



<<Καταγραφή και ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που περιλαμβάνονται στο εθνικό συνταγολόγιο>>

Μεταπτυχιακός Φοιτητής
Αριστέϊδης Αυγενάκης
ΤΕ Κοινωνικός Λειτουργός

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2019



<<Καταγραφή και ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που περιλαμβάνονται στο εθνικό συνταγολόγιο>>

Μεταπτυχιακός Φοιτητής
Αριστείδης Αυγενάκης
ΤΕ Κοινωνικός Λειτουργός

**Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος
Μεταπτυχιακών σπουδών «Προηγμένη Κλινική Πρακτική στις Επιστήμες Υγείας»**

Επιβλέπων καθηγήτρια:

Δρ Αθηνά Πατελάρου: Επίκουρη Καθηγήτρια, MSc, Ph.D., Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηρακλείου Κρήτης (Τ.Ε.Ι)

Συνεπιβλέπων καθηγητής:

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

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

1.Δρ Αθηνά Πατελάρου: Επίκουρη Καθηγήτρια, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας – Τμήμα Νοσηλευτικής, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο, Κρήτης

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

3.Δρ Μιχαήλ Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης: Λέκτορας Νοσηλευτικής, Σχολή Επιστημών Υγείας & Πρόνοιας –Τμήμα Νοσηλευτικής, Ελληνικό Μεσογειακό Πανεπιστήμιο, Ηράκλειο, Κρήτης

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω πολλά και σημαντικά άτομα. Με τη χρονολογική σειρά, που συνέβαλαν με οποιαδήποτε τρόπο στην ολοκλήρωση της, θέλω να ευχαριστήσω την αγαπητή μου φίλη Παναγιώτου Ελίζα, που με την επιμονή της με ώθησε και με προέτρωσε να δηλώσω συμμετοχή στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Την επίκουρη καθηγήτρια Δρ. Πατελάρου Αθηνά, που μου εμπιστεύτηκε το θέμα και με αγάπη και αμέριστη συμπαράσταση, με καθοδηγούσε καθ' όλη τη διάρκεια της συγγραφής. Το φαρμακοποιό Δρ. Σπανάκη Μάριο, για την απεριόριστη υπομονή του και την πολύτιμη καθοδήγηση του σε όλες τις φάσεις υλοποίησης της εργασίας, όλους τους καθηγητές του προγράμματος και ιδιαίτερα το Δρ. Ζωγραφάκη Μιχάλη που συμμετείχε στη τριμελή συμβουλευτική επιτροπή.

Τα παιδιά μου, Γιώργο και Άσπα που με βοήθησαν κατά την διάρκεια της συγγραφής των φύλλων Excel. Τη σύζυγο μου Νίτσα, που με ελάφρυνε από πολλά οικογενειακά βάρη, ώστε να αφιερώνω περισσότερο χρόνο στη συγγραφή της εργασίας.

Πάντ' ἐστίν ἐξευρεῖν, ἀν μὴ τὸν πόνον φεύγη τις.

Ὅλα γίνονται, ἀν δὲν ἀποφεύγει κανεῖς
να κοπιᾶσει.

Περιεχόμενα

Περίληψη	7
Abstract.....	8
Πίνακας συντομογραφιών.....	9
Πίνακας πινάκων.....	10
Πίνακας εικόνων.....	10
Πίνακας γραφημάτων.....	11
1. Εισαγωγή.....	122
Α. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ	12
I. Σχέση μεταξύ συγκέντρωσης και αποτελέσματος φαρμάκου	133
II. Ανταγωνισμός και συνέργεια φαρμάκων.....	199
III. Φαρμακοκινητική	20
Β. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΑΕΦ) -Adverse drug reactions (ADRs)	277
I. Περιγραφή ΑΕΦ και κατηγοριοποίηση.....	277
II. Κλίμακα εκτίμησης πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών	30
III. Ιστορικά στοιχεία -παραδείγματα ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων-Καταγραφή και Ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων.....	321
IV. Πολυφαρμακία	366
V. Φαρμακοεξάρτηση	377
VI. Φαρμακοεπαγρύπνηση	388
Γ. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ	433
Δ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	455
Α. Συνολική καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών ανά σύστημα.....	488
Β. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων που καταγράφηκαν	511
Γ. Κατηγορίες φαρμάκων με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες	522
Δ. Κατηγορίες φαρμάκων ανά σύστημα επιρροής.....	555
Ε. Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά κατηγορία φαρμάκων και ανά σύστημα ...	577

ΣΤ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	744
Α. Ανεπιθύμητες ενέργειες και φάρμακα.....	744
Β. Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στην Καταγραφή -Ανάλυση -Διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων	766
Ζ. Βιβλιογραφία	788
Η. Παράρτημα.....	854
Κίτρινη Κάρτα ΕΟΦ	854

Περίληψη

Η ανάγκη για προσφορά υπηρεσιών υψηλής ποιότητας και ασφάλειας προς τον ασθενή, με οδήγησε στη συγγραφή της παρούσας εργασίας. Η καταγραφή και η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών θα βοηθήσει στη μείωση τους και θα αποτελέσει ένα ισχυρό εργαλείο στα χέρια των επαγγελματιών υγείας.

Σκοπός της εργασίας είναι να ομαδοποιήσει και να αναλύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των φαρμακευτικών σκευασμάτων που έχουν εγκριθεί από τον ΕΟΦ και κυκλοφορούν επισήμως στην ελληνική αγορά.

Στο θεωρητικό πλαίσιο της εργασίας αποτυπώνονται κάποια βασικά εισαγωγικά στοιχεία φαρμακολογίας και ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων (ΑΕΦ) μαζί με κάποια συναφή ιστορικά στοιχεία όσον αφορά την εμφάνιση ΑΕΦ. Ειδικότερα γίνεται εκτενής περιγραφή και κατηγοριοποίηση του φαρμάκου, προσδιορίζονται οι όροι της φαρμακολογίας και της τοξικολογίας, αναφέρονται οι τρόποι δράσης των φαρμάκων, οι δυναμικοί μηχανισμοί αλληλεπιδράσεων, οι φαρμακοκινητικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη συνέργεια και τον ανταγωνισμό των φαρμάκων. Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι ΑΕΦ και η ταξινόμηση τους ανά συχνότητα εμφάνισης, ανά σύστημα δράσης και ανά σύστημα επιρροής.

