκκων από άτομο σε άτομο. Μετά την αποβολή των κοπράνων, ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *Enterococcus* βρίσκεται στο δέρμα και εξαπλώνεται μέσω εκτεθειμένων ή μολυσμένων επιφανειών [141].



Εικόνα 2.14: Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο κυττάρων των βακτηρίων Vancomycin-resistant *Enterococci* [140].

5. Carbapenem-resistant *Enterobacterales* - CRE

Τα εντεροβακτήρια είναι μια σειρά μικροβίων που ανήκουν στο εντερικό μικροβίωμα των ανθρώπων και των ζώων (Εικόνα 2.15). Πολλοί διαφορετικοί τύποι εντεροβακτηρίων μπορούν να αναπτύξουν αντοχή, συμπεριλαμβανομένων των προαναφερθέντων βακτηρίων *Klebsiella pneumoniae* και *Escherichia coli* (*E. coli*). Αυτά τα βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις, όπως πνευμονία, λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεις πληγών και μηνιγγίτιδα [142].

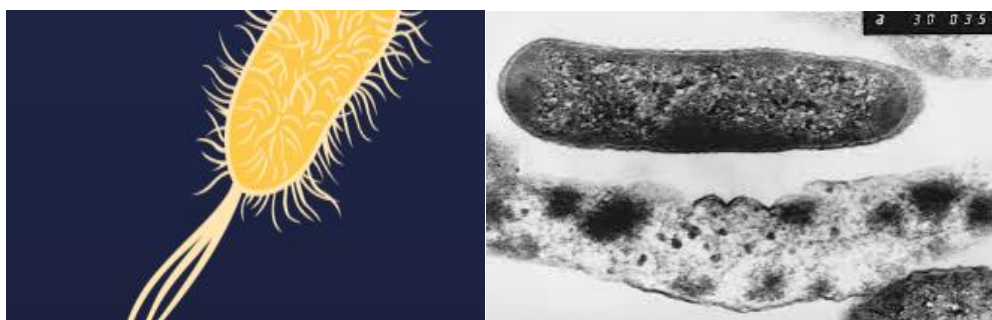
Τα CRE εντεροβακτήρια με ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά καρβαπενέμες μεταδίδονται συνήθως από άτομο σε άτομο μέσω επαφής με μολυσμένα άτομα, ιδιαίτερα με επαφή με τραύματα ή κόπρανα. Αυτή η επαφή μπορεί να συμβεί μέσω των χεριών εργαζομένων στον τομέα της υγείας ή μέσω ιατρικού εξοπλισμού και συσκευών που δεν έχουν καθαριστεί σωστά [142].



Εικόνα 2.15: Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο κυττάρων των βακτηρίων Carbapenem-resistant *Enterobacteriales* [142].

6. *Escherichia coli* (*E. coli*)

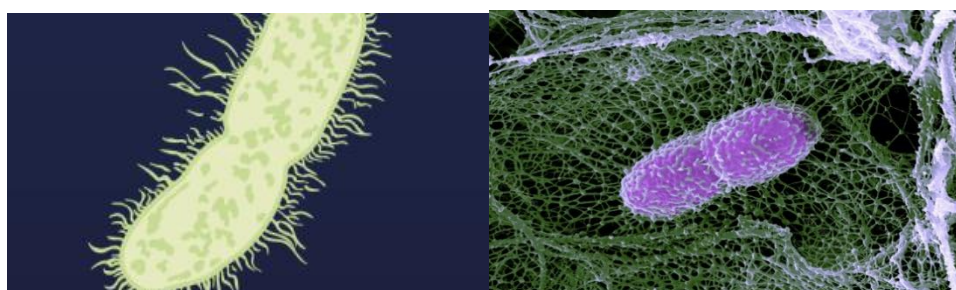
Το κολοβακτηρίδιο *Escherichia coli* (*E. coli*) είναι ένα από τα πολλά είδη των μικροοργανισμών που ζουν στο γαστρεντερικό σύστημα του ανθρώπου, γνωστό ως φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου (εντερικό μικροβίωμα). Είναι Gram αρνητικό, ραβδόμορφο βακτήριο που ανήκει στην οικογένεια των Enterobacteriaceae (Εικόνα 2.16). Όταν βρίσκεται στο παχύ έντερο, βοηθά με την επεξεργασία των άπεπτων συστατικών, την παραγωγή της βιταμίνης K και την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών. Τα περισσότερα στελέχη του βακτηρίου *E.coli* είναι εντελώς ακίνδυνα. Ωστόσο, ορισμένα στελέχη του *E.coli* μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ασθένειες και πιο συχνά να οδηγήσουν σε σοβαρή τροφική δηλητηρίαση καθώς και μηνιγγίτιδα και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Ένα υψηλό επίπεδο αντίστασης στα αντιβιοτικά έχει βρεθεί σε πολλά στελέχη του βακτηρίου *E.coli* και ενώ είναι σπάνιο να βρεθούν αυτά τα στελέχη που προκαλούν ασθένεια, είναι άλλο ένα ανησυχητικό παράδειγμα βακτηρίου που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα λόγω της ανεξέλεγκτης χρήσης αντιβιοτικών [45, 46].



Εικόνα 2.16: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [44]) κυττάρων του βακτηρίου *Escherichia coli* (*E. coli*) [20].

7. *Klebsiella pneumoniae* (Κλεμπσιέλλα της πνευμονίας)

Η *Klebsiella pneumoniae* είναι ένα μη κινούμενο, Gram αρνητικό βακτήριο που ανήκει στην οικογένεια των Enterobacteriaceae (Εικόνα 2.17). Μπορεί να προκαλέσει μια σειρά λοιμώξεων και έχει αποδειχθεί πολύ ανθεκτική σε μια σειρά αντιβιοτικών. Τα είδη του βακτηριακού γένους *Klebsiella* έχουν την ικανότητα να παράγουν βήτα-λακταμάσες εκτεταμένου φάσματος (ESBL) και είναι συχνά ανθεκτικά σε πολλές κατηγορίες αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα να προκαλούν δύσκολες στη θεραπεία νοσοκομειακές λοιμώξεις (κυρίως πνευμονία, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, σηψαιμία, μηνιγγίτιδα, διάρροια και λοιμώξεις των μαλακών ιστών). Επίσης εμφανίζουν συχνά αντοχή και σε θεραπείες με αμινογλυκοσίδες (aminoglycosides), φθοροκινολόνες (fluoroquinolones), τετρακυκλίνες (tetracyclines), χλωραμφενικόλη (chloramphenicol) και τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη (trimethoprim/sulfamethoxazole) [40, 42, 43].



Εικόνα 2.17: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [41]) κυττάρων του βακτηρίου *Klebsiella pneumoniae* [20].

8. *Mycobacterium tuberculosis* (Μυκοβακτήριο της φυματίωσης)

Το *Mycobacterium tuberculosis* είναι ένα ειδικό και θανατηφόρο παθογόνο βακτήριο, που προκαλεί τη νόσο της φυματίωσης στους ανθρώπους. Ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά το έτος 1882 από το ιατρό Robert Koch. Το κυτταρικό του τοίχωμα είναι χαρακτηριστικό των μυκοβακτηρίων και έχει χαρακτηριστικά τόσο των Gram-θετικών όσο και των Gram-αρνητικών βακτηρίων (Εικόνα 2.18). Η εξέλιξη της νόσου της φυματίωσης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, με μόνο ένα μικρό ποσοστό ατόμων που εκτίθενται, να μολυνθεί και από αυτά η πλειονότητα έχει λοίμωξη κατά την οποία τα βακτήρια μπορεί να επιμείνουν για δεκαετίες. Το παθογόνο βακτήριο *Mycobacterium tuberculosis*, γίνεται ολοένα και πιο πολυανθεκτικό στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται και τα βακτήρια δεν μπορούν πλέον να αντιμετωπιστούν με αυτά τα φάρμακα [49, 50, 51].



Εικόνα 2.18: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [4]) κυττάρων του βακτηρίου *Mycobacterium tuberculosis* [20].

9. *Neisseria gonorrhoeae* (Ναιϊσέρια γονορροϊκή)

Το βακτήριο *Neisseria gonorrhoeae*, επίσης γνωστό ως γονόκοκκος, ανήκει στα Gram-αρνητικά βακτήρια που σχηματίζουν διπλόκοκκους (Εικόνα 2.19). Αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά από το ιατρό Albert Neisser το έτος 1879. Προκαλεί τη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος γονόρροια. Το βακτήριο αυτό έχει γίνει ανθεκτικό τα τελευταία 60 χρόνια στην πενικιλίνη και σε άλλα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της λοίμωξης. Οι ιατροί αλλάζουν την θεραπευτική αγωγή χρησιμοποιώντας διαφορετικά αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση της νόσου [53, 54].



Εικόνα 2.19: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [52]) κυττάρων του βακτηρίου *Neisseria gonorrhoeae* [20].

10. *Pseudomonas aeruginosa* (Ψευδομονάδα η πυοκυανική)

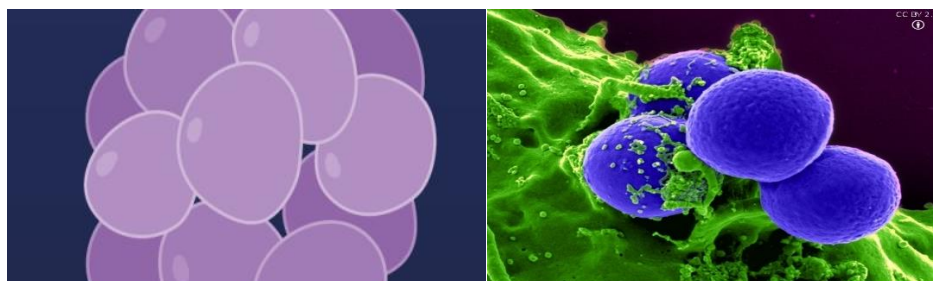
Η Ψευδομονάς η πυοκυανική (*Pseudomonas aeruginosa*) είναι ένα κινούμενο, Gram (-) βακτήριο (Εικόνα 2.20). Είναι η πιο συχνή αιτία λοιμώξεων από ψευδομονάδα στον άνθρωπο, μπορεί να επιμολύνει δερματικές πληγές και εγκαύματα, να προκαλέσει ωτίτιδα, μηνιγγίτιδα, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος κ.ά. Είναι βακτήριο ικανό να προκαλέσει ασθένειες σε ανθρώπους, τα ζώα και τα φυτά. Μπορεί εύκολα να βρεθεί σχεδόν σε οποιοδήποτε περιβάλλον επηρεασμένο από άνθρωπο/ζώο, ενώ βρίσκεται συνήθως σε υγρά περιβάλλοντα, κυρίως νοσοκομειακά [38]. Το βακτήριο *Pseudomonas aeruginosa* δείχνει μια έμφυτη ικανότητα να αναπτύσσει αντοχή στα αντιβιοτικά και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στη θεραπεία ασθενών με AIDS, καρκίνο ή κυστική ίνωση [37].



Εικόνα 2.20: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [36]) κυττάρων του βακτηρίου *Pseudomonas aeruginosa*.

11. *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Γνωστός ως MRSA (που σημαίνει ανθεκτικός στη μεθικιλίνη, (methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*) (Εικόνα 2.21), μπορεί να βρίσκεται στο δέρμα και στις βλεννογόνιες μεμβράνες υγιών ατόμων. Οποιαδήποτε βλάβη της ακεραιότητας του δέρματος και των βλεννογόνων επιτρέπει στους σταφυλόκοκκους να εισέλθουν στην πληγή, να αποικίσουν την περιοχή και να προκαλέσουν λοίμωξη. Δεδομένου ότι αυτό το μικρόβιο ζει στο δέρμα, μπορεί να μεταδοθεί εύκολα μεταξύ των ατόμων και εμφανίζεται συνήθως σε νοσοκομειακές λοιμώξεις. Μπορεί να προκαλέσει μια σειρά ασθενειών από δερματικές διαταραχές έως θανατηφόρες ασθένειες όπως μηνιγγίτιδα και πνευμονία [30, 31].

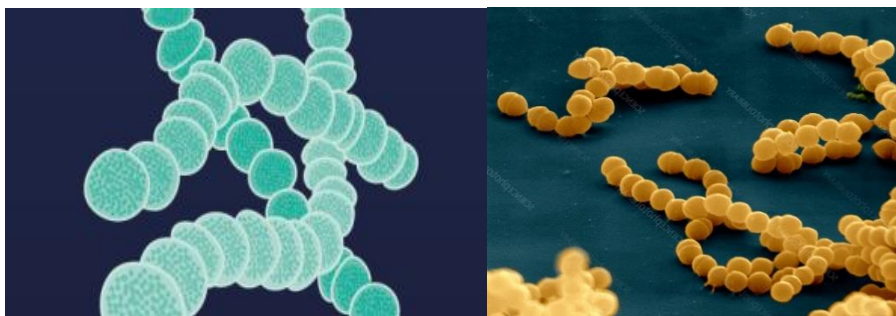


Εικόνα 2.21: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [32]) κυττάρων του ανθεκτικού βακτηρίου στη μεθικιλίνη (methicillin) χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου *Staphylococcus aureus* (MRSA).

12. *Streptococcus pyogenes* (Πυογόνος στρεπτόκοκκος)

Το *Streptococcus pyogenes* είναι ένα αερόβιο, gram-θετικό βακτήριο. Αποτελείται από μη σποριογόνους, μη κινητικούς κόκκους με μήκος μικρότερο από 2 μm που σχηματίζουν αλυσίδες και μεγάλες αποικίες με μέγεθος μεγαλύτερο από 0,5 mm (Εικόνα 2.22) [57]. Όπως και άλλα δυνητικά παθογόνα βακτήρια όπως το *E.coli*, ο *Streptococcus pyogenes* μπορεί να βρεθεί στο 5% με 15% όλων των ανθρώπων. Βρίσκεται στο ρινοφάρυγγα και στο δέρμα του ανθρώπινου σώματος χωρίς να προκαλεί καμία βλάβη. Προκαλεί συχνά στρεπτοκοκκική φαρυγγοαμυγδαλίτιδα ιδίως σε παιδιά άνω των 3ετών και άλλες δερματικές λοιμώξεις, όπως οστρακιά, θυλακίτιδα, ερυσίπελας και κυτταρίτιδα. Σε άλλες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότερες και διεισδυτικότερες λοιμώξεις που απαιτούν νοσοκομειακή αντιμετώπιση, όπως μηνιγγίτιδα, νεκρωτική κυτταρίτιδα και σηψαιμία. Θεωρείται ότι προκαλεί περισσότερες

από 700 εκατομμύρια λοιμώξεις παγκοσμίως κάθε χρόνο. Ευτυχώς, τα βακτήρια αυτά επηρεάζονται από την πενικιλίνη και αντιμετωπίζονται εύκολα στις περισσότερες περιπτώσεις. Ωστόσο πολλά στελέχη δημιουργούν αντίσταση σε διάφορα άλλα αντιβιοτικά [56].



Εικόνα 2.22: Σχηματική απεικόνιση (αριστερά [20]) και φωτογραφία από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (δεξιά [55]) κυττάρων του βακτηρίου *Streptococcus pyogenes* [20].

2.5.2 Πολυανθεκτικά βακτήρια και λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη

Οι ασθενείς στα νοσοκομεία συχνά εκτίθενται σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην μετάδοση παθογόνων βακτηρίων ανθεκτικών σε πολλά αντιμικροβιακά φάρμακα. Η μετάδοση μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενες χρόνιες ασθένειες, χειρουργική επέμβαση, μόνιμους καθετήρες και χρήση αντιβιοτικών. Η εξάπλωση των πολυανθεκτικών βακτηρίων (όπως το βακτήριο MRSA) από ένα άτομο/ασθενή σε άλλο συμβαίνει συχνότερα όταν κάποιος έχει αποικιστεί με ανθεκτικά βακτήρια, αλλά δεν νοσεί ή είναι ασυμπτωματικός. Έτσι τα μεταδίδει σε άλλο άτομο, το οποίο στη συνέχεια αποικίζεται επίσης. Τα βακτήρια μπορούν, για παράδειγμα, να μεταφερθούν στο δέρμα του ατόμου (όπως συμβαίνει συνήθως με το βακτήριο MRSA) ή στο έντερο (όπως συνηθέστερα συμβαίνει με διάφορα βακτήρια που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάση (extended spectrum beta-lactamase producing bacteria– ESBL-producing bacteria) ή εντερόκοκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη). Ο αποικισμός από πολυανθεκτικά βακτήρια δεν χρειάζεται απαραίτητα να συμβεί τη στιγμή της μόλυνσης, αλλά μπορεί να έχει λάβει χώρα σιωπηλά σε προηγούμενο χρόνο χωρίς να δημιουργήσει άμεσα τη χρονική στιγμή της μετάδοσης πρόβλημα στον ασθενή [21].

Μερικοί ασθενείς όπως τα πρόωρα μωρά και οι ασθενείς με κακοήθειες που λαμβάνουν θεραπεία με κυτταροτοξικούς παράγοντες, είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι σε λοιμώξεις και νοσούν συχνότερα με λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη. Εάν η λοίμωξη προκαλείται από ένα πολυανθεκτικό βακτήριο, οι πιθανότητες του ασθενούς να λάβει αποτελεσματική αντιβιοτική θεραπεία μειώνονται και κατά συνέπεια ο κίνδυνος θανάτου από τη μόλυνση είναι υψηλότερος [21].

Επομένως, είναι πολύ σημαντικό να λαμβάνονται μέτρα για την πρόληψη και τον έλεγχο τόσο των λοιμώξεων που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη, όσο και με τη μετάδοση ή τον αποικισμό ανθεκτικών και μη βακτηρίων σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΟΡΜΟΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι ορμόνες και τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία ανθρώπων και ζώων, ενώ όταν απορριφθούν ανεπεξέργαστα ρυπαίνουν το φυσικό περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων των υπόγειων υδάτων. Η πιθανότητα παρουσίας ορμονών και φαρμακευτικών ουσιών στο πόσιμο νερό προκαλεί ανησυχία, επειδή η ακούσια έκθεση σε ορισμένες από αυτές τις βιοδραστικές ενώσεις θα μπορούσε να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία ακόμα και σε χαμηλά επίπεδα δόσεων. Τα ορμονικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ένα ευρύ φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρινικής διαταραχής. Ορμόνες ή / και φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ανιχνευθεί σε ανθρώπινους, φυτικούς και ζωικούς ιστούς αλλά και σε επιφανειακά ύδατα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρησιμοποιούνται ως πηγή πόσιμου νερού στις ΗΠΑ [73].

3.1. Ορισμός ορμονών

Ως ορμόνη ορίζεται μια χημική ουσία που παράγεται από έναν ενδοκρινικό αδένα του σώματος και μεταφέρεται μέσω του αίματος σε άλλα όργανα ή ιστούς, όπου δρα τροποποιώντας τη δομή ή τη λειτουργία τους. Ορισμένα κύτταρα απελευθερώνουν ορμόνες που προκαλούν απόκριση στα γειτονικά κύτταρα (παρακρινή δράση) ή στα κύτταρα από τα οποία απελευθερώνονται (αυτοκρινή δράση) [69].

Για να ανταποκριθεί ένα κύτταρο σε μια συγκεκριμένη ορμόνη, πρέπει να διαθέτει συγκεκριμένους υποδοχείς για αυτήν την ορμόνη, και μόλις η ορμόνη συνδεθεί με τον υποδοχέα, ενεργοποιούνται συγκεκριμένες χημικές οδοί που οδηγούν σε απόκριση [69].

Παραδείγματα ορμονών είναι τα κορτικοστεροειδή (από τον φλοιό των επινεφριδίων), η αυξητική ορμόνη (από την υπόφυση) και τα ανδρογόνα (από τους όρχεις) [69].

3.2. Ορμονικά Φάρμακα

Όπως προαναφέρθηκε, οι ορμόνες είναι ουσίες που παράγονται και εκκρίνονται φυσιολογικά από διάφορους αδένες του σώματος. Ενεργούν για να διεγείρουν και να ρυθμίζουν τις λειτουργίες του σώματος. Τα ορμονικά φάρμακα μιμούνται τις επιδράσεις των φυσικώς παραγόμενων ορμονών και χορηγούνται συνήθως όταν οι φυσικές ορμόνες δεν παράγονται σε επαρκείς ποσότητες για τη ρύθμιση συγκεκριμένων λειτουργιών του σώματος. Αυτή η κατηγορία φαρμάκων περιλαμβάνει επίσης τα από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά φάρμακα (χάπια ελέγχου των γεννήσεων) καθώς και ορισμένους τύπους φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση των φλεγμονωδών αντιδράσεων [70].

3.3 Χημικές κατηγορίες ορμονών

Καθώς οι ορμόνες ορίζονται λειτουργικά, όχι δομικά, μπορεί να έχουν διαφορετικές χημικές δομές. Οι ορμόνες εμφανίζονται σε πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς (φυτά, ζώα μύκητες, καφέ φύκια και κόκκινα φύκια). Αυτές οι ενώσεις απαντώνται επίσης σε μονοκύτταρους οργανισμούς και μπορεί να λειτουργούν ως μόρια σηματοδότησης, ωστόσο δεν υπάρχει συμφωνία ότι αυτά τα μόρια μπορούν να ονομαστούν ορμόνες [79].

Παρακάτω παρουσιάζονται οι χημικές κατηγορίες στα σπονδυλωτά, στα ασπόνδυλα και στα φυτά [79].

➤ Σπονδυλωτά (συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου):

Στα σπονδυλωτά υπάρχουν οι εξής πέντε τύποι ορμονών:

- Πρωτεΐνες / Πεπίδια

Οι πεπτιδικές ορμόνες αποτελούνται από μια αλυσίδα αμινοξέων που μπορεί να κυμαίνεται από μόλις τρεις έως εκατοντάδες. Για παράδειγμα η ωκυτοκίνη και η ινσουλίνη. Οι αλληλουχίες τους κωδικοποιούνται στο DNA και μπορούν να τροποποιηθούν με εναλλακτικό

μάτισμα² ή / και μετα-μεταφραστική τροποποίηση³. Οι πεπτιδικές ορμόνες είναι συσκευασμένες σε κυστίδια και είναι υδρόφιλες, που σημαίνει ότι είναι διαλυτές στο νερό. Λόγω της υδροφιλικότητάς τους μπορούν να συνδεθούν μόνο με υποδοχείς στη μεμβράνη, καθώς είναι απίθανο να ταξιδέψουν μέσα από τη μεμβράνη. Ωστόσο, ορισμένες ορμόνες μπορούν να συνδεθούν με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς μέσω ενός ενδοκρινικού μηχανισμού.

- Παράγωγα αμινοξέων

Οι ορμόνες που είναι παράγωγα αμινοξέων, προέρχονται από αμινοξέα, συνηθέστερα από την τυροσίνη. Αποθηκεύονται σε κυστίδια. Για παράδειγμα η μελατονίνη και η θυροξίνη ανήκουν σε αυτή την κατηγορία.

- Στεροειδή

Οι στεροειδείς ορμόνες προέρχονται από τη χοληστερόλη. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τις ορμόνες φύλου οιστραδιόλη και τεστοστερόνη καθώς και την ορμόνη του στρες κορτιζόλη. Τα στεροειδή περιέχουν τέσσερις συντηγμένους δακτυλίους. Είναι λιπόφιλα και ως εκ τούτου μπορούν να διασχίσουν τις μεμβράνες για να συνδεθούν με τους ενδοκυτταρικούς πυρηνικούς υποδοχείς.

- Εικοσανοειδή

Οι εικοσανοειδείς⁴ ορμόνες προέρχονται από λιπίδια, όπως είναι για παράδειγμα το αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid), οι λιποκίνες (lipoxins), οι θρομβοξάνες (thromboxanes) και οι προσταγλανδίνες (prostaglandins). Αυτές οι ορμόνες παράγονται με τη βοήθεια των ενζύμων κυκλοοξυγενασών (cyclooxygenases) και λιποοξυγενασών (lipoxygenases). Είναι υδρόφοβες ενώσεις και δρουν στους υποδοχείς της μεμβράνης.

² Το εναλλακτικό μάτισμα μπορεί να παράγει μια ποικιλία πρωτεϊνικών προϊόντων από το ίδιο γονίδιο [80].

³ Η μετα-μεταφραστική τροποποίηση είναι μια βιοχημική τροποποίηση που συμβαίνει σε ένα ή περισσότερα αμινοξέα σε μια πρωτεΐνη αφού η πρωτεΐνη έχει μεταφραστεί από ένα ριβόσωμα. Αυτή η διαδικασία συμβαίνει στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συσκευή Golgi [63, 81].

⁴ Είναι παράγωγα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με είκοσι άτομα άνθρακα, γι' αυτό και λέγονται εικοσανοειδή, και δρουν σαν βιοχημικοί μεσολαβητές για τη μετάδοση των κυτταρικών ερεθισμάτων από τη μεμβράνη στο εσωτερικό του κυττάρου [77].

- Αέρια: Αιθυλένιο και μονοξείδιο του αζώτου

Μερικά παραδείγματα σημαντικών ανθρώπινων ορμονών είναι η επινεφρίνη, η ινσουλίνη, η κορτιζόλη, τα οιστρογόνα, η ρεξιστίνη, η προλακτίνη, η τεστοστερόνη, η μελατονίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη, η γλυκαγόνη και η αυξητική ορμόνη.

➤ Ασπόνδυλα

Σε σύγκριση με τα σπονδυλωτά, τα έντομα και τα καρκινοειδή διαθέτουν μια σειρά από δομικά ασυνήθιστες ορμόνες, όπως είναι για παράδειγμα η νεανική ορμόνη, ένα σεσκιτερπενοειδές⁵.

➤ Φυτά

Μερικά παραδείγματα φυτικών ορμονών είναι τα εξής:

- αφισικό οξύ (abscisic acid), ορμόνη του στρες
- αυξίνη (auxin) ορμόνη που συμμετέχει στην ανάπτυξη και μορφογένεση των φυτών και την εμφάνιση των φυτικών κινήσεων
- κυτοκίνη (cytokinin), ορμόνης της κυτταροδιαίρεσης
- αιθυλένιο (ethylene), ορμόνη της ωρίμανσης και
- γιββερελλίνη (gibberellin), ορμόνη επιμήκυνσης των καρπών

3.4. Φαρμακολογία ορμονών

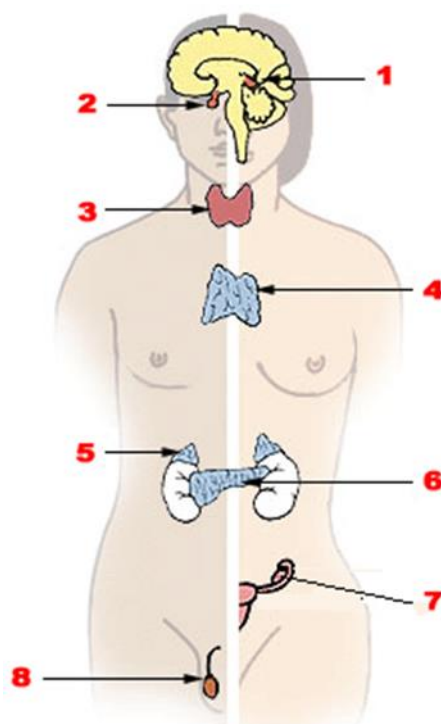
Οι ορμόνες είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση της φυσιολογικής υγείας, της ανάπτυξης και διαφόρων άλλων λειτουργιών του σώματος. Επομένως τόσο η υπερβολική όσο και η ελλιπής έκκριση ορμονών μπορεί να προκαλέσει ασθένειες και διαταραχές.

Μια χαμηλή έκκριση ορμονών λόγω υπολειτουργίας ενδοκρινών αδένων μπορεί να αντιμετωπιστεί χρησιμοποιώντας θεραπεία υποκατάστασης με συνθετικά παρασκευασμένες

⁵ Τα σεσκιτερπένια είναι μια κατηγορία τερπενίων που αποτελούνται από τρεις δομικές μονάδες ισοπρενίου και συχνά έχουν τον μοριακό τύπο C₁₅H₂₄. Τα σεσκιτερπένια μπορεί να είναι κυκλικά ή να περιέχουν δακτυλίους, συμπεριλαμβανομένων πολλών μοναδικών συνδυασμών. Οι βιοχημικές τροποποιήσεις όπως η οξείδωση ή η αναδιάταξη παράγουν τα σχετικά σεσκιτερπενοειδή [78].

ορμόνες. Αυτά τα σκευάσματα χορηγούνται ως επί το πλείστον σε μορφή χαπιών, των οποίων η δραστική ουσία είναι υποκατάστατα ορμονών, όπως είναι για παράδειγμα τα χάπια ρύθμισης του θυροειδούς αδένα, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Αντίθετα επειδή μερικές από τις ορμόνες είναι πεπτίδια και μπορεί να καταστραφούν από τα γαστρικά οξέα εάν ληφθούν ως χάπια, πρέπει να χορηγηθούν ενδοφλεβίως, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την ινσουλίνη.

Στην ακόλουθη Εικόνα 3.1 παρουσιάζονται οι κύριοι ενδοκρινείς αδένες στο ανδρικό και γυναικείο σώμα.



Εικόνα 3.1. Κύριοι ενδοκρινείς αδένες (άνδρας αριστερά, γυναίκα δεξιά.) 1. Επίφυση, 2. Υπόφυση, 3. Θυροειδής αδένας, 4. Θύμος, 5.Επινεφρίδια, 6. Πάγκρεας, 7. Ωοθήκη, 8. Όρχεις [72].

3.5. Φάρμακα ορμονικής υποκατάστασης

Τα ορμονικά σκευάσματα είναι μια από τις κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην ιατρική. Σε υγιή άτομα οι ορμόνες εκκρίνονται φυσικά σε μικροσκοπικές ποσότητες. Για αυτό το λόγο οι ορμόνες αντικατάστασης είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να απελευθερώνονται σε ποσότητες παρόμοιες με αυτές που θα μπορούσαν να εκκριθούν φυσικά στο σώμα [71].

Οι γοναδοτροπίνες είναι ορμόνες που ρυθμίζουν τις εκκρίσεις των γονάδων του φύλου, δηλαδή των ωοθηκών και των όρχεων. Στην κατηγορία των γοναδοτροπινών ανήκουν τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, τα οποία χρησιμοποιούνται, μεταξύ άλλων, για τη θεραπεία αρκετών παθήσεων στειρότητας και διαταραχών του προστάτη. Επίσης τα ορμονικά χάπια των οιστρογόνων και της προγεστερόνης χρησιμοποιούνται από του στόματος ως αντισυλληπτικά χάπια, αντισυλληπτικά χάπια έκτακτης ανάγκης ή ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε διάφορες ορμονικές διαταραχές ή / και στην εμμηνόπαυση.

Τα ορμονικά χάπια που περιέχουν θυροξίνη ή λεβοθυροξίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του υποθυρεοειδισμού ή ενός υπολειπόμενου θυρεοειδούς αδένου. Η λεβοθυροξίνη (μια επεξεργασμένη μορφή της ορμόνης του θυρεοειδούς θυροξίνης) χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του κρετινισμού σε βρέφη.

Τα στεροειδή είναι συνθετικά φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία δρουν σαν ορμόνες όταν χορηγούνται για θεραπευτικούς λόγους. Μπορούν να χορηγηθούν με τη μορφή χαπιών για τη θεραπεία πολλών αλλεργικών, φλεγμονωδών ή αυτοάνοσων καταστάσεων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε εισπνεόμενη μορφή στο βρογχικό άσθμα ή ως ρινικά σπρέι στην αλλεργική ρινίτιδα. Ενέσεις στεροειδών μπορούν επίσης να χορηγηθούν σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, όπως για παράδειγμα κατά την οξεία κρίση άσθματος ή σοκ. Επιπλέον, τα αναβολικά στεροειδή μπορούν να αυξήσουν την ανάπτυξη των μυών και χορηγούνται για τη θεραπεία ορισμένων μυϊκών και άλλων αναπτυξιακών διαταραχών.

Οι ενέσεις της ορμόνης ινσουλίνης χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ατόμων με διαβήτη τύπου 1 ή γυναικών με διαβήτη κύησης που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η ινσουλίνη χορηγείται επίσης μερικές φορές σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 σε περιπτώσεις, όπου η ασθένεια βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια.

Η ορμόνη γλυκαγόνη μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις σοβαρής διαβητικής υπογλυκαιμίας προκειμένου να αποκατασταθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΨΥΧΟΦΑΡΜΑΚΑ

4.1 Εισαγωγή

Οι ψυχοδραστικές ουσίες αναφέρονται σε ουσίες που επηρεάζουν τη σκέψη, το συναίσθημα, τη θέληση και τη συμπεριφορά μετά τη λήψη τους από το ανθρώπινο σώμα. Τα τελευταία χρόνια, η κατάχρηση ψυχοδραστικών ουσιών προκαλεί αυξανόμενη ανησυχία, όπως δήλωσε το Γραφείο των Ηνωμένων Εθνών για τα Ναρκωτικά και το Έγκλημα. Τόσο η μεγάλη ποικιλία όσο και οι αγορές των ψυχοδραστικών ουσιών παρουσιάζουν συντριπτική διαφοροποίηση. Με βάση τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, οι ψυχοδραστικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων των νόμιμων συνταγών και των παράνομων ναρκωτικών) διακρίνονται συνήθως σε οπιοειδή, κάνναβη, κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, διεγερτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, παραισθησιογόνα αντιψυχωσικά και σταθεροποιητές διάθεσης. Αυτές οι ουσίες διαφέρουν ως προς τα αποτελέσματά τους. Για παράδειγμα, τα οπιοειδή, τα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα παραισθησιογόνα έχουν συνήθως αποτελέσματα όπως αναλγησία, αναισθησία και αδυναμία συγκέντρωσης, ενώ τα διεγερτικά και ο καπνός μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις όπως ενθουσιασμό, άγχος και μανία. Εκτός από γνωστά είδη, ορισμένες νέες χημικές ουσίες που συντίθενται με την εισαγωγή νέων λειτουργικών ομάδων αναγνωρίζονται επίσης ως ψυχοδραστικές ουσίες. Ο κατάλογος των ψυχοδραστικών ουσιών ενημερώνεται συνεχώς λόγω μικρών τροποποιήσεων στα μόρια των ελεγχόμενων ουσιών. Οι υπάρχουσες μέθοδοι ανίχνευσης απέχουν πολύ από το να είναι σε θέση να ανταποκριθούν στις σύνθετες απαιτήσεις των δειγμάτων. Επομένως θα πρέπει στο μέλλον να αναπτυχθούν αξιόπιστες μέθοδοι ανίχνευσης τόσο όσον αφορά στην επιλεκτικότητα όσο και στην ευαισθησία [118].

Οι ψυχοδραστικές ουσίες εισάγονται σταδιακά στα λύματα, στα επιφανειακά ύδατα, στο πόσιμο νερό και γενικότερα στο φυσικό περιβάλλον, είτε αυτούσιες ως μητρικές ενώσεις είτε ως μεταβολίτες αυτών, μέσω των ανθρώπινων εκκρίσεων ή της ακατάλληλης απόρριψης ληγμένων ή αχρησιμοποίητων ψυχοδραστικών ουσιών. Αναπόφευκτα, η κατανομή ψυχοδραστικών ουσιών και των μεταβολιτών αυτών σε διάφορα οικοσυστήματα, όπως λύματα, πόσιμο νερό, ποτάμια και ιζήματα, έχει ανιχνευθεί συχνά. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί τόσο η βιοσυσσώρευση των ψυχοδραστικών ουσιών όσο και η βιολογική δραστηριότητα αυτών στο περιβάλλον με επιδράσεις που δεν έχουν αναφερθεί για άλλους ρύπους. Ακόμη και

ιχνοποσότητες αυτών μπορούν να επηρεάσουν διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, όπως για παράδειγμα την αμυντική ικανότητα έναντι των ελεύθερων ριζών, τη μορφολογία του σπέρματος, το μήκος του σώματος και την επιθετική συμπεριφορά των υδρόβιων οργανισμών. Λόγω του ότι οι ψυχοδραστικές ουσίες μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες τοξικές επιδράσεις, όπως για παράδειγμα τοξικότητα στην αναπαραγωγή και στη συμπεριφορά των οργανισμών, η αξιολόγηση πιθανού οικολογικού κινδύνου προερχόμενου από τις ψυχοδραστικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικών και παράνομης χρήσης φαρμάκων και ναρκωτικών) θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη. Ωστόσο, η έλλειψη τοξικολογικών πειραμάτων καθιστά τα δεδομένα τοξικότητας ανεπαρκή για την αξιολόγηση του κινδύνου. Οι περισσότερες εργασίες χρησιμοποιούν μοντέλα προσομοίωσης με τις κατάλληλες ουσίες για τη διεξαγωγή ημιποσοτικών αξιολογήσεων οικολογικών κινδύνων [118].

Η πανταχού παρουσία ψυχοδραστικών ουσιών σε διάφορα τμήματα του περιβάλλοντος είναι ένα αδιαμφισβήτητο γεγονός. Ωστόσο, υπάρχει ακόμη περιθώριο να διερευνηθούν οι πιθανοί οικολογικοί κίνδυνοι τους [118].

4.2 Κατηγορίες ψυχοδραστικών φαρμάκων

Ανάλογα με την προέλευση, οι ψυχοδραστικές ουσίες διακρίνονται σε [92]:

- Φυσικές. Τα φάρμακα φυσικής προέλευσης αναφέρονται σε ουσίες που βρίσκονται στη φύση και δεν έχουν τροποποιηθεί χημικά. Στην κατηγορία των φυσικών ναρκωτικών περιλαμβάνονται η κάνναβη, το όπιο και τα μανιτάρια ψιλοκυβίνης.
- Ημι-συνθετικές. Τα ημισυνθετικά ψυχοτρόπα φάρμακα ξεκινούν με φυσικά προϊόντα ως πρώτη ύλη και τροποποιούνται χημικά για να παράγουν το τελικό προϊόν. Τα ημι-συνθετικά φάρμακα δεν θεωρούνται «φυσικά ναρκωτικά» αφού δεν βρίσκονται στη φύση, αλλά δεν είναι ούτε πλήρως συνθετικά, επειδή η πρώτη τους ύλη ένα φυσικό φάρμακο.
- Συνθετικές. Τα συνθετικά ναρκωτικά είναι ανθρωπογενούς προέλευσης και παρασκευάζονται εξ ολοκλήρου εργαστηριακά. Κατασκευάζονται από την αρχή με

συνδυασμό πολλών χημικών ουσιών και δεν περιλαμβάνουν φυσικές πρόδρομες ουσίες. Παραδείγματα συνθετικών φαρμάκων είναι η φαιντανύλη, τα συνθετικά κανναβινοειδή και τα ναρκωτικά τύπου αλάτων μπάνιου.

Επειδή τα ψυχοδραστικά φάρμακα περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ψυχοτρόπων ουσιών, μπορούν να χωριστούν σε περισσότερες κατηγορίες. Οι κυριότεροι τύποι ψυχοδραστικών φαρμάκων χωρίζονται κυρίως με βάση τις επιδράσεις τους στον οργανισμό και είναι οι εξής [84]:

- τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα
- τα ηρεμιστικά και υπνωτικά φάρμακα
- τα αγχολυτικά φάρμακα
- τα οπιοειδή (αναλγητικά – ναρκωτικά) φάρμακα
- τα διεγερτικά φάρμακα
- τα αντιψυχωσικά (ή αντιψυχωτικά) φάρμακα
- τα φάρμακα της κατηγορίας των σταθεροποιητών διάθεσης
- τα παραισθησιογόνα φάρμακα

4.2.1 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Τα αντικαταθλιπτικά είναι ένας τύπος ψυχοδραστικών φαρμάκων (όπως ηρεμιστικά, υπνωτικά και οπιοειδή) που αναστέλλουν και επιβραδύνουν τη διέγερση σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα αντικαταθλιπτικά συνήθως έχουν μια ηρεμιστική επίδραση στο σώμα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία συμπτωμάτων, όπως άγχος, μυϊκοί σπασμοί και διαταραχές ύπνου [84].

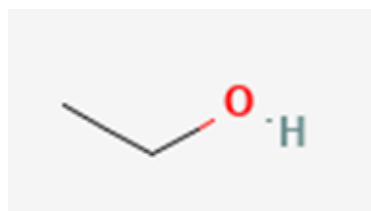
Ενώ πολλά αντικαταθλιπτικά έχουν νόμιμους ιατρικούς σκοπούς, είναι επικίνδυνα όταν γίνεται κατάχρηση αυτών. Η ταυτόχρονη λήψη πάρα πολλών από αυτά τα ψυχοδραστικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική δόση και σε απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις, όπως επιβράδυνση της αναπνοής, επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού και κώμα. Τα άτομα που κάνουν κατάχρηση αυτού του τύπου ψυχοδραστικών φαρμάκων, αν θέλουν να διακόψουν την χρήση τους, θα πρέπει να αναζητήσουν κάποιο πρόγραμμα αποτοξίνωσης, όπως αυτά που προσφέρονται για την αποτοξίνωση από τα ναρκωτικά ή το αλκοόλ για να καταφέρουν να τα διακόψουν [84].

Μερικά παραδείγματα αντικαταθλιπτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν [83,84]:

- Αιθανόλη (Αλκοόλ)

Τα αλκοολούχα ποτά παράγονται από πρώτες ύλες υδατάνθρακες με ζύμωση. Τα κυρίαρχα είδη αλκοολούχων ποτών που παράγονται στο εμπόριο είναι η μύρα, το κρασί και τα οινοπνευματώδη ποτά. Τα κύρια συστατικά όλων των αλκοολούχων ποτών είναι η αιθανόλη (Εικόνα 4.1) και το νερό [127]. Το αλκοόλ μπορεί να επηρεάσει πολλά μέρη του εγκεφάλου, αλλά, γενικά, συστέλλει τους εγκεφαλικούς ιστούς, καταστρέφει τα εγκεφαλικά κύτταρα, καθώς και καταστέλλει το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ για παρατεταμένο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στη γνωστική λειτουργία και στη μνήμη [126].

Στην παρακάτω εικόνα 4.1 παρουσιάζεται η χημική δομή της αιθανόλης.



Εικόνα 4.1: Απεικόνιση της χημικής δομής της αιθανόλης [86].

- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors)

Παρόλο που οι βενζοδιαζεπίνες (ουσίες με αγχολυτικές, υπνωτικές και ηρεμιστικές ιδιότητες, κοίτα ενότητα 4.2.2) έχουν χρησιμοποιηθεί παλαιότερα ως αντικαταθλιπτικά φάρμακα, από το έτος 1990 κυκλοφόρησαν νέα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Πρόκειται για τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs - selective serotonin reuptake inhibitors), οι οποίοι μείωσαν τις συνταγογραφήσεις των βενζοδιαζεπινών, παρόλο που εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται παγκοσμίως και είναι από τα πιο συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα [123].

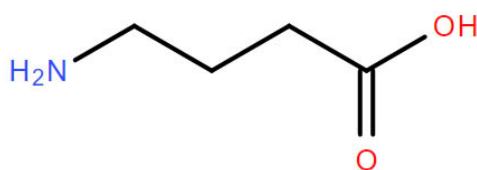
Οι εκλεκτικοί αναστολείς SSRI δρουν ρυθμίζοντας τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή της σεροτονίνης και συνταγογραφούνται σε μεγάλο βαθμό για τη θεραπεία της κλινικής κατάθλιψης, της ψυχαναγκαστικής-ιδεοληπτικής διαταραχής, της διαταραχής πανικού, καθώς και σε άλλες περιπτώσεις στις οποίες είναι επιθυμητή η εκλεκτική αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Οι ακόλουθοι πέντε εκλεκτικοί αναστολείς SSRI που διατίθενται στην αγορά, είναι οι πιο συχνά συνταγογραφούμενοι: φλουοξετίνη (fluoxetine), φλουβοξαμίνη (fluvoxamine), παροξετίνη (paroxetine), σετραλίνη (sertraline) και σιταλοπράμη (citalopram). Οι χημικές δομές τους φαίνονται στην Εικόνα 5.3 (Ενότητα 5.7).

4.2.2 Ηρεμιστικά και υπνωτικά φάρμακα

Τα ηρεμιστικά είναι κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), μια κατηγορία φαρμάκων που επιβραδύνουν την εγκεφαλική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα αισθήματα υπνηλίας ή χαλάρωσης. Αν και χρησιμοποιούνται τακτικά στην ιατρική ή συνταγογραφούνται νόμιμα, η κακή χρήση αυτών των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση και σε σοβαρές επιπλοκές [90].

Υπάρχουν διάφοροι τύποι κατασταλτικών του ΚΝΣ, τα περισσότερα από τα οποία δρουν στον εγκέφαλο επηρεάζοντας τον νευροδιαβιβαστή γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA, γ -Aminobutyric acid) (Εικόνα 4.2). Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες του εγκεφάλου που διεξάγουν την επικοινωνία μεταξύ των εγκεφαλικών κυττάρων. Ο νευροδιαβιβαστής GABA λειτουργεί μειώνοντας την εγκεφαλική δραστηριότητα. Αν και οι διαφορετικοί τύποι κατασταλτικών του ΚΝΣ λειτουργούν ο καθένας με τον δικό τους τρόπο, τελικά επιδρούν μέσω της αυξημένης δραστηριότητας του νευροδιαβιβαστή GABA για να παράγουν ένα χαλαρωτικό αποτέλεσμα. Αυτή η επίδραση μπορεί να είναι ευεργετική για όσους υποφέρουν από άγχος ή διαταραχές ύπνου. Ορισμένα κατασταλτικά του ΚΝΣ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γενικά αναισθητικά σε υψηλότερες δόσεις [90].

Στην παρακάτω εικόνα 4.2 παρουσιάζεται η χημική δομή του γ -αμινοβουτυρικού οξέος GABA.



Εικόνα 4.2: Απεικόνιση της χημικής δομής του γ-αμινοβουτυρικού οξέος [89].

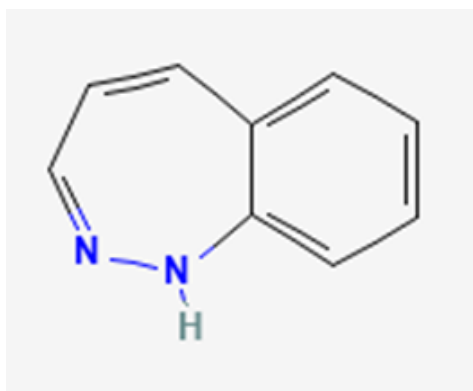
- Βενζοδιαζεπίνες (Benzodiazepines)

Οι βενζοδιαζεπίνες (Εικόνα 4.3) ανήκουν στην κατηγορία των αγχολυτικών, ηρεμιστικών, υπνωτικών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία του άγχους και της αϋπνίας, αλλά είναι επίσης αποτελεσματικές στη θεραπεία πολλών άλλων καταστάσεων (εξάρτηση από το αλκοόλ, κρίσεις επιληψίας, ανησυχία κ.ά.) [125]. Το έτος 1955 ο χημικός Leo Sternbach της φαρμακευτικής εταιρείας Hoffmann-La Roche συνέθεσε την πρώτη βενζοδιαζεπίνη, την χλωροδιαζεποξείδη (chlordiazepoxide, ενώ το έτος 1960 κυκλοφόρησε η δραστική ουσία στο ηρεμιστικό φάρμακο με την εμπορική ονομασία Librium. Το επόμενο ηρεμιστικό φάρμακο με δραστική ουσία τη διαζεπάμη και την εμπορική ονομασία Valium κυκλοφόρησε το έτος 1963 [124]. Μέχρι το 1977, οι βενζοδιαζεπίνες έγιναν τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα παγκοσμίως. Εκτιμήθηκαν όχι μόνο για τις αγχολυτικές τους ιδιότητες, αλλά και για τη χρησιμότητά τους στην αϋπνία, την διέγερση, τις επιληπτικές κρίσεις, τους μυϊκούς σπασμούς και τη στέρηση αλκοόλ [123]. Η Ευρώπη καταγράφηκε ως η ήπειρος με την υψηλότερη κατανάλωση βενζοδιαζεπινών το έτος 2007 [122].

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των βενζοδιαζεπινών δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται να λειτουργούν επηρεάζοντας τους νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο. Είναι χημικές ουσίες που χρησιμεύουν στη μεταβίβαση πληροφοριών από ένα νευρώνα στον επόμενο, και απελευθερώνουν τα νεύρα για να επικοινωνήσουν με άλλα κοντινά νεύρα. Όπως προαναφέρθηκε, ένας από αυτούς τους νευροδιαβιβαστές είναι το γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (Gamma-aminobutyric acid, GABA), ένας νευροδιαβιβαστής που καταστέλλει τη

δραστηριότητα των νEURων. Οι επιστήμονες πιστεύουν ότι η υπερβολική δραστηριότητα των νEURων μπορεί να είναι η αιτία του άγχους και άλλων ψυχολογικών διαταραχών. Οι βενζοδιαζεπίνες μειώνουν τη δραστηριότητα των νEURων στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό ενισχύοντας τις επιδράσεις του νευροδιαβιβαστή GABA [125]. Οι βενζοδιαζεπίνες είναι ένα από τα πιο συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

Στην παρακάτω εικόνα 4.3 παρουσιάζεται η χημική δομή των βενζοδιαζεπινών.



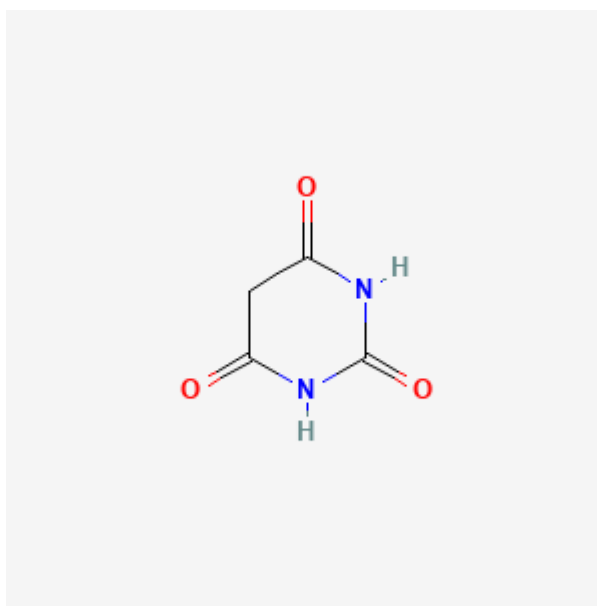
Εικόνα 4.3: Απεικόνιση της χημικής δομής των βενζοδιαζεπινών [117].

- Βαρβιτουρικά

Τα βαρβιτουρικά είναι μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν εκτενώς στις δεκαετίες του 1960 και του 1970 για τη θεραπεία του άγχους, της αϋπνίας και των επιληπτικών διαταραχών. Εκτός από μερικές συγκεκριμένες ενδείξεις, δεν συνταγογραφούνται πλέον, αφού έχουν αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από τις βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες είναι πολύ πιο ασφαλείς, αν και εξακολουθούν να είναι δυνητικά εθιστικές. Τα βαρβιτουρικά μπορούν να προκαλέσουν εθισμό, ενώ η συνεχής χρήση τους δημιουργεί την ανάγκη αύξησης των δόσεων για την επιτυχία των επιθυμητών καταστάσεων «ηρεμίας» [187].

Τα βαρβιτουρικά είναι γνωστά ως κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ενισχύουν τη δράση του GABA, ενός νευροδιαβιβαστή που αναστέλλει τη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων στον εγκέφαλο [183].

Στην παρακάτω εικόνα 4.4 παρουσιάζεται η χημική δομή των βαρβιτουρικών.



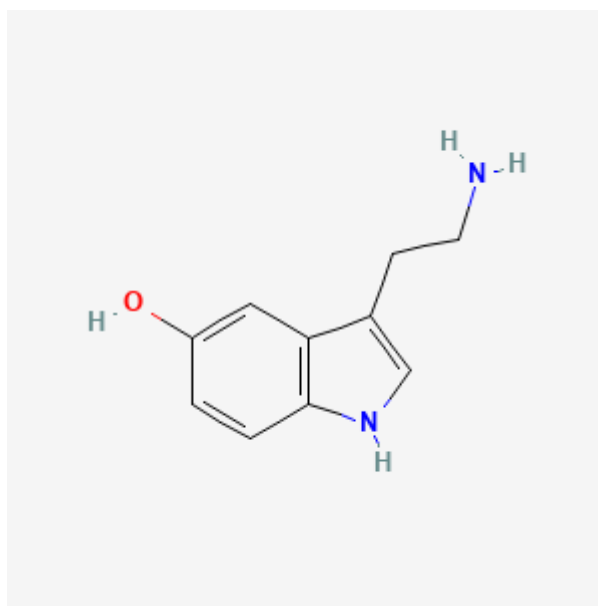
Εικόνα 4.4: Απεικόνιση της χημικής δομής των βαρβιτουρικών [184].

4.2.3 Αγχολυτικά φάρμακα

Τα αγχολυτικά ονομάζονται επίσης φάρμακα κατά του άγχους ή φάρμακα κατά του πανικού. Πρόκειται για φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μιας κατάστασης υγείας που ονομάζεται άγχος. Ο τύπος του άγχους που απαιτεί θεραπεία, ονομάζεται γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (GAD-Generalized Anxiety Disorder). Αυτή η διαταραχή προκαλεί υπερβολική ανησυχία, άγχος και αγωνία και επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να λειτουργήσει. Επιπλέον, τα συμπτώματα του άγχους εμφανίζονται τις περισσότερες ημέρες για τουλάχιστον έξι μήνες. Η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή αντιμετωπίζεται με ψυχοθεραπεία και φάρμακα [164].

Τα αγχολυτικά μειώνουν το άγχος αυξάνοντας τη συγκέντρωση χημικών ουσιών (νευροδιαβιβαστές) που χρησιμοποιεί ο εγκέφαλος για να επικοινωνήσει. Αυτοί οι νευροδιαβιβαστές περιλαμβάνουν τη σεροτονίνη, τη νορεπινεφρίνη και την ντοπαμίνη [164].

Στην παρακάτω εικόνα 4.5 παρουσιάζεται η δομή της σεροτονίνης.



Εικόνα 4.5: Απεικόνιση της χημικής δομής της σεροτονίνης [169].

Ορισμένοι τύποι φαρμάκων κατά του άγχους χρησιμοποιούνται και για άλλες καταστάσεις υγείας όπως [164]:

- Κατάθλιψη
- Αϋπνία
- Συμπτώματα στέρησης αλκοόλ
- Επιληπτικές κρίσεις
- Διαταραχή πανικού
- Κνησμός
- Ναυτία
- Εμετός

4.2.4 Οπιοειδή (αναλγητικά – ναρκωτικά) φάρμακα

Τα οπιοειδή είναι μια κατηγορία ναρκωτικών φαρμάκων που βρίσκονται φυσικά στο φυτό της οπιούχου παπαρούνας (*Papaver somniferum*, Μήκων η υπνοφόρος) που ανήκει στην οικογένεια των παπαβερίδων. Ορισμένα συνταγογραφούμενα οπιοειδή παράγονται απευθείας από το φυτό και άλλα παρασκευάζονται από επιστήμονες εργαστηριακά χρησιμοποιώντας την ίδια χημική δομή. Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται συχνά ως φάρμακα επειδή περιέχουν χημικές

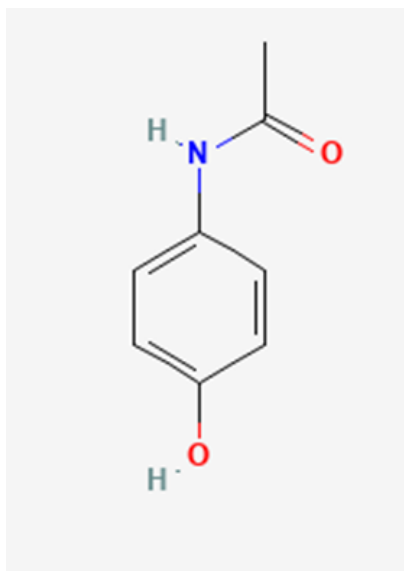
ουσίες που χαλαρώνουν το σώμα και μπορούν να ανακουφίσουν τον πόνο. Τα συνταγογραφούμενα οπιοειδή χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού πόνου, αν και ορισμένα οπιοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του βήχα και της διάρροιας. Τα οπιοειδή μπορούν επίσης να κάνουν τους ανθρώπους να αισθάνονται πολύ χαλαροί. Αυτό μπορεί να είναι επικίνδυνο επειδή τα οπιοειδή μπορεί να είναι εξαιρετικά εθιστικά και οι υπερβολικές δόσεις μπορούν να προκαλέσουν το θάνατο. Η ηρωίνη είναι ένα από τα πιο επικίνδυνα οπιοειδή στον κόσμο και δεν χρησιμοποιείται ποτέ ως φάρμακο στην ιατρική [88].

Μερικά παραδείγματα οπιοειδών περιλαμβάνουν [84]:

- Vicodin (σκεύασμα, το οποίο περιέχει παρακεταμόλη - ακεταμινοφαίνη).

Γενικά, η ακεταμινοφαίνη (Εικόνα 4.6) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ήπιου έως μέτριου πόνου και τη μείωση του πυρετού. Διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή σε διάφορες μορφές. Η ουσία είναι τοξική για τους υδρόβιους οργανισμούς [109, 110].

Στην παρακάτω εικόνα 4.6 παρουσιάζεται η χημική δομή της ακεταμινοφαίνης.

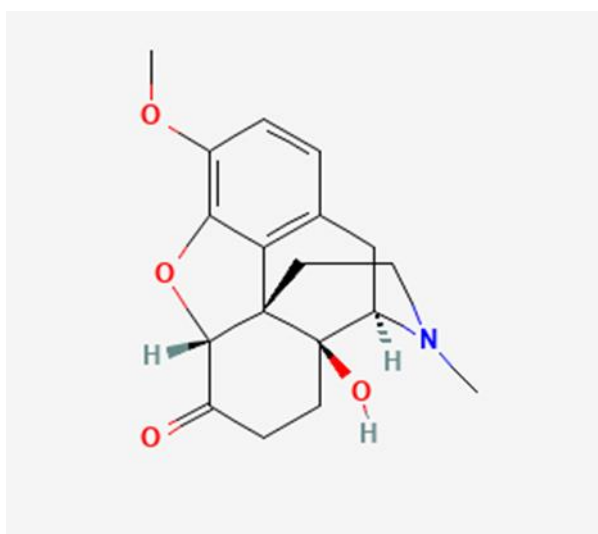


Εικόνα 4.6: Απεικόνιση της χημικής δομής της ακεταμινοφαίνης [109].

- Οξυκωδόνη (Oxycodone)

Η οξυκωδόνη (Εικόνα 4.7) είναι ένα ημισυνθετικό, μετρίως ισχυρό, χορηγούμενο από το στόμα οπιοειδές που χρησιμοποιείται ευρέως για την οξεία ή χρόνια αντιμετώπιση του μέτριας έντασης πόνου. Χορηγείται είτε μόνη του είτε σε συνδυασμό με σκεύασμα ακεταμινοφαίνης [111].

Στην παρακάτω εικόνα 4.7 παρουσιάζεται η χημική δομή της οξυκωδόνης.

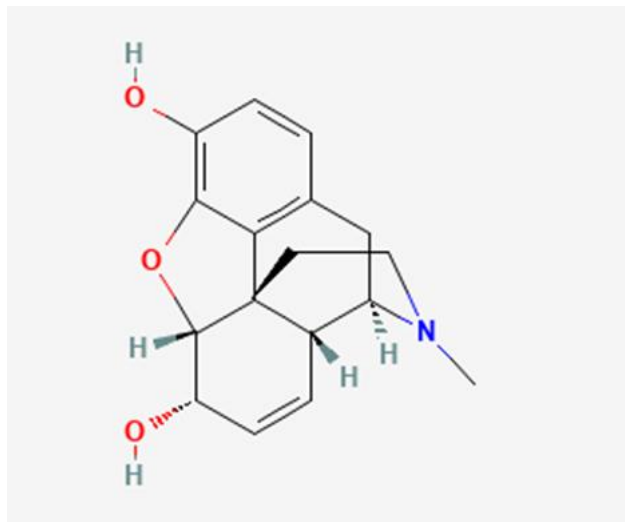


Εικόνα 4.7: Απεικόνιση της χημικής δομής της οξυκωδόνης [111].

- Μορφίνη

Η μορφίνη υπήρξε το πρώτο φαινανθρενικό αλκαλοειδές που ανακαλύφθηκε από το όπιο, μετά από επίμονες και μακρόχρονες προσπάθειες. Πρόκειται για μια φυσική ουσία που λαμβάνεται από τον λοβό σπόρων των διαφόρων οπιούχων φυτών παπαρούνας που καλλιεργούνται στη Νοτιοανατολική και Νοτιοδυτική Ασία, το Μεξικό και την Κολομβία [114]. Περίπου 100 έτη διήρκεσε η προσπάθεια για την διαπίστωση της χημικής δομής της μορφίνης (Εικόνα 4.8). Τελικά η δομή της επιβεβαιώθηκε μετά την ολική σύνθεση της μορφίνης το έτος 1952 [95]. Πρόκειται για ένα εξαιρετικά ισχυρό οπιούχο αναλγητικό ψυχοδραστικό φάρμακο, το οποίο οδηγεί σε εθισμό.

Στην παρακάτω εικόνα 4.8 παρουσιάζεται η χημική δομή της μορφίνης.

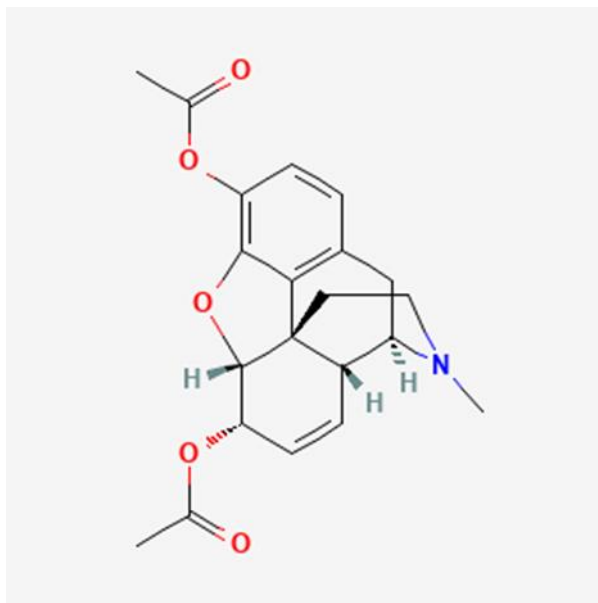


Εικόνα 4.8: Απεικόνιση της χημικής δομής της μορφίνης [112].

- Ηρωίνη

Η ηρωίνη είναι ένα οπιοειδές ναρκωτικό που παράγεται από τη μορφίνη, η οποία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, είναι μια φυσική ουσία που απομονώνεται από τα οποιούχα φυτά της παπαρούνας [114]. Η ηρωίνη έχει ισχυρότερη αναλγητική δράση από την μορφίνη [95].

Στην παρακάτω εικόνα 4.9 παρουσιάζεται η χημική δομή της ηρωίνης.

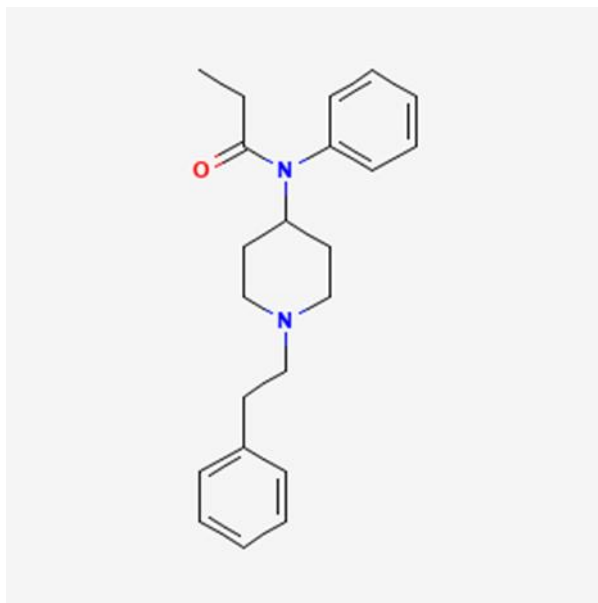


Εικόνα 4.9: Απεικόνιση της χημικής δομής της ηρωίνης [113].

- Φαιντανύλη (Fentanyl)

Η φαιντανύλη είναι ένα ισχυρό συνθετικό οπιοειδές που μοιάζει με τη μορφίνη, αλλά είναι 50 έως 100 φορές πιο ισχυρό. Είναι ένα συνταγογραφούμενο φάρμακο που χορηγείται παρηγορητικά για τον έλεγχο των επώδυνων συμπτωμάτων του καρκίνου. Η ναρκωτική αυτή ουσία δημιουργεί αρκετές παρενέργειες και εθισμό. Μεταξύ άλλων καταστρέφει τους νευρώνες ντοπαμίνης στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα να προκαλεί οξεία, μη αναστρέψιμη και προοδευτική ασθένεια τύπου Πάρκινσον στο χρήστη. Η φαιντανύλη παρασκευάζεται και χρησιμοποιείται επίσης παράνομα [115].

Στην παρακάτω εικόνα 4.10 παρουσιάζεται η χημική δομή της φαιντανύλης.

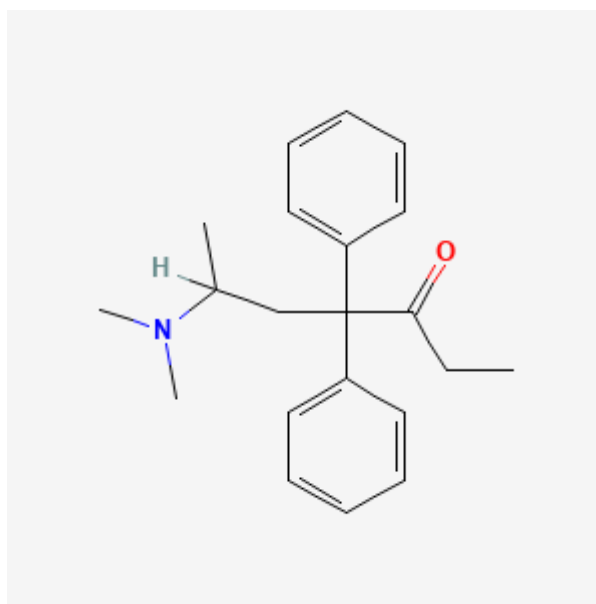


Εικόνα 4.10: Απεικόνιση της χημικής δομής της φαιντανύλης [11].

- Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές με αναλγητική δράση [182]. Μειώνει τα συμπτώματα στέρησης σε άτομα εθισμένα στην ηρωίνη ή άλλα ναρκωτικά χωρίς να προκαλεί «υψηλό» εθισμό στα ναρκωτικά. Χρησιμοποιείται ως αναλγητικό και ως μέρος των προγραμμάτων αποτοξίνωσης, καταστολής του συνδρόμου στέρησης, και του εθισμού στα ναρκωτικά [181]. Επίσης, λόγω του μοναδικού μηχανισμού δράσης της, η μεθαδόνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διαχείριση συνδρόμων πόνου που δύσκολα αντιμετωπίζονται, όπως ο νευροπαθητικός πόνος και ο καρκινικός πόνος που απαιτούν υψηλότερες και συχνότερες δόσεις οπιοειδών βραχύτερης δράσης [182].

Στην παρακάτω εικόνα 4.11 παρουσιάζεται η χημική δομή της μεθαδόνης.



Εικόνα 4.11: Απεικόνιση της χημικής δομής της μεθαδόνης [182].

4.2.5 Διεγερτικά φάρμακα

Τα διεγερτικά είναι μια κατηγορία ψυχοδραστικών φαρμάκων που διεγείρουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα άτομα που λαμβάνουν διεγερτικά βιώνουν συνήθως μια ώθηση ενέργειας και αισθάνονται περισσότερο σε εγρήγορση, ενώ βιώνουν επίσης αυξημένο καρδιακό ρυθμό και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν το μυαλό και μπορούν να προκαλέσουν ευφορία, αλλά δεν επηρεάζουν την αντίληψη [83, 84].

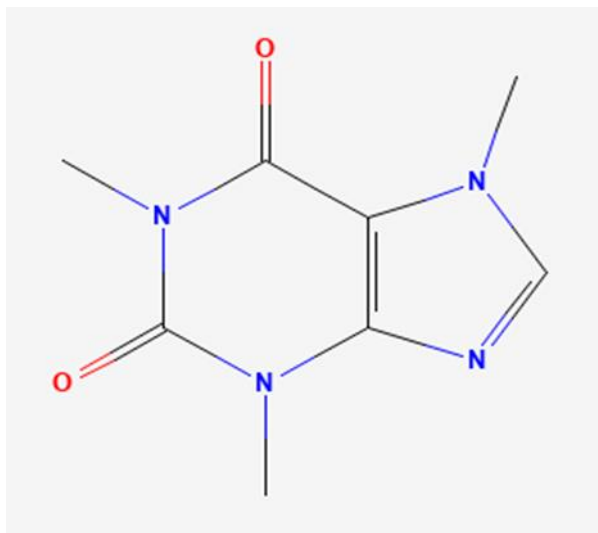
Μερικά παραδείγματα διεγερτικών φαρμάκων περιλαμβάνουν [83, 84]:

- Καφεΐνη

Η καφεΐνη είναι ένα πικρό, λευκό κρυσταλλικό αλκαλοειδές της χημικής ουσίας ξανθίνης, το οποίο είναι ένα ψυχοενεργό διεγερτικό ναρκωτικό. Ανακαλύφθηκε από το Γερμανό χημικό Φρίντριχ Φέρντιναντ Ρούνγκε το έτος 1819. Απομονώθηκε από τον καφέ και το τσάι. Στον άνθρωπο η καφεΐνη δρα ως διεγερτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος, έχοντας ως αποτέλεσμα την προσωρινή αποτροπή της υπνηλίας και την αποκατάσταση της εγρήγορσης. Η καφεΐνη είναι η πιο ευρείας καταναλώσεως ψυχοδραστική ουσία στον κόσμο, αλλά, σε

αντίθεση με πολλές άλλες ψυχοδραστικές ουσίες, η χρήση της είναι νόμιμη. Η ετήσια κατανάλωση παγκοσμίως υπολογίζεται σε 120 εκατομμύρια κιλά [95].

Στην παρακάτω εικόνα 4.12 παρουσιάζεται η χημική δομή της καφεΐνης.

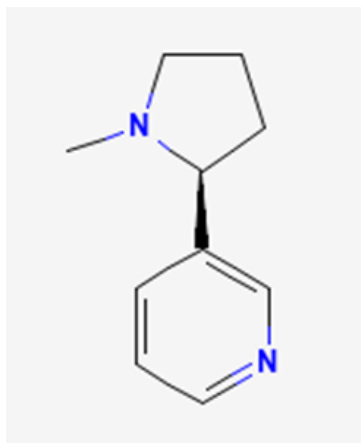


Εικόνα 4.12: Απεικόνιση της χημικής δομής της καφεΐνης [99].

- Νικοτίνη

Η νικοτίνη είναι το αλκαλοειδές, το οποίο βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα φύλλα του καπνού (*Nicotiana tabacum*) και σε μικρές ποσότητες στα φυτά της οικογένειας των σολανοειδών (*Solanaceae*), όπως είναι η τομάτα, η πατάτα και η μελιτζάνα. Η νικοτίνη είναι ένα από τα πιο τοξικά δηλητήρια και έχει ταχεία έναρξη δράσης. Εκτός της προκαλούμενης τοπικής καυστικής δράσης, τα όργανα-στόχοι είναι το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Η νικοτίνη είναι επίσης ένα ισχυρά εθιστικό φάρμακο και πολύ τοξικό για τους υδρόβιους οργανισμούς, τα έντομα και τα μικρά πτηνά, ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και σαν φυσικό εντομοκτόνο [96, 97].

Στην παρακάτω εικόνα 4.13 παρουσιάζεται η χημική δομή της νικοτίνης.



Εικόνα 4.13: Απεικόνιση της χημικής δομής της νικοτίνης [100].

- Κάνναβη (μαριχουάνα, ιατρική κάνναβη)

Η μαριχουάνα (κάνναβη) παρασκευάζεται από τα αποξηραμένα φύλλα και μπουμπούκια του φυτού *Cannabis sativa*. Η κύρια ψυχοτρόπος (ναρκωτική) ουσία της κάνναβης είναι η Δ9-τετραυδροκανναβινόλη (TetraHydroCannabinol, THC), η οποία είναι μια από τις 483 γνωστές χημικές ενώσεις που περιέχονται στο φυτό της κάνναβης, συμπεριλαμβανομένων των τουλάχιστον 84 άλλων κανναβινοειδών. Ενώ ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ FDA δεν έχει εγκρίνει τη θεραπευτική χρήση της κάνναβης στην ιατρική ως φάρμακο, πολλές πολιτείες των ΗΠΑ και χώρες του κόσμου έχουν νομιμοποιήσει τη χρήση της ιατρικής κάνναβης [186].

Ο Αμερικανικός Οργανισμός FDA ενέκρινε δύο φάρμακα, τη dronabinol (Marinol, Syndros) και τη nabilone (Cesamet), που παρασκευάζονται από συνθετικές μορφές συστατικών που βρίσκονται στη μαριχουάνα. Μπορούν να συνταγογραφηθούν νόμιμα για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από την χημειοθεραπεία, όταν άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει. Η δροναβινόλη (Dronabinol) μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της μειωμένης όρεξης που σχετίζεται με την απώλεια βάρους σε άτομα με HIV και AIDS [186].

Ο Αμερικανικός Οργανισμός FDA έχει επίσης εγκρίνει ένα υγρό φάρμακο (Epidiolex) που περιέχει μια καθαρή μορφή κανναβιδιόλης (Cannabidiol, CBD), μια χημική ουσία που βρίσκεται στη μαριχουάνα. Αυτό το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία

σπάνιων μορφών σοβαρής παιδικής επιληψίας (σύνδρομο Lennox-Gastaut και σύνδρομο Dravet) [186].

Στις 30 Ιουνίου 2017 έγινε το πρώτο βήμα της νομιμοποίησης της ιατρικής κάνναβης και στην Ελλάδα. Δημοσιεύθηκε στο ΦΕΚ 2238/Β/29-6-2017 η Κοινή Υπουργική Απόφαση (ΚΥΑ) των υπουργών Υγείας και Δικαιοσύνης (Γ5γ οικ. 49690/2017), με την οποία ανοίγει ο δρόμος για την εισαγωγή εγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων και προϊόντων κάνναβης. Τα σκευάσματα αυτά ενδείκνυνται για περιπτώσεις που έχουν αποδεδειγμένο κλινικό όφελος για μια σειρά από νόσους, όπως ο χρόνιος πόνος, ο νευροπαθητικός πόνος, η ναυτία και έμεση λόγω χημειοθεραπείας, η καχεξία/ανορεξία. κ.ά. [188].

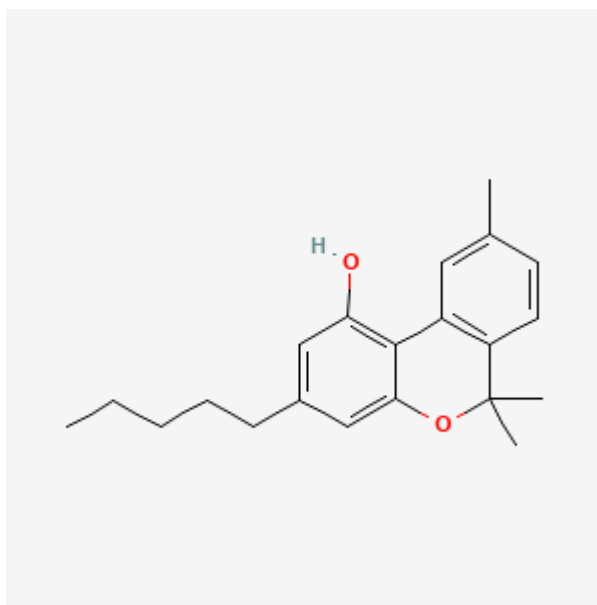
Το 2019 ολοκληρώνεται από την Ελληνική Βουλή η μετατροπή του νομοσχεδίου με τη νομιμοποίηση της καλλιέργειας, εισαγωγής, κατοχής και χρήσης της φαρμακευτικής-ιατρικής κάνναβης. Συγκεκριμένα, ψηφίστηκε η τροποποίηση του περί Ναρκωτικών Φαρμάκων και Ψυχοτρόπων Ουσιών Νόμου, ώστε να εισαχθούν σε αυτόν πρόνοιες που να επιτρέπουν τη ρύθμιση με κανονισμούς της εισαγωγής στην Ελληνική Δημοκρατία σπόρων κάνναβης και φυτών κάνναβης, καθώς και την επιβολή τελών αδειοδότησης και διοικητικών κυρώσεων, σε περίπτωση παραβίασης προνοιών των κανονισμών που θα εκδοθούν δυνάμει αυτού.

Σχετικά με την καλλιέργεια της ιατρικής κάνναβης, ψηφίστηκε θέσπιση του νομοθετικού πλαισίου (Ν. 4523/2018, Υ.Α. αριθμ. οικ. 51483/700/Φ.15) που θα ρυθμίζει την καλλιέργεια, την παραγωγή, την εισαγωγή και την εξαγωγή φαρμακευτικής κάνναβης, καθώς και τη χρήση της για τη διεξαγωγή επιστημονικής έρευνας για ιατρικούς σκοπούς, για την προετοιμασία γαληνικών σκευασμάτων από τα φαρμακεία για ιατρική χρήση ή την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων και τη διαδικασία δωρεάν παροχής φαρμακευτικής κάνναβης στους δικαιούχους πάσχοντες ασθενείς [189]. Πρόσφατα μάλιστα από τις αρχές του έτους 2022 η εταιρεία ισραηλινών συμφερόντων TIKUN Europe εγκατέστησε το εργοστάσιο της στον νομό Κορινθίας και διαθέτει στην ελληνική αγορά προϊόντα CBD (προϊόντα με κανναβιδιόλη), τα οποία δεν απαιτούν συνταγογράφηση, σε αντίθεση με τα προϊόντα που περιέχουν THC (τετραϋδροκανναβιδιόλη) σε υψηλότερα επίπεδα και αποτελούν τη φαρμακευτική κάνναβη [190].

Η ιατρική κάνναβη διατίθεται ως λάδι, χάπι, ατμοποιημένο υγρό και ρινικό σπρέι, ως αποξηραμένα φύλλα και μπουμπούκια και ως το ίδιο το φυτό. Το βότανο χρησιμοποιείται

συνήθως για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου, την απώλεια όρεξης και την απώλεια βάρους που σχετίζεται με τον HIV/AIDS, την επιληψία, τον χρόνιο πόνο και τους μυϊκούς σπασμούς [186].

Στην παρακάτω εικόνα 4.14 παρουσιάζεται η χημική δομή της κάνναβης.

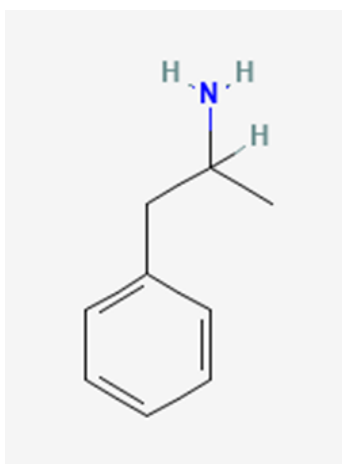


Εικόνα 4.14: Απεικόνιση της χημικής δομής της κάνναβης [185].

- Αμφεταμίνες

Οι αμφεταμίνες είναι μια ομάδα διεγερτικών ενώσεων, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως φάρμακα. Χρησιμοποιήθηκαν ευρέως από τους στρατιώτες κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου ως ψυχοδιεγερτικά καθημερινής χρήσης, για την αντιμετώπιση της κούρασης των στρατιωτών και την επέκταση των ορίων αντοχής τους πέρα από το φυσιολογικό. Αποτέλεσμα αυτής της κατάχρησης είναι η μεγάλη μεταπολεμική εξάπλωση των αμφεταμινών στην Αμερική, στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία [187]. Αργότερα χρησιμοποιήθηκαν στην Ιατρική για την αντιμετώπιση της ναρκοληψίας και ως ανορεξιογόνα για τη μείωση του σωματικού βάρους. Σήμερα σπανίως χρησιμοποιούνται για θεραπευτικούς σκοπούς και η διακίνησή τους είναι παράνομη [95].

Στην παρακάτω εικόνα 4.15 παρουσιάζεται η χημική δομή μιας αμφεταμίνης.

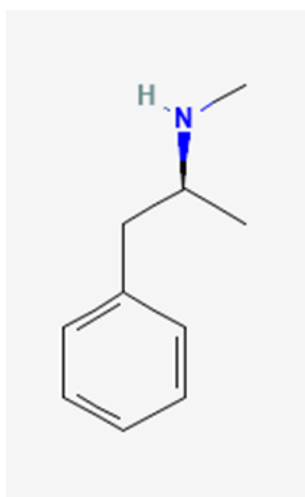


Εικόνα 4.15: Απεικόνιση της χημικής δομής μιας αμφεταμίνης [101].

- Μεθαμφεταμίνη (methamphetamine)

Η μεθαμφεταμίνη έχει παρόμοια δράση με την αμφεταμίνη και εισέρχεται ιδιαιτέρως εύκολα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Είναι ένα ψυχοενεργό διεγερτικό ναρκωτικό με πολλές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία [95]. Η ψευδαισθησιογόνος μεθαμφεταμίνη 3,4-μεθυλενο-διοξυ-μεθαμφεταμίνη (3,4-methylenedioxyamphetamine, MDMA) είναι γνωστή ως η παράνομη ουσία Ecstasy, η οποία χρησιμοποιείται εσφαλμένα σαν διεγερτική ουσία «διασκέδασης» [187].

Στην παρακάτω εικόνα 4.16 παρουσιάζεται η χημική δομή μιας μεθαμφεταμίνης.

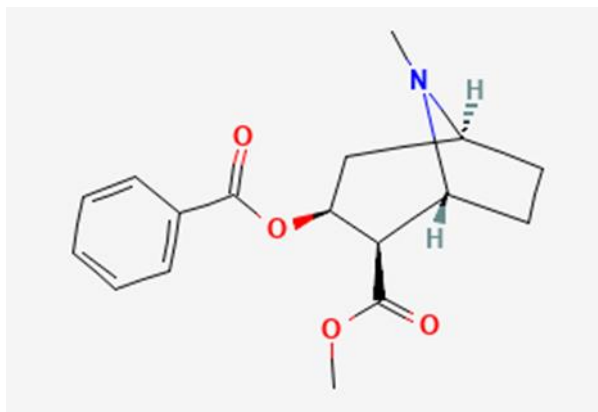


Εικόνα 4.16: Απεικόνιση της χημικής δομής της μεθαμφεταμίνης [102].

- Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη (βενζοϋλομεθυλεκγονίνη) είναι κρυσταλλικό αλκαλοειδές που απομονώνεται από τα φύλλα του φυτού κόκα *Erythroxylon coca*. Η χρήση κοκαΐνης προκαλεί υπερευαισθησία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η κοκαΐνη είναι ισχυρό διεγερτικό του νευρικού συστήματος. Είναι εθιστική με πολλές παρενέργειες στην υγεία, ενώ η κατοχή, η καλλιέργεια και η διανομή αυτής είναι παράνομες για μη φαρμακευτικούς λόγους. Αποτελεί δημοφιλές παράνομο ναρκωτικό «διασκέδασης» υπό μορφή μιας λεπτής λευκής σκόνης, ενώ η κοκαΐνη κρακ είναι καπνιζόμενη μορφή κοκαΐνης [98].

Στην παρακάτω εικόνα 4.17 παρουσιάζεται η χημική δομή της κοκαΐνης.