Για τη συγγραφή του ερευνητικού μέρους της εργασίας πραγματοποιήθηκε διεξοδική μελέτη και καταγραφή όλων των φαρμακευτικών ουσιών, οι οποίες κατηγοριοποιήθηκαν ανά δραστική ουσία, ανά εμπορική ονομασία σκευάσματος, ανά σύστημα και παθήσεις στις οποίες δρουν, ανά σύστημα το οποίο επηρεάζουν με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και ανά συχνότητα εμφάνισης των ΑΕΦ. Επιπλέον αναλύθηκαν οι τιμές και τα αποτελέσματα της έρευνας και αποτυπώθηκαν τα ανάλογα συμπεράσματα. Στη παρούσα ανάλυση διαπιστώθηκε ότι όλες ανεξαιρέτως οι κατηγορίες φαρμάκων εμφανίζουν μικρότερου ή μεγαλύτερου βαθμού ΑΕΦ στον ανθρώπινο οργανισμό. Επίσης παρατηρήθηκε ότι αρκετές ΑΕΦ σχετίζονται με το ίδιο σύστημα που μια φαρμακευτική ένωση δρα. Επίσης από την ανάλυση των αποτελεσμάτων σχετικά με τις ΑΕΦ και τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού είναι εμφανές ότι κάποια είναι πιο ευάλωτα, όπως για παράδειγμα το ΓΕΣ ή το κυκλοφορικό και κάποια άλλα φαίνεται να καταγράφουν λιγότερες ΑΕΦ.

Τα αποτελέσματα της παρούσας διπλωματικής είναι αρκετά σημαντικά για το νοσηλευτικό προσωπικό. Ο ρόλος του είναι αρκετά σημαντικός στην καταγραφή - ανάλυση και διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η εξειδικευμένη γνώση πάνω στη συσχέτιση παρατηρούμενων συμπτωμάτων σε κάποιο σύστημα ενός ασθενούς και η συσχέτιση του με πιθανή ΑΕΦ ή νόσο θα βοηθήσει το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να προάγει τις κλινικές πρακτικές που ακολουθούνται στην υγειονομική περίθαλψη.

Λέξεις κλειδιά: εθνικό συνταγολόγιο, ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Abstract

The need to provide high quality and safe patient services led me to write this paper. Recording and analyzing side effects will help reduce them and become a powerful tool in the hands of health professionals.

The purpose of this work is to group and analyze the adverse reactions in all pharmaceutical products approved by the Government Institute in charge, known as E.O.F., and thus officially marketed in the Greek market.

In the theoretical context of this work, some basic introductory elements of pharmacology and adverse drug reactions (ADRs) are illustrated and some relevant historical data on the appearance of ADRs are presented. Specifically, each drug is extensively described and categorized, the related terms of pharmacology and toxicology are specified, as well as the modes of action of the drug, the potential mechanisms of interaction with other drugs, and least but not last, the pharmacokinetic factors that influence the synergy and competition of the drugs. Moreover, the ADRs and their classification by frequency of occurrence, by body system of action and by system of ADR influence are presented.

In the research part of the thesis, a thorough study and listing of all drugs was performed where they were categorized by active substance, by brand name, by the system and pathological conditions in which they act, by the system they affect upon the occurrence of ADRs, as well as per the frequency of ADR occurrence. In addition, the prices and the results of the survey were critically presented, and the relevant conclusions were drawn. In the present analysis, it was found that all classes of drugs have a lower or greater degree of ADRs in the human body. It was also observed that several ADRs are related to the same system, in which a drug compound acts on to exert its pharmacological action. It is also evident from the analysis of the results on ADRs and the human body systems which are affected by them, that some of the systems are more vulnerable, such as the Gastrointestinal (GIS) or circulatory system, while other systems appear to record less ADRs.

The results of the present thesis are very significant for the nursing staff. Its role is quite important in the recording - analysis and management of ADRs. Specialized knowledge of the association of the observed symptoms in a patient's system and its association with a potential ADR or disease will help medical and nursing staff to advance clinical practice in healthcare.

Key- words: national recap, adverse drug reactions, drug interactions

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΕ: Ανεπιθύμητες Ενέργειες

ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΟΦ: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

ΕΥΚ: Εμβαδόν Υπό την Καμπύλη

ΕΦ: Ενδοφλέβια

ΕΜ: Ενδομυϊκή

ΥΔ: Υποδόρια

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ADR: Adverse Drug Reaction

AERS: Adverse Event Reporting System

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

FDA: Food and Drug Administration

WHO: World Health Organisation

DES: Διεθλστυλβεστρόλη

DNA: Deoxyribonucleic Acid

EMA: European Medicines Agency

Πίνακες

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΗ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΑ ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥΣ (HOWLAND AND ΜΥΣΕΚ, 2007).	ΣΦΑΛΜΑ! ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΟΡΙΣΤΕΙ ΣΕΛΙΔΟΔΕΙΚΤΗΣ. 4
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΚΛΙΜΑΚΑ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑΣ ADR- ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΝΑΡΑΝΤΣΟ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΕΙΔΟΥΣ ΤΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (ΝΑΡΑΝΤΣΟ ΕΤ ΑΛ, 1981).	30
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ADRs ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΝΑΡΑΝΤΣΟ(ΝΑΡΑΝΤΣΟ ΕΤ ΑΛ,1981).	31
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ΑΝΑΤΟΜΙΚΟ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ-ΧΗΜΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ - ANATOMICAL THERAPEUTIC CHEMICAL (ATC) CLASSIFICATION SYSTEM.....	45
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΣΥΝΟΛΙΚΑ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ (ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ)	54

Εικόνες

ΕΙΚΟΝΑ 1 ΟΙ ΚΥΡΙΟΙ ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (RANG, DALE, RITTER, FLOWER AND HENDERSON, 2013).....	13
ΕΙΚΟΝΑ 2 ΓΡΑΦΙΚΗ ΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΙ ΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΜΕ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ (HOWLAND & ΜΥΣΕΚ, 2007).	14
ΕΙΚΟΝΑ 3: (1) ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΔΟΣΕΩΣ-ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΙΣΧΥΟΣ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (KATZUNG, 2005). (2) ΚΑΜΠΥΛΕΣ ΔΟΣΕΩΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ ΓΙΑ: (Α) ΦΑΡΜΑΚΟ ΑΓΩΝΙΣΤΗ, (Β) ΙΔΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΑΓΩΝΙΣΤΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΥΝΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΥ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΟΥ Κ ΚΑΙ (Γ) Ο ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΕΝΟΣ ΜΗ ΣΥΝΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΥ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΟΥ(TURNER, RICHENS, AND ROYTLEDGE, 1991).	15
ΕΙΚΟΝΑ 4 (Α) ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΠΟΥ ΥΠΟΚΕΙΝΤΑΙ ΣΕ ΚΙΝΗΤΙΚΗ 1ΗΣ ΤΑΞΕΩΣ ΚΑΙ (Β) Η ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ (TURNER ET AL.,1991).....	16
ΕΙΚΟΝΑ 5 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΤΗΣ ΤΑΧΥΤΗΤΑΣ ΕΠΙΤΕΥΞΗΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ (HOWLAND AND ΜΥΣΕΚ, 2007).	17
ΕΙΚΟΝΑ 6 ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ/ΔΡΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΑΕΙ Η ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ Η ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ (RANG ET AL, 2013).	20
ΕΙΚΟΝΑ 7 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΠΟΥ ΔΙΑΠΕΡΝΟΥΝ ΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ (HOWLAND AND ΜΥΣΕΚ, 2007).	22
ΕΙΚΟΝΑ 8 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (HOWLAND AND ΜΥΣΕΚ,1991).	23
ΕΙΚΟΝΑ 9 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΣΗΣ I & II ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΟΝ ΒΙΟΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (HOWLAND AND ΜΥΣΕΚ, 2007).	26
ΕΙΚΟΝΑ 10 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΜΠΥΛΗΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΤΟ ΛΟΓΑΡΙΘΜΟ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΔΟΣΗΣ. (ARONSON & FERNER, 2005).	30

Γραφήματα

ΓΡΑΦΗΜΑ 1 ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	49
ΓΡΑΦΗΜΑ 2 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ	50
ΓΡΑΦΗΜΑ 3 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ	51
ΓΡΑΦΗΜΑ 4 Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	56
ΓΡΑΦΗΜΑ 5 Η ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	56
ΓΡΑΦΗΜΑ 6 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ	57
ΓΡΑΦΗΜΑ 7 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ	58
ΓΡΑΦΗΜΑ 8 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	59
ΓΡΑΦΗΜΑ 9 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΚΝΣ.....	60
ΓΡΑΦΗΜΑ 10 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ	61
ΓΡΑΦΗΜΑ 11 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ & ΟΡΜΟΝΕΣ	62
ΓΡΑΦΗΜΑ 12 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ -ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΔΙΟΥΡΗΣΗΣ	63
ΓΡΑΦΗΜΑ 13 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ -ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	64
ΓΡΑΦΗΜΑ 14 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΡΕΨΗΣ	65
ΓΡΑΦΗΜΑ 15 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ	66
ΓΡΑΦΗΜΑ 16 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΟΦΘΑΛΜΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ.....	67
ΓΡΑΦΗΜΑ 17 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΩΤΩΝ-ΡΙΝΟΣ-ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑ	68
ΓΡΑΦΗΜΑ 18 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΔΕΡΜΑΤΟΣ	69
ΓΡΑΦΗΜΑ 19 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗΣ-ΠΑΘΗΤΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	70
ΓΡΑΦΗΜΑ 20 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ.....	71
ΓΡΑΦΗΜΑ 21 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ	72
ΓΡΑΦΗΜΑ 22 ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΑΕΦ ΑΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ	73

1. Εισαγωγή

A. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η επιστήμη της **Φαρμακολογίας** μπορεί να θεωρηθεί η «μελέτη των επιδράσεων/αλληλεπιδράσεων των χημικών ουσιών στη λειτουργία των ζωντανών συστημάτων». Οι εν λόγω ουσίες, γνωστές ως φάρμακα, μπορεί να χορηγούνται για την επίτευξη μιας ωφέλιμης θεραπευτικής ενέργειας ή για να ασκήσουν τοξική δράση σε παράσιτα που έχουν μολύνει τον ασθενή.

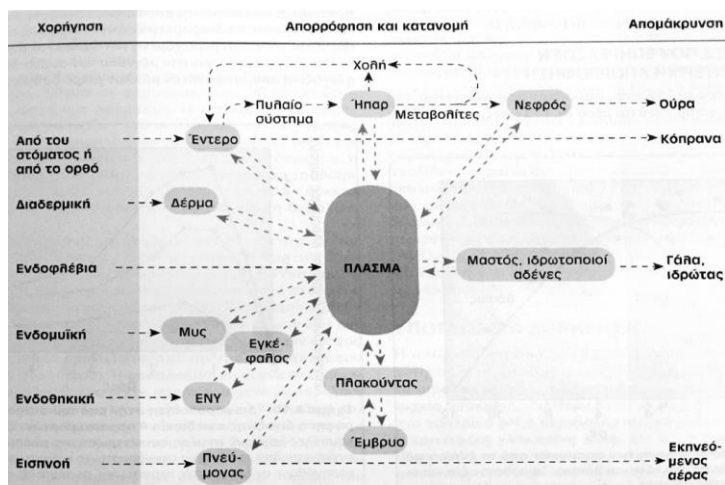
Η **Τοξικολογία** είναι ένας κλάδος της επιστήμης της Φαρμακολογίας, ο οποίος ασχολείται συγκεκριμένα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκληθούν από τη χορήγηση χημικών ουσιών στα ζώντα συστήματα, από τα μεμονωμένα κύτταρα ως τα σύνθετα οικοσυστήματα.