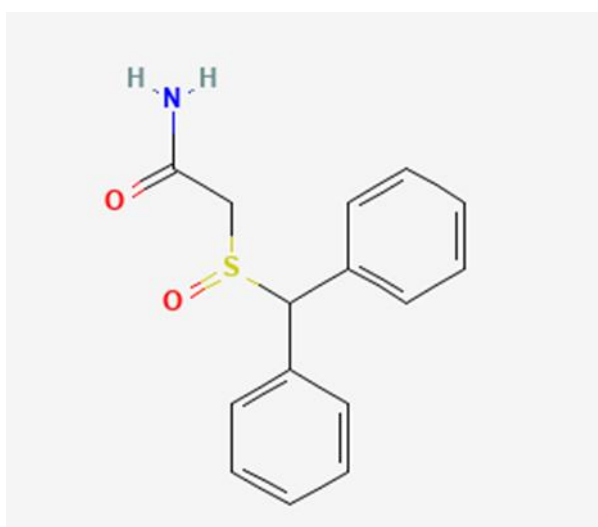


Εικόνα 4.17: Απεικόνιση της χημικής δομής της κοκαΐνης [103].

- Μοδαφινίλη (modafinil)

Η μοδαφινίλη χρησιμοποιείται ως φάρμακο για τη θεραπεία της υπνηλίας κατά την διάρκεια της ημέρας λόγω ναρκοληψίας. Είναι λιγότερο ισχυρή των αμφεταμινών, τις οποίες αντικατέστησε λόγω της χαμηλής πιθανότητας πρόκλησης εθισμού. Χρησιμοποιείται από τις ένοπλες δυνάμεις των ΗΠΑ σε καταστάσεις μάχης ή μακρές αποστολές για την αντιμετώπιση της έλλειψης του ύπνου. Επίσης η μοδαφινίλη χρησιμοποιείται από αστροναύτες σε μακροχρόνιες αποστολές στο Διεθνή Διαστημικό Σταθμό [95].

Στην παρακάτω εικόνα 4.18 παρουσιάζεται η χημική δομή της μοδαφινίλης.



Εικόνα 4.18: Απεικόνιση της χημικής δομής της μοδαφινίλης [104].

Τα ισχυρότερα από τη μοδαφινίλη διεγερτικά, όπως είναι η κοκαΐνη και η μεθαμφεταμίνη, είναι επικίνδυνα όταν γίνεται κατάχρηση, διότι μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρά μακροπρόθεσμα προβλήματα εθισμού και υγείας, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών προβλημάτων [84].

4.2.6 Αντιψυχωσικά φάρμακα

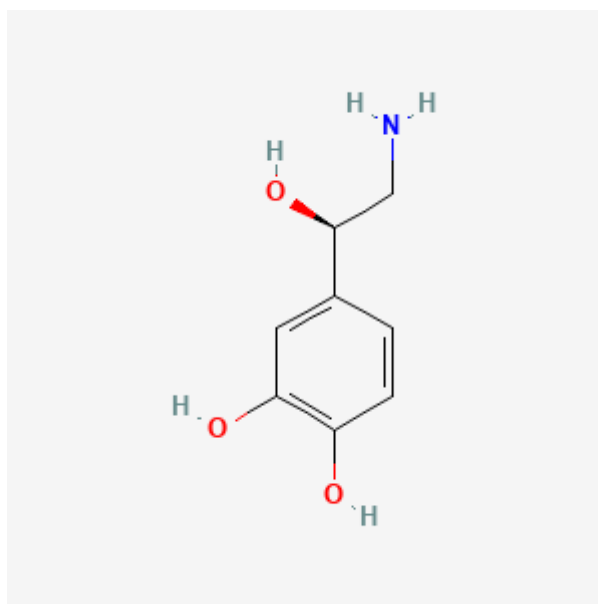
Τα αντιψυχωσικά κατηγοριοποιούνται σε δύο γενιές, την πρώτη και την δεύτερη.

Πρώτη γενιά αντιψυχωσικών φαρμάκων

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς (FGA-first generation antipsychotics) είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας και της ψύχωσης. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς, γνωστά και ως τυπικά ή συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα, είναι η αρχική κατηγορία φαρμάκων που αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία ψυχωσικών διαταραχών [165].

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς λειτουργούν κυρίως μειώνοντας τη δραστηριότητα της ντοπαμίνης, ενός νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται στον εγκέφαλο από τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) για τη μετάδοση σημάτων. Μερικά από τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς επιδρούν επίσης και σε άλλους νευροδιαβιβαστές, όπως για παράδειγμα στη νορεπινεφρίνη (norepinephrine) και στη ακετυλοχολίνη (acetylcholine) [165].

Στην παρακάτω εικόνα 4.19 παρουσιάζεται η χημική δομή της νορεπινεφρίνης.

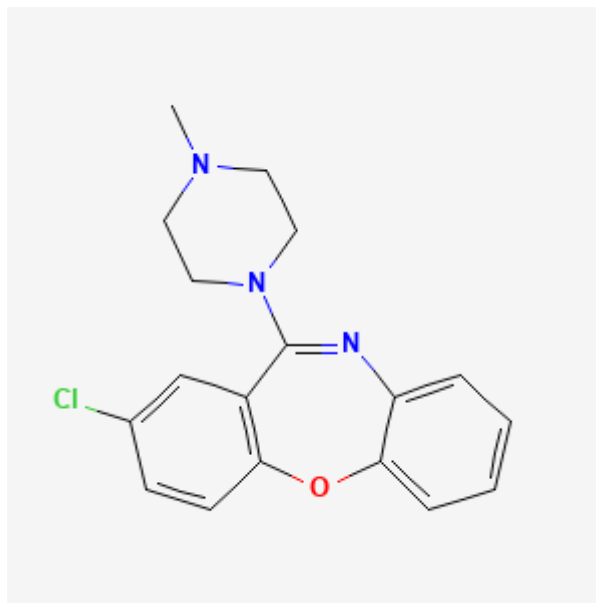


Εικόνα 4.19: Απεικόνιση της χημικής δομής της νορεπινεφρίνης [168].

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς δρουν αναστέλλοντας τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2, τα οποία είναι μόρια πρωτεΐνης στις νευρωνικές μεμβράνες που ξεκινούν τη διεγερτική δράση όταν διεγείρονται από την ντοπαμίνη. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς καταστέλλουν επίσης την απελευθέρωση ορμονών από τον υποθάλαμο και την υπόφυση [165].

Ένα από τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς, η λοξαπίνη (loxapine), εκτός από τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2, μπλοκάρει τη δραστηριότητα των υποδοχέων της σεροτονίνης 5-HT_{2A}. Η σεροτονίνη είναι ένας άλλος νευροδιαβιβαστής που ρυθμίζει τη διάθεση και τη συμπεριφορά. Η λοξαπίνη μπλοκάρει τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A} που είναι διεγερτικοί, μειώνει την επιθετικότητα και έχει ηρεμιστική δράση [165].

Στην παρακάτω εικόνα 4.20 παρουσιάζεται η χημική δομή της λοξαπίνης.



Εικόνα 4.20: Απεικόνιση της χημικής δομής της λοξαπίνης [170].

Δεύτερη γενιά αντιψυχωσικών φαρμάκων

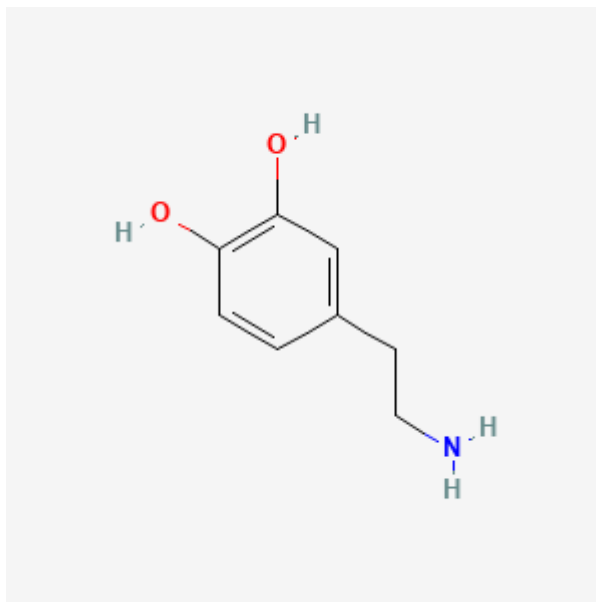
Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς (SGA-Second generation antipsychotics), γνωστά και ως άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα, είναι μια νεότερη κατηγορία αντιψυχωσικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και των σχετικών ψυχιατρικών καταστάσεων. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς αναπτύχθηκαν για να βελτιώσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αντιψυχωσικών φαρμάκων πρώτης γενιάς FGA [166].

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς δρουν αναστέλλοντας τη διεγερτική δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης. Η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη ρυθμίζουν πολλές λειτουργίες όπως η αίσθηση ευχαρίστησης, η διάθεση, η συμπεριφορά, η μάθηση και η μνήμη, μεταξύ άλλων [166].

Ενώ τα περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς FGA μπλοκάρουν μόνο τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2, τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς SGA μπλοκάρουν τόσο τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 όσο και τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A}. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών είναι μόρια πρωτεΐνης στην επιφάνεια των νευρώνων που ξεκινούν τη δράση όταν διεγείρονται από τους

νευροδιαβιβαστές. Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης D2 και της σεροτονίνης 5-HT_{2A} ανήκουν στον τύπο των διεγερτικών υποδοχέων, που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην ψύχωση.

Στην παρακάτω εικόνα 4.21 παρουσιάζεται η χημική δομή της ντοπαμίνης.



Εικόνα 4.21: Απεικόνιση της χημικής δομής της ντοπαμίνης [167].

Ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς SGA λειτουργούν διεγείροντας επίσης τους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT₁, οι οποίοι είναι ανασταλτικοί υποδοχείς, επιπλέον του αποκλεισμού των υποδοχέων 5-HT_{2A}. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς SGA έχουν επίσης επιπτώσεις σε άλλους νευροδιαβιβαστές, όπως για παράδειγμα στη νορεπινεφρίνη (norepinephrine) [166].

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς έχουν χαμηλότερο κίνδυνο όσον αφορά σε νευρολογικές κινητικές διαταραχές που χαρακτηρίζονται από εξωπυραμιδικά συμπτώματα. Τα εξωπυραμιδικά ή παρκινσονικά συμπτώματα, όπως τρόμος, δυσκαμψία, βραδυκινησία, σιελόρροια, υπομιμία, είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων πρώτης γενιάς FGA. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς SGA, ωστόσο, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο μεταβολικών παρενεργειών, όπως για παράδειγμα αύξηση βάρους, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και χοληστερόλης [166].

Τόσο τα αντιψυχωσικά φάρμακα FGA όσο και τα SGA είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, όπως οι παραισθήσεις. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα SGA έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τα FGA στην ανακούφιση γνωστικών και αρνητικών συμπτωμάτων όπως η απάθεια και η κοινωνική απόσυρση [166].

4.2.7 Φάρμακα της κατηγορίας των σταθεροποιητών διάθεσης

Οι σταθεροποιητές διάθεσης είναι ένας τύπος ψυχιατρικού φαρμάκου. Έχουν άδεια χρήσης ως μέρος της θεραπείας των ακόλουθων ασθενειών [171]:

- διπολική διαταραχή
- μανία και υπομανία
- υποτροπιάζουσα, σοβαρή κατάθλιψη και σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, σε ορισμένες περιπτώσεις

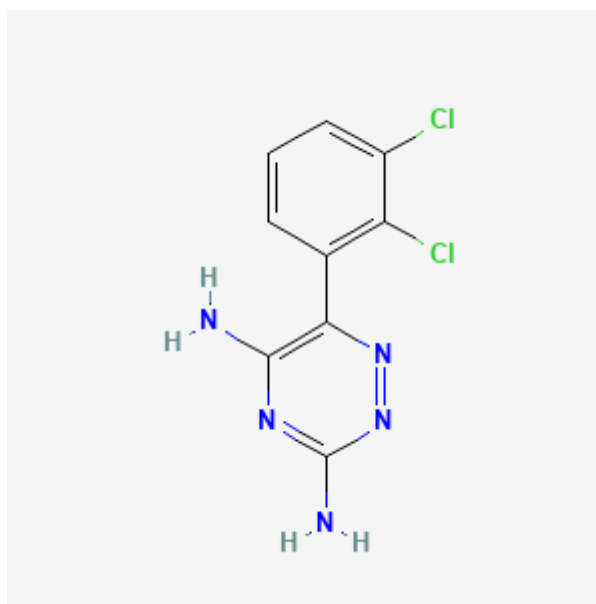
Στόχος αυτών των φαρμάκων είναι να σταθεροποιούν τη διάθεση ώστε να επηρεάζεται λιγότερο από την κατάθλιψη, το άγχος ή τον ενθουσιασμό [172].

Μερικά παραδείγματα φαρμάκων της κατηγορίας των σταθεροποιητών διάθεσης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα [172]:

- Λαμοτριγίνη (Lamotrigine)

Η δραστική ουσία λαμοτριγίνη χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την πρόληψη ή τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων (επιληψία). Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην πρόληψη των ακραίων εναλλαγών της διάθεσης της διπολικής διαταραχής σε ενήλικες. Δεν έχει εγκριθεί για χρήση σε παιδιά μικρότερα των 2 ετών λόγω αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών (όπως λοιμώξεις). Διατίθεται με τις ακόλουθες διαφορετικές εμπορικές ονομασίες: Lamictal, Lamictal XR και Lamictal ODT [173].

Στην παρακάτω εικόνα 4.22 παρουσιάζεται η χημική δομή της λαμοτριγίνης.

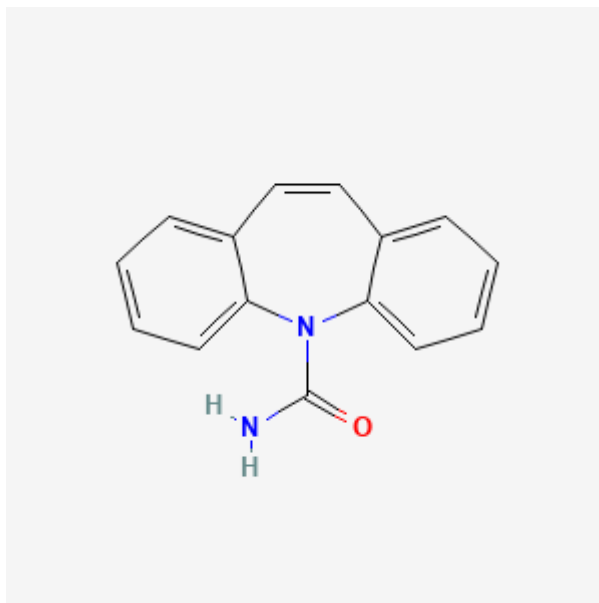


Εικόνα 4.22: Απεικόνιση της χημικής δομής της λαμοτριγίνης [174].

- Λίθιο

Το λίθιο είναι ένα χημικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 3, το οποίο ανήκει στην ομάδα των αλκαλίων, όπως το κάλιο, το νάτριο, το ρουβίδιο, το καίσιο και το φράγκιο (Εικόνα 4.23) [176]. Το κατιόν του λιθίου (Li^+), με τη μορφή διαφόρων λιθιούχων αλάτων σε καθαρή μορφή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών, ιδιαίτερα της νόσου της διπολικής διαταραχής. Τα συμπτώματα της τοξικότητας του λιθίου περιλαμβάνουν διάρροια, έμετο, θολή όραση, απώλεια συντονισμού και απώλεια κινητικού ελέγχου. Η θεραπεία της τοξικότητας του λιθίου περιλαμβάνει την άμεση μείωση ή διακοπή της χρήσης λιθίου υπό ιατρική επίβλεψη [175].

Στην παρακάτω εικόνα 4.23 παρουσιάζεται το χημικό στοιχείο λίθιο στον περιοδικό πίνακα.

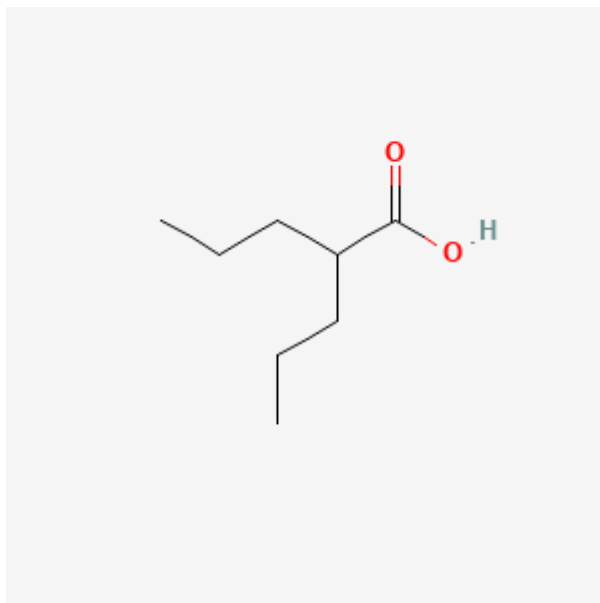


Εικόνα 4.24: Απεικόνιση της χημικής δομής της καρβαμαζεπίνης [178].

- Βαλπροϊκό οξύ (Valproic acid)

Το βαλπροϊκό οξύ είναι ένα συνταγογραφούμενο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων των σύνθετων μερικών κρίσεων, των απλών και σύνθετων κρίσεων απουσίας, της ημικρανίας και της διπολικής μανίας. Είναι διαθέσιμο με τις ακόλουθες διαφορετικές εμπορικές ονομασίες: Depakene, Stavzor, Depacon [180].

Στην παρακάτω εικόνα 4.25 παρουσιάζεται η χημική δομή του βαλπροϊκού οξέος.



Εικόνα 4.25: Απεικόνιση της χημικής δομής του βαλπροϊκού οξέος [179].

4.2.8 Παραισθησιογόνα φάρμακα

Ενώ οι παραπάνω κατηγορίες ψυχοδραστικών φαρμάκων έχουν κάποιες ψυχολογικές επιδράσεις, τα παραισθησιογόνα (ψευδαισθησιογόνα φάρμακα) είναι περισσότερο γνωστά για τη δημιουργία ψευδαισθήσεων και αυταπατών, καθώς και σε μια ποικιλία άλλων ψυχολογικών και σωματικών επιπτώσεων [84].

Ο όρος «παραισθησιογόνο» αναφέρεται σε μια κατηγορία χημικά διαφορετικών ουσιών που έχουν την ικανότητα να προκαλούν οξείες ψυχώσεις και αλλοιωμένες καταστάσεις συνείδησης, οι οποίες χαρακτηρίζονται από βαθιές αλλαγές στη διάθεση, στις σκέψεις και στην αντίληψη [91].

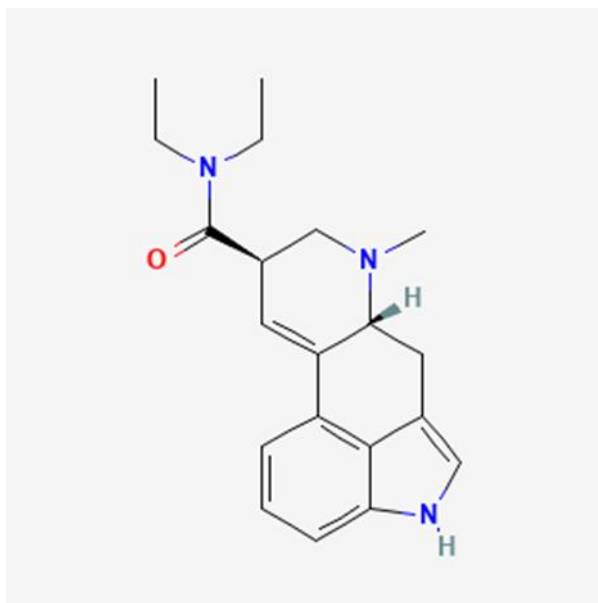
Αν και τα παραισθησιογόνα μπορεί να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εθισμού συγκριτικά με άλλους τύπους ψυχοδραστικών φαρμάκων, μπορούν να οδηγήσουν σε ασταθή ή επικίνδυνη συμπεριφορά και να οδηγήσουν σε σοβαρό τραυματισμό [84].

Μερικά παραδείγματα παραισθησιογόνων φαρμάκων περιλαμβάνουν [84]:

- LSD (Διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος, Lysergic acid diethylamide)

Το LSD συντετέθη το 1943 από τον Albert Hoffman, ο οποίος ανακάλυψε τις ιδιότητες του πειραματιζόμενος στον εαυτό του. Έχει διεγερτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προκαλεί αϋπνία, ταχυκαρδία, υπερθερμία, αύξηση της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα [95].

Στην παρακάτω εικόνα 4.26 παρουσιάζεται η χημική δομή του διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος.

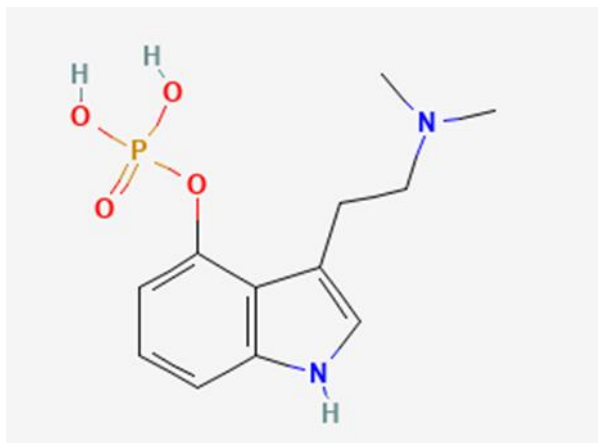


Εικόνα 4.26: Απεικόνιση της χημικής δομής του διαιθυλαμιδίου του λυσεργικού οξέος (LSD) [105].

- Μανιτάρια ψιλοκυβίνης (γνωστά ως μαγικά μανιτάρια)

Η φυσική ψυχοτρόπος ουσία ψιλοκυβίνη υπάρχει σε μύκητες του είδους *Psilocyba* (*P. azurescens*, *P. semilanceata*, *P. cyanescens*) [95]. Προκαλεί αλλοιώσεις στην αντίληψη, αλλαγές στη διάθεση, παραισθήσεις και παραμόρφωση του χρόνου [106].

Στην παρακάτω εικόνα 4.27 παρουσιάζεται η χημική δομή της ψιλοκυβίνης.

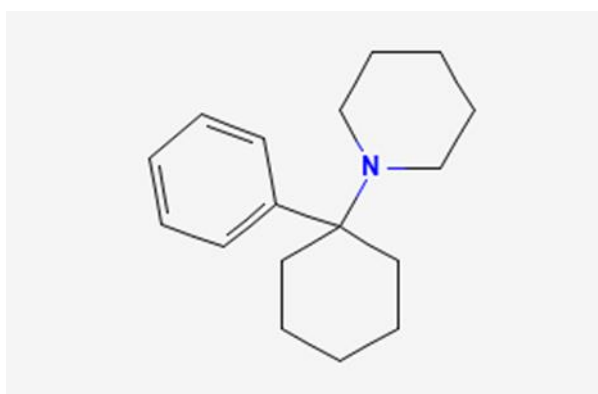


Εικόνα 4.27: Απεικόνιση της χημικής δομής της ψιλοκυβίνης [106].

- Φαινκυκλιδίνη (PCP, phenylcyclohexyl piperidine, φαινυλκυκλοεξανική πιπεριδίνη)

Η φαινκυκλιδίνη είναι ένα παράνομο, παραισθησιογόνο ναρκωτικό που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως αναισθητικός παράγοντας στη δεκαετία του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960, αλλά στη συνέχεια αποσύρθηκε το έτος 1965 λόγω των παραισθησιογόνων επιδράσεων που ήταν συχνά ανησυχητικές και μερικές φορές σοβαρές και παρατεταμένες [107].

Στην παρακάτω εικόνα 4.28 παρουσιάζεται η χημική δομή της φαινκυκλιδίνης.

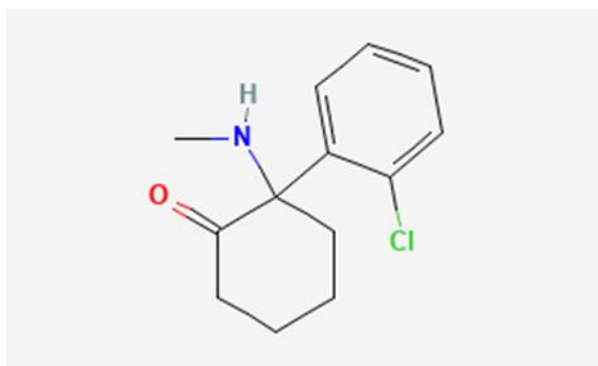


Εικόνα 4.28: Απεικόνιση της χημικής δομής της φαινκυκλιδίνης [107].

- Κεταμίνη (2-μεθυλαμινο-2-(2-χλωροφαινυλο)κυκλοεξανόνη)

Η κεταμίνη είναι ένα αναισθητικό που χρησιμοποιείται σε μεγάλο βαθμό για βραχυπρόθεσμες διαγνωστικές και χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά έχει περιορισμένη χρήση λόγω των ψυχολογικών παρενεργειών του, συμπεριλαμβανομένων των έντονων παραισθήσεων, της διέγερσης και της σύγχυσης. Η κεταμίνη έχει επίσης μεγάλη πιθανότητα κατάχρησης και χρησιμοποιείται παράνομα ως ναρκωτικό [108].

Στην παρακάτω εικόνα 4.29 παρουσιάζεται η δομή της κεταμίνης.



Εικόνα 4.29: Απεικόνιση Χημικής Δομής Κεταμίνης [108].

4.3 Τρόπος δράσης ψυχοδραστικών ουσιών

Τα ψυχοδραστικά φάρμακα γενικά παράγουν τα αποτελέσματά τους επηρεάζοντας τη χημεία του εγκεφάλου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη διάθεση, τη σκέψη, την αντίληψη και τη συμπεριφορά ενός ατόμου. Κάθε φάρμακο τείνει να έχει μια συγκεκριμένη δράση σε έναν ή περισσότερους νευροδιαβιβαστές ή υποδοχείς νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Γενικά δρουν είτε ως αγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές.

- Αγωνιστές είναι φάρμακα που αυξάνουν τη δραστηριότητα συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών. Μπορεί να δράσουν προάγοντας τη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών, μειώνοντας την επαναπρόσληψη τους από τις συνάψεις ή μιμούμενοι τη δράση τους δεσμεύοντας τους υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών.

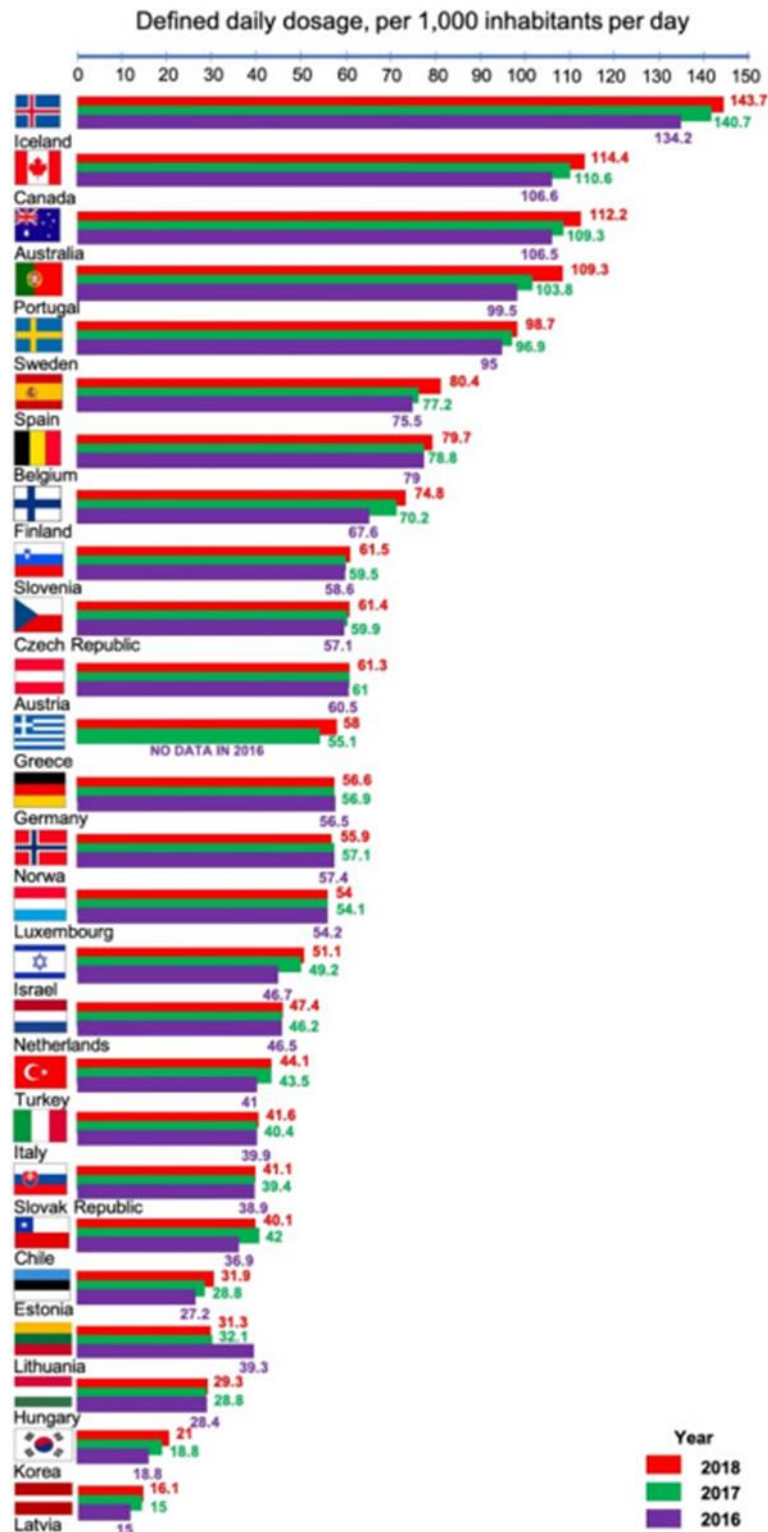
- Ανταγωνιστές είναι φάρμακα που μειώνουν τη δραστηριότητα συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών. Μπορεί να δράσουν παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών ή μπλοκάροντας τους υποδοχείς τους, έτσι ώστε οι νευροδιαβιβαστές να μην μπορούν να συνδεθούν με αυτούς.

Ένα παράδειγμα είναι ο νευροδιαβιβαστής γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (Gamma-aminobutyric acid, GABA) που προαναφέρθηκε. Αυτός είναι ένας από τους πιο κοινούς νευροδιαβιβαστές στον εγκέφαλο και κανονικά έχει ανασταλτική επίδραση στα κύτταρα. Στους αγωνιστές του νευροδιαβιβαστή GABA, οι οποίοι αυξάνουν τη δραστηριότητά του, περιλαμβάνονται η αιθανόλη, τα βαρβιτουρικά και οι βενζοδιαζεπίνες, μεταξύ άλλων ψυχοδραστικών φαρμάκων. Όλα αυτά τα φάρμακα λειτουργούν προάγοντας τη δραστηριότητα των υποδοχέων του νευροδιαβιβαστή GABA στον εγκέφαλο [85].

4.4 Αντικαταθλιπτικά φάρμακα και πανδημία COVID-19

Οι καταθλιπτικές διαταραχές ταξινομούνται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως η κύρια αιτία ανικανότητας στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Υπάρχουν πολλές αιτίες που προκαλούν κατάθλιψη, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται μεταξύ άλλων οι παράγοντες που σχετίζονται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση ενός ατόμου, το πένθος, τις τραυματικές εμπειρίες, την κοινωνική απομόνωση, το τεχνολογικό περιβάλλον και τη σωματική υγεία. Σύμφωνα με στοιχεία του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Ο.Ο.Σ.Α.) οι ευρωπαϊκές χώρες είναι οι μεγαλύτεροι καταναλωτές αντικαταθλιπτικών φαρμάκων παγκοσμίως [121].

Στην ακόλουθη Εικόνα 4.30 παρουσιάζονται τα δεδομένα της ημερήσιας κατανάλωσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ανά 1.000 κατοίκους σε χώρες μέλη του Ο.Ο.Σ.Α. κατά τα έτη 2016, 2017 και 2018.



Εικόνα 4.30: Ημερήσια κατανάλωση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ανά 1.000 κατοίκους σε χώρες μέλη του Ο.Ο.Σ.Α. κατά τα έτη 2016, 2017 και 2018 [121].

Η πρόσφατη πανδημία COVID-19 έχει επηρεάσει την ψυχική υγεία του πληθυσμού, οδηγώντας σε αύξηση του αριθμού των ατόμων με καταθλιπτικά επεισόδια σε πολλές χώρες,

όπως στην Κίνα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, στις ΗΠΑ, στην Ισπανία και αλλού. Είναι σαφές πλέον ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα βρίσκονται στην πρώτη θέση για τη θεραπεία του άγχους και των καταθλιπτικών επεισοδίων που προκύπτουν από τα περιοριστικά μέτρα (lockdown) που επιβλήθηκαν. Έτσι, η συνταγογράφηση και η κατανάλωσή αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχει ενταθεί και αναμένεται ότι θα αυξηθεί περισσότερο τα επόμενα χρόνια. Κατά συνέπεια για την προστασία τόσο του ανθρώπου όσο και γενικότερα των έμβιων όντων, απαιτείται η ακριβής παρακολούθηση της κατανάλωσης αυτών των φαρμάκων που επιπρόσθετα επιβαρύνουν και ρυπαίνουν ολόκληρο τον κύκλο του νερού. Αυτή η παρακολούθηση θα μπορούσε να είναι το πρώτο βήμα στη διαμόρφωση βελτιωμένων εναλλακτικών λύσεων για την επιτυχή μείωση ή την σταθεροποίηση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και των μεταβολιτών τους στις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων [121].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι μια μεγάλη και ποικιλόμορφη ομάδα οργανικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται σε πολύ υψηλές ποσότητες σε όλο τον κόσμο. Σήμερα κυκλοφορούν περισσότερες από 3.000 δραστικές ουσίες στην αγορά της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι πρώτες γνωστές μελέτες που αναφέρονται συγκεκριμένα στην ατελή απομάκρυνση ορισμένων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω της επεξεργασίας λυμάτων και στην απόρριψή τους στο περιβάλλον από τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων, δημοσιεύτηκαν κατά τις δεκαετίες του 1960 και του 1970. Παρόλο που από την αρχή αναγνωρίστηκε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι μια πιθανή ομάδα δύσκολα διασπάσιμων, αναδύομενων περιβαλλοντικών ρύπων, το ζήτημα αυτό δεν προσέλκυσε σημαντική προσοχή μέχρι τη δεκαετία του 1990. Από περίπου εκείνη την περίοδο ανακαλύφθηκε ότι ορισμένες ενώσεις έχουν την ικανότητα να παρεμβαίνουν στα οικοσυστήματα σε συγκεντρώσεις ιδιαίτερα χαμηλές που αντιστοιχούσαν σε μερικά νανογραμμάρια ανά λίτρο. Ήταν επίσης κατά τη διάρκεια αυτής της δεκαετίας που αναπτύχθηκαν οι πρώτες βελτιστοποιημένες αναλυτικές μέθοδοι για τον ποσοτικό προσδιορισμό των φαρμακευτικών προϊόντων σε περιβαλλοντικά δείγματα, επιτρέποντας τον προσδιορισμό πολύ μικρών ιχνοποσοτήτων σε υδάτινα περιβάλλοντα. Έκτοτε, ως συνέπεια αρκετών δημοσιευμένων μελετών που αναφέρουν την εμφάνιση αυτών των ενώσεων στο περιβάλλον, αλλά και λόγω των μεγάλων ποσοτήτων φαρμακευτικών προϊόντων που παράγονται, και λόγω της αυξανόμενης χρήσης και ποικιλομορφίας τους, η ύπαρξη φαρμακευτικών φαρμάκων και φαρμακευτικά ενεργών μεταβολιτών στο περιβάλλον έχει θεωρηθεί ως ένα από τα αναδύομενα περιβαλλοντικά προβλήματα. Παρά τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που δημοσιεύονται σχετικά με αυτό το θέμα τα τελευταία χρόνια, υπάρχουν ακόμα πολλά που πρέπει να γίνουν κατανοητά σχετικά με τους περιβαλλοντικούς μετασχηματισμούς, το «γίνεσθαι» και τις επιπτώσεις αυτών των ενώσεων στα έμβια όντα. Επιπλέον, και λαμβάνοντας υπόψη ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν εμφανίζονται στο περιβάλλον μεμονωμένα αλλά ως πολύπλοκα μείγματα, αρκετές έρευνες έδειξαν ότι η τοξικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων σε οργανισμούς μη στόχους μπορεί να εμφανίζεται ακόμα σε περιβαλλοντικά χαμηλές συγκριτικά συγκεντρώσεις λόγω των συνεπαγόμενων συνεργιστικών επιδράσεων [122].

Μέχρι τώρα έχει βρεθεί μεγάλη ποικιλία φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον, όπως αναλγητικά, αντιβιοτικά, αντιεπιληπτικά, β-αναστολείς, ρυθμιστές λιπιδίων αίματος, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά, ηρεμιστικά, αντισυλληπτικά φάρμακα κ.ά. [122].

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην επεξεργασία των βιομηχανικών λυμάτων είναι η ταχεία και αποτελεσματική αποικοδόμηση των οργανικών ρύπων σε συνδυασμό με τη χαμηλότερη δυνατή κατανάλωση ενέργειας και τη μείωση του κόστους. Ειδικότερα, η επεξεργασία φαρμακευτικών υπολειμμάτων (π.χ. ορμονών, αντιβιοτικών, αντιφλεγμονώδων κ.ά.) με παραδοσιακές μεθόδους (π.χ. βιολογική αερόβια και αναερόβια επεξεργασία, ρόφηση, προηγμένες διεργασίες οξείδωσης, υδρολυτική αποδόμηση κ.ά.) έχει δείξει χαμηλή αποτελεσματικότητα, χωρίς να διασφαλίζεται η συνολική μείωση του φαρμακευτικού φορτίου. Μετά από τις προαναφερθείσες συμβατικές μεθόδους επεξεργασίας, ο επικίνδυνος χαρακτήρας των δραστικών μορίων παραμένει για μεγάλα χρονικά διαστήματα επιδρώντας στο βιόκοσμο του οικοσυστήματος υποδοχής [146].

Όπως προαναφέρθηκε, τα υπολείμματα των φαρμακευτικών προϊόντων εισέρχονται μετά από ανθρώπινη κατανάλωση και απέκκριση αυτών στο αποχετευτικό δίκτυο και στη συνέχεια διαχειρίζονται στις εγκαταστάσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων. Μέσω της επαναχρησιμοποίησης των επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων μπορούν να καταλήξουν σε συστήματα ανάκτησης νερού. Μερικά από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα εξαλείφονται ή μετασχηματίζονται μέσω βιολογικών ή χημικών οδών κατά τη διάρκεια των διεργασιών επεξεργασίας των λυμάτων, ενώ άλλες δραστικές ουσίες παραμένουν σχετικά αμετάβλητες στα επεξεργασμένα λύματα που εκρέουν από τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας. Αν και παρατηρείται μια συνολική μείωση των συγκεντρώσεων μεταξύ εισροής και εκροής, οι συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων δεν είναι σχεδιασμένες με ιδιαίτερη έμφαση στην αφαίρεση αυτών των ενώσεων. Ως εκ τούτου, η αναποτελεσματική αφαίρεση από τους σταθμούς επεξεργασίας λυμάτων επιτρέπει την εισαγωγή φαρμακευτικών καταλοίπων στα επιφανειακά νερά, με αποτέλεσμα τη συνεχή έκθεση των υδρόβιων οργανισμών σε αυτές τις ενώσεις. Η υψηλή συχνότητα της ανίχνευσης φαρμακευτικών υπολειμμάτων σε επιφανειακά ύδατα και η βιοσυσσώρευσή τους στα ψάρια έχουν πλέον τεκμηριωθεί σε πολλές μελέτες [61].

Τα ανθρώπινα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν συμπεριληφθεί στον κατάλογο των αναδυόμενων ρύπων της Εκπαιδευτικής, Επιστημονικής και Πολιτιστικής Οργάνωσης των

Ηνωμένων Εθνών (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO). Με τον όρο αναδυόμενοι ρύποι (ECs) αναφέρονται οι οργανικοί ρύποι, οι οποίοι ρυπαίνουν σε μικρές συγκεντρώσεις, έχουν δυνητικά αρνητικές επιπτώσεις στους οργανισμούς, δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και συστηματικά και συχνά δεν εμπίπτουν σε ισχύουσες νομοθεσίες και κανονισμούς. Ο εντοπισμός και η εξάλειψή των ανθρώπινων φαρμακευτικών προϊόντων ενσωματώθηκαν στους Στόχους της Βιώσιμης Ανάπτυξης στην Ατζέντα 2030 της UNESCO [121].

5.1 Μεταβολισμός φαρμακευτικών ουσιών μετά την πρόσληψη

Ο μεταβολισμός των φαρμάκων χωρίζεται σε δύο φάσεις. Στην φάση I πραγματοποιούνται αντιδράσεις οξειδωσης, αναγωγής ή υδρόλυσης και προστίθενται στα μόρια ενεργές ομάδες που ορισμένες φορές οδηγούν στην παραγωγή ενώσεων μεγαλύτερης τοξικότητας από τις μητρικές (αρχικές). Στη φάση II πραγματοποιούνται αντιδράσεις που περιλαμβάνουν ομοιοπολικές συζεύξεις, σχηματίζοντας υδρόφιλα προϊόντα (π.χ. προσθήκη κάρβοξυ-, αλόγονο-, νίτρο- ή άμινο- ομάδων καθώς και σχηματισμό πεπτιδίων), τα οποία είναι συνήθως ανενεργά. Και στις δύο φάσεις μεταβολισμού αλλάζει η φυσικοχημική συμπεριφορά των ενώσεων και δημιουργούνται μεταβολίτες που είναι πιο πολικοί και κατά συνέπεια πιο διαλυτοί στο νερό και απεκκρίνονται ευκολότερα απ' ό,τι οι αρχικές ουσίες.