Ο όρος «**Φάρμακο**» (ή φαρμακευτικό προϊόν) μπορεί να οριστεί ως η ένωση ή χημική ουσία, της οποίας η χημική δομή είναι γνωστή και έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει βιολογικές δράσεις, με παρουσία ή χωρίς έκδοχων ενώσεων. Συνήθως η ενεργή (ή δραστική) ουσία που εμπεριέχεται στο προϊόν μπορεί να είναι κάποιο προφάρμακο ή φάρμακο, αλλά θα μπορούσε να είναι και κάποιο κυτταρικό στοιχείο. Η χρήση ή χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων σε ανθρώπους ή ζώα προορίζεται για τη χρήση τους ως placebo, για την πρόληψη ασθενειών, για διάγνωση, για την ένδειξη πιθανών παρενεργειών, για τροποποίηση φυσιολογικής, βιοχημικής ή ανατομικής λειτουργίας ή άλλων ανωμαλιών, για την αντικατάσταση ενός παράγοντα που απουσιάζει, για τη βελτίωση ενός συμπτώματος, για τη θεραπεία νοσημάτων και/ή για την επαγωγή αναισθησίας. Δύο πιο γενικοί ορισμοί που θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν τον όρο «φάρμακο» είναι οι ακόλουθοι: i) η ουσία (*ανθρώπινης, ζωικής, φυτικής ή χημικής προέλευσης*) ή ο συνδυασμός ουσιών, με κατάλληλες ιδιότητες για τη θεραπεία ή την πρόληψη ανθρώπινων ασθενειών ή ii) η ουσία ή ο συνδυασμός ουσιών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη χορήγηση τους σε ασθενείς με την προοπτική της αποκατάστασης, της βελτίωσης ή της τροποποίησης των φυσιολογικών λειτουργιών μέσω φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης αλλά και για ιατρική διάγνωση. Η κατηγοριοποίηση των μορφών των φαρμακευτικών σκευασμάτων μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το χρόνο που απαιτείται, έτσι ώστε η ενεργή ουσία να είναι διαθέσιμη στο σώμα. Έτσι, τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να διακριθούν σε δύο γενικές κατηγορίες: (α) άμεσης αποδέσμευσης και (β)

ρυθμιζόμενης αποδέσμευσης που συμπεριλαμβάνει την αργή, μακροπρόθεσμη, ελεγχόμενη κ.α. μορφές αποδέσμευσης που επιλέγονται με βάση τις ανάγκες του ασθενή (Aronson & Ferner, 2005).

Οι φαρμακολογικές (ή αλλιώς δοσολογικές) μορφές που μπορεί να έχει ένα φαρμακευτικό προϊόν είναι οι εξής: ταμπλέτα, κάψουλα, διάλυμα, ένεση, διαδερμικό έμπλαστρο, κρέμα ή αλοιφή κτλπ. Οι κύριοι οδοί χορήγησης είναι οι παρακάτω:

1. Από του στόματος (oral, peros, PO)
2. Υπογλώσσια
3. Από το ορθό (π.χ. υπόθετα)
4. Με εφαρμογή σε άλλες επιθηλιακές επιφάνειες (π.χ. δέρμα, κερατοειδής, κόλπος και ρινικός βλεννογόνας)
5. Εισπνοή ή αερόσολες
6. Ένεση: υποδόρια, ενδομυϊκή, ενδοφλέβια, ενδοθηκική και ενδοϋαλώδης.



Εικόνα 1 Οι κύριοι οδοί χορήγησης και απομάκρυνσης φαρμάκων (Rang, Dale, Ritter, Flower and Henderson, 2013)

I. Σχέση μεταξύ συγκέντρωσης και αποτελέσματος φαρμάκου

Η φαρμακολογική δράση των φαρμάκων μπορεί να επιτευχθεί με τέσσερις διαφορετικούς τρόπους: 1) αντίδραση με ειδικούς υποδοχείς, 2) αναστολή φυσιολογικών ενζυμικών διεργασιών, 3) ενσωμάτωσή τους σε συνθετικές διεργασίες, 4) μέσω φυσικής άμεσης δράσης.

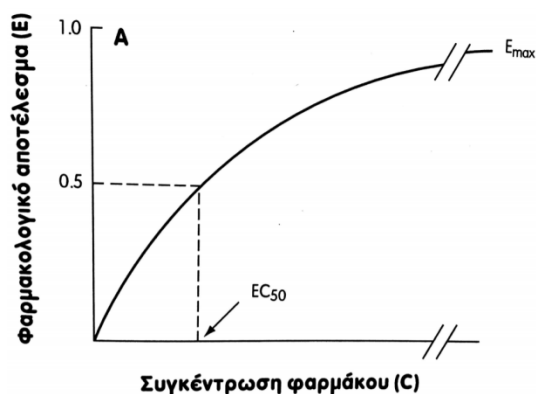
Το ενδιαφέρον μας σχετικά με ένα φάρμακο συνήθως επικεντρώνεται στη βιολογική απόκριση που προκαλεί και όχι τόσο στην δυνατότητα του να δεσμεύεται στον επιθυμητό στόχο. Έτσι, η απόκριση αυτή μπορεί να παρουσιαστεί με τη μορφή καμπύλης της συγκέντρωσης

συναρτήσει του αποτελέσματος (in vitro). Ο σχεδιασμός της καμπύλης αυτής μας παρέχει τη δυνατότητα εκτίμησης της μέγιστης απόκρισης που μπορεί να επιτύχει το φάρμακο (E_{max}), καθώς και τη συγκέντρωση ή τη δόση που απαιτείται για να σημειωθεί το 50% της μέγιστης απόκρισης (EC_{50} ή ED_{50}). Με βάση τους δύο αυτούς παράγοντες μπορεί να συγκριθεί η ισχύς διαφορετικών φαρμάκων, τα οποία προκαλούν ποιοτικώς παρόμοιες επιδράσεις.

Σε μία καμπύλη σε σχήμα υπερβολής (ΕΙΚΟΝΑ 2) μπορεί να απεικονιστεί η σχέση μεταξύ συγκέντρωσης και ενέργειας φαρμάκου σε ιδανικά συστήματα ή in vitro συστήματα και περιγράφεται σύμφωνα με την εξίσωση (1):

$$E = \frac{E_{max} * C}{C + EC_{50}} \quad (\text{εξίσωση 1}),$$

όπου E είναι η παρατηρούμενη ανταπόκριση σε μία συγκέντρωση C, E_{max} είναι η μέγιστη ανταπόκριση που προκαλείται από το φάρμακο και EC_{50} είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που προκαλεί το 50% της μέγιστης ανταπόκρισης. Αν ο άξονας των x αποτελεί το λογάριθμο της δόσης ή συγκέντρωσης, η γραφική παράσταση βελτιώνεται και έτσι η υπερβολική καμπύλη τροποποιείται σε σιγμοειδή που περιέχει ένα γραμμικό τμήμα. Με τον τρόπο αυτό η σύγκριση μεταξύ των καμπύλων γίνεται ευκολότερα.

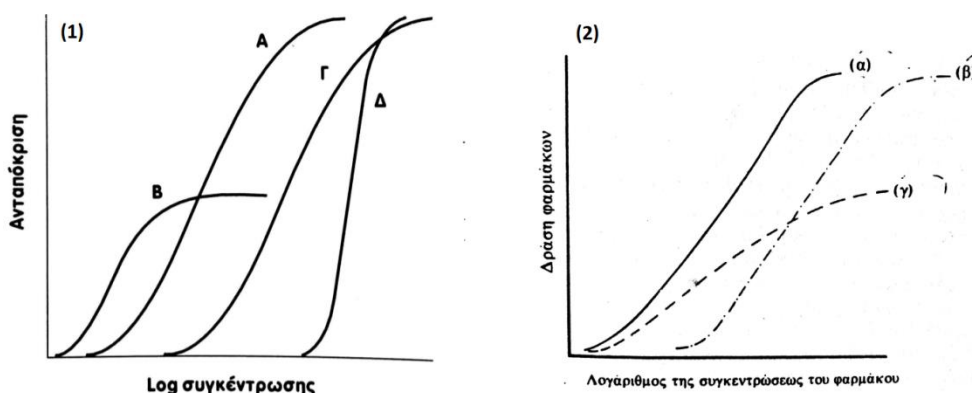


Εικόνα 2 Γραφική παράσταση της σχέσης που συνδέει τη συγκέντρωση του φαρμάκου με τη δράση του (Howland & Mycek, 2007).

Σε περίπτωση ανάγκης θεραπείας ενός ασθενή, ο συνταγογράφος θα πρέπει να επιλέξει μεταξύ μίας ποικιλίας φαρμάκων, έτσι ώστε να προτείνει το πιο κατάλληλο δοσολογικό σχήμα, το οποίο θα εφαρμόσει ούτως ώστε να μπορέσει να αποδοθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα χωρίς να παρουσιαστεί η ελάχιστη δυνατή τοξικότητα. Στην επίτευξη ορθολογικών θεραπευτικών αποφάσεων, θα πρέπει να είναι γνωστά: ο τρόπος αλληλεπίδρασης των φαρμάκων με υποδοχείς, οι κανόνες που διέπουν τη σχέση δόσης-ανταπόκρισης στους ασθενείς, καθώς και η σχετική *φαρμακολογική ισχύ*, αλλά και η *μέγιστη αποτελεσματικότητα* των φαρμάκων σε σχέση

με την επιθυμούμενη θεραπευτική θεραπεία. Όσο αφορά την κλινική χρήση, είναι σημαντική η διάκριση των δύο αυτών εννοιών.

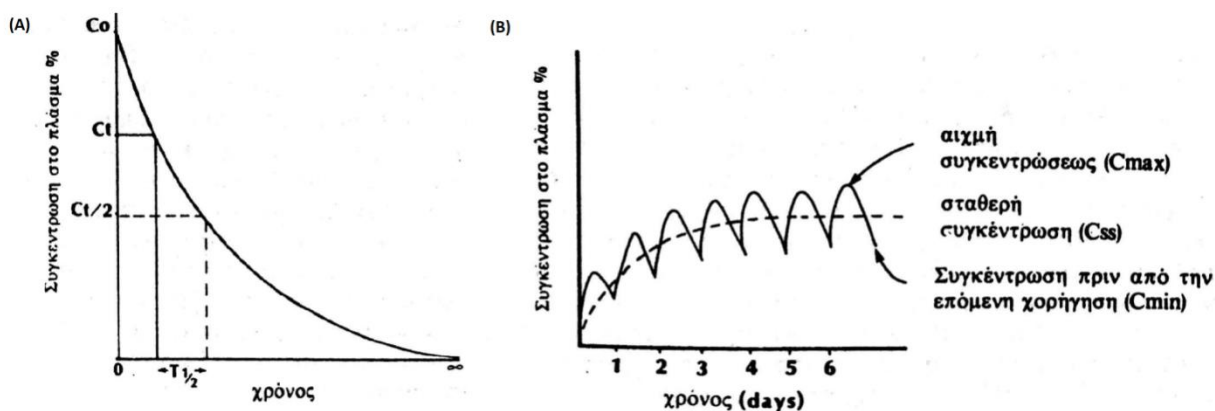
Η συγκέντρωση (EC_{50}) ή η δόση (ED_{50}) που απαιτείται για την πρόκληση του 50% της μέγιστης ενέργειας ενός φαρμάκου αναφέρεται ως **ισχύς φαρμάκου** και με βάση αυτή καθορίζεται η χορηγούμενη δόση του επιλεγμένου φαρμάκου. Επιπρόσθετα, η **μέγιστη αποτελεσματικότητα** καθορίζεται βάσει του τρόπου αλληλεπίδρασης του φαρμάκου με υποδοχείς – στόχους, ενώ στη γραφική παράσταση της σχέσης δόσης-ανταπόκρισης αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη τιμή της. Η ικανότητα του αυτή εξαρτάται από την οδό χορήγησης, την απορρόφηση, την κατανομή του σε ολόκληρο το σώμα και την κάθαρση από το αίμα ή από τη θέση δράσης του. Σε μικρότερες τιμές κατά μήκος του άξονα συγκέντρωσης βρίσκονται οι καμπύλες που αναφέρονται σε πιο ισχυρά φάρμακα.



Εικόνα 3: (1) Καμπύλες δόσεως-συγκέντρωσης τεσσάρων φαρμάκων διαφορετικής φαρμακολογικής ισχύος και αποτελεσματικότητας (Katzung, 2005). (2) Καμπύλες δόσεως-αποτελέσματος για: (α) φάρμακο αγωνιστή, (β) ίδιο φάρμακο αγωνιστή παρουσία συναγωνιστικού ανταγωνιστού κ και (γ) ο αγωνιστής παρουσία ενός μη συναγωνιστικού ανταγωνιστού (Turner, Richens, and Roytledge, 1991).