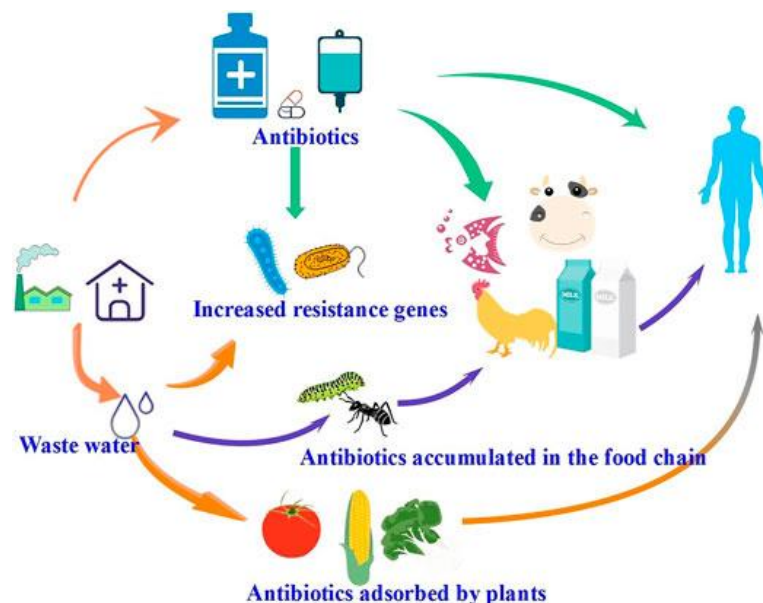
Ορισμένοι μεταβολίτες έχουν την δυνατότητα να μετατραπούν και πάλι στις μητρικές ενώσεις κατά την απελευθέρωσή τους στο περιβάλλον. Στο περιβάλλον μπορούν να καταλήξουν (μέσω των απεκκρίσεων) όχι μόνο οι μητρικές δραστικές ουσίες αλλά και οι μεταβολίτες τους, προκαλώντας πιθανώς επιπρόσθετα προβλήματα [22].

5.2 Μεταφορά αντιβιοτικών φαρμάκων στο φυσικό περιβάλλον

Για μια σειρά από φαρμακευτικά προϊόντα, οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι μπορεί να είναι μάλλον αμελητέοι, καθώς δεν παραμένουν για πολύ στο περιβάλλον και δεν είναι πολύ τοξικά. Ωστόσο, γίνεται ολοένα και πιο σαφές ότι ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως για παράδειγμα τα αντιβιοτικά τα οποία μπορούν να έχουν οικοτοξικολογικές επιδράσεις, ενέχουν περιβαλλοντικούς κινδύνους σε συγκεκριμένες περιπτώσεις [14].

Παρόλο που τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται σε μεγάλες ποσότητες εδώ και μερικές δεκαετίες, μέχρι πρόσφατα η ύπαρξη αυτών των ουσιών στο περιβάλλον είχε λάβει ελάχιστη δημοσιότητα. Παρόλο που την τελευταία δεκαετία έχει δημοσιευθεί ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών που καλύπτουν την είσοδο, την εμφάνιση, την παρακολούθηση και τις επιπτώσεις των αντιβιοτικών, εξακολουθεί να υπάρχει έλλειψη κατανόησης και γνώσης σχετικά με τα αντιβιοτικά στο υδάτινο περιβάλλον παρά τις πολυάριθμες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν. Στις μελέτες αυτές θέτονται σημαντικά ερωτήματα που παραμένουν αναπάντητα και εξετάζονται ορισμένα σημαντικά ζητήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν στο μέλλον για την καλύτερη κατανόηση της συμπεριφοράς των αντιβιοτικών στο περιβάλλον, καθώς και των κινδύνων που συνδέονται με την εμφάνισή τους.

Υπολείμματα αντιβιοτικών έχουν ανιχνευθεί σε όλα τα περιβαλλοντικά διαμερίσματα, συμπεριλαμβανομένων των λυμάτων, των επιφανειακών και υπόγειων υδάτων, του εδάφους, του αέρα και των ζώντων οργανισμών. Στην ακόλουθη εικόνα 5.1 παρουσιάζεται σχηματικά ο τρόπος διασποράς τόσο των αντιβιοτικών όσο και των ανθεκτικών σε αυτά γονιδίων από την παραγωγή και χρήση τους μέσω των λυμάτων, του φυσικού περιβάλλοντος και της τροφικής αλυσίδας στον τελικό αποδέκτη, τον άνθρωπο.



Εικόνα 5.1: Κυκλοφορία και διασπορά αντιβιοτικών στο περιβάλλον [23].

Τα δεδομένα σχετικά με την ύπαρξη αντιβιοτικών και τις επιπτώσεις αυτών στο έδαφος, στον αέρα και στους ζωντανούς οργανισμούς εξακολουθούν να είναι σχετικά σπάνια. Τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι από τη φύση τους βιολογικά εξαιρετικά δραστικές χημικές ουσίες. Τα αντιβιοτικά προορίζονται να σκοτώσουν τους μικροοργανισμούς-στόχους. Από οικοτοξικολογική άποψη, αυτές οι ενώσεις επομένως μοιάζουν πολύ με φυτοφάρμακα και βιοκτόνα [15].

Αρκετά αντιμικροβιακά (αντιβιοτικά και αντιμυκητιακά) φαρμακευτικά προϊόντα από τη θεραπεία ανθρώπων και ζώων έχουν βρεθεί στο νερό και στο έδαφος, η παρουσία των οποίων μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο επιταχύνοντας την ανάπτυξη, τη διατήρηση και την εξάπλωση ανθεκτικών σε αυτά βακτηρίων και μυκήτων [16].

Τα αντιβιοτικά είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους φαρμακευτικούς τύπους που βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο νερό και στο έδαφος. Οι συγκεντρώσεις αντιβιοτικών σε φυσικά περιβάλλοντα, όπως το έδαφος ή το νερό, κυμαίνονται από μερικά νανογραμμάρια ανά λίτρο ή κιλό εδάφους έως εκατοντάδες νανογραμμάρια ανά λίτρο ή κιλό εδάφους. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις βρίσκονται συνήθως σε περιοχές που υπόκεινται σε υψηλές ανθρωπογενείς πιέσεις, όπως σε νοσοκομειακά λύματα, σε εισροές λυμάτων, σε νοσοκομειακά λύματα, καθώς και σε εδάφη που έχουν υποστεί επεξεργασία με κοπριά ή εδάφη που χρησιμοποιούνται για εκτροφή ζώων [17].

Για παράδειγμα, οι φθοροκινολόνες (fluoroquinolones) και οι σουλφοναμίδες (sulfonamides) έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν εν μέρει την απονιτροποίηση στο περιβάλλον, ενώ η εφαρμογή κοπριάς χοίρων που περιέχει το αντιβιοτικό τυλοσίνη (tylosin) στο έδαφος, έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει το μεταβολισμό του αζώτου στις μικροβιακές κοινότητες του εδάφους [17].

Επιστήμονες του Γεωλογικού Ινστιτούτου USGS τεκμηριώνουν στο επιστημονικό περιοδικό *Environmental Science and Technology* το έτος 2009, ότι το ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό σουλφαμεθοξαζόλη δεν βιοαποικοδομείται στα υπόγεια ύδατα. Επιπλέον οι ερευνητές διαπίστωσαν, ότι η σουλφαμεθοξαζόλη παρέμενε σταθερή για δεκάδες χρόνια στα υπόγεια ύδατα και εμπλούτιζε για χιλιόμετρα τον υδάτινο αποδέκτη Cape Cod στη Μασσαχουσέτη των ΗΠΑ, ο οποίος δεχόταν την εκροή επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων. Αυτό αποτελεί απόδειξη ότι η σουλφαμεθοξαζόλη δεν βιοαποικοδομείται από τη φυσική μικροβιακή κοινότητα σε υπόγεια ύδατα, ενώ ταυτόχρονα η βακτηριακή κοινότητα των

υπόγειων υδάτων έχει εκτεθεί σε αντιμικροβιακές ενώσεις για δεκαετίες και παρουσιάζει ανθεκτικότητα σε αυτές. Ταυτόχρονα το αντιβιοτικό σουλφαμεθοξαζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σαν σταθερός ιχνηθέτης ή δείκτης ρύπανσης των υπόγειων υδάτων από τις εκροές μονάδων επεξεργασίας λυμάτων [75].

Τα φαρμακευτικά προϊόντα, η θερμοκρασία, το φως, η οξύτητα του εδάφους, η αλκαλικότητα, η αλατότητα, ο φώσφορος καθώς και η περιεκτικότητα σε νερό, είναι παράμετροι που έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη βιολογική δέσμευση αζώτου. Η πιθανή επίδραση των αντιβιοτικών στα περιβαλλοντικά βακτήρια είναι σημαντική, τόσο από την άποψη της ενίσχυσης της περιβαλλοντικής δεξαμενής γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά (αντίσταση) όσο και μέσω της αναστολής των μικροοργανισμών που παρέχουν σημαντικές υπηρεσίες στο οικοσύστημα [17].

5.3 Επιπτώσεις αντιβιοτικών στο περιβάλλον

Λόγω της συνεχούς εισαγωγής αντιβιοτικών στο περιβάλλον, οι υδρόβιοι και εδαφικοί οργανισμοί εκτίθενται χρόνια σε αυτά τα φάρμακα. Επιπλέον, επειδή είναι ενεργά σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, έχουν τοξική επίδραση στους οργανισμούς και υπάρχει συνεργική δράση όταν υπάρχουν μαζί με άλλα φάρμακα ή/και ξενοβιοτικές ενώσεις. Τα φύκη και τα υδρόβια φυτά επηρεάζονται σοβαρά από τα αντιβιοτικά. Πολλά από αυτά λειτουργούν ως αναστολείς της φωτοσύνθεσης, καθώς δύνανται να μπλοκάρουν την αλυσίδα ηλεκτρονίων των φωτοσυστημάτων και να αυξήσουν το οξειδωτικό στρες. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, οι μικροοργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των βακτηρίων και των μυκήτων, αναπτύσσουν αντοχή σε αντιβακτηριακές ουσίες λόγω της έκθεσης σε χαμηλές συγκεντρώσεις για αρκετές γενιές και μεγάλα χρονικά διαστήματα. Τα ασπόνδυλα ζώα, όπως για παράδειγμα ο πολύποδας του γλυκού νερού *Hydra attenuata* και τα καρκινοειδή όπως τα *Artemia salina*, *Daphnia magna* και *Ceriodaphnia dubia*, εμφανίζουν σχετικά χαμηλή οξεία τοξικότητα παρουσία αντιβιοτικών. Αντίθετα οξεία τοξικότητα διαπιστώθηκε μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ψάρια, ενώ υπήρξαν περιπτώσεις στις οποίες δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα αποτελούν τα γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά (antibiotic resistance genes, ARG), τα οποία προσδίδουν αντίσταση στα αντιβιοτικά στα βακτήρια. Τα ανθεκτικά σε αντιβιοτικά βακτήρια μπορούν να πολλαπλασιαστούν παρουσία αντιβιοτικών στον ξενιστή ή στο περιβάλλον. Επίσης πολλά βακτήρια αποκτούν ανθεκτικότητα μέσω της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων που υπάρχουν στο περιβάλλον. Τα ανθεκτικά σε αντιβιοτικά βακτήρια θεωρούνται ως αναδυόμενοι

περιβαλλοντικοί μολυσματικοί κίνδυνοι. Παρόλο που τα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα περιέχουν σημαντικά χαμηλότερες ποσότητες ARG γονιδίων συγκριτικά με τα μη επεξεργασμένα λύματα, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα υδάτινα περιβάλλοντα που αποτελούν τελικούς αποδέκτες των σταθμών επεξεργασίας, παρουσιάζουν αυξημένες ποσότητες ARG γονιδίων. Αυτό οφείλεται πιθανότητα στο ότι τα γονίδια ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά ARG βρίσκονται σε εξωχρωμοσωμικά πλασμίδια. Τα πλασμίδια είναι δίκλιωνα, κυκλικά μόρια DNA που πολλαπλασιάζονται ανεξάρτητα από το κύριο βακτηριακό μόριο DNA και έχουν τη δυνατότητα να ανταλλάσσουν γενετικό υλικό τόσο μεταξύ τους όσο και με το κύριο χρωμοσωμικό μόριο DNA του βακτηρίου, καθώς και να μεταφέρονται από ένα βακτήριο σε άλλο. Λόγω αυτής της ικανότητας και του ότι τα πλασμίδια αποτελούν φορείς των ARG γονιδίων, μπορούν να προσδώσουν πολλαπλή αντίσταση σε άλλα βακτήρια. Ένα από τα πιο συχνά ανιχνευμένα γενετικά συστατικά τόσο στα λύματα όσο και στα υδάτινα περιβάλλοντα είναι το γονίδιο integron-integrase Κατηγορίας 1, το οποίο συνδέεται συχνότερα με τα ARG γονίδια και εμπλέκεται στην οριζόντια μεταφορά γονιδίων και αποτελεί δείκτη ανίχνευσης στη Μοριακή Βιολογία και Ιατρική [61].

5.4 Διασπορά ορμονικών φάρμακα στο περιβάλλον

Η χρήση στεροειδών ορμονών σε φαρμακευτικά προϊόντα και σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας (Pharmaceutical and personal care products, PPCP), αλλά και στην κτηνοτροφία, αποτελεί ένα σημαντικό περιβαλλοντικό ζήτημα, καθώς η διασπορά τους στο φυσικό περιβάλλον ρυπαίνει κυρίως τους υδάτινους πόρους. Οι υψηλές ανάγκες σε καθαρό πόσιμο νερό του εκθετικά αυξανόμενου παγκόσμιου πληθυσμού και η πρόσβαση σε μη ρυπασμένους υδάτινους πόρους αποτελούν υψηλής προτεραιότητας περιβαλλοντικά θέματα του 21ου αιώνα. Οι πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και στην οικολογική ισορροπία λόγω της παραγωγής, χρήσης και απόρριψης πολυάριθμων χημικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία, στη γεωργία, στην ιατρική περίθαλψη και στον οικιακό τομέα αποτελούν απειλή για το περιβάλλον. Σε αρκετές μελέτες έχει διαπιστωθεί, ότι τόσο τα οιστρογόνα όσο και τα ανδρογόνα δημιουργούν υψηλό στρες στο βιοτικό περιβάλλον. Παράλληλα οι υπάρχουσες εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων αδυνατούν να αφαιρέσουν αυτές τις ενώσεις αποτελεσματικά και πλήρως.

Τα οιστρογόνα που χρησιμοποιούνται ευρέως στα αντισυλληπτικά φάρμακα, είναι μια ομάδα μικρορύπων στα λύματα που έχουν επιζήμια αποτελέσματα στους ζωντανούς οργανισμούς του νερού. Οι ορμόνες που ανιχνεύονται στα λύματα, χωρίζονται σε πέντε τύπους: Προγεστίνη (συνθετική μορφή της ορμόνης προγεστερόνης), Γλυκοκορτικοστεροειδή (με πιο γνωστές την κορτιζόλη, την κορτικοστερόνη και την κορτιζόνη), Αλατοκορτικοειδή (κυρίως αλδοστερόνη), Ανδρογόνα (τεστοστερόνη και ανδροστενδιόνη) και Οιστρογόνα (οιστραδιόλη, οιστριόλη και οιστρόνη). Η Οιστρόνη (Estrone) (E1) και η 17 β-οιστραδιόλη (17 beta-estradiol) (E2) είναι οι πιο σημαντικές ορμόνες οιστρογόνων στα λύματα που απεκκρίνονται από όλους τους ανθρώπους και τα ζώα. Η Οιστριόλη (Estrinol) (E3) και η Αιθινυλοιστραδιόλη (17-alpha-ethinyl estradio) (E4) είναι άλλα δύο οιστρογόνα που βρίσκονται όμως σε μικρότερες ποσότητες στα λύματα. Η ύπαρξη αυτών των ενώσεων στα λύματα αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1965, αλλά δεν ερευνήθηκε σοβαρά από ερευνητές μέχρι το 1980, όπου οι επιβλαβείς επιπτώσεις αυτών των ορμονών επιβεβαιώθηκαν στην ανάπτυξη των ψαριών. Οι στεροειδείς ορμόνες είναι ενώσεις που διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα στο σώμα και έχουν γίνει μια από τις κύριες ανησυχίες στην εκροή λυμάτων στο περιβάλλον λόγω των αρνητικών επιπτώσεων στην ανθρώπινη υγεία, τα ζώα και την ισορροπία του οικοσυστήματος. Τα οιστρογόνα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (χαμηλότερες από 0,1 ng/L) παρεμποδίζουν την αναπαραγωγή του ανθρώπου, των ζώων και της άγριας ζωής και έχουν διεγερτική επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου του μαστού. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει την επίδρασή τους στον καρκίνο της μήτρας, των ωοθηκών και άλλων μορφών καρκίνου. Αυτές οι ορμόνες είτε παράγονται φυσικά στο σώμα του ανθρώπου και των ζώων είτε βρίσκονται σε φάρμακα και ορισμένα άλλα υλικά που ο άνθρωπος χρησιμοποιεί σε καθημερινή βάση. Τα απορρυπαντικά, τα σαμπουάν, οι λοσιόν και τα καλλυντικά είναι νέες πηγές αυτών των ορμονών στο περιβάλλον και τα λύματα [145].

Τα επίπεδα οιστρογόνων αυξάνονται στα αστικά και βιομηχανικά λύματα λόγω της αυξανόμενης χρήσης αυτών των ενώσεων. Η αύξηση του επιπέδου αυτών των ουσιών στους υδάτινους πόρους και στα λύματα οδήγησε σε αυξημένη προσοχή ερευνητών και εθνικών και περιφερειακών αρχών σε αυτές και έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσής τους σε υγρά περιβάλλοντα. Σε μια μελέτη στη Βραζιλία το έτος 2012, οι συγκεντρώσεις E1 και E2 στα ακατέργαστα λύματα προσδιορίστηκαν σε 566 και 143 ng/L, αντίστοιχα. Επίσης, σε λιμνοθάλασσες των ΗΠΑ το έτος 2011 μετρήθηκαν συγκεντρώσεις αυτών των δύο ορμονών 16,9 και 126 ng/L αντίστοιχα. Επίσης, μια μελέτη που διεξήχθη στη

Νότια Κορέα το έτος 2004, έδειξε επίπεδα της ορμόνης E1 1 ng/L στα επιφανειακά ύδατα [145].

5.5 Βιοδιάσπαση ορμονών στο υδάτινο περιβάλλον

Σε δύο ξεχωριστές μελέτες, οι επιστήμονες του Γεωλογικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (USGS – U.S. Geological Survey) απέδειξαν, ότι οι ορμόνες, όπως για παράδειγμα τα οιστρογόνα, μπορούν να βιοαποικοδομηθούν στο υδατικό περιβάλλον (σε ρέματα και υπόγεια ύδατα). Αυτό είναι ένα σημαντικό εύρημα για την επιστημονική κοινότητα, τις ρυθμιστικές αρχές και τις περιβαλλοντικές οργανώσεις, οι οποίες ανησυχούν για την περιβαλλοντική τύχη των χημικών ουσιών που διαταράσσουν το ενδοκρινικό σύστημα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι ορμόνες περιέχονται στα ανθρώπινα λύματα που απορρίπτονται στο περιβάλλον από τις εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων και στα οικιακά σηπτικά συστήματα (βόθροι). Η φυσική ορμόνη του γυναικείου φύλου 17β-οιστραδιόλη (οιστρογόνο) παράγεται στο ανθρώπινο σώμα και είναι ένας σημαντικός χημικός αγγελιοφόρος που σχετίζεται με τη γυναικεία σεξουαλική ανάπτυξη και αναπαραγωγή. Όταν συσσωρεύεται στο φυσικό περιβάλλον λόγω της απόρριψης επεξεργασμένων λυμάτων, υπάρχει ανησυχία ότι τα αυξημένα επίπεδα της 17β-οιστραδιόλης και άλλων οιστρογόνων χημικών ουσιών μπορούν να προκαλέσουν θηλυκοποίηση των ψαριών και της άγριας ζωής που εκτίθενται σε αυτές τις χημικές ουσίες [75].

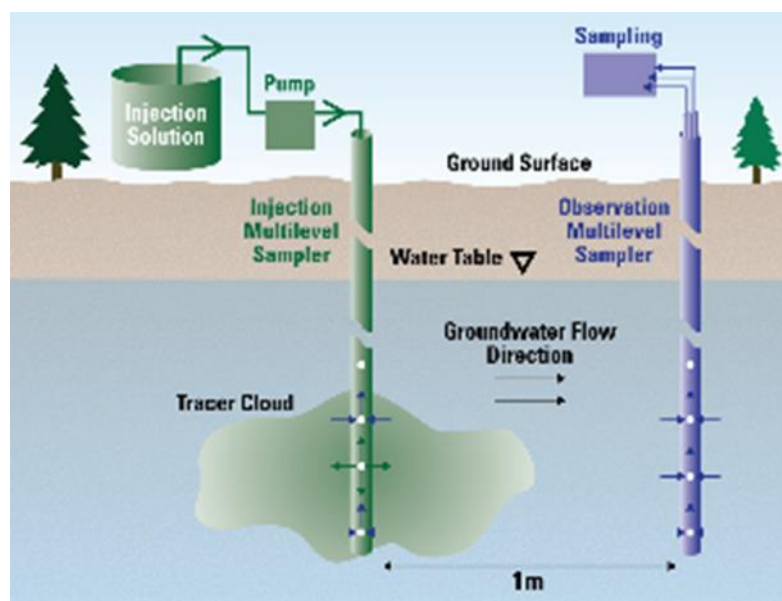
5.5.1 Βιοδιάσπαση ορμονών σε επιφανειακά ύδατα και ιζήματα

Οι επιστήμονες του Γεωλογικού Ινστιτούτου USGS δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης στο επιστημονικό περιοδικό *Environmental Science and Technology* το έτος 2009 που απέδειξε ότι υπάρχει δυνατότητα μερικής βιομετατροπής τριών ορμονών, της οιστρονής, της 17β-οιστραδιόλης και της τεστοστερόνης, στα ιζήματα του πυθμένα των ρεμάτων, τα οποία ήταν τελικοί αποδέκτες που δέχονταν επεξεργασμένα υγρά απόβλητα από εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων. Τα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι ένα ποσοστό των τριών ορμονών βιοαποικοδομήθηκε πλήρως ή βιομετατράπηκε μερικώς με χαμηλούς ρυθμούς σε επιφανειακά ύδατα υπό αερόβιες συνθήκες. Παρόλα αυτά, το μεγαλύτερο μέρος αυτών των

ορμονών ή οι ενδιάμεσοι μεταβολίτες τους εμπλουτίζεται στα επιφανειακά νερά ή προσροφάται στα ιζήματα, ιδιαίτερα σε ανοξικές και αναερόβιες συνθήκες [75].

5.5.2. Βιοδιάσπαση ορμονών σε υπόγεια ύδατα

Όπως προαναφέρθηκε, οι επιστήμονες του Γεωλογικού Ινστιτούτου USGS τεκμηριώνουν στο επιστημονικό περιοδικό *Environmental Science and Technology* το έτος 2009, ότι ένα μέρος της 17β-οιστραδιόλης βιοδιασπάστηκε στα υπόγεια ύδατα ενός αμμώδους υδροφόρου ορίζοντα στο Cape Cod της Μασαχουσέτης, το οποίο είχε ρυπανθεί με επεξεργασμένα υγρά απόβλητα από μονάδα επεξεργασίας λυμάτων. Σε περαιτέρω έρευνα οι επιστήμονες έλεγξαν την ικανότητα της 17β-οιστραδιόλης να μεταφέρεται στα υπόγεια ύδατα μετά από έγχυση ενός διαλύματος με την προσθήκη ενός μη αποικοδομήσιμου σταθερού ιχνηθέτη (βρωμίδιο) και 17β-οιστραδιόλης υποεπιφανειακά (Εικόνα 5.2). Το προκύπτον υπόγειο νέφος ρύπανσης (σύννεφο ιχνηθέτη, tracer cloud) αφέθηκε να κινηθεί με φυσική ροή με τα υπόγεια ύδατα. Καθώς το νέφος της ρύπανσης παρασυρόταν, παρακολούθηθηκε μέσω δειγματοληψιών πολλαπλών επιπέδων η πορεία του. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υποεπιφανειακή κίνηση της 17β-οιστραδιόλης επιβραδύνθηκε (μειώθηκε) σε σύγκριση με αυτή του βρωμιδίου. Εργαστηριακά πειράματα αποδόμησης επιβεβαίωσαν ότι η 17β-οιστραδιόλη αποικοδομούνταν από τα περιβαλλοντικά βακτήρια [75].



Εικόνα 5.2. Διάγραμμα της πειραματικής διαδικασίας προσθήκης του ιχνηθέτη (ρυπαντική ουσία) υποεπιφανειακά. Ένα διάλυμα βρωμιδίου (σταθερός ιχνηθέτης), 17β-οιστραδιόλης (φυσική γυναικεία σεξουαλική ορμόνη), 4-εννεϋλοφαινόλης (4-nonylphenol, προϊόν αποικοδόμησης απορρυπαντικού) και σουλφαμεθοξαζόλης (sulfamethoxazole, αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων σε ανθρώπους και ζώα) εγχύθηκε υποεπιφανειακά. Μια σειρά δειγμάτων νερού συλλέχθηκε από δειγματολήπτη πολλαπλών επιπέδων από τα διαφορετικά επίπεδα διασποράς του φρεατίου έγχυσης [75].

Τα αποτελέσματα αυτών των δύο μελετών έδειξαν ότι η βιοαποικοδόμηση μπορεί να παρέχει στα επιφανειακά ύδατα και στα υπόγεια ύδατα μια φυσική ικανότητα να μειώνουν τα επίπεδα των ορμονών στα επηρεαζόμενα επιφανειακά και τα υπόγεια ύδατα και να μειώσει τις πιθανές επιπτώσεις στα ψάρια και στην άγρια ζωή [75].

5.6. Βιολογικές επιπτώσεις ορμονών στο περιβάλλον

5.6.1 Ερμαφροδιτισμός

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία για την ικανότητα των χημικών ουσιών που απορρίπτονται στο περιβάλλον να διαταράσσουν την κανονική ενδοκρινική (ορμονική) λειτουργία της άγριας ζωής. Αυτή η ανησυχία προκλήθηκε όταν

παρατηρήθηκαν αλλαγές στη φυσιολογική αναπαραγωγική υγεία ειδών της άγριας ζωής που ανήκαν σε διαφορετικές ταξινομικές ομάδες σε πολλές χώρες. Ειδικότερα, η φαινομενική ευρεία θηλυκοποίηση των αρσενικών ψαριών σε ποτάμια σε συνδυασμό με τις επιπτώσεις στην αναπαραγωγή και στην επιβίωση μερικών ειδών μαλακίων έχουν λάβει ιδιαίτερα προσοχή [74].

5.6.2 Βιολογικές επιπτώσεις ορμονών σε πληθυσμούς άγριων ιχθύων

Μελέτες έχουν αναφέρει την εκτεταμένη εμφάνιση μη φυσιολογικής σεξουαλικής ανάπτυξης σε είδη ψαριών του γλυκού νερού και της θάλασσας. Σε έρευνες σε άγρια ψάρια σε ποτάμια και εκβολές ποταμών βρέθηκαν αρσενικά ψάρια με αυξημένες συγκεντρώσεις βιτελογενίνης (ορμονική απόκριση σε εξωγενή διέγερση από οιστρογόνα) στο πλάσμα του αίματός τους και σε μια κατάσταση γνωστή ως διαφυλική (intersex) [74].

Η βιτελογενίνη (Vitellogenin, VTG) παράγεται κανονικά από το ήπαρ των θηλυκών ωοτόκων σπονδυλωτών ως απόκριση στα κυκλοφορούντα ενδογενή οιστρογόνα. Είναι πρόδρομος των πρωτεϊνών της λεκίθου του αυγού και αφού παραχθεί στο ήπαρ, φθάνει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στην ωοθήκη, όπου απορροφάται και τροποποιείται από τα αναπτυσσόμενα αυγά. Η βιτελογενίνη είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμη στο πλάσμα των ανώριμων θηλυκών και των αρσενικών ψαριών, επειδή αυτά δεν διαθέτουν επαρκή κυκλοφορούντα οιστρογόνα. Παρόλα αυτά, το ήπαρ είναι ικανό να συνθέτει και να εκκρίνει βιτελογενίνη ως απόκριση σε εξωγενή διέγερση από οιστρογόνα [82].

Ωστόσο, η έκθεση σε οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσει σε νεαρά και αρσενικά ψάρια την παραγωγή βιτελογενίνης. Η παρουσία αυτής της πρωτεΐνης σε αρσενικά και νεαρά ψάρια χρησιμοποιείται, ως εκ τούτου, ως δείκτης έκθεσης σε οιστρογόνα. Οι συνέπειες μιας μη φυσιολογικής επαγωγής βιτελογενίνης στα ψάρια δεν είναι γνωστές, αλλά οι υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να οδηγήσουν σε αλλοιώσεις στην ανάπτυξη των νεφρών και διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας [74].

Η σεξουαλική διαφοροποίηση στα ψάρια ξεκινά συνήθως λίγο μετά την εκκόλαψη και μπορεί να συμβεί σε μια χρονική περίοδο που κυμαίνεται από μερικές εβδομάδες έως πολλούς μήνες (ανάλογα με το είδος των ψαριών και τους ρυθμούς ανάπτυξης). Είναι μια διαδικασία δύο

σταδίων, που περιλαμβάνει την γοναδογένεση (ανάπτυξη των σωματικών ιστών και του γοναδικού πόρου) και γαμετογένεση (διαφοροποίηση των γεννητικών κυττάρων σε σπέρμα ή ωάρια). Τα οιστρογόνα παίζουν κεντρικό ρόλο τόσο στη γοναδογένεση όσο και στη γαμετογένεση στα θηλυκά ψάρια, ενώ η σεξουαλική ανάπτυξη πολλών ειδών αρσενικών ψαριών μπορεί να αντιστραφεί με την εφαρμογή οιστρογόνων κατά την περίοδο της σεξουαλικής διαφοροποίησης [74].

Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που καταδεικνύουν ότι τα περισσότερα λύματα που μελετήθηκαν περιείχαν οιστρογόνα, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι η θηλυκοποίηση που παρατηρείται στα ψάρια οφείλεται σε έκθεση σε εξωγενή οιστρογόνα. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα, αυτή η «θηλυκοποίηση» να οφείλεται, εν μέρει, σε αντι-ανδρογόνους μηχανισμούς. Ενώ είναι γνωστό ότι η έκθεση σε οιστρογόνα οδηγεί όντως σε θηλυκοποίηση, η έκθεση σε ουσίες που δρουν ανταγωνιστικά στα συστήματα / οδούς ανδρογόνων μπορεί ενδεχομένως να οδηγήσει σε παρόμοια αποτελέσματα με τα οιστρογόνα. Όπως προαναφέρθηκε, η βιτελογενίνη είναι μια πρωτεΐνη στο κρόκο του αυγού που παράγεται στο συκώτι των ώριμων θηλυκών ψαριών ως απόκριση στην ενδογενή διέγερση από τα οιστρογόνα. Η πρωτεΐνη μεταφέρεται μέσω του αίματος στην ωοθήκη, όπου προσλαμβάνεται από τα αναπτυσσόμενα ωοκύτταρα και απομονώνεται ως κρόκος αυγού. Τα αντί-ανδρογόνα καταστέλλουν την ανάπτυξη των ανδρικών χαρακτηριστικών και μπορεί να δρουν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με τα οιστρογόνα που βρίσκονται στα λύματα. Έχει αποδειχθεί ότι η αιθινυλοιστραδιόλη (ethynylloestradiol) και ορισμένα φυτοφάρμακα μπορούν να δρουν επίσης με αντι-ανδρογόνο τρόπο *in vivo* [74].

Παρακάτω παρουσιάζονται τα στοιχεία των ερευνών που πραγματοποιήθηκαν σε Ευρώπη, Αμερική και Ιαπωνία, και εξετάζουν τις επιπτώσεις της ρύπανσης του περιβάλλοντος με ενδοκρινείς διαταράκτες σε πληθυσμούς ψαριών.

- Ευρώπη

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χρηματοδότησε ένα έργο με τίτλο «Community Programme of Research on Endocrine Disrupters and Environmental Hormones (COMPREHEND)» στα πλαίσια του 5^{ου} ευρωπαϊκού ερευνητικού προγράμματος πλαισίου. Ο γενικός στόχος του ερευνητικού προγράμματος COMPREHEND ήταν να αξιολογήσει τα στοιχεία της

ενδοκρινικών διαταραχών στο υδάτινο περιβάλλον στην Ευρώπη, τα οποία οφείλονται στην απόρριψη λυμάτων [74].

Το πρόγραμμα COMPREHEND απέδειξε ότι τα λύματα που περιέχουν οιστρογόνα, είναι ευρέως διαδεδομένα σε όλη την Ευρώπη. Περίπου το ένα τρίτο των επεξεργασμένων αστικών λυμάτων σε Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων (Sewage Treatment Works, STW) που εξετάστηκαν κατά τη διάρκεια του τριετούς προγράμματος, βρέθηκαν να περιέχουν οιστρογόνα ικανά να διεγείρουν τη βιτελογενίνη σε νεαρά ή αρσενικά ψάρια. Δείγματα άγριων ψαριών όπως είναι η κοινή τσιπούρα (*Abramis brama*), ο κοινός κυπρίνος (*Cyprinus carpio*), το τσιρόνι (*Rutilus rutilus*) και ο κωβιός (ή χωβιός) (*Gobio gobio*), τα οποία ελήφθησαν από υδάτινους αποδέκτες εκροών επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων, διαπιστώθηκε ότι είχαν ασυνήθιστα υψηλές συγκεντρώσεις βιτελογενίνης και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαφυλικών χαρακτηριστικών [74].

- Αμερική και Ιαπωνία

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ποταμό ρυπασμένο με χλωρδάνιο (chlordane) και πολυχλωριωμένα διφαινύλια (Polychlorinated biphenyls, PCBs), οι ερευνητές Harshbarger et al. (2000) ανέφεραν διαφυλικές γονάδες στο ψάρι οξύρρυγχο (*Scaphirrhynchus platyrhynchus*) [143]. Διάφορες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Αμερική ανέφεραν αυξημένα επίπεδα βιτελογενίνης στον αρσενικό κυπρίνο (*Cyprinus carpio*) και στην χονδροκέφαλη τσίμα (*Pimephales promelas*), τα οποία είχαν εκτεθεί σε επεξεργασμένα αστικά λύματα. Στην Ιαπωνία, η διαφυλική πάθηση έχει αναφερθεί στο άγριο αρσενικό ψάρι πλευρονήκτη (*Pleuronectes yokohamae*) που συλλέχθηκε από τον κόλπο του Τόκιο και θεωρείται ότι μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση των οιστρογόνων που καταλήγουν στο περιβάλλον. Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης της βιτελογενίνης σε αρσενικά, ιαπωνικά κοινά ψάρια κωβιών (*Acanthogobius flavimanus*) που συλλέχθηκαν από αρκετούς παράκτιους κόλπους στην Ιαπωνία συσχετίζεται καλά, μεταξύ άλλων, με τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης σε αυτούς τους κόλπους [74].

Συνολικά όλες οι σχετικές έρευνες που διεξήχθησαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία έδειξαν την εμφάνιση της διαφυλικής κατάστασης και τις αυξημένες συγκεντρώσεις βιτελογενίνης στο πλάσμα ψαριών που διαβιούν σε γλυκά νερά και εκβολές ποταμών. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι πρόκειται για ένα ευρέως διαδεδομένο

ζήτημα. Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών δεδομένων του Ηνωμένου Βασιλείου και χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχουν δείξει ξεκάθαρα ότι οι επιπτώσεις σχετίζονται με απορρίψεις επεξεργασμένων αστικών υγρών αποβλήτων από σημειακές πηγές σε υδάτινους αποδέκτες [74].

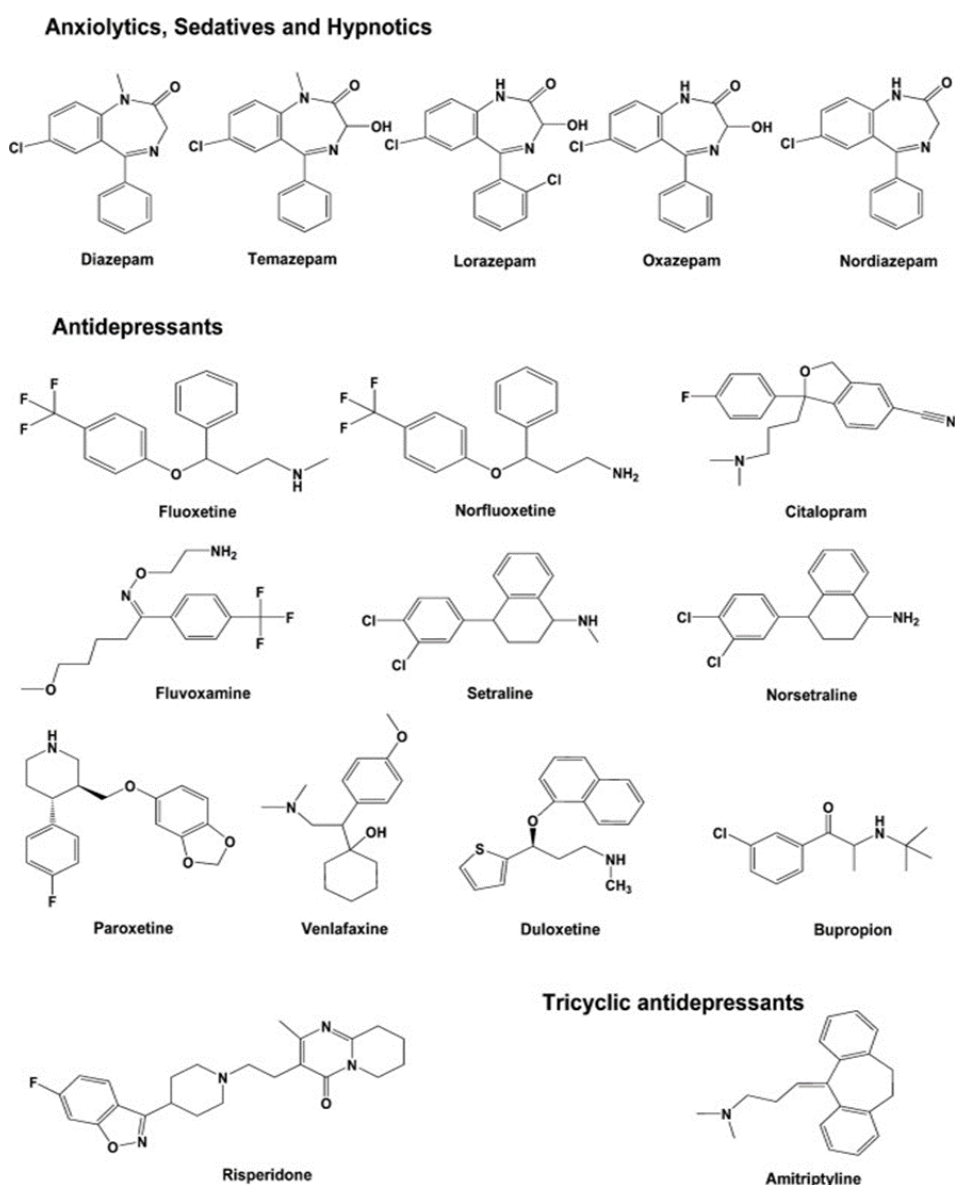
Η χρήση ενός ειδικού για τα οιστρογόνα βιοδείκτη, που είναι η παρουσία βιτελογενίνης σε αρσενικά και νεαρά ψάρια, έδειξε ότι αυτά τα ψάρια έχουν εκτεθεί και έχουν προσλάβει οιστρογόνα. Η ευρεία εμφάνιση της διαφυλικής πάθησης σε υδάτινα οικοσυστήματα στο Ηνωμένο Βασίλειο, μαζί με τα στοιχεία ότι τα μέτρια έως σοβαρά διαφυλικά ψάρια έχουν μειώσει την ποιότητα, την ποσότητα και την επιτυχία της γονιμοποίησης του σπέρματος, εγείρει την ανησυχία ότι αυτό το φαινόμενο θα μπορούσε να έχει δυνητικά χρόνιες επιπτώσεις στη βιωσιμότητα των πληθυσμών των ψαριών [74].

5.7 Ανίχνευση ψυχιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον

Όπως προαναφέρθηκε στο κεφάλαιο 4, τα ψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι μια ομάδα οργανικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών ασθενειών. Οι ψυχοδραστικές ουσίες, όπως προαναφέρθηκε, επηρεάζουν τη σκέψη, το συναίσθημα, τη βούληση και τη συμπεριφορά. Σύμφωνα με τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, οι ψυχοδραστικές ουσίες (συμπεριλαμβανομένων των νόμιμων και παράνομων ναρκωτικών) είναι μεταξύ άλλων οπιοειδή, κάνναβη, κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, διεγερτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, παραισθησιογόνα, σταθεροποιητές διάθεσης, διάφορα είδη καπνού κ.ά.. Αυτές οι ουσίες έχουν διαφορετικές επιδράσεις στον άνθρωπο, όπως για παράδειγμα αναλγησία, αναισθησία, αδυναμία συγκέντρωσης, ενθουσιασμό, άγχος και μανία. Οι συγγραφείς Jin et al. (2022) ανέφεραν ότι η αξιολόγηση του οικολογικού κινδύνου είναι ένα κρίσιμο μέρος της έρευνας για τις ψυχοδραστικές ουσίες, καθώς η τρέχουσα σχετική βιβλιογραφία είναι σπάνια. Λόγω της βιολογικής δραστηριότητας τέτοιων ουσιών, υπάρχει ανάγκη για ταχεία βελτίωση της αξιολόγησης του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της οξείας και αναπτυξιακής τοξικότητας, νευροτοξικότητας και των ενδοκρινικών διαταραχών, μεταξύ άλλων, καθώς και για την ανάπτυξη τεχνολογιών αποκατάστασης [61].

Όπως προαναφέρθηκε επίσης στο κεφάλαιο 4, τα ψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ανήκουν στις πιο συχνά συνταγογραφούμενες ομάδες φαρμάκων. Για παράδειγμα, στη Βόρεια Αμερική το έτος 2007, 12 από τις συνολικά 100 πιο συχνά συνταγογραφούμενες δραστικές ουσίες ήταν ψυχοδραστικά φαρμακευτικά προϊόντα [122].