Κατά την χορήγηση ενός φαρμάκου με ενδοφλέβια έγχυση σε συνθήκες « I^{ns} τάξεως», η συγκέντρωση του φαρμάκου παρουσιάζει μείωση με μόνο – εκθετικό τρόπο (EIKONA 4.A.) και ο χρόνος που χρειάζεται ώστε η συγκέντρωση του φαρμάκου να πέσει από οποιαδήποτε τιμή στο ήμισυ αυτής της τιμής είναι σταθερός.

Ο χρόνος αυτός αναφέρεται ως χρόνος ημιζωής ($T_{\frac{1}{2}}$). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη που σχηματίζεται από τη συγκέντρωση στο πλάσμα προς το χρόνο από 0 έως άπειρο αναφέρεται ως AUC.



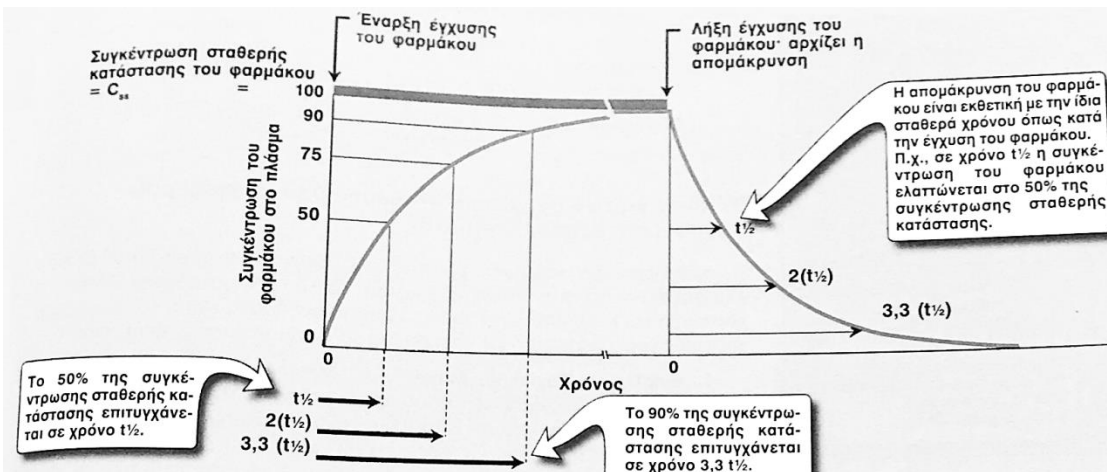
Εικόνα 4 (Α) Σχέση μεταξύ συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου που υπόκειται σε κινητική 1ης τάξεως και (Β) η χρονική πορεία της συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη καθημερινή χορήγηση από το στόμα (Turner et al.,1991).

Μετά από χορήγηση του φαρμάκου από το στόμα παρατηρείται μια αρχική φάση απορρόφησης ΕΙΚΟΝΑ 4:Β πριν να αρχίσει η μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου όπως συμβαίνει και στην ενέσιμη χορήγηση. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις, ο μέσος όρος της συγκέντρωσης του φαρμάκου θα συνεχίσει να αυξάνεται μέχρι να επιτευχθεί σταθερή κατάσταση, δηλαδή η ποσότητα του φαρμάκου που απομακρύνεται από το σώμα να ισούται με τη συγκέντρωση της χορηγούμενης δόσης.

Η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (C_{ss}) μπορεί να υπολογιστεί με βάση την εξίσωση 2 και αναφέρεται στο μέσο όρο της συγκέντρωσης φαρμάκου διαρκούντος των δοσολογικών διαλειμμάτων στην σταθερή κατάσταση, προσδιοριζόμενη από την ακόλουθη εξίσωση:

$$C_{ss} = \text{Δόση} * \frac{\text{Βιοδιαθεσιμότητα (F)}}{\text{Κάθαρση } \kappa} - \tau \text{ απόσταση (εξίσωση 2)},$$

Ο όρος « τ » είναι ο χρόνος μεταξύ των δόσεων, ενώ ο όρος «F» το κλάσμα της χορηγηθείσας δόσεως που φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία άνευ μεταβολισμού (ή η βιοδιαθεσιμότητα). Παρατηρώντας την ΕΙΚΟΝΑ: 5, συμπεραίνεται ότι θα πρέπει να παρέλθουν τουλάχιστον 3 έως και 4 ή 5 χρόνοι ημιζωής μεταξύ έναρξης του φαρμάκου ή αλλαγή της δοσολογίας προκειμένου να επιτευχθεί συγκέντρωση σταθερής κατάστασης.



Εικόνα 5 Διαγράμματα της ταχύτητας επίτευξης της συγκέντρωσης σταθερής κατάστασης του φαρμάκου στο πλάσμα (Howland and Mycek, 2007).

Ο ρυθμός με τον οποίο πραγματοποιείται η απορρόφηση ενός φαρμάκου εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες. Για το λόγο αυτό, η ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min}) σχετίζεται καλύτερα ως προς τη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης πριν από την επόμενη δόση.

Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης θα παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της ημέρας όταν η ολική δόση του φαρμάκου δεν μεταβάλλεται. Όμως σε περίπτωση που η χορήγηση πραγματοποιηθεί σε μεγαλύτερες δόσεις και σε πιο αραιά διαστήματα η διαφορά μεταξύ της αιχμής και της ελάχιστης συγκέντρωσης, θα παρουσιάσει αύξηση. Η **εξίσωση (2)** αποδεικνύει την εξάρτηση της ημερήσιας δόσης φαρμάκου με τη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης, αλλά μόνο με την προϋπόθεση ότι η βιοδιαθεσιμότητα παραμένει σταθερή (Donald, 2005).

Γενικά, τα φάρμακα μπορεί να είναι ξενοβιοτικές χημικές ουσίες, δηλαδή να μην συντίθενται στο ανθρώπινο σώμα ή να συντίθενται από τον οργανισμό και να αποτελούν ενδογενή συστατικά του σώματος (πχ. ορμόνες). Στη πλειοψηφία των περιπτώσεων, το φαρμακευτικό μόριο αλληλεπιδρά με ένα μόριο **υποδοχέα**, δηλαδή ένα ειδικό μόριο του βιολογικού συστήματος, το οποίο παίζει ένα ρυθμιστικό ρόλο. Η έννοια του υποδοχέα έχει σημαντικές πρακτικές συνέπειες στην ανάπτυξη ενός φαρμάκου και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην κλινική πράξη. Οι εν λόγω συνέπειες αποτελούν τη βάση για την κατανόηση των δράσεων και των κλινικών χρήσεων και μπορούν να συνοψιστούν ως:

1. **Οι ποσοτικές σχέσεις μεταξύ της δόσης του φαρμάκου ή της συγκέντρωσης του καθορίζονται κυρίως από τις φαρμακολογικές ενέργειες των υποδοχέων.**

Η συγκέντρωση του φαρμάκου που απαιτείται για το σχηματισμό συμπλεγμάτων φαρμάκου-υποδοχέα καθορίζεται από τη συγγένεια του υποδοχέα με ένα φάρμακο. Επιπρόσθετα, η μέγιστη ενέργεια ενός φαρμάκου μπορεί να εμφανίσει περιορισμούς, λόγω του συνολικού αριθμού των υποδοχέων.

2. Για την εκλεκτικότητα της δράσης ενός φαρμάκου είναι υπεύθυνοι οι υποδοχείς.

Η ποσότητα του φαρμάκου που θα συνδεθεί σε έναν συγκεκριμένο υποδοχέα - αλλά και ο βαθμός συγγένειας του με διάφορες θέσεις σύνδεσης που μπορεί να υπάρχουν σε ένα κύτταρο ιστό ή ασθενή εξαρτώνται από διάφορα χαρακτηριστικά του φαρμάκου όπως είναι το μοριακό μέγεθος, το σχήμα και το ηλεκτρικό του φορτίο. Κατά συνέπεια, μπορεί να προκληθεί σημαντική αύξηση ή μείωση της συγγένειας του φαρμάκου για διάφορες κατηγορίες υποδοχέων μέσω μεταβολής της χημικής δομής του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στη μεταβολή, τόσο των θεραπευτικών όσο και των τοξικών ενεργειών του.

3. Οι δράσεις των φαρμακολογικών αγωνιστών και ανταγωνιστών διαμορφώνονται μέσω των υποδοχέων.

Μερικά φάρμακα και πολλά φυσικά προσδέματα μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας των μακρομορίων του υποδοχέα, δρώντας ως αγωνιστές, ενεργοποιούν τον υποδοχέα προς ένα σήμα, σαν ένα άμεσο αποτέλεσμα της σύνδεσης τους με αυτόν.

Αντίθετα, άλλα φάρμακα συνδέονται με τους υποδοχείς αλλά δεν ενεργοποιούν τη δημιουργία ενός σήματος και λειτουργούν ως φαρμακολογικοί ανταγωνιστές. Κατά συνέπεια, επηρεάζουν την ικανότητα ενός αγωνιστή προς ενεργοποίηση του υποδοχέα. Συμπεραίνεται ότι η δράση ενός "πραγματικού" ανταγωνιστή σε ένα κύτταρο ή σε έναν ασθενή, εξαρτάται αποκλειστικά από την παρεμπόδιση της σύνδεσης των μορίων του αγωνιστή, αποκλείοντας με τον τρόπο αυτό την εκδήλωση βιολογικών δράσεων (Μαρσέλος, 2006).

Οι φαρμακευτικές ουσίες που προσδένονται στους υποδοχείς και αποτρέπουν τη σύνδεση άλλων μορίων ονομάζονται **αναστρέψιμοι ανταγωνιστές (reversible antagonists)** και κάποιοι από τα είδη αυτών αναφέρονται παρακάτω:

α) Συναγωνιστικοί (competitive): Ουσίες που έχουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν με υποδοχείς στην ίδια θέση όπου συνδέεται και ο αγωνιστής. Κατά συνέπεια, συναγωνίζονται με τον αγωνιστή για την πρόσδεση στον υποδοχέα. Το φάρμακο συμπεριφέρεται σαν να είχε

μικρότερη ισχύ. Η καμπύλη δόσης –αποτελέσματος μετατοπίζεται προς τα δεξιά χωρίς όμως να μεταβάλλεται η κλίση ή το μέγιστό της. (βλ. ΕΙΚΟΝΑ 3.2.β).

β) Μη συναγωνιστικοί (noncompetitive): Ουσίες που παρεμποδίζουν τη σύνδεση του αγωνιστή στον υποδοχέα ή δεν επιτρέπουν στον αγωνιστή να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα. Έτσι, η μέγιστη βιολογική απόκριση μειώνεται και αυτό παρατηρείται στη μείωση τόσο στην κλίση όσο και στο μέγιστο της καμπύλης λογαριθμικής συγκέντρωσης/αποτελέσματος του αγωνιστή, καθώς και στη μετατόπιση της προς τα δεξιά (βλ. ΕΙΚΟΝΑ 3.2.γ).

γ) Μερικός αγωνιστής (partialagonist): Οι ουσίες που μπλοκάρουν τη θέση πρόσδεσης του αγωνιστή, αλλά προκαλούν μικρότερη βιολογική απάντηση από ό,τι ένας πλήρης αγωνιστής. Σε σύγκριση με τον αγωνιστή μπορεί όμως να διαθέτουν μεγαλύτερη, μικρότερη, ή ίση συγγένεια ως προς τον υποδοχέα.