Η χημική δομή αρκετών συχνά ανιχνευόμενων στο περιβάλλον ψυχιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως αγχολυτικών (anxiolytics), ηρεμιστικών (sedatives), υπνωτικών (hypnotics), αντικαταθλιπτικών (antidepressants) και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (tricyclic antidepressants), απεικονίζονται στην ακόλουθη εικόνα 5.3.



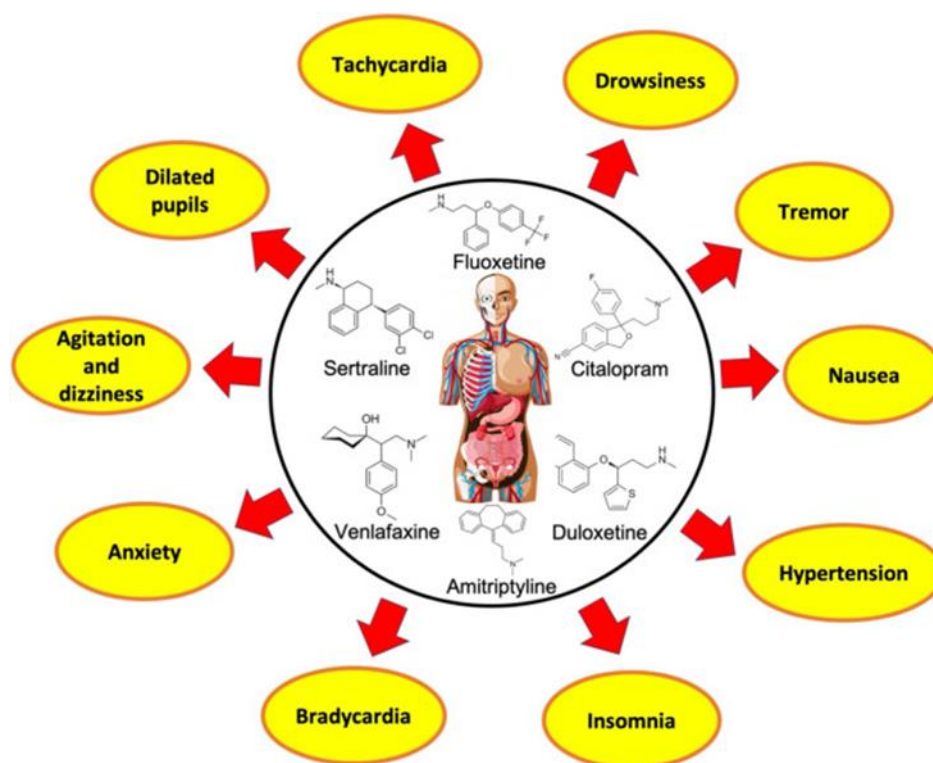
Εικόνα 5.3: Χημική δομή συχνά ανιχνευόμενων ψυχιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον [122].

5.8 Μεταβολισμός ψυχιατρικών φαρμάκων

Παρόμοια με άλλες ομάδες φαρμακευτικών προϊόντων, τα ψυχιατρικά φάρμακα δεν μεταβολίζονται πλήρως από το ανθρώπινο σώμα και απεκκρίνονται ως αμετάβλητη μητρική ένωση ή ως μεταβολίτες (συχνά ως συζυγή γλυκουρονίδια) στα ούρα και τα κόπρανα. Ακόμη και αν τα φαρμακευτικά προϊόντα μεταβολίζονται εκτενώς από το ανθρώπινο σώμα, οι παραγόμενοι μεταβολίτες τους μπορεί να συνεχίσουν να είναι βιολογικά ενεργοί ή, σε ορισμένες περιπτώσεις, να μετατρέπονται εύκολα πάλι στη μητρική ένωση λόγω βακτηριακής δράσης σε συνθήκες περιβάλλοντος.

Καθώς η απέκκριση από τους ασθενείς θεωρείται ότι είναι η κύρια οδός για την είσοδο των φαρμακευτικών ουσιών στο περιβάλλον, η κατανόηση του ανθρώπινου μεταβολισμού και των ρυθμών απέκκρισης των ψυχιατρικών φαρμάκων είναι ζωτικής σημασίας για την αξιολόγηση των περιβαλλοντικών συγκεντρώσεων αυτής της φαρμακολογικής υποομάδας [122].

Επιπρόσθετα η λήψη υψηλότερων δόσεων αυτών των φαρμάκων από τις συνταγογραφούμενες ή η ανάμειξή τους με άλλα φάρμακα ή αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε υπερδοσολογία. Στην υπερδοσολογία οφείλεται τόσο η υψηλότερη απέκκριση των φαρμάκων και των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον όσο και η εμφάνιση ανεπιθύμητων συμπτωμάτων και παρενεργειών στους ασθενείς. Για παράδειγμα οι συνήθεις παρενέργειες από υπερδοσολογία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στον άνθρωπο μπορεί να προκαλέσει ναυτία (nausea), υπέρταση (hypertension), υπνηλία (drowsiness), ταχυκαρδία (tachycardia), διεσταλμένες κόρες οφθαλμών (dilated pupils), ανησυχία (anxiety), βραδυκαρδία (bradycardia), τρόμο (tremor), αϋπνία (insomnia), ταραχή και ζάλη (agitation and dizziness) (Εικόνα 5.4).



Εικόνα 5.4: Συνήθη συμπτώματα και παρενέργειες της υπερβολικής κατανάλωσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στον άνθρωπο [121].

5.8 Επιδράσεις των ψυχιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον

Λόγω της υπέρμετρης κατανάλωσης ψυχοδραστικών φαρμακευτικών ουσιών παγκοσμίως οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων δεν είναι σε θέση να τις εξαλείψουν από τα επεξεργασμένα αστικά λύματα [93]. Τα τελευταία χρόνια, αυτές οι ενώσεις έχουν συχνά ανιχνευθεί σε αστικά λύματα, βιομηχανικά λύματα, πόσιμο νερό και άλλα υδάτινα οικοσυστήματα, όπως ποτάμια, λίμνες και υπόγεια ύδατα [119]. Η αυξημένη χρήση ψυχοδραστικών φαρμάκων και η συνεχής απελευθέρωσή τους στο υδάτινο περιβάλλον απειλεί τόσο την υδρόβια ζωή, όσο και τη ζωή του ανθρώπου και των ζώων [94].

Τα ψυχοδραστικά φάρμακα, όπως για παράδειγμα τα αντικαταθλιπτικά και οι βενζοδιαζεπίνες, που συνταγογραφούνται σε μεγάλες ποσότητες, ανήκουν στην ομάδα των αναδύμενων επίμονων οργανικών ρυπαντών (Persistent organic pollutants, POPs) και συσσωρεύονται σε υδάτινα οικοσυστήματα. Δεδομένου ότι οι μονάδες επεξεργασίας λυμάτων δεν είναι σε θέση

να εξαλείψουν πλήρως αυτές τις φαρμακευτικές ενώσεις, παραμένουν στα επεξεργασμένα λύματα, είτε στην αρχική τους χημική μορφή είτε ως μεταβολίτες με υπολειμματική δράση [93, 119]. Πρόσφατα, αρκετοί ερευνητές ανίχνευσαν την παρουσία τους σε διαφορετικές χώρες σε χαμηλές και υψηλές συγκεντρώσεις (σε τάξεις μεγέθους από ng/L έως mg/L, αντίστοιχα) [121].

Οι τοξικές επιδράσεις των φαρμάκων στο περιβάλλον επηρεάζουν την ανάπτυξη, τη θνησιμότητα ή/και την αναπαραγωγή. Για παράδειγμα, τα ψυχοδραστικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά και τη φυσική κατάσταση των οργανισμών, μεταβάλλοντας τη δυναμική ενός πληθυσμού. Οι θεραπευτικοί στόχοι και τα φυσιολογικά συστήματα στα οποία δρουν τα φάρμακα, δεν αφορούν αποκλειστικά στον άνθρωπο. Πολλές κυτταρικές δομές και βιοχημικά μονοπάτια σηματοδότησης είναι κοινά σε πολλούς ζωντανούς οργανισμούς και διατηρούνται σε μεγάλο βαθμό φυλογενετικά. Για αυτό το λόγο εκτελούνται πολλαπλά τεστ συμπεριφοράς (όπως άγχους και φόβου) για την αξιολόγηση πειραματικών φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, σε ψάρια. Τα ψάρια διαθέτουν πολλά κοινά βιοχημικά μονοπάτια νευροδιαβιβαστών και σηματοδότησης με τους ανθρώπους. Στην πραγματικότητα, οι βιογενείς μονοαμίνες (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη κ.ά.) βρίσκονται τόσο σε σπονδυλωτά όσο και σε ασπόνδυλα ζώα, συμπεριλαμβανομένων των αμφίβιων, των ψαριών, των εντόμων και των εχινόδερμων. Αυτές οι ουσίες είναι τόσο αρχαίες από εξελικτικής άποψης που υπάρχουν σε οργανισμούς και εκτός του ζωικού βασιλείου. Στη συνέχεια αναφέρονται μερικά σχετικά παραδείγματα. Η ακετυλοχολίνη υπάρχει στους μύκητες και στα βακτήρια, ενώ η σεροτονίνη στα φυτά. Η φλουοξετίνη έχει δείχθει ότι προκαλεί αλλαγές συμπεριφοράς στους γρύλους. Τα ψάρια παρουσιάζουν επίσης δυσκοιλιότητα παρουσία του αντιψυχωσικού φαρμάκου κλοζαπίνη. Τα φυτά συσσωρεύουν βενζοδιαζεπίνες που μπορούν να δράσουν στο σύστημα βιοσύνθεσης και διάσπασης του νευροδιαβιβαστή GABA. Επίσης η σερτραλίνη επηρεάζει τις διεργασίες της ιζηματογενούς νιτροποίησης μεταβάλλοντας τη μικροβιακή τροφική αλυσίδα [120].

Η αυξανόμενη παγκόσμια ρύπανση του υδάτινου περιβάλλοντος από αυτά τα φάρμακα μπορεί να παρατηρηθεί μέσω της αυξανόμενης παρουσίας τους στον αστικό κύκλο του νερού. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η εμφάνισή τους έχει ανιχνευθεί και σε μη αστικά ύδατα, όπως ποτάμια και ωκεανούς. Ορισμένα ενδημικά υδρόβια ζώα, όπως ορισμένα ψάρια και μαλάκια, έχουν βιοσυσσωρεύσει διαφορετικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα στους ιστούς τους. Αυτό το πρόβλημα θεωρείται ότι θα αυξηθεί κατά τα επόμενα χρόνια, επειδή η πανδημία

COVID-19 έχει αυξήσει τη γενική παγκόσμια εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους, πυροδοτώντας την κατανάλωση αντικαταθλιπτικών και, κατά συνέπεια, την παρουσία τους στο περιβάλλον [121].

Μεγάλη σημασία έχει η παρακολούθηση αυτών των ψυχιατρικών φαρμάκων στο περιβάλλον, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε περιοχές με αυξανόμενο πληθυσμό και ανεπαρκή συστήματα επεξεργασίας λυμάτων. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι φυσικές δεξαμενές νερού μπορούν να δέχονται νερό που περιέχει ψυχοδραστικά φάρμακα, τα οποία οδηγούν τόσο σε οξεία, όσο και σε χρόνια έκθεση της υδρόβιας ζωής, καθώς και του ανθρώπου σε αυτά, με απρόβλεπτες συνέπειες [121].

Τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται με σκοπό να έχουν κάποιο είδος βιολογικής ή φυσιολογικής επίδρασης σε ανθρώπους ή ζώα. Μεταξύ των ειδικών χαρακτηριστικών τους, αυτές οι ενώσεις έχουν την ικανότητα να περνούν μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες και είναι σχετικά επίμονες προκειμένου να μην αδρανοποιηθούν πριν φέρουν το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με το νευρικό σύστημα, αυτά έχουν μεγάλη σημασία για τη ρύθμιση της συμπεριφοράς, έχοντας την ικανότητα να επηρεάζουν άμεσα το κεντρικό νευρικό σύστημα και να διαταράσσουν τη νευρο-ενδοκρινική σηματοδότηση. Η αλλαγή των προτύπων αναπαραγωγής σε υδρόβιους οργανισμούς (μη φαρμακευτικούς στόχους) είναι ένα καλό παράδειγμα που επεξηγεί τις πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις σε πειραματόζωα, αντικατοπτρίζοντας έτσι τον τρόπο δράσης αυτής της συγκεκριμένης ομάδας φαρμακευτικών προϊόντων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτές οι ενώσεις μπορούν να επηρεάσουν τα φυσιολογικά συστήματα των οργανισμών ακόμα και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Η δραστική ουσία μιανσερίνη (mianserin), ένα τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό, έχει οιστρογόνο δράση και προκαλεί ενδοκρινικές διαταραχές στο ζεβρόψαρο (zebrafish). Ένας αριθμός άλλων μελετών σχετικά με τη φλουοξετίνη (fluoxetine), τη διαζεπάμη (diazepam), τη σερτραλίνη (sertraline), την παροξετίνη (paroxetine) και άλλες ενεργές ουσίες αντικαταθλιπτικών και αγχολυτικών φαρμάκων, έδειξαν σαφώς σημαντικές δυσμενείς επιδράσεις σε υδρόβιους ζωντανούς οργανισμούς [122].

Η κύρια πηγή ρύπανσης του περιβάλλοντος προέρχεται από τον οικιακό τομέα τόσο λόγω της υψηλής χρήσης όσο και λόγω της μη ορθολογικής απόρριψης των ψυχιατρικών φαρμάκων. Αυτό οδηγεί εκτός της ρύπανσης των υδατικών πόρων που προαναφέρθηκε, και γενικότερα

στην επιβάρυνση του περιβάλλοντος λόγω της ελλιπούς διαχείρισης των παραγόμενων στερεών απορριμμάτων. Οι J. P. Bound και άλλοι συγγραφείς πραγματοποίησαν μια έρευνα εξετάζοντας τη συμπεριφορά των πολιτών το έτος 2005. Περίπου 400 ένοικοι κατοικιών στη Νοτιοανατολική Αγγλία ρωτήθηκαν σχετικά με τη διάθεση των ψυχιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων και την αντίληψη των πολιτών σχετικά με την προστασία του περιβάλλοντος. Η έρευνα αποκάλυψε ότι το 64,9 % των ερωτηθέντων θεωρούσαν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, μεταξύ άλλων οκτώ φαρμακολογικών ομάδων, ως μία από τις πιο επικίνδυνες ομάδες για το περιβάλλον. Παρόλο που κανένας από τους ερωτηθέντες δεν παραδέχτηκε ότι είχε πετάξει απευθείας τα αχρησιμοποίητα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στο οικιακό αποχετευτικό δίκτυο, το 66,7 % είχε απορρίψει τις αχρησιμοποίητες συσκευασίες στον οικιακό κάδο απορριμμάτων μαζί με τα κοινά οργανικά οικιακά υπολείμματα. Συνολικά διαπιστώθηκε, ότι οι ερωτηθέντες θεωρούσαν ότι η απέκκριση των φαρμάκων από τους ασθενείς είναι μια πηγή φαρμακευτικής ρύπανσης, ενώ δεν ήταν το ίδιο ευαισθητοποιημένοι σχετικά με την εσφαλμένη απόρριψη των αχρησιμοποίητων συσκευασιών (στερεών απορριμμάτων) [68].

5.8.1 Επιδράσεις αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο περιβάλλον

Μία από τις πιο κοινές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών που συνταγογραφούνται συχνά, είναι γνωστή ως εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs-selective serotonin re-uptake inhibitors) και δρουν ρυθμίζοντας τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή της σεροτονίνης. Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα 4.2.1, συνταγογραφούνται σε μεγάλο βαθμό για τη θεραπεία της κλινικής κατάθλιψης, της ψυχαναγκαστικής-ιδεοληπτικής διαταραχής, της διαταραχής πανικού, καθώς και σε άλλες περιπτώσεις στις οποίες είναι επιθυμητή η εκλεκτική αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Επί του παρόντος, υπάρχουν οι ακόλουθοι πέντε εκλεκτικοί αναστολείς SSRI που διατίθενται στην αγορά και ανιχνεύονται σε περιβαλλοντικά δείγματα (Εικόνα 5.3): φλουοξετίνη (fluoxetine), φλουβοξαμίνη (fluvoxamine), παροξετίνη (paroxetine), σετραλίνη (sertraline) και σιταλοπράμη (citalopram). Υπάρχουν όμως και άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που συνήθως συνταγογραφούνται, όταν οι εκλεκτικοί αναστολείς SSRI δεν είναι αποτελεσματικοί. Αυτά περιλαμβάνουν τη βενλαφαξίνη (venlafaxine) και τη ντουλοξετίνη (duloxetine) (εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SSNRI), τη βουπροπιόνη (bupropion) (που δρα αναστέλλοντας την πρόσληψη ντοπαμίνης (dopamine) και νορεπινεφρίνης (norepinephrine) και επίσης τα τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντίστοιχα, που επίσης ανιχνεύονται σε περιβαλλοντικά δείγματα (Εικόνα

5.3). Μερικά από αυτά, και ιδιαίτερα η αμιτριπτυλίνη (amitriptyline), χορηγούνται επίσης σε ζώα. Η χρήση αντικαταθλιπτικών σε ζώα συνιστάται για τη θεραπεία παθολογιών, όπως το άγχος αποχωρισμού, η ιδεοψυχαναγκαστική και φοβισμένη συμπεριφορά μεταξύ άλλων προβλημάτων συμπεριφοράς [122].

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα εισάγονται στο περιβάλλον μέσω αρκετών ανθρωπογενών δραστηριοτήτων, όπως φαίνεται στην παρακάτω Εικόνα 5.5. Συνήθως τα φαρμακευτικά προϊόντα εισέρχονται στο περιβάλλον τόσο μέσω των οικιακών, νοσοκομειακών και βιομηχανικών λυμάτων (hospital and domestic use) που εισρέουν σε μια Εγκατάσταση Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων (Water treatment and purification plant) μέσω του αποχετευτικού δικτύου (sewer system), όσο και μέσω της εφαρμογής της λυματολάσπης στο έδαφος, λόγω ανεπαρκούς βιοδιάσπασης και αφαίρεσης αυτών των δραστικών ενώσεων. Επίσης, αυτές οι ενώσεις μπορούν να φτάσουν σε υδάτινα και χερσαία περιβάλλοντα όχι μόνο λόγω της χρήσης τους ως θεραπευτικών μέσων για τον άνθρωπο, αλλά και λόγω της χρήσης τους σε κτηνιατρικές θεραπείες, της απόρριψής τους από τις βιομηχανίες παραγωγής τους, την διάθεσή τους σε Χώρους Υγειονομικής Ταφής Απορριμμάτων ή Υπολειμμάτων (Landfill), της επαναχρησιμοποίησης επεξεργασμένων λυμάτων στην άρδευση, αλλά και της εσφαλμένης οικιακής διάθεσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διαρροή αυτών των ουσιών σε επιφανειακά και υπόγεια νερά (surface and groundwater), τα οποία διανέμονται ξανά για κατανάλωση νερού για ανθρώπινη χρήση (Εικόνα 5.5).



Εικόνα 5.5: Προέλευση και πηγές των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε αστικά λύματα και επιφανειακά ύδατα [121].

Ένας μεγάλος αριθμός αντικαταθλιπτικών φαρμάκων έχει ήδη εντοπιστεί στο νερό, στη λυματολάσπη και στους βιολογικούς ιστούς υδρόβιων οργανισμών, οι συγκεντρώσεις των οποίων κυμαίνονται από ng έως $\mu\text{g/L}$ ή ng έως $\mu\text{g/kg}$. Η φλουοξετίνη (fluoxetine) και ο μεταβολίτης της νορ-φλουοξετίνη (norfluoxetine) είναι τα πιο συχνά διερευνημένα αντικαταθλιπτικά στο περιβάλλον σε όλο τον κόσμο. Ωστόσο τα αντικαταθλιπτικά που βρέθηκαν στις υψηλότερες συγκεντρώσεις σε περιβαλλοντικά δείγματα, ήταν η βενλαφαξίνη (venlafaxine), η σιταλοπράμη (citalopram) και η βουπροπιόνη (bupropion). Μέχρι τώρα, η ανώτατη επιτρεπτή συγκέντρωση φλουοξετίνης στα επεξεργασμένα υγρά απόβλητα από Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων ήταν $0,099 \mu\text{g/L}$ στον Καναδά. Επιπλέον, πολύ υψηλές ποσότητες φλουοξετίνης ανιχνεύτηκαν σε βιο-στερεά (επεξεργασμένη λυματολάσπη)

που παράγονται σε Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων. Οι συγκεντρώσεις τους κυμαίνονταν από 100 έως 4.700 µg/kg. Η ανίχνευση της φλουοξετίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα χρήσιμο εργαλείο για την κατανόηση της πιθανής περιβαλλοντικής τύχης της φλουοξετίνης (fluoxetine) σε συστήματα νερού και ιζημάτων, καθώς και επίσης για την παρακολούθηση της χρήσης της επεξεργασμένης λυματολάσπης στη γεωργία και άλλες συνήθεις παρόμοιες εφαρμογές. Εκτός από την εμφάνιση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στα επιφανειακά ύδατα, οι δραστικές ουσίες αμιτριπτυλίνη (amitriptyline), φλουοξετίνη (fluoxetine) και ρισπεριδόνη (risperidone) προσδιορίστηκαν σε επεξεργασμένα πόσιμα νερά σε χαμηλές συγκεντρώσεις, αποκαλύπτοντας την αναποτελεσματικότητα των επεξεργασιών του πόσιμου νερού για την απομάκρυνση αυτών των ενώσεων. Επιπλέον προσδιορίστηκαν αρκετά αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε βιολογικούς ιστούς ψαριών, δίνοντας έμφαση στην πιθανότητα βιοσυσσωρευσης από υδρόβιους οργανισμούς. Οι συγγραφείς B.W. Brooks et al. (2005) προσδιόρισαν συγκεντρώσεις από 0,1 έως 10 ng/g φλουοξετίνης (fluoxetine), σερτραλίνης (sertraline) και των μεταβολιτών τους [νορφλουοξετίνη (norfluoxetine) και δεσμεθυλοσερτραλίνη (desmethylsertraline) αντίστοιχα] στους μυϊκούς ιστούς, στο συκώτι και στον εγκέφαλο τεσσάρων ειδών ψαριών σε ένα υδάτινο αποδέκτη της εκροής της Εγκατάστασης Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων στο Τέξας των ΗΠΑ. Σε ένα παρόμοιο πείραμα από τους ερευνητές S. Chu και C.D. Metcalfe (2007) αναφέρθηκαν συγκεντρώσεις μεταξύ 0,14 και 1,02 µg/kg φλουοξετίνης (fluoxetine), 0,15 και 1,08 µg/kg νορ-φλουοξετίνης (norfluoxetine) και 0,48 και 0,58 µg/kg παροξετίνης (paroxetine) σε άλλα τέσσερα είδη ψαριών [122].

5.8.2 Επιδράσεις αγχολυτικών, ηρεμιστικών και υπνωτικών φαρμάκων στο περιβάλλον

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με αγχολυτικά, καταπραϋντικά και υπνωτικά αποτελέσματα περιλαμβάνουν, κυρίως, τις δραστικές ουσίες βενζοδιαζεπίνες, βουσπιρόνη (buspirone) (μια αζαπιρόνη-azapirone), ζοπλικόνη (zopiclone) (μια κυκλοπυρολόνη), ζολπιδέμη (zolpidem) (μια ιμιδαζοπυριδίνη-imidazopyridine) και βαρβιτουρικά (barbiturates). Μεταξύ αυτών, η ομάδα των βενζοδιαζεπινών (κυρίως η διαζεπάμη) είναι η πιο εκτενώς μελετημένη και χαρακτηρίζεται ως πιθανός αναδυόμενος περιβαλλοντικός ρύπος [122].

Η βενζοδιαζεπίνη διαζεπάμη, η οποία χρησιμοποιείται σε όλο τον κόσμο, είναι η χημική ουσία που συνταγογραφείται περισσότερο. Αυτές οι ουσίες δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα

και χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία του άγχους, της λήθης και για την πρόκληση ύπνου. Είναι επίσης ισχυρά αντισπασμωδικά φάρμακα. Επί του παρόντος, 35 βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται διεθνώς για ιατρικούς σκοπούς. Ωστόσο, οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνταγογραφούνται για θεραπευτικούς σκοπούς μόνο σε ανθρώπους αλλά συχνά και στην κτηνιατρική. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν συνήθως αποτελέσματα, τόσο σε οικόσιτα όσο και σε άγρια ζώα, δρουν αγχολυτικά και διεγείρουν την πείνα. Για την πρόληψη τραυματισμών που προκαλούνται από αγχωτικές συνθήκες μεταφοράς, η διαζεπάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ηρεμιστικό και αγχολυτικό κατά τη μεταφορά προβάτων και άλλων κατοικίδιων ζώων. Οι ενέσεις βενζοδιαζεπάμης χρησιμοποιούνται συνήθως για την παραγωγή αναισθησίας. Η δραστική ουσία μπροτιζολάμη (Brotizolam) συνιστάται επίσης για την τόνωση της όρεξης των αδύναμων ζώων [122].

Όπως προαναφέρθηκε, τα ψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, και ιδιαίτερα οι βενζοδιαζεπίνες, συνήθως απεκκρίνονται στα ούρα. Οι ενώσεις αυτές μεταβολίζονται αρχικά εκτενώς στο ήπαρ για να σχηματίσουν φαρμακολογικά ανενεργά συζυγή γλυκουρονιδίων. Παρά τη φαρμακολογική αδράνεια των συζυγών γλυκουρονιδίων πιστεύεται ότι αυτοί οι μεταβολίτες αποσυντίθενται εύκολα με βακτηριακή δράση ή / και βιομετατρέπονται εκ νέου στη μητρική δραστική ένωση. Φαίνεται ότι είναι πολύ πιθανό τα συζυγή γλυκουρονιδίων να αποσυζευγνύονται εύκολα σε οικιακά λύματα και Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων λόγω της γενικευμένης παρουσίας του κοπρανώδους εντεροβακτηρίου *Escherichia coli*, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή πολύ μεγάλων ποσοτήτων του ενζύμου β-γλυκοριδάσης (β-glucuridase). Οι γλυκοριδάσες είναι ένζυμα, τα οποία καταλύουν την υδρόλυση (διάσπαση) σύνθετων υδατανθράκων, όπως είναι τα συζυγή γλυκουρονίδια. Αυτή η διαδικασία αποσύζευξης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ποσότητας της μητρικής ένωσης στις συνθήκες που επεξεργάζονται τα λύματα [122].

Ένας μεγάλος αριθμός αγχολυτικών, ηρεμιστικών και υπνωτικών φαρμάκων έχει ήδη εντοπιστεί στο νερό, στη λυματολάσπη και στους βιολογικούς ιστούς υδρόβιων οργανισμών σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από ng έως μg/L ή ng έως μg/kg. Η διαζεπάμη, μια 1,4-βενζοδιαζεπίνη, είναι η πιο εκτενώς μελετημένη δραστική ουσία με αγχολυτικά αποτελέσματα, όπως προαναφέρθηκε. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την εμφάνιση σε περιβαλλοντικά δείγματα της πλειοψηφίας άλλων αντικαταθλιπτικών ουσιών, όπως άλλων βενζοδιαζεπινών, βουσπιρόνης (buspirone), ζολπικόνης (zolpicon) και ζολπιδέμης (zolpidem). Η διαζεπάμη προσδιορίστηκε για πρώτη φορά στο περιβάλλον από τον ερευνητή

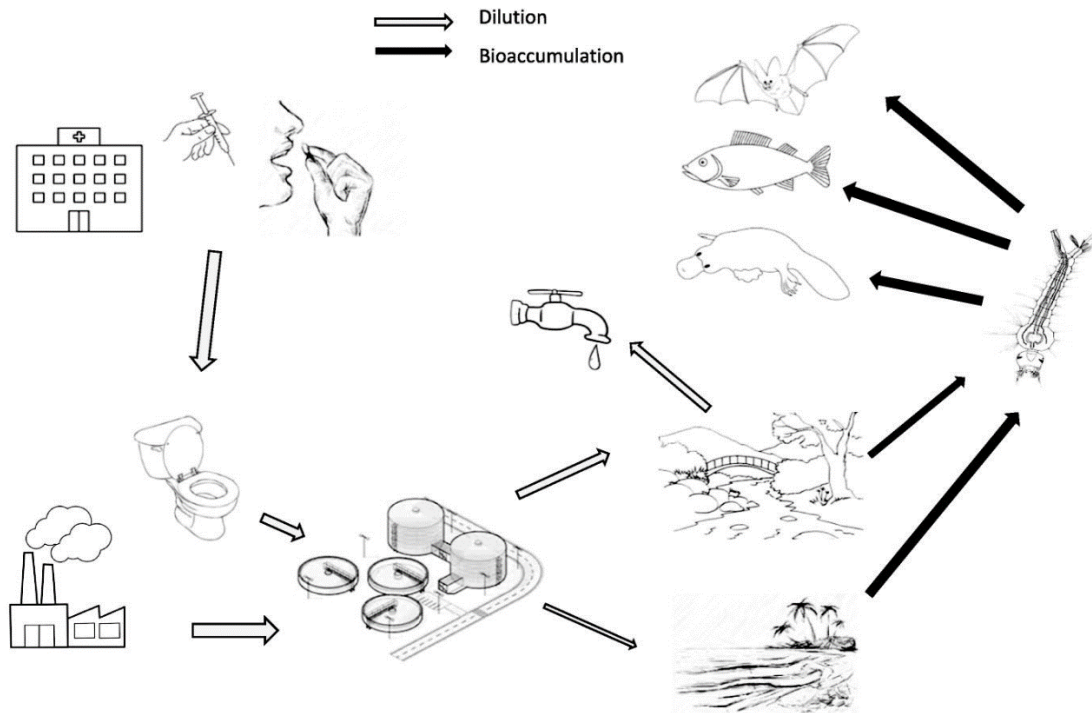
A. Waggot (1981), ο οποίος ανέφερε συγκεντρώσεις < 1 µg/L σε λύματα και ~10 ng/L σε ποτάμια και πόσιμα ύδατα. Στη συνέχεια, αρκετές μελέτες έδειξαν την παρουσία αυτού του ευρέως χρησιμοποιούμενου αγχολυτικού σε αστικά λύματα, εκροές επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων, ποτάμια και λίμνες που βρίσκονται σε διαφορετικά μέρη του κόσμου. Οι συγκεντρώσεις που βρέθηκαν, κυμαίνονται από 0,04 µg/L σε εκροή Εγκατάστασης Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων στη Γερμανία, έως 1,18 µg/L σε εκροή Εγκατάστασης Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων στο Βέλγιο. Στα επιφανειακά ύδατα προσδιορίστηκε μέγιστη συγκέντρωση 0,88 µg/L στη Γερμανία. Μια μελέτη που αφορά σε φαρμακευτικές ρυπαντικές ουσίες και πιθανούς κινδύνους για έγκυες γυναίκες και παιδιά, ανέφερε ότι μπορεί να συμβεί αθροιστική κατάποση του 5% της ελάχιστης κλινικής δόσης της διαζεπάμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (λαμβάνοντας ως αναφορά την κατάποση 2 L νερού την ημέρα, κατά τη διάρκεια 36 εβδομάδων, και προσδιορισμένη συγκέντρωση διαζεπάμης στο πόσιμο νερό 0,235 µg/L). Κατά τη γνώμη των συγγραφέων, αυτό το γεγονός δεν μπορεί να αγνοηθεί καθώς υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η διαζεπάμη προκαλεί την εμφάνιση αρκετών δυσλειτουργιών (όπως το στερητικό σύνδρομο και το σύνδρομο βρεφών Floppy), όταν χρησιμοποιείται στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης [122].

Μια άλλη αναφερόμενη φαρμακευτική ομάδα με αγχολυτική, καταπραϋντική και υπνωτική δράση είναι η ομάδα των βαρβιτουρικών που αποτελείται από παράγωγα του βαρβιτουρικού οξέος. Μέχρι τη δεκαετία του 1970, τα παράγωγα βαρβιτουρικών ήταν οι πιο κοινές δραστικές ουσίες στα υπνωτικά χάπια και επίσης χρησιμοποιούνταν συνήθως για τη θεραπεία των συμπτωμάτων άγχους. Αυτή η ομάδα έχει επίσης μια σημαντική θεραπευτική εφαρμογή ως φάρμακο. Ωστόσο, με εξαίρεση ορισμένες ειδικές χρήσεις, τα βαρβιτουρικά έχουν αντικατασταθεί από τις βενζοδιαζεπίνες αποτελεσματικά λόγω των σοβαρών δυσμενών επιπτώσεων στο ανθρώπινο σώμα. Στις μέρες μας, τα βαρβιτουρικά χρησιμοποιούνται κυρίως ως κτηνιατρικά φάρμακα. Παρά τον μικρό αριθμό συνταγών βαρβιτουρικών στον άνθρωπο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι μερικές μελέτες ανέφεραν την εμφάνιση αυτών των ενώσεων στο περιβάλλον. Μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους ερευνητές W. P. Eckel και άλλους το έτος 1993, προσδιόρισε τη δραστική ουσία πεντοβαρβιτάλη (pentobarbital) σε υπόγεια ύδατα κοντά σε μια χωματερή στη Φλόριντα που δεχόταν ιατρικά απόβλητα τα έτη 1968 και 1969, αποδεικνύοντας έτσι ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είχε παραμείνει στο περιβάλλον για 21 χρόνια. Μια ξεχωριστή έρευνα που έγινε από τους συγγραφείς J.V. Holm et al. (1995) αποκάλυψε μια παρόμοια κατάσταση με τη δραστική ουσία 5,5-διαλλυβαρβιτουρικό οξύ. Ο ερευνητής J.V. Holm ανέλυσε δείγματα από υπόγεια ύδατα κοντά

σε μια χωματερή στη Δανία, η οποία δεχόταν περίπου, 85.000 τόνους βιομηχανικών και οικιακών αποβλήτων μεταξύ των ετών 1962 και 1975. Για άλλη μια φορά, βαρβιτουρικά εντοπίστηκαν στα αναλυόμενα δείγματα, υποδεικνύοντας την περιβαλλοντική ανθεκτικότητα τους για περισσότερα από 20 χρόνια [122].

5.8.3 Επιδράσεις αντιψυχωσικών φαρμάκων στο περιβάλλον

Τα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αντιψυχωσικών, δεν εξαφανίζονται μόλις απεκκριθούν με τα ούρα ή τα κόπρανα του ασθενούς, αλλά μεταφέρονται σε Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων. Όπως προαναφέρθηκε, η τεχνολογία επεξεργασίας αυτών των μονάδων δεν έχει σχεδιαστεί για την εξάλειψη των φαρμάκων και των μεταβολιτών τους και για αυτό το λόγο ένα ποσοστό της χορηγούμενης δόσης καταλήγει στο περιβάλλον. Φαρμακευτικές ουσίες έχουν βρεθεί σχεδόν σε κάθε περιβαλλοντικό δείγμα, όπως επεξεργασμένα αστικά λύματα, νοσοκομειακά λύματα, ποτάμια, λίμνες, θάλασσες, ακόμα και πόσιμο νερό. Αν ληφθεί υπόψιν ότι παγκοσμίως περισσότερο από το 80% των παραγόμενων λυμάτων απελευθερώνεται στο περιβάλλον χωρίς επαρκή επεξεργασία, γίνεται κατανοητή η έκταση του προβλήματος. Στην ακόλουθη Εικόνα 5.6 παρουσιάζεται η πιθανή διασπορά των αντιψυχωσικών φαρμάκων και των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον. Μέσω της μεταφοράς αυτών από τα αστικά και νοσοκομειακά λύματα στις Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Λυμάτων μειώνεται αρχικά η συγκέντρωσή τους με αραίωση (dilution). Στη συνέχεια όμως λόγω της εκροής των επεξεργασμένων υγρών αποβλήτων σε τελικούς υδάτινους και χερσαίους αποδέκτες, αλλά και της επαναχρησιμοποίησης αυτών παρατηρείται βιοσυσσώρευση (bioaccumulation) σε ζώντες οργανισμούς και εν κατακλείδι στον άνθρωπο [144].



Εικόνα 5.6: Διασπορά αντιψυχωσικών φαρμάκων, αραίωση (dilution) και βιοσυσσωρευση (bioaccumulation) στο περιβάλλον [144].

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν τη δυνατότητα να αποτελούν σημαντική απειλή για το περιβάλλον, παρόλο που μέχρι στιγμής, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα έχουν λάβει προνομιακή προσοχή μεταξύ των φαρμάκων που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα [144].

Οι υψηλές συγκεντρώσεις που εντοπίζονται στο περιβάλλον μπορούν να ασκήσουν σημαντική επίδραση στην υδρόβια κυρίως άγρια ζωή. Επιπλέον, τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές συμπεριφοράς που επηρεάζουν τη δυναμική των πληθυσμών ακόμα και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Η υψηλότερη συγκέντρωση αντιψυχωσικού φαρμάκου που έχει μετρηθεί στο περιβάλλον, ήταν 8,24 mg/L κλοζαπίνης (clozapine) σε λύματα ψυχιατρικού νοσοκομείου στη Γερμανία. Γενικότερα οι υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών ουσιών και των μεταβολιτών τους βρίσκονται στα λύματα νοσοκομείων [144].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ

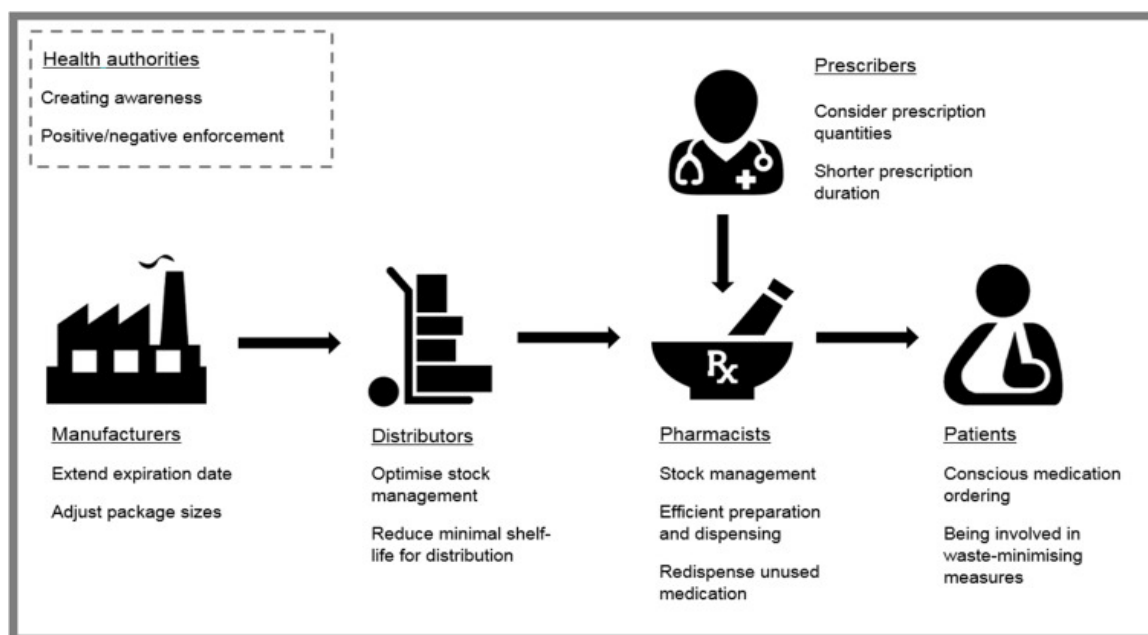
Καθώς η ευαισθητοποίηση σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις των απορριπτόμενων φαρμάκων στο περιβάλλον αυξάνεται, οι φαρμακοποιοί και οι διαχειριστές φαρμάκων θα πρέπει να γνωρίζουν τις πιθανές στρατηγικές ελαχιστοποίησης των απορριμμάτων που θα πρέπει να εφαρμόζονται τόσο στα φαρμακεία όσο και στα νοσοκομεία. Η εκπαίδευση σχετικά με την κατάλληλη απόρριψη διαφορετικών τύπων φαρμάκων είναι η βασική παρέμβαση που θα πρέπει να εφαρμοστεί σε όλα τα φαρμακεία και νοσοκομεία. Άλλες δράσεις περιλαμβάνουν τις αξιολογήσεις φαρμάκων, τη μείωση των συνταγογραφήσεων μη αναγκαίων φαρμάκων και τα προγράμματα συλλογής ληγμένων ή αχρησιμοποίητων φαρμάκων. Τα φαρμακεία των νοσοκομείων θα πρέπει ιδιαίτερα να επικεντρωθούν στην αξιολόγηση της συχνότητας κατανάλωσης των παρτίδων των αποστειρωμένων προϊόντων και στην χρήση τόσο μικρότερων φιαλιδίων όσο και προϊόντων με μεγαλύτερες ημερομηνίες λήξης, έτσι ώστε να μην απορρίπτεται μεγάλος αριθμός αχρησιμοποίητων φαρμακευτικών σκευασμάτων [156].

6.1 Μέτρα ελαχιστοποίησης των αποβλήτων στη φαρμακευτική αλυσίδα

Τα απόβλητα των φαρμάκων μπορούν να προκύψουν σε όλα τα στάδια της φαρμακευτικής αλυσίδας, δηλαδή από την παραγωγή αυτών στη Φαρμακευτική Βιομηχανία έως τον ασθενή. Επομένως η ελαχιστοποίηση της περιττής φαρμακευτικής χρήσης μπορεί να επιτευχθεί μέσω μιας σειράς στρατηγικών στο πλαίσιο της παραγωγής, διάθεσης, παροχής και λήψης φαρμάκων. Στην εικόνα 6.1 προτείνονται μερικά μέτρα ελαχιστοποίησης των φαρμακευτικών αποβλήτων στην παραγωγή, διανομή, αποθήκευση, συνταγογράφηση και λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων ξεκινώντας από τη φαρμακευτική βιομηχανία και καταλήγοντας στον ασθενή [147].

Προτείνεται οι κατασκευαστές να παρατείνουν την ημερομηνία λήξης (extend expiration date) των φαρμάκων και να προσαρμόζουν τα μεγέθη συσκευασίας (adjust package sizes). Οι διανομείς να βελτιστοποιήσουν τη διαχείριση των αποθεμάτων (optimise stock management) και να μειώνουν την ελάχιστη διάρκεια ζωής για διανομή (reduce minimal shelf-life for distribution). Οι φαρμακοποιοί να διαχειρίζονται ορθότερα τα αποθέματα (stock

management), αποτελεσματικότερα την προετοιμασία και διανομή (efficient preparation and dispensing) και την επαναδιανομή των αχρησιμοποίητων φαρμάκων (redispense unused medication). Στη συνέχεια οι συνταγογράφοι θα πρέπει να εξετάζουν τις συνταγογραφούμενες ποσότητες (consider prescription quantities), οι οποίες προτείνεται να είναι μικρότερης διάρκειας (shorter prescription duration). Τέλος, οι ασθενείς πρέπει να κάνουν πιο ενσυνείδητες παραγγελίες φαρμάκων (conscious medication ordering) και να συμμετέχουν σε μέτρα ελαχιστοποίησης των απορριμμάτων (being involved in waste-minimising measures) [147].



Εικόνα 6.1: Μέτρα ελαχιστοποίησης των φαρμακευτικών αποβλήτων από τους κατασκευαστές (manufacturers), τους διανομείς (distributors), τους φαρμακοποιούς (pharmacists), τους συνταγογράφους (prescribers) και τους ασθενείς (patients) με στόχο την επίτευξη μιας περιβαλλοντικά ορθής και βιώσιμης παροχής και χρήσης φαρμάκων [147].

6.1.1 Φαρμακευτική Βιομηχανία

Η φαρμακευτική αλυσίδα ξεκινά με την παραγωγή φαρμάκων. Ο τρόπος με τον οποίο οι κατασκευαστές αναπτύσσουν, παράγουν και διανέμουν τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τα παραγόμενα απόβλητα των φαρμάκων σε όλα τα επόμενα στάδια της φαρμακευτικής αλυσίδας [147].

Για παράδειγμα, εάν οι συνθήκες αποθήκευσης είναι περιορισμένες, το φάρμακο είναι πιο πιθανό να λήξει πριν φτάσει στον ασθενή. Ωστόσο, οι δοκιμές μακροχρόνιας αποθήκευσης δεν αποτελούν απαίτηση για την έγκριση ενός φαρμάκου. Για αυτό το λόγο πολλά φάρμακα επισημαίνονται με σχετικά μικρή διάρκεια ζωής σε σύγκριση με τη σταθερότητά τους για λόγους ασφαλείας των ασθενών. Για παράδειγμα, η έρευνα έδειξε ότι η πλειονότητα των αυτόματων αυτοεγχυτήρων επινεφρίνης EpiPens⁶ λειτουργούν πλήρως για τη θεραπεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων έως και 50 μήνες μετά την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης. Επιπλέον, τα δεδομένα σταθερότητας των δραστικών ουσιών έδειξαν ότι οι ημερομηνίες λήξης σχεδόν του 90% των 112 διαφορετικών φαρμάκων που ελέγχθηκαν, θα μπορούσαν να είχαν παραταθεί. Αυτό συνεπάγεται ότι η περαιτέρω μελέτη της ποιότητας των φαρμάκων που έχουν λήξει, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της φαρμακευτικής σπατάλης και της παραγωγής αποβλήτων. Ομοίως, η ορθή συντήρηση του φαρμάκου μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή αποβλήτων λόγω ακατάλληλης αποθήκευσης [147].

Επιπλέον, τα μεγέθη συσκευασίας των φαρμάκων αποκλίνουν συχνά από την κατάλληλη δόση και ποσότητα που απαιτείται για τη θεραπεία των ασθενών. Σε αρκετές χώρες δεν επιτρέπεται στους φαρμακοποιούς να χωρίζουν τις συσκευασίες φαρμάκων σε μικρότερες ποσότητες, προκαλώντας υπερπροσφορά φαρμάκων στους ασθενείς. Επιπλέον, η δόση του φαρμάκου που χορηγείται με βάση το βάρος ή το μέγεθος του σώματος του ασθενούς, συχνά σπαταλάται λόγω της ασυμφωνίας της απαιτούμενης δόσης με το μέγεθος του φιαλιδίου. Ως εκ τούτου, για να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της διαχείρισης και επεξεργασίας των αποβλήτων των φαρμάκων, οι κατασκευαστές θα πρέπει να διαθέτουν μεγαλύτερη ποικιλία στα μεγέθη συσκευασίας και να αποφεύγουν τις μεγάλες συσκευασίες (Εικόνα 6.1). Αυτό θα μπορούσε ίσως να επιτευχθεί εάν θεσπιστεί ένα μέγιστο ποσοστό παραγόμενων αποβλήτων ή και εγκρίνοντας επιστροφές χρημάτων για αχρησιμοποίητα φάρμακα [147].

6.1.2 Φαρμακαποθήκες - Διανομείς

Ο ρόλος των φαρμακαποθηκών περιλαμβάνει την εμπορία, αποθήκευση και διανομή των αποθεμάτων των φαρμάκων στα φαρμακεία και νοσοκομεία. Κατά τη διάρκεια αυτών των διαδικασιών μπορεί να προκύψουν φαρμακευτικά απόβλητα ως συνέπεια της λήξης αυτών. Για να αποφευχθεί η λήξη πριν τη διανομή, οι αποθήκες θα πρέπει για τη διαχείριση των

⁶ Ιατρικές συσκευές για την έγχυση μιας μετρημένης δόσης ή δόσεων επινεφρίνης.

αποθεμάτων τους να λαμβάνουν υπόψη τα κριτήρια της διάρκειας αποθήκευσης των φαρμάκων. Στην Ολλανδία υπολογίζεται ότι σε καθημερινή βάση 4.500 συσκευασίες γενόσημων φαρμάκων διατίθενται στις φαρμακαποθήκες, ποσότητα που θα μπορούσε να μειωθεί κατά 39%, εάν το κριτήριο της διάρκειας ζωής για τη διανομή των φαρμάκων στα φαρμακεία μειωθεί από 12 μήνες σε 9 μήνες. Συνεπώς για την καταπολέμηση της φαρμακευτικής σπατάλης στην αποθήκη, οι διανομείς θα πρέπει πρώτα να μειώσουν τα ισχύοντα κριτήρια διάρκειας ζωής των φαρμάκων [147].

Επίσης, η ορθή παρακολούθηση των αποθεμάτων των φαρμάκων μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή ελλείψεών τους, ενώ η μείωση του όγκου των αποθεμάτων μπορεί να συρρικνώσει τη φαρμακευτική σπατάλη και το συνεπαγόμενο κόστος. Αυτό υποδεικνύει την ανάγκη για προηγμένα επιχειρηματικά συστήματα εφοδιαστικής διαχείρισης (logistics) στα φαρμακεία, των οποίων η χρήση θα προάγει στην ορθή διαχείριση των αποθεμάτων τους. Μια άλλη πρόταση σχετικά με τη διανομή των φαρμάκων είναι η δημιουργία ενός δικτύου συνεργαζόμενων φαρμακαποθηκών με δυνατότητα ανταλλαγής φαρμάκων των οποίων πλησιάζει την ημερομηνία λήξης με άλλα μακρύτερης διάρκειας, καθώς η διαχείριση αποθεμάτων από συνεργαζόμενες φαρμακαποθήκες μπορεί να μειώσει, τόσο τη φαρμακευτική σπατάλη, όσο και τις ελλείψεις φαρμάκων [147].

6.1.3 Συνταγογράφηση φαρμάκων

Η συσσώρευση φαρμάκων στο σπίτι ενός ασθενούς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κακής χρήσης και σπατάλης φαρμάκων. Περίπου το 40% των φαρμακευτικών απορριμμάτων από τις συσκευασίες μπορούν να αποφευχθεί με τη χορήγηση φαρμάκων σε συσκευασίες για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (> 3 μήνες), το οποίο όμως ταυτόχρονα αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για περιττή φαρμακευτική σπατάλη. Έτσι, η ορθή ρύθμιση της ποσότητας του φαρμάκου που χορηγείται σε έναν ασθενή, είναι μια ιδιαίτερα πολύτιμη στρατηγική πρόληψης της σπατάλης στο στάδιο της συνταγογράφησης [147].

Ένας τρόπος αντιμετώπισης των περιττών συνταγογραφήσεων είναι η διεξοδική εξέταση από το θεράποντα ιατρό των ποσοτήτων των φαρμάκων που απαιτούνται για την πλήρη θεραπεία του ασθενή. Η κοινή λήψη αποφάσεων θα μπορούσε να βοηθήσει τους θεράποντες ιατρούς να προσαρμόσουν τη φαρμακοθεραπεία στις ατομικές προτιμήσεις του ασθενούς, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν τη συνέχιση ή τη διακοπή της φαρμακευτικής θεραπείας,

αποτρέποντας έτσι τη χορήγηση περιττής ή ανεπιθύμητης φαρμακευτικής αγωγής. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαβούλευσης θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν φάρμακα εκτελεσμένων συνταγών που έχουν αποθηκεύσει οι ασθενείς στο σπίτι, προκειμένου να αποφευχθεί η υπερπροσφορά [147].

6.1.4 Φαρμακοποιοί

Η σημαντικότερη πολιτική μείωσης της φαρμακευτικής σπατάλης θεωρείται ότι είναι η εκπαίδευση τόσο των ασθενών όσο και του προσωπικού των φαρμακείων. Οι φαρμακοποιοί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με τις περιβαλλοντικά ορθές πρακτικές ασφαλούς απόρριψης των φαρμάκων, όταν οι ασθενείς έχουν στην κατοχή τους φάρμακα που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ή έχουν λήξει. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη σωστή απόρριψη των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει στην υιοθέτηση ασφαλών πρακτικών απόρριψης φαρμάκων. Ιδιαίτερα συνίσταται οι φαρμακοποιοί να επιλέξουν να παρέχουν στοχευμένη εκπαίδευση σε ασθενείς που είναι πιο πιθανό να έχουν στην κατοχή τους αχρησιμοποίητα ή μη απαραίτητα φάρμακα, όπως για παράδειγμα ηλικιωμένους ασθενείς, φοιτητές και ασθενείς που έλαβαν αγωγή με οπιούχα σκευάσματα για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου [147].

Στον πίνακα 6.1 προτείνονται μερικές στρατηγικές ελαχιστοποίησης των φαρμακευτικών απορριμμάτων για φαρμακεία και φαρμακοποιούς, είτε αυτοί δραστηροποιούνται σαν ελεύθεροι επαγγελματίες, είτε απασχολούνται σε δημόσια νοσοκομεία ή ιδιωτικές κλινικές [156].

Πίνακας 6.1: Προτεινόμενες βασικές στρατηγικές ελαχιστοποίησης φαρμακευτικών απορριμμάτων για φαρμακεία και φαρμακοποιούς [156].

| Τοποθεσία | Προτεινόμενες στρατηγικές ελαχιστοποίησης των φαρμακευτικών απορριμμάτων |
|--|---|
| Φαρμακεία/φαρμακοποιοί (ελεύθεροι επαγγελματίες) | <ul style="list-style-type: none">– Εκπαίδευση ασθενών και φροντιστών σχετικά με την ορθή διάθεση φαρμάκων– Αξιολόγηση φαρμάκων από φαρμακοποιούς με έμφαση στον εντοπισμό ακατάλληλων συνταγογραφούμενων φαρμάκων (αρχικά προτείνεται εστίαση σε οπιούχα και αντιμικροβιακά φάρμακα)– Υποστήριξη και διαχείριση προγραμμάτων λήψης φαρμάκων |
| Φαρμακεία/φαρμακοποιοί δημόσιων νοσοκομείων | <ul style="list-style-type: none">– Εκπαίδευση ασθενών και φροντιστών σχετικά με την ορθή διάθεση φαρμάκων– Εκπαίδευση του προσωπικού και των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με την ορθή διάθεση φαρμάκων– Αύξηση της συχνότητας ανάμειξης αποστειρωμένων προϊόντων ανά παρτίδες– Αποθήκευση φιαλιδίων μικρότερου μεγέθους– Αποθήκευση προϊόντων με μεγαλύτερες ημερομηνίες λήξης– Στρογγυλοποίηση δόσης βιολογικών και κυτταροτοξικών παραγόντων |
| Φαρμακεία/φαρμακοποιοί ιδιωτικών κλινικών | <ul style="list-style-type: none">– Εκπαίδευση ασθενών και φροντιστών σχετικά με την ορθή διάθεση φαρμάκων– Στρογγυλοποίηση δόσης βιολογικών και κυτταροτοξικών παραγόντων |

6.1.5 Υγειονομικές αρχές

Οι υγειονομικές αρχές θα μπορούσαν να επιτύχουν την ελαχιστοποίηση των φαρμακευτικών αποβλήτων ευαισθητοποιώντας τους πολίτες, παρέχοντας οδηγίες για μέτρα ελαχιστοποίησης των αποβλήτων ή ενθαρρύνοντας συνεργασίες με συνεργαζόμενους φορείς και δράσεις δημοσιότητας [147].

Όπως προαναφέρθηκε, η εκπαίδευση θεωρείται βασική στρατηγική για τη μείωση της φαρμακευτικής σπατάλης. Η πιο σημαντική αιτία λανθασμένης απόρριψης φαρμάκων είναι η

έλλειψη γνώσης σχετικά με τους κατάλληλους τρόπους απόρριψης. Αντίθετα, η εκπαίδευση των ασθενών και των εργαζομένων στον τομέα της υγείας αποδείχθηκε ένα επιτυχημένο εργαλείο για την καθιέρωση της σωστής απόρριψης των φαρμάκων. Ομοίως, οι υγειονομικές αρχές θα μπορούσαν να ενθαρρύνουν την εκπαίδευση σχετικά με τις δυνατότητες πρόληψης της φαρμακευτικής σπατάλης. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με εθνικές εκστρατείες ευαισθητοποίησης των πολιτών, αλλά και να ενσωματωθεί στα εκπαιδευτικά προγράμματα που απευθύνονται σε εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, όπως είναι οι φαρμακοποιοί, οι τεχνικοί φαρμακείων και οι θεράποντες ιατροί. Αυτό θα έχει ως όφελος, ότι οι επαγγελματίες υγείας θα είναι πιο συνειδητοποιημένοι όσον αφορά την προστασία του περιβάλλοντος. [147].

Οι πρακτικές όσον αφορά τα μέτρα ελαχιστοποίησης των φαρμακευτικών αποβλήτων, διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Σε ορισμένες χώρες, η ευρεία εφαρμογή μέτρων ελαχιστοποίησης των αποβλήτων αντισταθμίζεται από κανονισμούς και το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο ή αντίθετα από την έλλειψή αυτών. Η επαναδιανομή και χρησιμοποίηση μη ληγμένων φαρμάκων σε πολίτες που ανήκουν σε ευάλωτες κοινωνικές ομάδες, λειτουργεί για παράδειγμα με επιτυχία στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ελλάδα μέσω των κοινωνικών φαρμακείων που αναφέρονται αναλυτικά στο κεφάλαιο 6 (ενότητα 6.3.3.). Αντίθετα, σε άλλες χώρες, η επαναδιανομή φαρμάκων περιορίζεται από το νόμο ή την έλλειψη κλινικών κατευθυντήριων γραμμών. Σε αυτή την περίπτωση είναι σημαντικός ο ρόλος των υπεύθυνων χάραξης πολιτικής, όσον αφορά την παροχή σαφών κατευθυντήριων γραμμών για πρωτοβουλίες ελαχιστοποίησης των αποβλήτων. Επιπλέον, η συνεργασία στην έρευνα και καινοτομία αποτελούν τη βάση της βιώσιμης ανάπτυξης. Κατά συνέπεια, μια ενδιαφέρουσα στρατηγική για τις αρχές υγειονομικής περίθαλψης θα ήταν η επένδυση σε παγκόσμιες συνεργασίες, στις οποίες η τεχνογνωσία και η γνώση των ενδιαφερομένων ομαδοποιούνται για την επίτευξη καινοτομίας [147].

6.1.6 Ασθενείς

Οι ασθενείς συχνά επιδρούν αρνητικά στη φαρμακευτική σπατάλη είτε λόγω υπερβολικής παραγγελίας φαρμάκων, είτε λόγω της μη λήψης φαρμάκων σύμφωνα με το οδηγίες του ιατρού, επιτρέποντας έτσι τη λήξη των αποθηκευμένων φαρμάκων. Μια σημαντική δράση μείωσης της υπερβολικής παραγγελίας φαρμάκων είναι η διευκόλυνση της διάθεσης των φαρμάκων σε χρόνια πάσχοντες ασθενείς, οι οποίοι αντιμετωπίζουν συχνά προβλήματα έλλειψης φαρμάκων. Γενικότερα οι ασθενείς θα πρέπει να είναι περισσότερο ενήμεροι για τις

συνέπειες της φαρμακευτικής σπατάλης και πρόθυμοι να συμβάλουν με τον σωστό τρόπο αντιμετώπισής της. Η ευαισθητοποίηση σχετικά με τα απόβλητα των φαρμάκων μπορεί επίσης να βοηθήσει στην παρακίνηση των ασθενών να συμμετάσχουν σε προγράμματα περιβαλλοντικά ορθής απόρριψης. Εάν οι ασθενείς επέστρεφαν τα αχρησιμοποίητα φάρμακα στο φαρμακείο, αυτά θα μπορούσαν για παράδειγμα να δοθούν ως δωρεά σε απόρους και ανασφάλιστους ασθενείς μέσω των κοινωνικών φαρμακείων. Κατά συνέπεια είναι σημαντικό να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση των ασθενών σχετικά με τη φαρμακευτική σπατάλη και τις δυνατότητες αντιμετώπισής τους [147].

Ένας τρόπος για να καλλιεργηθεί η ευαισθητοποίηση των ασθενών σχετικά με τη φαρμακευτική σπατάλη αποτελεί η γνώση του κόστους της φαρμακευτικής αγωγής. Θεωρείται ότι, η ευαισθητοποίηση των ασθενών σχετικά με τα αχρησιμοποίητα φάρμακα μπορεί να οδηγήσει σε μια βιώσιμη χρήση φαρμάκων [147].

Όπως προαναφέρθηκε, η κοινή λήψη αποφάσεων, μεταξύ των θεράποντων ιατρών και των ασθενών, θα μπορούσε να βοηθήσει την προσαρμογή της φαρμακοθεραπείας στις ατομικές προτιμήσεις του ασθενούς, βελτιώνοντας έτσι τη συμμόρφωση των ασθενών και μειώνοντας τη σπατάλη φαρμάκων. Συμπερασματικά, η γνώση της φαρμακευτικής σπατάλης και οι ευκαιρίες μείωσης αυτής μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς να συμμετέχουν σε προγράμματα ελαχιστοποίησης των αποβλήτων [147].

6.1.6.1 Ορθή λήψη φαρμάκων

Η μη ορθή χρήση φαρμάκων μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου και γι' αυτό είναι πάντα απαραίτητη η σύμφωνη γνώμη του ιατρού. Με τον σωστό τρόπο χρήσης, τα φάρμακα θα συνεχίσουν να είναι δραστικά και αποτελεσματικά και δεν θα υπάρξουν επιπτώσεις στην ανθρώπινη ζωή. Ο Φαρμακευτικός Σύλλογος Δωδεκανήσου δίνει μερικές συμβουλές για την ορθή χρήση των φαρμάκων, οι οποίες αναφέρονται παρακάτω [163]:

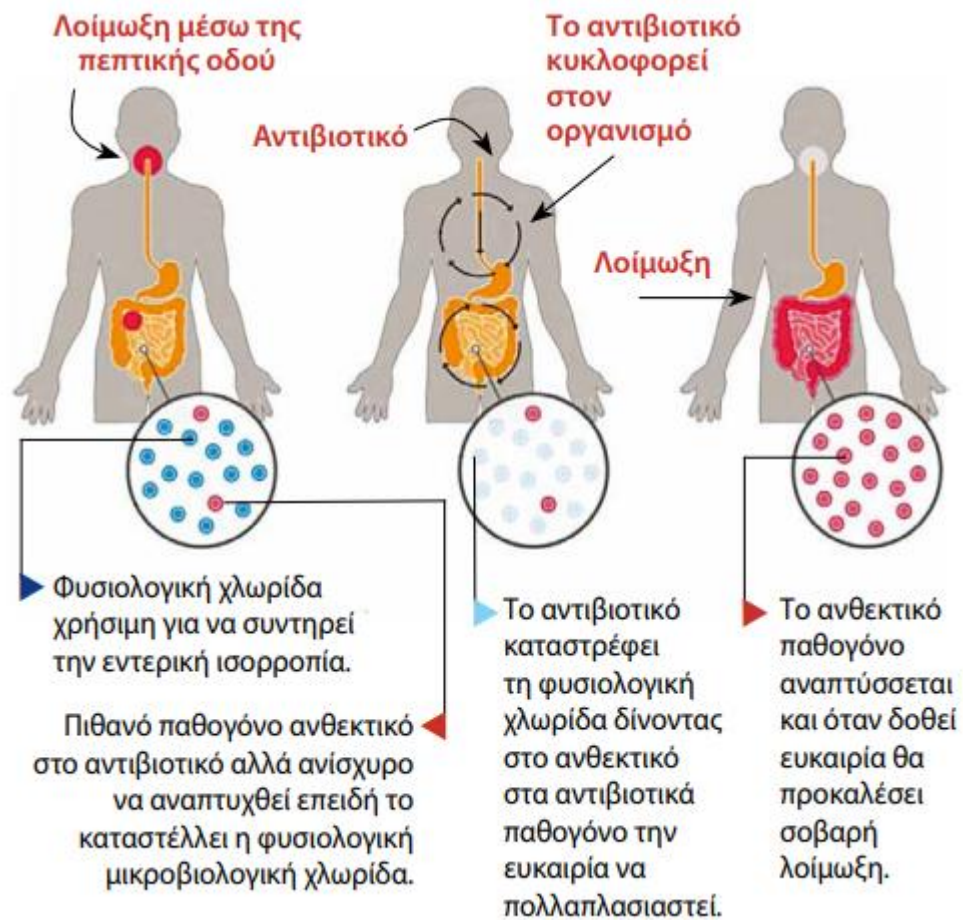
- 1) Ακολουθούμε τις συμβουλές του ιατρού και του φαρμακοποιού μας.
- 2) Χρησιμοποιούμε την σωστή δόση και όχι περισσότερη δόση διότι θα επιβαρύνουμε τον οργανισμό μας χωρίς όφελος.
- 3) Λαμβάνουμε τα φάρμακα στην ώρα τους.

- 4) Ενεργοποιούμε ένα φως, όταν λαμβάνουμε τα φάρμακα για την αποφυγή λάθους.
- 5) Αναφέρουμε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια στον ιατρό μας ή στον φαρμακοποιό μας.
- 6) Αποφεύγουμε την κατανάλωση αλκοόλ.
- 7) Δεν διακόπτουμε την θεραπεία παρά μόνο με την σύμφωνη γνώμη του ιατρού μας.
- 8) Δεν χρησιμοποιούμε φάρμακα που έχουν συνταγογραφηθεί σε άλλο ασθενή και ποτέ δεν δίνουμε δικά μας φάρμακα σε κάποιον άλλον με την ίδια πάθηση.
- 9) Προμηθευόμαστε τα φάρμακά μας από τα φαρμακεία που νόμιμα λειτουργούν στην χώρα μας διότι η αγορά μέσω άλλων καναλιών διανομής έχει κινδύνους λήψης αλλοιωμένου, χτυπημένου ή πλαστού φαρμάκου.
- 10) Χρησιμοποιούμε τα διαφημιζόμενα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, παραφάρμακα ή συμπληρώματα διατροφής κατόπιν συνεννόησης με τον ιατρό ή το φαρμακοποιό μας, ώστε να είναι συμβατά με τα φάρμακα που ήδη χρησιμοποιούμε.

6.1.6.2 Ορθή λήψη αντιβιοτικών

Όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο 2, τα αντιβιοτικά αποτελούν σημαντική ανακάλυψη της ιατρικής καθώς συμβάλουν στην θεραπεία δύσκολων ασθενειών. Όμως τα αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση ασθενειών που προκαλούνται από ιούς. Αυτό σημαίνει ότι δεν πρέπει να λαμβάνονται αντιβιοτικά για λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, όπως είναι για παράδειγμα οι ιοί που προκαλούν τη γρίπη, το κοινό κρυολόγημα και τις περισσότερες φαρυγγοαμυγδαλίτιδες και γαστρεντερίτιδες [162].

Όπως προαναφέρθηκε, η λανθασμένη και αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών έχει σαν αποτέλεσμα την επικράτηση μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά που αντικαθιστούν τα ευαίσθητα μικρόβια που ζουν στη φυσιολογική χλωρίδα οργάνων του σώματός μας, δηλαδή στο στόμα, στο φάρυγγα, στη μύτη, στον εντερικό σωλήνα, στον κόλπο, στην ουρήθρα και στο δέρμα (Εικόνα 6.2). Η αντοχή είναι το αποτέλεσμα ενός μηχανισμού άμυνας που τα μικρόβια ενεργοποιούν προκειμένου να εξουδετερώσουν τη δράση του αντιβιοτικού [162].



Εικόνα 6.2: Δράση μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στο πεπτικό σύστημα του ανθρώπου [162].

Τα ανθεκτικά μικρόβια που επικρατούν στον οργανισμό μας μεταφέρονται σε άλλους ανθρώπους, υγιείς ή ασθενείς, που δεν έχουν λάβει αντιβιοτικά, με αποτέλεσμα οι θεραπείες με αντιβιοτικά να γίνονται λιγότερο αποτελεσματικές (Εικόνα 6.3).



Εικόνα 6.3: Κύκλος μεταφοράς ανθεκτικών μικροβίων στην κοινότητα [162].

Η παγκόσμια εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής συνιστά μια από τις κρισιμότερες απειλές για τη δημόσια υγεία, αν αναλογιστεί κανείς ότι δεν αναμένεται να κυκλοφορήσουν στο άμεσο μέλλον νέες ομάδες αντιβιοτικών, δραστικών στα ανθεκτικά σε αντιβιοτικά μικρόβια.

Για τη χώρα μας το πρόβλημα είναι ακόμη πιο σοβαρό, γιατί η Ελλάδα σε ευρωπαϊκό επίπεδο έχει τη μεγαλύτερη:

- κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα, και
- αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά

Οι συστάσεις του Ε.Ο.Φ. για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής είναι οι ακόλουθες [162]:

1. Αντιμετωπίζουμε τις ιώσεις χωρίς αντιβιοτικά.

Τα αντιβιοτικά δεν ασκούν καμία απολύτως επίδραση στους ιούς. Είναι αποτελεσματικά μόνο στις λοιμώξεις που προκαλούνται από μικρόβια.

Κατά τους χειμερινούς μήνες > 90% των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού σε ενήλικες και παιδιά (π.χ. κοινό κρυολόγημα – συνάχι, φαρυγγίτιδα) προκαλούνται από ιούς και η χρήση των αντιβιοτικών για τη θεραπεία τους είναι άσκοπη και επικίνδυνη.

Το ίδιο ισχύει και για τις γαστρεντερίτιδες κυρίως το καλοκαίρι, όπου το μεγαλύτερο ποσοστό τους προκαλείται επίσης από ιούς.

2. Εφαρμόζουμε την ταχεία εξέταση του Στρεπ-τεστ στην οξεία φαρυγγοαμυγδαλίτιδα.

Το μεγαλύτερο ποσοστό άσκοπης κατανάλωσης αντιβιοτικών αφορά στις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού παιδιών και ενηλίκων και ιδιαίτερα την οξεία φαρυγγοαμυγδαλίτιδα, η οποία προκαλείται κυρίως από ιούς.

Ο ιατρός σας μπορεί να κάνει ο ίδιος το Στρεπ-τεστ για να διαπιστώσει, εάν το αίτιο είναι στρεπτόκοκκος ή ιός, έτσι ώστε να αποφύγει την άσκοπη συνταγογράφηση αντιβιοτικών.

3. Δεν αγοράζουμε αντιβιοτικά χωρίς να τα έχει συνταγογραφήσει ο ιατρός μας.

Η κλινική εκτίμηση από τον ιατρό του, συνδέεται άμεσα με την ασφάλεια της υγείας του ασθενή. Μετά από την κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση, εφόσον χρειάζεται, ο ιατρός σας θα συνταγογραφήσει το κατάλληλο αντιβιοτικό και θα ορίσει τον τρόπο και το χρόνο θεραπείας.

- Δεν αγοράζουμε αντιβιοτικά χωρίς συμβουλή ιατρού ή φαρμακοποιού, ούτε κρατάμε απόθεμα στο σπίτι για «ώρα ανάγκης».
- Δε συμβουλευόμαστε τους φίλους μας ή το διαδίκτυο.
- Δε συστήνουμε αντιβιοτικά σε άλλους.

Η ελληνική νομοθεσία απαγορεύει τη διάθεση των αντιβιοτικών χωρίς ιατρική συνταγή (αρθ. 18 Π.Ν.Π. / 10.8.2020, ΦΕΚ Α' 157/10-8-2020).

4. Ακολουθούμε πιστά τις οδηγίες του ιατρού μας.

Παρόλο που το αντιβιοτικό φάρμακο μπορεί να σώσει ζωές, ταυτόχρονα μπορεί να είναι και φάρμακο που μπορεί να έχει παρενέργειες που βλάπτουν τον ανθρώπινο οργανισμό. Γι' αυτό το λόγο συστήνεται:

- Λαμβάνουμε τη δοσολογία που πρέπει και για το σωστό χρονικό διάστημα.

- Δε διακόπτουμε την θεραπεία μας, εκτός και αν υπάρχει σοβαρός ιατρικός λόγος (π.χ. παρενέργεια).
- Ενημερώνουμε τον ιατρό μας για οποιαδήποτε παρενέργεια παρουσιάσουμε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και υποβάλλουμε στον Ε.Ο.Φ. την Κίτρινη Κάρτα, για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων (και των εμβολίων).

5. Δεν ξεχνάμε την Πρόληψη: Προλαμβάνουμε τις λοιμώξεις αντί να τις θεραπεύουμε.

Εμβολιαζόμαστε και εμβολιάζουμε τα παιδιά μας ακολουθώντας το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών και τις οδηγίες του ιατρού μας.

Ομάδες υψηλού κινδύνου

Για τους ενήλικες που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου (π.χ. ηλικιωμένα άτομα, έγκυες σε οποιοδήποτε τρίμηνο, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, καρδιοπάθεια, πνευμονοπάθεια, ανοσοκατασταλμένοι κ.λπ.), η εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων μπορεί να προληφθεί με εμβολιασμό όπως π.χ. για τη γρίπη και τον πνευμονιόκοκκο.

Ακόμη,

- Πλένουμε συχνά τα χέρια μας.
- Όταν βήχουμε ή φταρνιζόμαστε καλύπτουμε τη μύτη και το στόμα μας με τον αγκώνα μας ή χρησιμοποιούμε χαρτομάντιλο.
- Αποφεύγουμε το συνωστισμό σε κλειστούς χώρους, ιδιαίτερα σε περιόδους έξαρσης των ιώσεων τον χειμώνα.
- Βάζουμε την άθληση στη ζωή μας.
- Διακόπτουμε το κάπνισμα.

6.2 Νομοθετικό πλαίσιο

Τα τελευταία 25 χρόνια έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες προσδιορισμού των συγκεντρώσεων των φαρμακευτικών ουσιών (ή των μεταβολιτών τους) στο πόσιμο νερό. Επί του παρόντος δεν υπάρχει ειδική νομοθετική ρύθμιση σχετικά με τον τρόπο αξιολόγησης της σημασίας της πιθανής παρουσίας φαρμακευτικών ουσιών σε ιχνοποσότητες στα αποθέματα

πόσιμου νερού. Η αξιολόγηση του κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον δεν εξετάζεται πριν την έγκριση άδειας κυκλοφορίας των φαρμάκων ούτε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ούτε και στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η ποιότητα του νερού ανθρώπινης κατανάλωσης καθορίζεται από την Οδηγία για το πόσιμο νερό (Οδηγία 98/93/ΕΚ του Συμβουλίου για την ποιότητα του νερού που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση). Από τις 48 αναφερόμενες παραμέτρους της οδηγίας, καμία δεν σχετίζεται με φαρμακευτικά προϊόντα. Στις ΗΠΑ υπάρχουν περισσότερα από 170 πρότυπα για το πόσιμο νερό σύμφωνα με την Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος ΕΡΑ (Environmental Protection Agency) ή συμβουλές υγείας που σχετίζονται με την ανίχνευση οργανικών ενώσεων στα αποθέματα πόσιμου νερού. Παρόλα αυτά, κανένα δεν αναφέρεται και ισχύει για τα φαρμακευτικά προϊόντα [151].

Στη συνέχεια παρουσιάζεται το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο όσον αφορά στη διαδικασία αποκομιδής φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στη διαδικασία καταστροφής φαρμακευτικών προϊόντων στο Νομό Αττικής.

6.2.1 Διαδικασία αποκομιδής φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ένωση

Με βάση την οδηγία 2001/83/ΕΚ περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (άρθρο 127β), τα κράτη μέλη υποχρεούνται να εξασφαλίζουν ότι υπάρχουν τα κατάλληλα συστήματα αποκομιδής για αχρησιμοποίητα φάρμακα και φάρμακα των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Τα κράτη - μέλη εφαρμόζουν την υποχρέωση αυτή επιβάλλοντας στα φαρμακεία ή στις δημοτικές εγκαταστάσεις την απαίτηση αποδοχής αποβλήτων των φαρμάκων. Μεταξύ των σημείων συλλογής που χρησιμοποιούνται στην ΕΕ περιλαμβάνονται οίκοι ευγηρίας και μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων [153].

- Άρθρο 127β

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι υπάρχουν τα κατάλληλα συστήματα αποκομιδής για αχρησιμοποίητα φάρμακα και φάρμακα των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης [155].

Το θέμα των αποβλήτων των φαρμάκων περιλαμβάνεται στο Ν. 4819/2021 (ΦΕΚ 129/Α/23.7.2021) «Ολοκληρωμένο πλαίσιο για τη διαχείριση των αποβλήτων - Ενσωμάτωση

των Οδηγιών 2018/851 και 2018/852 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 30ης Μαΐου 2018 για την τροποποίηση της Οδηγίας 2008/98/ΕΚ περί αποβλήτων και της Οδηγίας 94/62/ΕΚ περί συσκευασιών και απορριμμάτων συσκευασιών, πλαίσιο οργάνωσης του Ελληνικού Οργανισμού Ανακύκλωσης, διατάξεις για τα πλαστικά προϊόντα και την προστασία του φυσικού περιβάλλοντος, χωροταξικές – πολεοδομικές, ενεργειακές και συναφείς επείγουσες ρυθμίσεις» [153].

Σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 2 του παραπάνω νόμου, οι παραγωγοί των φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για οικιακή κατανάλωση, υποχρεούνται μέχρι την 31η Δεκεμβρίου 2023 να σχεδιάσουν και να οργανώσουν Σύστημα Εναλλακτικής Διαχείρισης (ΣΕΔ) για το σύνολο των προϊόντων που διαθέτουν στην αγορά. Επίσης, σύμφωνα με την παράγραφο 5 του άρθρου 46 του ίδιου νόμου: «5. Τα φαρμακευτικά προϊόντα οικιακής χρήσης με ληγμένη ή μη ημερομηνία συλλέγονται υποχρεωτικά στα φαρμακεία. Μέχρι την οργάνωση και λειτουργία ΣΕΔ από τους παραγωγούς και εισαγωγείς φαρμάκων οικιακής χρήσης, σύμφωνα με τα προβλεπόμενα στο άρθρο 10, εξακολουθεί να ισχύει η υπό στοιχεία ΔΥΓ3α/Οικ.2464/09.01.2012 απόφαση του Υπουργού Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης (Β'11), όπως εκάστοτε ισχύει» [153].

- Άρθρο 10, παράγραφος 2

Το αργότερο έως την 31η Δεκεμβρίου 2023, οι παραγωγοί των προϊόντων της παρ. 1 υποχρεούνται να σχεδιάσουν και να οργανώσουν ΣΕΔ για το σύνολο των προϊόντων που διαθέτουν στην αγορά. Για την οργάνωση και λειτουργία των ΣΕΔ του παρόντος εφαρμόζονται κατ' αναλογία τα άρθρα 9 και 11 έως και 14 [154].

6.2.2 Διαδικασία καταστροφής φαρμακευτικών προϊόντων στο Νομό Αττικής

Σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) υπάρχει συγκεκριμένη διαδικασία όσον αφορά στην καταστροφή φαρμακευτικών προϊόντων στο Νομό Αττικής, η οποία είναι η ακόλουθη [152]:

I. Φαρμακευτικά προϊόντα

1. Η ενδιαφερόμενη εταιρεία υποβάλλει αίτηση για καταστροφή στον Ειδικό Διαβαθμιακό Σύνδεσμο Νομού Αττικής- Διαχείριση Στερεών Αποβλήτων (ΕΔΣΝΑ) και κατάλογο των προς καταστροφή προϊόντων.
2. Ο ΕΔΣΝΑ εκδίδει απόφαση καταστροφής καθορίζοντας τα προς καταστροφή προϊόντα, τον τόπο και τη μέθοδο καταστροφής καθώς και την ημερομηνία καταστροφής. Η απόφαση κοινοποιείται στην εταιρεία και στον Ε.Ο.Φ.
3. Η εταιρεία υποβάλλει αίτηση στο γενικό πρωτόκολλο του Ε.Ο.Φ. για ορισμό εκπροσώπου που θα παρίσταται στην καταστροφή επισυνάπτοντας την απόφαση του ΕΔΣΝΑ με τον κατάλογο των προϊόντων.
4. Η αίτηση μεταφέρεται στην Διεύθυνση Ελέγχου Παραγωγής και Κυκλοφορίας Προϊόντων, από την οποία ορίζεται ο υπάλληλος του Ε.Ο.Φ. που θα παρίσταται στη καταστροφή.
5. Ο εκπρόσωπος του Ε.Ο.Φ. μεταβαίνει στο τόπο φόρτωσης των προϊόντων, ελέγχει δειγματοληπτικά τα προϊόντα τα αναφερόμενα στην απόφαση καταστροφής καθώς και τις ταινίες γνησιότητας αυτών. Στη συνέχεια ακολουθεί το μέσο μεταφοράς τους στο τόπο καταστροφής και παρακολουθεί την καταστροφή (επιχωμάτωση, καύση κ.λ.π. ανάλογα με τα προϊόντα).
6. Με ευθύνη της εταιρείας συντάσσεται πρωτόκολλο καταστροφής που υπογράφεται από τον εκπρόσωπο του Ε.Ο.Φ. και τον εκπρόσωπο της εταιρείας, που παρίσταται στην καταστροφή.
7. Όλα τα αποδεικτικά έγγραφα της καταστροφής κρατούνται από τον Ε.Ο.Φ. σε Αρχείο με ευθύνη της Δ/σης Ελέγχου Παραγωγής και Κυκλοφορίας Προϊόντων.

II. Προϊόντα υπαγόμενα στον Νόμο (ν.1729/7-8-87) περί Ναρκωτικών

1. Για την καταστροφή των προϊόντων αυτών ακολουθείται η ίδια διαδικασία που ακολουθείται και για τα λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα (I).
2. Επιπροσθέτως στην καταστροφή παρίσταται εκπρόσωπος της Διεύθυνσης ή Τμήματος Υγιεινής της οικείας Νομαρχίας. Η διαδικασία για τον ορισμό του εκπροσώπου αυτού καθορίζεται από την Νομαρχία.

III. Προϊόντα αρμοδιότητας Ε.Ο.Φ. που δεν υπάγονται στις ανωτέρω περιπτώσεις

Ο Ε.Ο.Φ. παρίσταται δια εκπροσώπου του στην καταστροφή όλων των προϊόντων αρμοδιότητάς του, των οποίων την καταστροφή έχει ζητήσει ο ίδιος και έχει εκδοθεί σχετική απόφαση.

Επίσης παρίσταται στην καταστροφή των προϊόντων των οποίων την απαγόρευση διακίνησης και διάθεσης έχει επιβάλλει, και η υπεύθυνη εταιρεία αποφασίζει να καταστρέψει.

IV. Προϊόντα που καταστρέφονται εκτός Ελλάδος

Για τα προϊόντα τα οποία ο ΕΛΣΝΑ δεν επιτρέπει να καταστραφούν στην Ελλάδα (π.χ. τοξικά προϊόντα), η εταιρεία, αφού ενημερώσει σχετικά τον Ε.Ο.Φ., φροντίζει να εξαχθούν και να καταστραφούν στο εξωτερικό, προσκομίζει δε στον Ε.Ο.Φ. τα παραστατικά της καταστροφής.

6.3 Φαρμακευτική περίθαλψη και απόρριψη φαρμάκων στην Ελλάδα

6.3.1 Δεδομένα οικονομικών συνθηκών στην Ελλάδα

Με βάση την Έρευνα Εισοδήματος και Συνθηκών Διαβίωσης των Νοικοκυριών του έτους 2019 της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ), ο πληθυσμός που βρίσκεται σε κίνδυνο φτώχειας ή κοινωνικό αποκλεισμό ανέρχεται στο 30,0 % (3.161.900 άτομα) του πληθυσμού της Ελλάδας. Από τον πληθυσμό ηλικίας 18 - 64 ετών που βρίσκεται σε κίνδυνο φτώχειας ή κοινωνικό αποκλεισμό, εκτιμάται ότι το 31,4 % είναι Έλληνες και το υπόλοιπο ποσοστό αφορά αλλοδαπούς που διαμένουν στην Ελλάδα [148].

Το κατώφλι της φτώχειας ανέρχεται στο ποσό των 4.917 ευρώ ετησίως ανά μονοπρόσωπο νοικοκυριό και σε 10.326 ευρώ για νοικοκυριά με δύο ενήλικες και δύο εξαρτώμενα παιδιά ηλικίας κάτω των 14 ετών [148].

Με βάση τα τελευταία στοιχεία της ΕΛΣΤΑΤ (2019), στην Ελλάδα η ανεργία ανέρχεται στο 16,1 % (747.000 άτομα, 13,3 % για τους άνδρες και 19,7 % για τις γυναίκες), ενώ από αυτούς σχεδόν το 50 % είναι μακροχρόνια άνεργοι [148].

Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, η Ελλάδα καταγράφει ύφεση περίπου 10 % το έτος 2020 (αρκετά υψηλότερη από εκείνη του μέσου όρου στην ευρωζώνη (-6,8 %) και η χώρα αναμενόταν να επιστρέψει σε θετικούς ρυθμούς ανάπτυξης το έτος 2021 στο 3,5% [148].

Το προσδόκιμο ζωής στην Ελλάδα είναι στα 81,4 έτη και υπερβαίνει τον μέσο όρο της ΕΕ, ωστόσο αυξάνεται με πιο αργό ρυθμό σε σύγκριση με πολλές άλλες χώρες της Ένωσης, ενώ εξακολουθούν να υπάρχουν ανισότητες όσον αφορά στην υγεία ανάλογα με το φύλο καθώς και την κοινωνική θέση. Οι θάνατοι από ισχαιμική καρδιοπάθεια και εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν μειωθεί, όμως τα ποσοστά ορισμένων μορφών καρκίνου, του διαβήτη και, πιο πρόσφατα, της βρεφικής θνησιμότητας έχουν αυξηθεί. Τα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω μπορούν να αναμένουν ότι θα ζήσουν περίπου 40 % της ζωής τους χωρίς αναπηρίες, ποσοστό που αντιστοιχεί σε δύο λιγότερα έτη υγιούς ζωής από τον μέσο όρο της ΕΕ [148].

Ταυτόχρονα περισσότεροι από 1 εκατομμύριο άνθρωποι, στην πλειονότητά τους πρόσφυγες από τη Συρία, το Ιράκ και το Αφγανιστάν, έχουν περάσει στην Ελλάδα από τις αρχές του έτους 2015 και περίπου 120.000 χιλιάδες αναγνωρισμένοι πρόσφυγες και αιτούντες άσυλο εκτιμάται ότι βρίσκονται στην Ελλάδα σήμερα. Ο πληθυσμός αυτός έχει αυξημένες υγειονομικές ανάγκες, ενώ αντιμετωπίζει αρκετές δυσκολίες τόσο στη λήψη Αριθμού Μητρώου Κοινωνικής Ασφάλισης (ΑΜΚΑ), όσο και Προσωρινό Αριθμό Ασφάλισης και Υγειονομικής Περίθαλψης Αλλοδαπού (ΠΑΑΥΠΑ), ώστε να έχουν αποτελεσματική πρόσβαση στη φαρμακευτική περίθαλψη [148].

6.3.2 Εθνικό Σύστημα Υγείας στην Ελλάδα

Την τελευταία δεκαετία, το σύστημα υγείας έχει υποστεί ριζικό μετασχηματισμό προς τη διαμόρφωση ενός πιο αποτελεσματικού και βιώσιμου συστήματος. Από το έτος 2010 ξεκίνησαν προσπάθειες, στο πλαίσιο του προγράμματος οικονομικής προσαρμογής για μεταρρυθμίσεις, με σκοπό τη βελτίωση της αποδοτικότητας του συστήματος υγείας και τη

μείωση της σπατάλης. Οι οικονομικοί δείκτες της Ελλάδας παραμένουν υπό τη στενή επιτήρηση της ΕΕ και οι δαπάνες για την υγεία θα συνεχίσουν πιθανότατα να δεσμεύονται από δημοσιονομικούς περιορισμούς. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας επισημαίνουν ότι οι ιδιωτικές δαπάνες για την υγεία, κυρίως υπό τη μορφή πληρωμών των νοικοκυριών, εξακολουθούν να είναι πολύ υψηλές, με αποτέλεσμα το ένα τρίτο της υγειονομικής περίθαλψης να πληρώνεται απευθείας από τους ασθενείς [148].

Σύμφωνα με την Έκθεση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για το έτος 2019, η Ελλάδα παρουσιάζεται να διαθέτει περισσότερους ιατρούς ανά 1.000 κατοίκους από τον ευρωπαϊκό μέσο όρο (6,1 έναντι 3,8) αλλά λιγότερο νοσηλευτικό προσωπικό (3,4 έναντι 8,2). Κατά πολλούς, το πλεόνασμα των ιατρών δεν αποδίδει την πραγματικότητα, καθώς αφορά στο σύνολο των ιατρών που έχουν άδεια άσκησης επαγγέλματος και όχι στον αριθμό εκείνων που πραγματικά υπηρετούν σε νοσοκομεία και στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Σύμφωνα με έρευνα του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών, 1 στους 2 πολίτες δηλώνει άγνοια για το σύστημα Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, ενώ το 50% των πολιτών δυσπιστούν σε σχέση με το δημόσιο σύστημα υγείας, πιστεύοντας ότι θα πρέπει να καλύψουν μόνοι τους τις δαπάνες για την υγεία [148].

Ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) στη έκθεση του έτους 2020 για την ανθεκτικότητα των ευρωπαϊκών συστημάτων υγείας, κατατάσσει την Ελλάδα στην προτελευταία θέση ανάμεσα στα 27 κράτη μέλη σχετικά με τις επιπλέον δαπάνες για το σύστημα υγείας από το ξέσπασμα της πανδημίας και μετά [148].

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η Ελλάδα έχει από τα υψηλότερα επίπεδα μη καλυπτόμενων αναγκών ιατρικής περίθαλψης στην ΕΕ, αφού ένα στα δέκα νοικοκυριά ανέφερε ότι δεν είχε δυνατότητα πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, όταν τις χρειαζόταν. Γενικότερα, τα επίπεδα μη καλυπτόμενων αναγκών και ανισότητας όσον αφορά στην πρόσβαση σε περίθαλψη εξακολουθούν να είναι πολύ υψηλά. Από το 10% των νοικοκυριών με μη καλυπτόμενες ανάγκες, τέσσερα στα πέντε αναφέρουν το κόστος ως το κυριότερο εμπόδιο στην πρόσβαση στην περίθαλψη καθώς, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η Ελλάδα διατηρεί πολύ υψηλά ποσοστά άμεσων ιδιωτικών πληρωμών. Γενικότερα, ένα στα δέκα νοικοκυριά υφίσταται μεγάλες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης, που είναι από τα υψηλότερα επίπεδα στην ΕΕ. Παράγοντες, όπως η επίσημη και η ανεπίσημη επιβάρυνση των ασθενών, τα ανώτατα όρια στις αποζημιούμενες υπηρεσίες και η άνιση διαθεσιμότητα υλικών

και ανθρώπινων πόρων, εξακολουθούν να συντελούν στα υψηλά επίπεδα μη καλυπτόμενων αναγκών στη χώρα [148].

Η Διεθνής Αμνηστία διαπίστωσε ότι τα μέτρα λιτότητας έχουν υπονομεύσει την προσβασιμότητα και την οικονομική προσιτότητα της ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης στην Ελλάδα, με πολλούς ανθρώπους να δυσκολεύονται περισσότερο να βρουν τα χρήματα για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη και να έχουν πρόσβαση στο δημόσιο σύστημα υγείας όταν το έχουν ανάγκη, ενώ η πανδημία του κορονοϊού ενίσχυσε τις υφιστάμενες δυσκολίες. Επίσης οι μεγάλοι χρόνοι αναμονής αποτελούν τη βασικότερη ανησυχία αναφορικά με την προσβασιμότητα του συστήματος υγείας [148].

Με τον Ν. 4368/2016 και την ΚΥΑ Α3(γ)/ΓΠ/οικ.25132/4-4-2016 οι ανασφάλιστοι και οι ευάλωτες κοινωνικές ομάδες έχουν το δικαίωμα της ελεύθερης πρόσβασης στις δημόσιες δομές υγείας και δικαιούνται δωρεάν νοσηλευτικής και ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Η φαρμακευτική περίθαλψη παρέχεται από τα συμβεβλημένα με τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (Ε.Ο.Π.Υ.Υ.) ιδιωτικά φαρμακεία, ενώ τα φάρμακα υψηλού κόστους παρέχονται αποκλειστικά από τα φαρμακεία των Νοσοκομείων και του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. Κατ' επέκταση, βάσει της ως άνω κανονιστικής ρύθμισης, η πρόσβαση και οι παροχές που δικαιούνται οι ανασφάλιστοι και οι πρώην κάτοχοι Ατομικού Βιβλιαρίου Οικονομικά Αδυνάμου ή Ανασφάλιστου από το δημόσιο σύστημα υγείας, εξισούνται με εκείνες που δικαιούνται οι ασφαλισμένοι. Επίσης, η κάλυψη επεκτάθηκε σε ομάδες που προηγουμένως δεν καλύπτονταν, όπως οι δικαιούχοι διεθνούς προστασίας, με αποτέλεσμα το σύστημα υγείας να προσφέρει πλέον καθολική κάλυψη [148].

Με βάση το νέο σύστημα συνταγογράφησης οι ανασφάλιστοι και οι ευάλωτες ομάδες δικαιούνται μηδενικής συμμετοχής στο κόστος της φαρμακευτικής αγωγής. Η βάση για την διασφάλιση της μηδενικής συμμετοχής στη φαρμακευτική αγωγή είναι η διασταύρωση των εισοδηματικών και ασφαλιστικών κριτηρίων μέσω των ηλεκτρονικών συστημάτων της Ηλεκτρονικής Διακυβέρνησης Κοινωνικής Ασφάλισης Α.Ε. (ΗΔΙΚΑ) και της Γενικής Γραμματείας Πληροφοριακών Συστημάτων. Οι παραπάνω δικαιούχοι εξαιρούνται της καταβολής εκ μέρους των ασθενών του ενός ευρώ ανά συνταγή υπέρ του Ε.Ο.Π.Υ.Υ. που εκτελείται από τον εκάστοτε φαρμακοποιό [148].

6.3.3 Λειτουργία Κοινωνικών Φαρμακείων

Τα κοινωνικά φαρμακεία δημιουργήθηκαν για να διευκολύνουν την πρόσβαση ευάλωτων ομάδων στη φαρμακευτική περίθαλψη, αλλά και για να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της φτώχειας και του κοινωνικού αποκλεισμού σε τοπικό επίπεδο. Λειτουργούν κυρίως στο πλαίσιο δήμων, μη κερδοσκοπικών οργανώσεων, σωματείων, ιδρυμάτων και άλλων φορέων κοινωνικής αλληλεγγύης και παρέχουν δωρεάν φάρμακα, υγειονομικό υλικό, παραφαρμακευτικά προϊόντα και διάφορες κοινωνικές και υγειονομικές υπηρεσίες σε πολίτες που ανήκουν σε ευάλωτες κοινωνικές ομάδες [148].

Οι δομές αυτές εξασφαλίζουν φάρμακα και άλλα προϊόντα υγείας μέσω συνεργασιών με φαρμακευτικές εταιρείες και ιδιωτικά φαρμακεία καθώς και από τη συμμετοχή φορέων, συλλόγων, επιχειρήσεων και μεμονωμένων πολιτών (Εικόνα 6.4) [148].



Εικόνα 6.4: Χώρος από κοινωνικό φαρμακείο της μη κερδοσκοπικής οργάνωσης GIVMED [148].

Οι δικαιούχοι των κοινωνικών φαρμακείων ορίζονται από τα κριτήρια της κάθε δομής και είναι συνήθως μακροχρόνια άνεργοι, ανασφάλιστοι, άποροι, υπερήλικες, χαμηλοσυνταξιούχοι, άστεγοι, μετανάστες, αιτούντες άσυλο, πρόσφυγες, ανιθαγενείς, μονογονεϊκές/πολύτεκνες οικογένειες, άτομα με αναπηρία και τα εξαρτώμενα μέλη των οικογενειών τους [148].

Σήμερα λειτουργούν 130 κοινωνικά φαρμακεία σε όλη την Ελλάδα και εκτιμάται ότι εξυπηρετούν περίπου 30.000 πολίτες, ενώ καλύπτουν περίπου το 70 % των φαρμακευτικών αναγκών των ανθρώπων που τα επισκέπτονται [148].

Εκτός από τα άμεσα οφέλη που προκαλούν τα κοινωνικά φαρμακεία με τη δωρεάν παροχή φαρμάκων και ενός ευρύτερου πλαισίου υπηρεσιών σε ευάλωτες ομάδες, επιπρόσθετα ωφελούν έμμεσα το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο, τη δημόσια οικονομία και το περιβάλλον. Τα κοινωνικά φαρμακεία αποτελούν τον κομβικό βραχίονα της δωρεάς φαρμάκων στην Ελλάδα και διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην επιστροφή και αναδιανομή περισευόμενων αχρησιμοποίητων φαρμάκων. Ειδικότερα πραγματοποιούνται [148]:

1. Δωρεά Φαρμάκων σε Νοσηλευτικά Ιδρύματα, Δημόσιους και Ιδιωτικούς Κοινωφελείς Φορείς

Τα κοινωνικά φαρμακεία συμβάλλουν στη δημιουργία ενός σταθερού και ανατροφοδοτούμενου συστήματος δωρεάς και αναδιανομής περισευόμενων φαρμάκων. Σε αυτό το πλαίσιο δωρίζουν φάρμακα σε νοσοκομεία (κλινικές, εξωτερικά ιατρεία) που έχουν περίσσειμα, φάρμακα που η χρήση τους προορίζεται αποκλειστικά για ενδονοσοκομειακή φροντίδα και εκείνα που βρίσκονται ανά καιρούς σε έλλειψη στην αγορά (π.χ. αντικαρκινικά φάρμακα). Επίσης δωρίζουν φάρμακα σε δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς (όπως κρατητήρια αστυνομικών τμημάτων, σωφρονιστικά ιδρύματα, κέντρα υποδοχής μεταναστών και προσφύγων, μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων και μη κερδοσκοπικές οργανώσεις), αλλά και σε άλλα κοινωνικά φαρμακεία, εφαρμόζοντας στην πράξη την αποτελεσματικότητα της κυκλικής οικονομίας στη δημιουργία ενός βιώσιμου συστήματος διαχείρισης περισευόμενων φαρμάκων.

2. Πρόληψη Περιβαλλοντικών Κινδύνων και Μείωση Φαρμακευτικών Αποβλήτων

Τα οικιακής χρήσης μη χρησιμοποιημένα φάρμακα καθώς και τα εν μέρει χρησιμοποιημένα, κατά κανόνα καταλήγουν στους χώρους υγειονομικής ταφής ή στις αποχετεύσεις, προκαλώντας βλαβερές συνέπειες λόγω αθροιστικού αποτελέσματος στην ατομική και δημόσια υγεία. Οι φαρμακευτικές ουσίες επιστρέφουν στον ανθρώπινο οργανισμό κυρίως μέσω του πόσιμου νερού και της τροφικής αλυσίδας. Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με το ότι

μέχρι πρόσφατα στην Ελλάδα δεν υπήρχε ένα οργανωμένο σύστημα συλλογής και διαχείρισης των οικιακών φαρμάκων, καθιστά το πρόβλημα της διάθεσης των οικιακών φαρμάκων ιδιαίτερα οξύ με αποτέλεσμα να τίθεται σε διαρκή κίνδυνο το περιβάλλον και η δημόσια υγεία. Τα κοινωνικά φαρμακεία με την εκ νέου διανομή περισσευούμενων φαρμάκων προλαμβάνουν περιβαλλοντικούς κινδύνους και συμβάλλουν ουσιαστικά στη μείωση των φαρμακευτικών αποβλήτων και του περιβαλλοντικού τους αντίκτυπου.

3. Εξοικονόμηση Σημαντικών Δαπανών για τη Δημόσια Υγεία

Η λειτουργία των κοινωνικών φαρμακείων προσφέρει σημαντική εξοικονόμηση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, μειώνοντας σημαντικά δαπάνες που μπορούν να αποφευχθούν, ελαχιστοποιώντας την ποσότητα των αχρησιμοποίητων φαρμάκων και βοηθώντας παράλληλα στη μείωση των συνταγογραφήσεων. Επίσης, η παροχή συνταγογραφούμενου παραφαρμακευτικού και υγειονομικού υλικού εξοικονομεί σημαντικές ποσότητες για τα δημόσια νοσοκομεία, τα οποία συνήθως έχουν έλλειψη από τέτοιο υλικό και το οποίο ήταν ιδιαίτερα κρίσιμο κατά την περίοδο της πανδημίας του κορονοϊού.

4. Αποφυγή της Εξάλειψης της Αξίας των Αχρησιμοποίητων Φαρμάκων

Τα κοινωνικά φαρμακεία προλαμβάνουν την απόσυρση και την κοστοβόρα καταστροφή μεγάλων ποσοτήτων φαρμάκων από τις φαρμακευτικές εταιρείες λόγω της επικείμενης λήξης τους, ενώ παράλληλα εκπληρώνουν τον σκοπό τους διαθέτοντάς τα σε ασθενείς που τα έχουν ανάγκη.

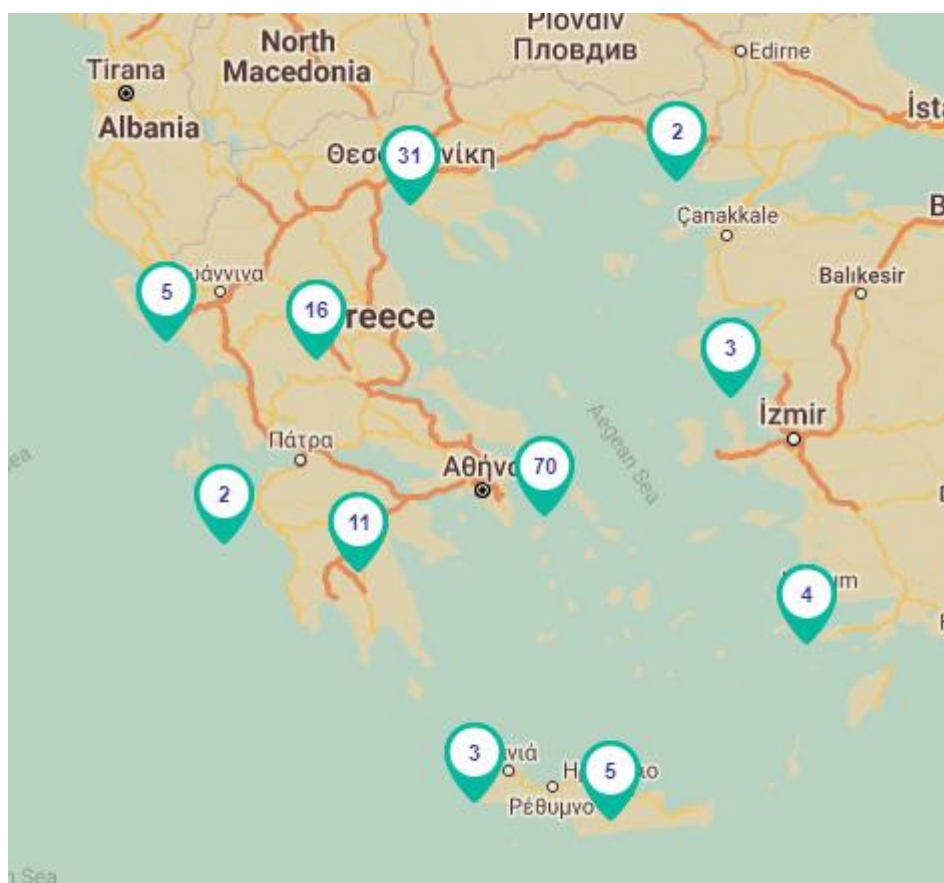
5. Μείωση του Κινδύνου Τυχαίων Δηλητηριάσεων και Φαρμακευτικών Καταχρήσεων

Τα περισσευούμενα φάρμακα που φυλάσσονται συχνά για πολλά έτη στα νοικοκυριά αποτελούν παράγοντα για περιπτώσεις τυχαίας δηλητηρίασης, ιατρικών ατυχημάτων και φαρμακευτικών καταχρήσεων. Η δωρεά τους στα κοινωνικά φαρμακεία με σκοπό την εκ νέου διάθεσή τους σε ασθενείς που τα έχουν ανάγκη, μειώνει σημαντικά τους παραπάνω κινδύνους.

6. Προώθηση των Αξιών της Αλληλεγγύης και της Προσφοράς

Με τον ανθρωπιστικό τους ρόλο τα κοινωνικά φαρμακεία όχι μόνο βελτιώνουν την προσβασιμότητα σε φάρμακα και θεραπείες για ασθενείς που βρίσκονται σε ανάγκη, αλλά προωθούν και τις αξίες της φροντίδας και της υπεύθυνης διαχείρισης αχρησιμοποίητων υλικών. Μέσω της ευαισθητοποίησης και της ενεργοποίησης των πολιτών, τα κοινωνικά φαρμακεία συμβάλλουν στην υιοθέτηση υπεύθυνης κοινωνικής συμπεριφοράς καθώς και στην καλλιέργεια του αισθήματος της αλληλεγγύης, του εθελοντισμού και της ανιδιοτελούς προσφοράς.

Στην παρακάτω εικόνα 6.5 φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των 154 σημείων δωρεάς υγειονομικού υλικού του δικτύου της μη κερδοσκοπικής οργάνωσης GIVMED στην Ελλάδα. Στα σημεία αυτά μπορούν να αξιοποιηθούν περισσευούμενα φάρμακα και προϊόντα υγείας [149].



Εικόνα 6.5: 154 σημεία δωρεάς φαρμάκων του δικτύου των κοινωνικών φαρμακείων της μη κερδοσκοπικής οργάνωσης GIVMED σε όλη την Ελλάδα [149].

6.3.4 Κάδοι απόρριψης ληγμένων φαρμάκων

Με απόφαση του υπουργείου Υγείας, ειδικοί κάδοι (Εικόνα 6.6) του Ινστιτούτου Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας Α.Ε. (ΙΦΕΤ) είναι τοποθετημένοι στα φαρμακεία όλης της χώρας προκειμένου να συλλέγονται τα ληγμένα και τα αχρησιμοποίητα φάρμακα, τα οποία κατά κανόνα καταλήγουν στους χώρους υγειονομικής ταφής ή στις αποχετεύσεις, προκαλώντας βλαβερές συνέπειες λόγω αθροιστικού αποτελέσματος στην ατομική και δημόσια υγεία, καθώς οι φαρμακευτικές (δραστικές) ουσίες που περιέχουν, επιστρέφουν στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της τροφικής αλυσίδας. Μάλιστα το υπουργείο εκτιμά ότι κάθε χρόνο καταλήγουν στα σκουπίδια φάρμακα αξίας ενός δισεκατομμυρίου ευρώ [150].



Εικόνα 6.6: Κάδος απόρριψης φαρμάκων για ανακύκλωση ή καταστροφή, του Ινστιτούτου Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας Α.Ε., τοποθετημένος σε φαρμακείο [157].

Το νέο σχέδιο, το οποίο υλοποιείται σε συνεργασία με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων και τον Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο, προβλέπει την τοποθέτηση 12.000 πράσινων κάδων στα φαρμακεία [150].

Τα άχρηστα φάρμακα θα συγκεντρώνονται αρχικά στις φαρμακαποθήκες και στη συνέχεια θα μεταφέρονται στο Ινστιτούτο Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας, το οποίο θα έχει την ευθύνη για την αποστολή τους σε εξειδικευμένα κέντρα του εξωτερικού, όπου θα αδρανοποιούνται ή θα καίγονται σε ελεγχόμενες συνθήκες [150].

6.3.5 Συστάσεις απόρριψης φαρμάκων ελλείψει φαρμακείων παραλαβής αυτών

Η μακροχρόνια αποθήκευση μη χρησιμοποιούμενων ή / και ληγμένων φαρμάκων στον οικιακό τομέα μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τους διαμένοντες εκεί. Η λήψη φαρμάκων (που περίσσεψαν από άλλες ασθένειες) σε περιπτώσεις ξαφνικής αδιαθεσίας, δοκιμής, κατάχρησης ή λάθους στο οικιακό περιβάλλον χωρίς ιατρική συνταγή έχει αποδειχθεί πολλές φορές επικίνδυνη για την υγεία. Τα φάρμακα θα πρέπει να φυλάσσονται με ασφάλεια στο οικιακό φαρμακείο και να απαγορεύεται η πρόσβαση σε παιδιά και μη εξουσιοδοτημένα άτομα. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ FDA συστήνει την απομάκρυνση των μη χρησιμοποιούμενων φαρμάκων, ιδιαίτερα των οπιοειδών, από το οικιακό φαρμακείο και την απόρριψη τους σε εγκεκριμένες θέσεις. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο καλύτερος τρόπος για να απομακρυνθούν από το οικιακό περιβάλλον οι περισσότερες κατηγορίες περισσευόμενων αχρησιμοποίητων φαρμάκων που αποκτήθηκαν, είτε με ιατρική συνταγή είτε χωρίς ιατρική συνταγή, είναι η δωρεά τους σε κοινωνικά φαρμακεία. Αντίθετα τα ληγμένα φάρμακα θα πρέπει να απορρίπτονται στους πράσινους κάδους συλλογής στα φαρμακεία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως στις υποενότητες 6.3.3 και 6.3.4.

Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει πρόσβαση σε φαρμακεία και η απόρριψη των φαρμάκων δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί με τους προαναφερόμενους τρόπους, τότε προτείνονται δύο επιλογές απόρριψης (drug disposal options) σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ FDA, όπως παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.7. Ο Οργανισμός FDA έχει καταρτίσει μια λίστα φαρμάκων που μπορούν να απορριφθούν στα αστικά υγρά απόβλητα με έκπλυση αυτών (λίστα έκπλυσης, flush list) (Πίνακας 6.2). Αν ένα φάρμακο βρίσκεται στη λίστα απόρριψης του Οργανισμού FDA στα οικιακά λύματα, τότε είναι δυνατή η απόρριψη τους στην τουαλέτα (flush your medicine in the toilet). Στη συνέχεια προτείνεται να σβηστούν από τη συσκευασία (π.χ. φιάλη) όλες οι προσωπικές πληροφορίες του φαρμάκου και να ανακυκλωθεί ή να πεταχθεί στα αστικά απορρίμματα (scratch out all personal info on the bottle

and recycle / throw it away). Φάρμακα τα οποία δεν περιλαμβάνονται στην λίστα έκπλυσης, τότε θα πρέπει να απορριφθούν σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού FDA, οι οποίες αφορούν απόρριψη φαρμάκων στα οικιακά απορρίμματα (follow the FDA instructions for disposing of medicine in the household trash) (Εικόνα 6.7) [160].



Εικόνα 6.7: Επιλογές απόρριψης οικιακών φαρμάκων σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού FDA, οι οποίες αφορούν μόνο στην περίπτωση μη δυνατότητας παραλαβής αυτών από φαρμακεία [160].

Στην επόμενη Εικόνα 6.8 περιγράφεται ο ασφαλέστερος τρόπος απόρριψης φαρμάκων στα οικιακά απορρίμματα σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού FDA και μόνο στην περίπτωση που δεν υπάρχει η δυνατότητα παραλαβής αυτών από φαρμακεία. Θα πρέπει να ακολουθηθούν τα ακόλουθα βήματα [158]:

- 1) Ανάμειξη των φαρμάκων χωρίς φθορά ή σύνθλιψη των δισκίων ή κάψουλων με μια μη ελκυστική ουσία, όπως βρωμιά, απορρίμματα γάτας ή χρησιμοποιημένο κατακάθι καφέ (mix medicines (do not crush tablets or capsules) with an unpalatable substance such as dirt, cat litter, or used coffee grounds).

- 2) Τοποθέτηση του μείγματος σε μια συσκευασία όπως για παράδειγμα μια σφραγισμένη πλαστική σακούλα (place the mixture in a container such as a sealed plastic bag).
- 3) Απόρριψη της συσκευασίας στα οικιακά απορρίμματα (throw the container in your household trash) και
- 4) Διαγραφή όλων των προσωπικών στοιχείων από την ετικέτα συνταγογράφησης των άδειων φιαλών των φαρμάκων ή της συσκευασίας φαρμάκων. Στη συνέχεια θα πρέπει να καθαριστεί ή ανακυκλωθεί η άδεια φιάλη ή συσκευασία που περιείχε το εκάστοτε φάρμακο (scratch out all personal information on the prescription label of your empty pill bottle or empty medicine packaging to make it unreadable, then dispose of the container).



Εικόνα 6.8: Βήματα απόρριψης φαρμάκων στα οικιακά απορρίμματα σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού FDA, οι οποίες αφορούν μόνο στην περίπτωση μη δυνατότητας παραλαβής αυτών από φαρμακεία [158].

Στον ακόλουθο πίνακα 6.2 αναγράφονται οι δραστικές ουσίες και παραδείγματα εμπορικών ονομάτων των οπιοειδών φαρμάκων που περιλαμβάνονται στη λίστα έκπλυσης στα οικιακά λύματα μέσω της αποχέτευσης που προτείνει ο Οργανισμός FDA [159].

Πίνακας 6.2: Φάρμακα που μπορούν να απορριφθούν στα οικιακά λύματα με έκπλυση σύμφωνα με τις οδηγίες του Οργανισμού FDA, οι οποίες αφορούν μόνο στην περίπτωση μη δυνατότητας παραλαβής αυτών από φαρμακεία.

| Όνομα φαρμακευτικής δραστικής ουσίας | Παραδείγματα εμπορικών ονομάτων των δραστικών ουσιών της λίστας έκπλυσης |
|--|--|
| Φάρμακα που περιέχουν οπιοειδή | |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "buprenorphine" | Belbucα, Buavail, Butrans, Suboxone, Subutex, Zubsolv |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "fentanyl" | Abstral, Actiq, Duragesic, Fentora, Onsolis |
| Οποιοδήποτε φάρμακο περιέχει την ουσία "hydrocodone" ή "benzhydrocodone" | Apadaz, Hysingla Er, Norco, Reprexain, Vicodin, Vicodin Es, Vicodin Hρ, Vicoprofen, Zohydro Er |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "hydromorphone" | Exalgo |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "meperidine" | Demerol |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "μεθαδόνη" | Dolophine, Methadose |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "μορφίνη" | Arymo Er, Avinza, Embeda, Kadian, Morphabond Er, Ms Contin, Oramorph Sr |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "oxycodone" | Codoxy, Combunox, Oxadyno (πρώην Oxecta), Oxycet, Oxycontin, Percocet, Percodan, Roxicet, Roxicodone, Roxilox, |

| | |
|---|---|
| | Roxybond, Targiniq Er, Troxyca Er, Tylox, Xartemis Xr, Xtampza Er |
| Κάθε φάρμακο που περιέχει την ουσία "oxymorphone" | Opana, Opana Er |
| Οποιοδήποτε φάρμακο που περιέχει την ουσία "tapentadol" | Nucynta, Nucynta Er |
| Φάρμακα που δεν περιέχουν οπιοειδή | |
| Οποιοδήποτε φάρμακο που περιέχει την ουσία «sodium oxybate» ή «sodium oxybates» | Xyrem, Xywav |
| Diazepam rectal gel | Diastat, Diastat Acudial |
| Διαδερμικό σύστημα μεθυλφαινιδάτης (Methylphenidate transdermal system) | Daytrana |

Ο Οργανισμός FDA αναγνωρίζει ότι οι προαναφερθείσες οδηγίες για την έκπλυση και απόρριψη συγκεκριμένων φαρμάκων στα οικιακά υγρά και στερεά απόβλητα, όταν δεν είναι άμεσα διαθέσιμο ένα πρόγραμμα απόρριψης μέσω των φαρμακείων, εγείρει ερωτήματα σχετικά με τις επιπτώσεις των φαρμάκων στο περιβάλλον και τη ρύπανση των αποθεμάτων του επιφανειακού και πόσιμου νερού. Γι' αυτό τον λόγο, ο FDA δημοσίευσε μια έρευνα με τίτλο «Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration "flush list"», στην οποία αξιολογεί τους κινδύνους για το περιβάλλον και την ανθρώπινη υγεία που σχετίζονται με την έκπλυση 15 δραστικών ουσιών που βρίσκονται σε αυτά τα φάρμακα. Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήγει η μελέτη είναι, ότι αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν αμελητέο κίνδυνο για το περιβάλλον και την υγεία. Αντίθετα ο κίνδυνος βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας και του θανάτου, για τους ανθρώπους στο οικιακό τομέα που θα λάβουν ή θα εκτεθούν σε φάρμακα που περιλαμβάνονται στη λίστα έκπλυσης, είναι κατά πολύ υψηλότερος σε σύγκριση με κάθε δυνητικό κίνδυνο για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον που μπορεί προέλθει από την έκπλυση αυτών των αχρησιμοποίητων ή ληγμένων φαρμάκων στα οικιακά υγρά και στερεά απόβλητα [159, 161].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία με τίτλο *"Χρήση, διασπορά και επιπτώσεις φαρμακευτικών σκευασμάτων στο βιοτικό περιβάλλον"* αποτελεί μια βιβλιογραφική μελέτη, η οποία υλοποιήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης του προγράμματος σπουδών Μηχανικών Φυσικών Πόρων και Περιβάλλοντος Τ.Ε. του Τμήματος Ηλεκτρονικών Μηχανικών του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου (ΕΛΜΕΠΑ). Όπως προαναφέρθηκε, ο σκοπός της εργασίας ήταν η διερεύνηση της κατάληξης τριών ευρέως χρησιμοποιούμενων κατηγοριών φαρμακευτικών σκευασμάτων (των αντιβιοτικών, των ορμονικών φαρμάκων και των ψυχοφαρμάκων) στο περιβάλλον.

Η ύπαρξη νέων κατηγοριών ρύπων στο περιβάλλον, όπως είναι για παράδειγμα οι φαρμακευτικές ουσίες, δημιουργεί μια αυξανόμενη παγκόσμια ανησυχία. Αυτές οι χημικές ενώσεις αποτελούν σοβαρό περιβαλλοντικό ζήτημα λόγω της εκτεταμένης και υπέρμετρης χρήσης τους αλλά και λόγω της αντοχής τους στις συμβατικές μεθόδους διαχείρισης και επεξεργασίας αστικών λυμάτων. Η διαθεσιμότητα, η πρόσβαση και η χρήση φαρμάκων έχουν αυξηθεί παγκοσμίως, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη εμφάνισή τους κυρίως στο υδάτινο περιβάλλον. Τα φαρμακευτικά προϊόντα θεωρούνται ως αναδυόμενοι ρύποι και αποτελούν πρόκληση για την περιβαλλοντική αποκατάσταση.

Στην παρούσα εργασία επιλέγησαν να εξεταστούν σαν περιπτώσεις μελέτης φαρμακευτικών σκευασμάτων με σημαντικές επιπτώσεις στο φυσικό περιβάλλον και στους ζώντες οργανισμούς τα αντιβιοτικά, τα ορμονικά φάρμακα και τα ψυχοφάρμακα. Τα αντιβιοτικά φάρμακα, εκτός της άμεσης τοξικότητας και της βιοσυσσώρευσης σε ζώντες οργανισμούς, οδηγούν στη δημιουργία και διασπορά ανθεκτικών στα αντιβιοτικά γονιδίων που μεταφέρονται οριζόντια μέσω πλασμιδίων από βακτήριο σε βακτήριο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πολυανθεκτικών στα αντιβιοτικά παθογόνων βακτηρίων, τα οποία προκαλούν ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις και υψηλή θνησιμότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω έλλειψης επαρκών θεραπευτικών πρωτοκόλλων και δραστικών φαρμάκων. Για την αντιμετώπισή τους απαιτείται η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών φαρμάκων, ενώ έχουν εξελιχθεί σε παγκόσμια απειλή για την υγεία. Τα ορμονικά φάρμακα, τα οποία είναι από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα, επηρεάζουν την ενδοκρινική λειτουργία της άγριας

ζωής προκαλώντας ερμαφροδιτισμό σε ψάρια και σε άλλους ζώντες οργανισμούς. Τα ψυχοφάρμακα εξετάστηκαν επίσης λόγω της υψηλής χρήσης τους, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19. Έχει διαπιστωθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν τη συμπεριφορά και τη φυσική κατάσταση των οργανισμών, μεταβάλλοντας τη δυναμική ενός πληθυσμού. Επιπρόσθετα αποτελούν απειλή για την υδρόβια ζωή, τη ζωή του ανθρώπου και των ζώων, εξαιτίας της βιοσύσσωρευσης τους στο βιοτικό περιβάλλον μέσω της τροφικής αλυσίδας.

Ως αποτέλεσμα των προαναφερόμενων περιβαλλοντικών επιπτώσεων, επιβάλλεται να αναπτυχθούν εναλλακτικά πρόσθετα συστήματα διαχείρισης για συμβατικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων, με σκοπό τη μείωση των αρνητικών επιπτώσεων των φαρμακευτικών αποβλήτων στο περιβάλλον και στην ανθρώπινη υγεία. Ως εκ τούτου, η φαρμακευτική βιομηχανία, οι ιατροί, οι φαρμακοποιοί, άλλοι επαγγελματίες του τομέα της υγείας και ο τελικός καταναλωτής (ο ασθενής), θα πρέπει να λάβουν μέτρα για την ελαχιστοποίηση της χρήσης και του προκαλούμενου κινδύνου. Ο φαρμακευτικός τομέας είναι αναγκαίο να δημιουργήσει νέες, φιλικές προς το περιβάλλον διαδικασίες για την προμήθεια και την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Οποιαδήποτε ιατρική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται όσο το δυνατόν περισσότερο από τους ιατρούς στις απαιτήσεις κάθε ασθενούς χωρίς να τίθεται σε κίνδυνο η ασφάλεια του ασθενούς ή του περιβάλλοντος. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται (από το θεράποντα ιατρό και το φαρμακοποιό) για τη λειτουργία των κοινωνικών φαρμακείων σχετικά με την επιστροφή φαρμάκων που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί ή περισσεύουν. Επιπλέον, μια ισχυρή αλληλεπίδραση ασθενή - φαρμακοποιού θα μπορούσε να ευαισθητοποιήσει το κοινό σχετικά με τα φαρμακευτικά απόβλητα και την κατάλληλη διάθεση των φαρμάκων. Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης 2018/851 και 2018/852 και τον ελληνικό εφαρμοστικό Νόμο 4819/2021, οι παραγωγοί των φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για οικιακή κατανάλωση, υποχρεούνται μέχρι την 31η Δεκεμβρίου του τρέχοντος έτους 2023 να σχεδιάσουν και να οργανώσουν ένα Σύστημα Εναλλακτικής Διαχείρισης για το σύνολο των προϊόντων που διαθέτουν στην αγορά. Επιπρόσθετα με βάση την οδηγία 2001/83/EK, τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης πρέπει να εξασφαλίζουν ότι υπάρχουν τα κατάλληλα συστήματα αποκομιδής για αχρησιμοποίητα φάρμακα και φάρμακα, των οποίων έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης. Οι φαρμακοποιοί οφείλουν να ενταχθούν σε προγράμματα συλλογής ανεπιθύμητων ή ληγμένων φαρμάκων και θα πρέπει να συνεργάζονται με διάφορες κρατικές υπηρεσίες και εταιρείες διαχείρισης απορριμμάτων για να μειώσουν την επίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων στο περιβάλλον. Ήδη στην Ελλάδα λειτουργεί ένα εκτεταμένο

δίκτυο κοινωνικών φαρμακείων που παρέχουν δωρεάν φάρμακα, υγειονομικό υλικό, παραφαρμακευτικά προϊόντα και διάφορες κοινωνικές και υγειονομικές υπηρεσίες σε πολίτες που ανήκουν σε ευάλωτες κοινωνικές ομάδες. Επίσης υλοποιείται η συλλογή των ληγμένων, περισσευούμενων και αχρησιμοποίητων φαρμάκων στους ειδικούς πράσινους κάδους του Ινστιτούτου Φαρμακευτικής Έρευνας και Τεχνολογίας Α.Ε. στα φαρμακεία όλης της χώρας, με σκοπό την ανακύκλωση ή την περιβαλλοντικά ορθή καταστροφή αυτών.

Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται διεθνώς μια αύξηση του ενδιαφέροντος για τις περιβαλλοντικές συνέπειες των φαρμακευτικών προϊόντων και τη σωστή απομάκρυνσή τους από τα αστικά λύματα, κυρίως λόγω των εγγενών ιδιοτήτων αυτών των χημικών ουσιών, της ευρείας χρήσης τους και των βλαβερών επιπτώσεων που έχουν τόσο για τον άνθρωπο όσο και για το φυσικό περιβάλλον. Παρά το γεγονός ότι τα φάρμακα δημιουργήθηκαν για τη βελτίωση της υγείας, τόσο η αλόγιστη χρήση τους όσο και η ρύπανση του φυσικού περιβάλλοντος και κατ'έκταση η εισαγωγή τους στην τροφική αλυσίδα, μπορεί να έχει μόνιμο αρνητικό αντίκτυπο στο περιβάλλον, στην ανθρώπινη υγεία, στα ζώα και γενικότερα σε όλους τους ζώντες οργανισμούς. Η συνεχόμενη αναπροσαρμογή της υπάρχουσας νομοθεσίας, η οποία θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα σύγχρονα πρότυπα χρήσης φαρμάκων και τις φιλικές προς το περιβάλλον τάσεις, είναι υψίστης σημασίας. Για να ελαχιστοποιηθούν ή να προληφθούν πλήρως τα ζητήματα που σχετίζονται με τη φαρμακευτική ρύπανση του περιβάλλοντος απαιτείται η ανάπτυξη πιο στοχευμένων, πρότυπων τεχνολογιών τόσο για την ανίχνευση αυτών σε περιβαλλοντικά δείγματα όσο και για την αφαίρεση των φαρμακευτικών ενεργών ενώσεων από τα λύματα και το φυσικό περιβάλλον. Παρόλη τη διαφαινόμενη σπουδαιότητα, η εξέλιξη της σχετικής έρευνας περιορίζεται δυστυχώς ακόμη σε εργαστηριακό επίπεδο, χωρίς να βρίσκει πρακτική εφαρμογή στην επεξεργασία των υγρών αποβλήτων στις Εγκαταστάσεις Επεξεργασίας Αστικών Λυμάτων. Παρόλα αυτά, η συμβολή των πολιτών στην προσπάθεια ελαχιστοποίησης της χρήσης φαρμάκων και της ρύπανσης του περιβάλλοντος είναι σημαντική και μπορεί να οδηγήσει στην μείωση, αν όχι στην πλήρη λύση του προβλήματος, ακολουθώντας τις περιβαλλοντικά ορθές οδηγίες απόρριψης και καταστροφής φαρμάκων που εφαρμόζονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Τέλος, η εξέλιξη πρότυπων μεθόδων προσδιορισμού των διαφόρων φαρμακευτικών ενεργών ουσιών, αλλά και η ενσωμάτωση τόσο αυτών όσο και ανώτατων επιτρεπτών ορίων στο πόσιμο νερό, στα τρόφιμα, στα ποτά και στην εκτροφή ζώων στην ισχύουσα νομοθεσία σε διεθνές επίπεδο θεωρείται απαραίτητη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Υπουργείο Υγείας Ελλάδος, 2012. *Ευρωπαϊκή Ημέρα Αντιβιοτικών* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.moh.gov.gr/articles/news/1492-eyrwpaikh-hmera-antibiotikwn> [προσβάσιμο στις 12 Μαρτίου 2022].
2. Microbiology society, 2022. *The history of antibiotics* [online]. Διαθέσιμο από: <https://microbiologysociety.org/members-outreach-resources/outreach-resources/antibiotics-uneearthed/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html> [προσβάσιμο στις 13 Μαρτίου 2022].
3. Drugs.com, Texas, USA, 2021. *Antibiotics Guide* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.drugs.com/article/antibiotics.html#cephalosporins> [προσβάσιμο στις 14 Μαρτίου 2022].
4. NIAID, 2010. *Mycobacterium tuberculosis Bacteria, the Cause of TB* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.flickr.com/photos/niaid/5149398656/in/photostream/> [προσβάσιμο στις 30 Νοεμβρίου 2022].
5. WikiPedia, 2022. Tetracycline [online]. Διαθέσιμο από: <https://en.wikipedia.org/wiki/Tetracycline> [προσβάσιμο στις 14 Μαρτίου 2022]
6. Humanitas Research Hospital, 2022. *Κεφαλοσπορίνη* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.humanitas.net/el/wiki/%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%81%CE%B3%CE%AC%CF%83%CF%85%CF%83%CF%84%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC/%CE%BA%CE%B5%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%83%CF%80%CE%BF%CF%81%CE%AF%CE%BD%CE%B7/> [προσβάσιμο στις 14 Μαρτίου 2022].
7. LiverTox, 2020. *Fluoroquinolones*, Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643179/> [προσβάσιμο στις 14 Μαρτίου 2022].

8. Drugs.com, Texas, USA, 2021. *Lincomycin* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.drugs.com/mtm/lincomycin.html> [προσβάσιμο στις 14 Μαρτίου 2022].
9. Drugs.com, Texas, USA, 2021. *Macrolides* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.drugs.com/drugclass/macrolides.html?condition_id=0&generic=0&sort=drug&order=asc#filterSection [προσβάσιμο στις 14 Μαρτίου 2022].
10. National Center for Biotechnology Information, 2022. *Carbapenem* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbapenem> [προσβάσιμο στις 27 Νοεμβρίου 2022].
11. Drugs.com, 2022. *Carbapenems* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.drugs.com/drug-class/carbapenems.html> [προσβάσιμο στις 27 Νοεμβρίου 2022].
12. InformedHealth.org, 2008. *Using medication: Using antibiotics correctly and avoiding resistance*, Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361005/> [προσβάσιμο στις 25 Σεπτεμβρίου 2022].
13. Barton M., 2000. *Antibiotic use in animal feed and its impact on human health*, Nutrition Research Reviews, 13(2), 279-299. doi:10.1079/095442200108729106 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/antibiotic-use-in-animal-feed-and-its-impact-on-human-health/1A4578D31BF22D355C561E8A4A1D1013#> [προσβάσιμο στις 26 Μαΐου 2022].
14. Green Facts, Facts on Health and the Environment, 2015. *The risks of environmental effects of pharmaceutical and medicinal products* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.greenfacts.org/en/pharmaceuticals-environment/index.htm> [προσβάσιμο στις 28 Μαΐου 2022].
15. Executive Agency for Health and Consumers, 2013. *Study on the environmental risks of medicinal products* [online]. Διαθέσιμο από: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/study_environment_0.pdf [προσβάσιμο στις 15 Απριλίου 2022].

16. European Commission, 2019. *European Union Strategic Approach to Pharmaceuticals in the Environment* [online]. Διαθέσιμο από: https://ec.europa.eu/environment/water/waterdangersub/pdf/strategic_approach_pharmaceuticals_env.PDF [προσβάσιμο στις 15 Απριλίου 2022].
17. Pashaei R., Zahedipour-Sheshglani P., Dzingelevičienė R., Abbasi S., Rees RM., 2022. *Effects of pharmaceuticals on the nitrogen cycle in water and soil: a review*, *Environ Monit Assess.* 2022; 194(2): 105 doi: 10.1007/s10661-022-09754-7 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8766359/> [προσβάσιμο στις 18 Απριλίου 2022].
18. Better Health Channel, 2017. *Antibiotic resistant bacteria* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/antibiotic-resistant-bacteria#where-to-get-help> [προσβάσιμο στις 19 Απριλίου 2022].
19. ReAct, 2022. *Multidrug-resistant bacteria* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/multidrug-resistant-bacteria/> [προσβάσιμο στις 7 Ιουνίου 2022].
20. Nesta, 2022. *Antibiotic resistant bacteria: 10 of the worst* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/> [προσβάσιμο στις 7 Ιουνίου 2022].
21. ReAct, 2022. *Health care-associated infections* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.reactgroup.org/toolbox/understand/antibiotic-resistance/health-care-associated-infections-and-resistance/> [προσβάσιμο στις 7 Ιουνίου 2022].
22. Παπαδοπούλου, Ε., Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας Διάλεξη 10Α, *Μικροβιακή ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, μηχανισμοί, διασπορά στο περιβάλλον και μέθοδοι ανάσχεσης* [online]. Διαθέσιμο από: https://eclass.uth.gr/modules/document/file.php/BIO_U_130/%CE%94%CE%99%CE%91%CE%9B%CE%95%CE%9E%CE%95%CE%99%CE%A3/%CE%95%CE%9C

[%CE%A0%CE%92 %CE%94%CE%99%CE%91%CE%9B%CE%95%CE%9E%CE%97%2010%20.pdf](#) [προσβάσιμο στις 30 Ιουνίου 2022]

23. Can L., Li T., Liming Z., Weiqian T., Lanqing M., 2021. *A Review of the Distribution of Antibiotics in Water in Different Regions of China and Current Antibiotic Degradation Pathways*, *Frontiers in environmental science*, Volume 9, doi:10.3389/fenvs.2021.692298 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fenvs.2021.692298/full> [προσβάσιμο στη 1 Ιουλίου 2022].
24. European Medicines Agency (EMA), 2019. *Ανάκληση ή επιβολή περιορισμών για τα αντιβιοτικά της κατηγορίας των κινολονών και των φθοριοκινολονών λόγω συνδεδεμένων με αναπηρία και δυνητικά μόνιμων ανεπιθύμητων ενεργειών* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_el.pdf [προσβάσιμο στη 1 Αυγούστου 2022].
25. GlobalPxPh, *The Clinician's Ultimate Reference*, 2018. *LINCOSAMIDES (CLINDAMYCIN)* [online]. Διαθέσιμο από: <https://globalrph.com/infectious-disease-list/lincosamides-clindamycin/> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
26. Dinos GP., 2017. *The macrolide antibiotic renaissance*, *British journal of pharmacology*, 174, 18, p. 2967-2983 [online]. Διαθέσιμο από: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13936> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
27. Hassounah IA., Shehata NA., Kimsawatde GC, Hudson AG., Sriranganathan N., Joseph EG., Mahajan RL., 2016. *Streptomycin*, Alexandru Mihai Grumezescu, *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials*, William Andrew Publishing, P. 335-365, ISBN 9780323415330 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-41533-0.00011-8> [προσβάσιμο στις 27 Νοεμβρίου 2022].
28. Καραγκούνη-Κύρτσου Α. Δ., 2012. *Γενική Μικροβιολογία*, Εκδόσεις Σταμούλης Α.Ε., Αθήνα, Ελλάδα.

29. APUA, 2022. *Glossary* [online]. Διαθέσιμο από: <https://apua.org/glossary> [προσβάσιμο στις 16 Σεπτεμβρίου 2022].
30. Nesta, 2022. *Staphylococcus aureus (MRSA)* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/staphylococcus-aureus-mrsa/> [προσβάσιμο στις 16 Σεπτεμβρίου 2022].
31. Διαγνωστική Αθηνών, 2022. *Σταφυλόκοκκος χρυσίζων (Staphylococcus aureus), Μοριακή Ανίχνευση* [online]. Διαθέσιμο από: <https://athenslab.gr/diagnostikes-exetaseis/stafulokokkos-xrusizon-staphylococcus-aureus-moriaki-anixneusi-1125> [προσβάσιμο στις 16 Σεπτεμβρίου 2022].
32. Bacteria in photos, 2022. *Staphylococcus aureus, MRSA* [online]. Διαθέσιμο από: http://www.bacteriainphotos.com/MRSA_photo.html [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
33. Eureka, 2018. *A Scary Microbial Complex is on the Move* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.criver.com/eureka/scary-microbial-complex> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
34. Tavares M., Kozak M., Balola A., Sá-Correia I., 2020. *Burkholderia cepacia Complex Bacteria: a Feared Contamination Risk in Water-Based Pharmaceutical Products*, American Society for Microbiology, 33 (3) [online]. Διαθέσιμο από: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00139-19> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
35. Nesta, 2022. *Burkholderia cepacia* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/burkholderia-cepacia/> [προσβάσιμο στις 16 Σεπτεμβρίου 2022].
36. Senba M., Watanabe K., 2022. *Possibility of novel therapeutic strategy for multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa using bactericidal activity in Streptococcus sanguinis secretion*, Sungkyunkwan University [online]. Διαθέσιμο από:

- <https://www.researchgate.net/publication/266869622> Possibility of novel therapeutic strategy for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* using bactericidal activity in *Streptococcus sanguinis* secretion [προσβάσιμο στις 20 Σεπτεμβρίου 2022].
37. Nesta, 2022. *Pseudomonas aeruginosa* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/pseudomonas-aeruginosa/> [προσβάσιμο στις 20 Σεπτεμβρίου 2022].
38. Diggle SP., Whiteley M., 2020. *Microbe Profile: Pseudomonas aeruginosa: opportunistic pathogen and lab rat* Microbiology (Reading, England), 166(1), 30–33 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000860> [προσβάσιμο στις 20 Σεπτεμβρίου 2022].
39. Universitat Wurzburg, IMIB, 2018. *RNA Biology of Clostridium difficile* [online]. Διαθέσιμο από: <http://www.imib-wuerzburg.de/research/faber/research/> [προσβάσιμο στις 21 Σεπτεμβρίου 2022].
40. Guo Y., Cen Z., Zou Y., Fang X., Li T., Wang J., Chang D., Su L., Liu Y., Chen Y., Yang R., Liu C., 2012. *Whole-genome sequence of Klebsiella pneumonia strain LCT-KP214*, Journal of bacteriology, Journal of bacteriology, 194(12), 3281 [online]. Διαθέσιμο από: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JB.00531-12> [προσβάσιμο στις 21 Σεπτεμβρίου 2022].
41. Science Photo Library, 2022. *Klebsiella pneumoniae bacterium, SEM* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencephoto.com/media/462033/view> [προσβάσιμο στις 21 Σεπτεμβρίου 2022].
42. Nathisuwan S., Burgess DS., Lewis JS. 2nd, 2001. *Extended-Spectrum β -Lactamases: Epidemiology, Detection, and Treatment*, Pharmacotherapy, 21(8), 920–928 [online]. Διαθέσιμο από: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.21.11.920.34529> [προσβάσιμο στις 30 Νοεμβρίου 2022].

43. Διαγνωστική Αθηνών, 2022. *Κλεμψιέλλα (Klebsiella pneumoniae), Μοριακή Ανίχνευση* [online]. Διαθέσιμο από: <https://athenslab.gr/diagnostikes-exetaseis/klempsiella-klebsiella-pneumoniae-moriaki-anixneusi-1033> [προσβάσιμο στις 21 Σεπτεμβρίου 2022].
44. Gibello A., Ferrer E., Sanz J., Martin M., 1995. *Polymer production by Klebsiella pneumoniae 4-hydroxyphenylacetic acid hydroxylase genes cloned in Escherichia coli*, Applied and environmental microbiology, 61(12), 4167–4171 [online]. Διαθέσιμο από: https://www.researchgate.net/publication/14666579_Polymer_production_by_Klebsiella_pneumoniae_4-hydroxyphenylacetic_acid_hydroxylase_genes_cloned_in_Escherichia_coli [προσβάσιμο στις 21 Σεπτεμβρίου 2022].
45. Διαγνωστική Αθηνών, 2022. *Κολοβακτηρίδιο (Escherichia coli), Μοριακή Ανίχνευση* [online]. Διαθέσιμο από: <https://athenslab.gr/diagnostikes-exetaseis/kolovaktiridio-escherichia-coli-moriaki-anixneusi-290> [προσβάσιμο στις 21 Σεπτεμβρίου 2022].
46. Nesta, 2022. *Escherichia coli (E. coli)* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/escherichia-coli-ecoli/> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
47. Kaye KS., Bonomo RA., 2020. *Diseases Caused by Acinetobacter and Stenotrophomonas Species*, Goldman-Cecil Medicine, 291, 1936-1939 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/acinetobacter> [προσβάσιμο στις 30 Νοεμβρίου 2022].
48. Nesta, 2022. *Acinetobacter baumannii* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/acinetobacter-baumannii/> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
49. German Center for Infection Research (DZIF), 2020. *Undetected and difficult to treat: multidrug resistant tuberculosis strain* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.dzif.de/en/undetected-and-difficult-treat-multidrug-resistant-tuberculosis-strain> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].

50. Gordon SV., Parish T., 2018. *Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe*, *Microbiology (Reading, England)*, 164(4), 437–439 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000601> [προσβάσιμο στις 30 Νοεμβρίου 2022].
51. Fu LM., Fu-Liu CS., 2002. *Is Mycobacterium tuberculosis a closer relative to Gram-positive or Gram-negative bacterial pathogens?* *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 82(2-3), 85–90 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472979202903288?via%3Dihub> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
52. SCIENCEphotoLIBRARY, 2022. *Neisseria gonorrhoeae bacteria, SEM* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencephoto.com/media/600510/view/neisseria-gonorrhoeae-bacteria-sem> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
53. O'Donnell JA., Gelone SP., 2007. *Pelvic Inflammatory Disease*, Chelsea House [online]. Διαθέσιμο από: https://books.google.gr/books?id=JNIRYSC9gScC&pg=PA43&redir_esc=y#v=snippet&q=Galen%20coined%20the%20term%20gonorrhoea&f=false [προσβάσιμο στις 30 Νοεμβρίου 2022].
54. Nesta, 2022. *Neisseria gonorrhoeae* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/neisseria-gonorrhoeae/> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
55. SCIENCEphotoLIBRARY, 2022. *Chains of Streptococcus pyogenes bacteria* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencephoto.com/media/12966/view/chains-of-streptococcus-pyogenes-bacteria> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
56. Nesta, 2022. *Streptococcus pyogenes* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.nesta.org.uk/feature/antibiotic-resistant-bacteria-10-worst/streptococcus-pyogenes/> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].

57. Government of Canada, 2011. *Pathogen Safety Data Sheets: Infectious Substances – Streptococcus pyogenes* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/laboratory-biosafety-biosecurity/pathogen-safety-data-sheets-risk-assessment/streptococcus-pyogenes.html#shr-pg0> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
58. Βικιπαίδεια, 2022. *Αντιβιοτικό* [online]. Διαθέσιμο από: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%91%CE%BD%CF%84%CE%B9%CE%B2%CE%B9%CE%BF%CF%84%CE%B9%CE%BA%CF%8C> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
59. Wikipedia, 2022. *Antibiotic* [online]. Διαθέσιμο από: <https://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotic> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
60. Chopra I., Roberts M., 2001. *Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance*, Microbiology and molecular biology reviews: MMBR, 65(2), 232–260 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001> [προσβάσιμο στις 30 Νοεμβρίου 2022].
61. Ortúzar M., Esterhuizen M., Olicón-Hernández DR., González-López J., Aranda E., 2022. *Pharmaceutical Pollution in Aquatic Environments: A Concise Review of Environmental Impacts and Bioremediation Systems*, Frontiers in microbiology, 13, 869332 [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.869332/full> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
62. Bui T, Preuss CV., 2022. *Cephalosporins*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
63. Jack Westin, 2020. *Post Translational Modification of Proteins* [online]. Διαθέσιμο από: <https://jackwestin.com/resources/mcat-content/translation/post-translational-modification-of-proteins/> [προσβάσιμο στις 3 Μαρτίου 2022].

64. Kwiatkowska B., Maslinska M., Przygodzka M., Dmowska-Chalaba J., Dabrowska J., Sikorska-Siudek K., 2013. *Immune system as a new therapeutic target for antibiotics*, *Advances in Bioscience and Biotechnology* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.researchgate.net/publication/266202548_Immune_system_as_a_new_therapeutic_target_for_antibiotics [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
65. National Center for Biotechnology Information, 2023. *Erythromycin* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Erythromycin> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
66. Merck Manual, 2022. *Aminoglycosides* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/aminoglycosides> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
67. Creative Biolabs, 2022. *Carbapenems* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.creative-biolabs.com/adc/carbapenems.htm> [προσβάσιμο στις 25 Σεπτεμβρίου 2022].
68. Bound JP., Kitsou K., Voulvoulis N., 2006. *Household disposal of pharmaceuticals and perception of risk to the environment* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138266890500178X?via%3Dihub> [προσβάσιμο στις 25 Σεπτεμβρίου 2022].
69. Drugs.com, 2022. *Hormones* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.drugs.com/drug-class/hormones.html> [προσβάσιμο στις 30 Αυγούστου 2022].
70. Howstuffworks, 2003. *Understanding Hormone Medications* [online]. Διαθέσιμο από: <https://health.howstuffworks.com/medicine/medication/understanding-hormone-medications-ga.htm> [προσβάσιμο στις 5 Αυγούστου 2022].
71. News Medical Life Sciences, 2019. *Hormone Pharmacology* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.news-medical.net/health/Hormone-Pharmacology.aspx> [προσβάσιμο στις 15 Ιουλίου 2022].

72. Saylor Academy, 2010. *The Endocrine System* [online]. Διαθέσιμο από: <https://resources.saylor.org/wwwresources/archived/site/wp-content/uploads/2010/11/The-Endocrine-System.pdf> [προσβάσιμο στις 30 Αυγούστου 2022].
73. Bexfield LM., Toccalino PL., Belitz K., Foreman WT., Furlong ET., 2019. *Hormones and Pharmaceuticals in Groundwater Used as a Source of Drinking Water Across the United States*, *Environmental science & technology*, 53, 6, 2950–2960 [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.8b05592> [προσβάσιμο στις 2 Σεπτεμβρίου 2022].
74. GOV.UK, 2004. *Causes and consequences of feminisation of male fish in English rivers* [online]. Διαθέσιμο από: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/290367/scho0704bibd-e-e.pdf [προσβάσιμο στις 29 Σεπτεμβρίου 2022].
75. USGS, 2018. *Hormones Degrade in the Environment* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.usgs.gov/programs/environmental-health-program/science/hormones-degrade-environment> [προσβάσιμο στις 22 Σεπτεμβρίου 2022].
76. Wikipedia, 2022. *Hormone therapy* [online]. Διαθέσιμο από: https://en.wikipedia.org/wiki/Hormone_therapy [προσβάσιμο στις 26 Σεπτεμβρίου 2022].
77. Ταμα, 2022. *Τα εικοσανοειδή και η σχέση τους με την υγεία* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.iama.gr/ethno/oxea_files/oxea_Aggeliki_Pitidi.pdf [προσβάσιμο στις 26 Σεπτεμβρίου 2022].
78. Wikipedia, 2022. *Sesquiterpene* [online]. Διαθέσιμο από: <https://en.wikipedia.org/wiki/Sesquiterpene> [προσβάσιμο στις 26 Σεπτεμβρίου 2022].
79. Wikipedia, 2022. *Hormone* [online]. Διαθέσιμο από: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hormone#Discovery> [προσβάσιμο στις 26 Σεπτεμβρίου 2022].

80. Πανεπιστήμιο Πάτρας. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 24: Το μάτισμα και η επεξεργασία του RNA [online]. Διαθέσιμο από: https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/BIO280/7_%CE%9C%CE%AC%CF%84%CE%B9%CF%83%CE%BC%CE%B1.pdf [προσβάσιμο στις 26 Σεπτεμβρίου 2022].
81. Carter M., Shieh J., 2015. *Chapter 15 - Biochemical Assays and Intracellular Signaling*, Academic Press, P. 311-343 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800511-8.00015-0> [προσβάσιμο στις 26 Σεπτεμβρίου 2022].
82. Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, 2016. *ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) .../... ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ της ΧΧΧ για την τροποποίηση, με σκοπό την προσαρμογή του στην τεχνική πρόοδο, του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 440/2008 για καθορισμό των μεθόδων δοκιμής κατ' εφαρμογή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1907/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, για την καταχώριση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τους περιορισμούς των χημικών προϊόντων (REACH)* [online]. Διαθέσιμο από: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-12209-2016-ADD-2/el/pdf> [προσβάσιμο στις 29 Σεπτεμβρίου 2022].
83. Wikipedia, 2022. *Psychoactive drug* [online]. Διαθέσιμο από: https://en.wikipedia.org/wiki/Psychoactive_drug [προσβάσιμο στις 15 Οκτωβρίου 2022].
84. Banyan treatment centers, 2022. *The Different Types of Psychoactive Drugs* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.banyantreatmentcenter.com/2020/08/28/different-types-of-psychoactive-drugs-delaware/> [προσβάσιμο στις 15 Οκτωβρίου 2022].
85. Thompson Rivers University, 2020. *Psychoactive drugs* [online]. Διαθέσιμο από: <https://humanbiology.pressbooks.tru.ca/chapter/10-8-psychoactive-drugs/> [προσβάσιμο στις 15 Οκτωβρίου 2022].

86. PubChem, 2022. *Ethanol* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/702#section=3D-Conformer> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
87. PubChem, 2022. *Tetracycline* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54675776> [προσβάσιμο στις 17 Νοεμβρίου 2022].
88. National Institute on Drug Abuse, 2021. *Prescription Opioids DrugFacts* <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/prescription-opioids> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
89. Xuchang Shangke Chemical Co, E.Π.Ε. 2022. *GABA* [online]. Διαθέσιμο από: <https://el.phcoker.com/product/56-12-2/> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
90. Psychology Today, 2022. *Sedatives* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.psychologytoday.com/intl/conditions/sedatives> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
91. Vollenweider FX., 2001. *Brain mechanisms of hallucinogens and entactogens, Dialogues in Clinical Neuroscience, 3:4, 265-279* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2001.3.4/fxvollenweider?scroll=top&needAccess=true&role=tab> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
92. Chapman House, 2022. *Synthetic Marijuana Addiction Treatment* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.chapmanrehab.com/substances/synthetics> [προσβάσιμο στις 17 Οκτωβρίου 2022].
93. Cunha DL., Mendes MP., Marques M., 2019. *Environmental risk assessment of psychoactive drugs in the aquatic environment* Environmental science and pollution research international, 26(1), 78–90. [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3556-z> [προσβάσιμο στις 17 Οκτωβρίου 2022].

94. Masemola DP., Nxumalo EN., Nyoni H., Nkambule T., Mamba BB., Msagati, TAM., 2020. *The occurrence and exposure risk assessment of psychoactive drug residues and metabolites in aquatic environment*, Journal of pharmaceutical and biomedical analysis, 178, 112944. [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112944> [προσβάσιμο στις 17 Οκτωβρίου 2022].
95. Ρέκκα Ε. Α., Κουρουνάκης Π. Ν., 2015. *Φαρμακευτική Χημεία*, Εκδόσεις Φ. Χατζηπάντου, Θεσσαλονίκη.
96. INCHEM, 1997. *Nicotine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://incchem.org/documents/icsc/icsc/eics0519.htm> [προσβάσιμο στις 22 Οκτωβρίου 2022].
97. INCHEM, 1991. *Nicotine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://incchem.org/documents/pims/chemical/nicotine.htm> [προσβάσιμο στις 22 Οκτωβρίου 2022].
98. INCHEM, 1993. *Cocaine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://incchem.org/documents/pims/pharm/pim139e.htm#SectionTitle:1.1%20%20Substance> [προσβάσιμο στις 22 Οκτωβρίου 2022].
99. PubChem, 2022. *Caffeine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeine> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου 2022].
100. PubChem, 2022. *Nicotine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/89594> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου 2022].
101. PubChem, 2022. *Amphetamine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3007> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου 2022].

102. PubChem, 2022. *Methamphetamine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου
2022].
103. PubChem, 2022. *Cocaine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/446220> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου
2022].
104. PubChem, 2022. *Modafinil* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4236> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου
2022].
105. PubChem, 2022. *Lysergide* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5761> [προσβάσιμο στις 23 Οκτωβρίου
2022].
106. PubChem, 2022. *Psilocybine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10624> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου
2022].
107. PubChem, 2022. *Phencyclidine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6468> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου
2022].
108. PubChem, 2022. *Ketamine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3821> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου
2022].
109. PubChem, 2022. *Acetaminophen* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1983> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου
2022].

110. INCHEM, 2008. *Paracetamol* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://incchem.org/documents/icsc/icsc/eics1330.htm> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
111. PubChem, 2022. *Oxycodone* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
112. PubChem, 2022. *Morphine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
113. PubChem, 2022. *Heroin* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462328> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
114. National Institute on Drug Abuse, 2021. *Heroin DrugFacts* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/heroin> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
115. National Institute on Drug Abuse, 2021. *Fentanyl DrugFacts* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/fentanyl> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
116. PubChem, 2022. *Fentanyl* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
117. PubChem, 2022. *Benzodiazepine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/134664> [προσβάσιμο στις 24 Οκτωβρίου 2022].
118. Jin H., Yang D., Wu P., Zhao M., 2022. *Environmental occurrence and ecological risks of psychoactive substances*, Environment International, Volume 158, 106970 [online].

Διαθέσιμο <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106970> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].

119. Cunha DL., de Araujo FG., Marques M., 2017. *Psychoactive drugs: occurrence in aquatic environment, analytical methods, and ecotoxicity—a review*, Environmental science and pollution research international, 24(31), 24076–24091 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0170-4> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
120. Argaluz J., Domingo-Echaburu S., Orive G., Medrano J., Hernandez R., Lertxundi U., 2021. *Environmental pollution with psychiatric drugs*, World journal of psychiatry, 11(10), 791–804 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i10.791> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
121. Castillo-Zacarias C., Barocio ME., Hidalgo-Vázquez E., Sosa-Hernández JE., Parra-Arroyo L., López-Pacheco IY., Barceló D., Iqbal HNM., Parra-Saldívar R., 2021. *Antidepressant drugs as emerging contaminants: Occurrence in urban and non-urban waters and analytical methods for their detection*, The Science of the total environment, vol. 757, p. 143722 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143722> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
122. Calisto V., Esteves VI., 2009. *Psychiatric pharmaceuticals in the environment* Chemosphere, 77(10), 1257–1274 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.09.021> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
123. Balon R., Starcevic V., Silberman E., Cosci F., Dubovsky S., Fava GA., Nardi AE., Rickels K., Salzman C., Shader RI., Sonino N., 2020. *The rise and fall and rise of benzodiazepines: a return of the stigmatized and repressed*, Braz J Psychiatry [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0773> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].

124. Wick JY., 2013. *The history of benzodiazepines*, *The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists*, 28(9), 538–548 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.4140/TCP.n.2013.538> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
125. RxList, 2022. *Benzodiazepines Drug Class: Uses, Side Effects, Types, Interactions, Addition & Withdrawal* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.rxlist.com/benzodiazepines/drug-class.htm> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
126. Mukherjee S., 2013. *Alcoholism and its effects on the central nervous system*, *Current neurovascular research*, 10(3), 256–262 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.2174/15672026113109990004> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
127. INCHEM, 1998. *ALCOHOL DRINKING* [online]. Διαθέσιμο από: <https://inchem.org/documents/iarc/vol44/44.html> [προσβάσιμο στις 16 Οκτωβρίου 2022].
128. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 2669, *Cephalosporine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cephalosporine> [προσβάσιμο στις 20 Νοεμβρίου 2022].
129. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5333, *Sulfanilamide* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfanilamide> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
130. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 14969, *Vancomycin* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vancomycin> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
131. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 84029, *Clarithromycin* [online]. Διαθέσιμο από:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Clarithromycin> [προσβάσιμο στις 25
Νοεμβρίου 2022].
132. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID
6915744, *Rulide* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rulide> [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου
2022].
133. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID
146036997, (Methylsulfanyl) lincosamide [online]. Διαθέσιμο από:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylsulfanyl_lincosamide
[προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου 2022].
134. The Merck Veterinary Manual, 2012. *Aminoglycosides* [online]. Διαθέσιμο από:
[https://web.archive.org/web/20140301061340/http://www.merckmanuals.com/vet/phar
macology/antibacterial_agents/aminoglycosides.html](https://web.archive.org/web/20140301061340/http://www.merckmanuals.com/vet/pharmacology/antibacterial_agents/aminoglycosides.html) [προσβάσιμο στις 25 Νοεμβρίου
2022].
135. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID
19649, *Streptomycin* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Streptomycin-A> [προσβάσιμο στις 27
Νοεμβρίου 2022].
136. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID
5904, *Penicillin G* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Penicillin-G> [προσβάσιμο στις 27
Νοεμβρίου 2022].
137. National Library of Medicine, 2022. *Penicillin* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554560/> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου
2022].
138. DRUGBANK. *Benzylpenicillin* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB01053> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].

139. DRUGBANK. *Phenoxymethylpenicillin* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00417> [προσβάσιμο στις 29 Νοεμβρίου 2022].
140. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP), 2019. *Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) in Healthcare Settings* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/vre/vre.html> [προσβάσιμο στις 12 Δεκεμβρίου 2022].
141. Levitus M., Rewane A., Perera TB., (2022). *Vancomycin-Resistant Enterococci, StatPearls*. [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513233/> [προσβάσιμο στις 12 Δεκεμβρίου 2022].
142. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP), 2019. *Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-patients.html> [προσβάσιμο στις 12 Δεκεμβρίου 2022].
143. Harshbarger JC., Coffey MJ., Young MY., 2000. *Intersexes in Mississippi River shovelnose sturgeon sampled below Saint Louis, Missouri, USA*. *Marine Environmental Research* 50: 247–250 [online]. Διαθέσιμο από: [https://doi.org/10.1016/S0141-1136\(00\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S0141-1136(00)00055-6) [προσβάσιμο στις 12 Δεκεμβρίου 2022].
144. Escudero J., Muñoz JL., Morera-Herreras T., Hernandez R., Medrano J., Domingo-Echaburu S., Barceló D., Orive G., Lertxundi U., 2021. *Antipsychotics as environmental pollutants: An underrated threat?*, *Science of The Total Environment*, Volume 769, [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144634> [προσβάσιμο στις 12 Δεκεμβρίου 2022].
145. Roudbari A., Rezakazemi M., 2018. *Hormones removal from municipal wastewater using ultrasound*. *AMB Expr* 8, 91 [online]. Διαθέσιμο από:
<https://doi.org/10.1186/s13568-018-0621-4> [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
146. Ribeiro TSS., Mourão LC., Souza GBM., Dias IM., Andrade LA., Souza PLM., Cardozo-Filho L., Oliveira GR., Oliveira SB., Alonso CG., 2021. *Treatment of hormones*

- in wastewater from the pharmaceutical industry by continuous flow supercritical water technology*, Journal of Environmental Chemical Engineering, Volume 9, Issue 5, [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.106095> [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
147. Smale EM., Egberts TCG., Heerdink ER., Bart J.F. van den Bemt, Bekker CL., 2021. *Waste-minimising measures to achieve sustainable supply and use of medication*, Sustainable Chemistry and Pharmacy, Volume 20, [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.scp.2021.100400> [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
148. GIVMED, 2016. *Ο Ρόλος των Κοινωνικών Φαρμακείων* [online]. Διαθέσιμο από: <https://givmed.org/el/nea/o-rolos-ton-koinonikon-farmakeion/> [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
149. GIVMED. *Δώρισε φάρμακα και προϊόντα υγείας όπου υπάρχει ανάγκη!* [online]. Διαθέσιμο από: <https://givmed.org/el/dorea-farmakon/> [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
150. Οικολογική Εταιρεία Ανακύκλωσης. *Άρθρο: Σύστημα Συλλογής Ληγμένων Φαρμάκων!* [online]. Διαθέσιμο από: http://www.ecorec.gr/ecorec/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=42&Itemid=515&lang=en [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
151. Webb S., Ternes T., Gibert M., Olejniczak K., Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water, Toxicology Letters, Volume 142, Issue 3, 2003, Pages 157-167, [online]. Διαθέσιμο από: [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(03\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(03)00071-7) [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
152. Εθνικός Οργανισμός Υγείας, 2008. *Καταστροφή προϊόντων* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.eof.gr/web/guest/various?p_p_id=62_INSTANCE_QbU6&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_62_INSTANCE_QbU6_struts_action=%2Fjournal_articles%2Fview&_62_INSTANCE_QbU6_groupId=12225&_62_INSTANCE_QbU6_articleId=16833&_62_INSTANCE_QbU6_version=1.0 [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
153. ΙΑΤΡΟΝΕΤ, 2021. *Τα ληγμένα ή χρησιμοποιημένα οικιακά φάρμακα θα διαχειρίζονται από το Υπουργείο Περιβάλλοντος και Ενέργειας* [online]. Διαθέσιμο από:

- <https://www.iatronet.gr/article/103771/ta-lhgmena-h-hrhimopoihmena-oikiaka-farmaka-tha-diaheirizontai-apo-to-ypourgeio-perivallontos-kai-energeias> [προσβάσιμο στις 13 Ιανουαρίου 2023].
154. e-nomothesia.gr, *Τράπεζα Πληροφοριών Νομοθεσίας. Νόμος 4819/2021 - ΦΕΚ 129/Α/23-7-2021 (Άρθρα 1 - 94) (Κωδικοποιημένος) Ενέργειας* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.e-nomothesia.gr/kat-periballon/nomos-4819-2021-phek-129a-23-7-2021.html> [προσβάσιμο στις 13 Ιανουαρίου 2023].
155. EUR-Lex, 2012. *ΟΔΗΓΙΑ 2001/83/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 6ης Νοεμβρίου 2001 περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση Ενέργειας* [online]. Διαθέσιμο από: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0083-20121116&from=lt> [προσβάσιμο στις 13 Ιανουαρίου 2023].
156. Afanasjeva J., Gruenberg K., 2019. *Pharmacists as environmental stewards: Strategies for minimizing and managing drug waste*, Sustainable Chemistry and Pharmacy, Volume 13, [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.scp.2019.100164> [προσβάσιμο στις 13 Ιανουαρίου 2023].
157. Φαρμακείο Αρχολέων Ελευθέριος, 2023. *Έχετε ληγμένα φάρμακα ή φάρμακα που δε χρειάζεστε πια;* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.pharmascience.gr/%CE%BA%CE%AC%CE%B4%CE%BF%CF%82-%CE%B1%CF%80%CF%8C%CF%81%CF%81%CE%B9%CF%88%CE%B7%CF%82-%CF%86%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%AC%CE%BA%CF%89%CE%BD/> [προσβάσιμο στις 13 Ιανουαρίου 2023].
158. FDA. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2018. *Drug Disposal: Dispose "Non-Flush List" Medicine in Trash* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug-disposal-dispose-non-flush-list-medicine-trash#Asterisk> [προσβάσιμο στις 14 Ιανουαρίου 2023].
159. FDA. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2020. *Drug Disposal: FDA's Flush List for Certain Medicines* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.fda.gov/drugs/disposal-unused-medicines-what-you-should-know/drug->

- [disposal-fdas-flush-list-certain-medicines#FlushList](#) [προσβάσιμο στις 14 Ιανουαρίου 2023].
160. FDA. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2020. *Disposal of Unused Medicines: What You Should Know* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.fda.gov/drugs/safe-disposal-medicines/disposal-unused-medicines-what-you-should-know> [προσβάσιμο στις 14 Ιανουαρίου 2023].
161. Khan U., Bloom RA., Nicell JA., Laurenson JP., 2017. *Risks associated with the environmental release of pharmaceuticals on the U.S. Food and Drug Administration "flush list"*, Science of The Total Environment, Volume 609, [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.05.269> [προσβάσιμο στις 14 Ιανουαρίου 2023].
162. ΕΟΦ, 2020. *Για την ορθή χρήση των αντιβιοτικών* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=69de99a3-2466-4271-a099-648a10d5bb05&groupId=12225 [προσβάσιμο στις 15 Ιανουαρίου 2023].
163. Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία. *Οδηγίες για ορθή χρήση πολλών φαρμάκων* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.hcs.gr/astheneis-koino/odigies-gia-orthi-xrisi-pollon-farmakon/> [προσβάσιμο στις 15 Ιανουαρίου 2023].
164. RxList, 2022. *ANTI-ANXIETY DRUGS (ANXIOLYTICS)* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.rxlist.com/anti-anxiety_drugs_anxiolytics/drugs-condition.htm [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
165. RxList, 2022. *HOW DO FIRST-GENERATION ANTIPSYCHOTICS WORK?* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.rxlist.com/antipsychotics_first_generation/drug-class.htm [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
166. RxList, 2022. *HOW DO SECOND GENERATION ANTIPSYCHOTICS WORK?* [online]. Διαθέσιμο από: https://www.rxlist.com/antipsychotics_second_generation/drug-class.htm [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
167. PubChem, 2023. *Dopamine* [online]. Διαθέσιμο από: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/681> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].

168. PubChem, 2023. *Norepinephrine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439260> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
169. PubChem, 2023. *Serotonin* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5202> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
170. PubChem, 2023. *Loxapine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3964> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
171. Mind, 2020. *Lithium and other mood stabilisers* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.mind.org.uk/information-support/drugs-and-treatments/lithium-and-other-mood-stabilisers/about-mood-stabilisers/> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
172. RxList, 2022. *TYPES OF MEDICATION FOR MOOD DISORDERS* [online]. Διαθέσιμο από:
https://www.rxlist.com/types_of_medication_for_mood_disorders/drugs-condition.htm [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
173. RxList, 2021. *LAMOTRIGINE* [online]. Διαθέσιμο από:
https://www.rxlist.com/consumer_lamotrigine_lamictal_lamictal_xr_odt/drugs-condition.htm [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
174. PubChem, 2023. *Lamotrigine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3878> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
175. RxList, 2021. *DEFINITION OF LITHIUM* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.rxlist.com/lithium/definition.htm> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
176. PubChem, 2023. *Lithium* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3028194> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].

177. RxList, 2022. *CARBAMAZEPINE* [online]. Διαθέσιμο από:
https://www.rxlist.com/consumer_carbamazepine_tegretol/drugs-condition.htm
[προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
178. PubChem, 2023. *Carbamazepine* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2554> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου
2023].
179. PubChem, 2023. *Valproic acid* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3121> [προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου
2023].
180. RxList, 2022. *VALPROIC ACID* [online]. Διαθέσιμο από:
https://www.rxlist.com/consumer_depakene_stavzor_depacon/drugs-condition.htm
[προσβάσιμο στις 18 Ιανουαρίου 2023].
181. Drug.com, 2021. *Methadone* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.drugs.com/methadone.html> [προσβάσιμο στις 19 Ιανουαρίου 2023].
182. PubChem, 2023. *Methadone* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4095> [προσβάσιμο στις 19 Ιανουαρίου
2023].
183. Drug.com, 2019. *Barbiturates* [online]. Διαθέσιμο από: [https://www.drugs.com/drug-
class/barbiturates.html](https://www.drugs.com/drug-class/barbiturates.html) [προσβάσιμο στις 19 Ιανουαρίου 2023].
184. PubChem, 2023. *Barbituric acid* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6211> [προσβάσιμο στις 19 Ιανουαρίου
2023].
185. PubChem, 2023. *Cannabinol* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2543> [προσβάσιμο στις 19 Ιανουαρίου
2023].
186. Drug.com, 2022. *Marijuana* [online]. Διαθέσιμο από:
<https://www.drugs.com/mca/marijuana> [προσβάσιμο στις 19 Ιανουαρίου 2023].

187. Ζωηρού Χρ., Φυρφυρή Β., Τσιμερικά Α., 2008. *Εθιστικές ουσίες και Νοσηλευτική* [online]. Διαθέσιμο από: http://195.251.240.227/jspui/bitstream/123456789/8405/3/Zoirou_Firfiri_Tsimerika.pdf [προσβάσιμο στις 12 Ιανουαρίου 2023].
188. Υπουργείο Υγείας, Ελληνική Δημοκρατία, 2017. *Δημοσιεύθηκε η ΚΥΑ για την εισαγωγή εγκεκριμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων και προϊόντων κάνναβης* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.moh.gov.gr/articles/ministry/grafeio-tyroy/press-releases/4809-dhmosieythhke-h-kya-gia-thn-eisagwgh-egkekrimenwn-farmakeytikwn-skeyasmatwn-kai-proiontwn-kannabhs> [προσβάσιμο στις 30 Ιανουαρίου 2023].
189. Υπουργείο Ανάπτυξης και Επενδύσεων, Ελληνική Δημοκρατία, 2021. *Άρθρο 9 Άδεια παραγωγής αποκλειστικά για εξαγωγή τελικών προϊόντων φαρμακευτικής κάνναβης με τη μορφή του ξηρού ανθού* [online]. Διαθέσιμο από: <http://www.opengov.gr/ypoian/?p=12010> [προσβάσιμο στις 30 Ιανουαρίου 2023].
190. Η Καθημερινή, Μανιφάβα Δ., 2022. *Ανοίγει η πρώτη μονάδα φαρμακευτικής κάνναβης* [online]. Διαθέσιμο από: <https://www.kathimerini.gr/economy/561897853/anoigei-i-proti-monada-farmakeytikis-kannavis/> [προσβάσιμο στις 30 Ιανουαρίου 2023].
191. Connell SR., Tracz DM., Nierhaus KH., Taylor DE., 2003. *Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance*, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(12), 3675–3681 [online]. Διαθέσιμο από: <https://doi.org/10.1128/AAC.47.12.3675-3681.2003> [προσβάσιμο στις 3 Μαρτίου 2023].
192. Guide-scientific.com, 2022. *How many valence electrons does Lithium have?* [online]. Διαθέσιμο από: <https://guide-scientific.com/valence-electrons/how-many-valence-electrons-does-lithium-have/> [προσβάσιμο στις 3 Μαρτίου 2023].