II. Ανταγωνισμός και συνέργεια φαρμάκων

Η επίδραση ενός φαρμάκου αυξάνεται ή μειώνεται από την παρουσία ενός δεύτερου. Οι ανασταλτικές ή ενισχυτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμάκων μπορούν να ερμηνευθούν μέσω μίας μεγάλης ποικιλίας μηχανισμών. Κάποιοι από τους σημαντικότερους μηχανισμούς αναφέρονται:

- Συναγωνιστικός ανταγωνισμός: δέσμευση δύο φαρμάκων στους ίδιους υποδοχείς.
- Χημικός ανταγωνισμός: ένωση δύο ανταγωνιστικών ουσιών εφόσον βρεθούν στη διαλυμένη μορφή τους, με αποτέλεσμα απώλειας της δράσης του δραστικού φαρμάκου.
- Φαρμακοκινητικός ανταγωνισμός: Η περίπτωση μείωσης της συγκέντρωσης του δραστικού φαρμάκου στη θέση δράσης λόγω παρουσίας του ανταγωνιστή. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τους εξής τρόπους: αύξηση του ρυθμού μεταβολικής αποδόμησης, μείωση του ρυθμού απορρόφησης από τη γαστρεντερική οδό ή με την αύξηση του ρυθμού νεφρικής απέκκρισης του δραστικού φαρμάκου.
- Αποκλεισμός σύνδεσης υποδοχέα/ενδογενούς διαμεσολαβητή (ή μη συναγωνιστός ανταγωνισμός): περιγράφει την κατάσταση στην οποία ο ανταγωνιστής διακόπτει σε κάποιο επίπεδο μετά τον υποδοχέα, την αλυσίδα των συμβάντων που οδηγεί στην παραγωγή της απόκρισης από τον αγωνιστή.

- Φυσιολογικός ανταγωνισμός: ο όρος αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί αόριστα για την περιγραφή της αλληλεπίδρασης δύο φαρμάκων που έχουν αντίθετες δράσεις στον οργανισμό, τα οποία όμως εξουδετερώνουν το ένα το άλλο.

Οι αλληλεπιδράσεις ενός φαρμάκου και του σώματος μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες: (α) τις δράσεις που ασκεί το φάρμακο στο σώμα και (β) τις δράσεις που ασκεί το σώμα στο φάρμακο. Η **Φαρμακοδυναμική** έχει ως αντικείμενο τη μελέτη των μηχανισμών μέσω των οποίων το φάρμακο διεκπεραιώνει τις φαρμακολογικές του δράσεις. Ενώ, οι δράσεις που ασκεί το σώμα πάνω στο φάρμακο αποτελούν αντικείμενο της **Φαρμακοκινητικής** και η απορρόφηση, η κατανομή και η απομάκρυνση του φαρμάκου αποτελούν τρεις κύριες διεργασίες της (Rang et al., 2013). Με άλλα λόγια, η σχέση μεταξύ της δόσης και της δράσης ενός φαρμάκου μπορεί να διαχωριστεί στη Φαρμακοκινητική (δόση-συγκέντρωση στο αίμα) και τη Φαρμακοδυναμική (συγκέντρωση στο αίμα-δράση). Για το λόγο αυτό, ο συνδετικός κρίκος των δύο αυτών εννοιών θα μπορούσε να θεωρηθεί η συγκέντρωση και επίσης αποτελεί το επίκεντρο της ορθολογικής επιλογής της επιθυμητής συγκέντρωσης (ή συγκέντρωσης-στόχου) του φαρμάκου.



Εικόνα 6 Διάκριση των διεργασιών/δράσεων των φαρμάκων που μελετάει η Φαρμακοκινητική και η Φαρμακοδυναμική (Rang et al., 2013).

III. Φαρμακοκινητική

Με τον όρο «**Φαρμακοκινητική**» (pharmacokinetic) ενός φαρμάκου ορίζεται ο ρυθμός απορρόφησης, η κατανομή του σε διάφορα διαμερίσματα του σώματος, η δέσμευσή του από

τους ιστούς και τις πρωτεΐνες του πλάσματος καθώς και ο ρυθμός του μεταβολισμού και της απέκκρισης του. Επιπρόσθετα, καθορίζει τη σχέση μεταξύ της δόσης του φαρμάκου και της συγκέντρωσης του στα διάφορα βιολογικά υγρά. Γενικότερα, μπορούμε να ορίσουμε τη δράση του φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα ως φαρμακοκινητική.

Η Φαρμακοκινητική εξετάζει τη σχέση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και της συγκέντρωσης που εντοπίζεται στο πλάσμα ή στον υποδοχέα. Οι φαρμακοκινητικές διαδικασίες της απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης καθορίζουν την ταχύτητα με την οποία εμφανίζεται το φάρμακο στο όργανο-στόχο και τη διάρκεια που αλληλεπιδρά με αυτό (Donald, 2005).

Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Η διαχείριση των μορίων ενός φαρμάκου από τον οργανισμό αφορά το πεδίο της φαρμακοκινητικής και χωρίζεται σε τέσσερα στάδια:

- (i) Απορρόφηση από το σημείο χορήγησης
- (ii) Κατανομή στον οργανισμό
- (iii) Μεταβολισμός
- (iv) Απέκκριση

❖ Απορρόφηση

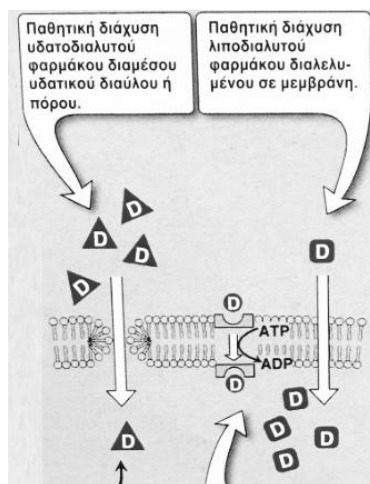
Η απορρόφηση μπορεί να οριστεί ως τη δίοδο ενός φαρμάκου από τη θέση χορήγησης του προς το πλάσμα. Είναι σημαντική για όλες τις οδούς χορήγησης που προαναφέρθηκαν εκτός από την ενδοφλέβια έγχυση, η οποία είναι εξ ορισμού πλήρης. Τα φάρμακα που χορηγούνται δια του στόματος θα πρέπει να διαπεράσουν το φράγμα του εντερικού τοιχώματος, το οποίο αποτελείται από μια σύνθετη λιποειδική μεμβράνη, ώστε να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος. Οι ουσίες από την τροφή ή από κάποιο φάρμακο μπορούν να διέλθουν μέσω της μεμβράνης αυτής με έναν από τους τέσσερις ακόλουθους τρόπους (βλ. ΕΙΚΟΝΑ 7):

(1) *Παθητική διάχυση*: η ουσία περνά τη μεμβράνη σε διάλυση ή διάχυση και είναι ανάλογη προς τη διαφορά συγκεντρώσεως εκατέρωθεν της μεμβράνης και τη λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου. Ο μηχανισμός αυτός είναι ο σημαντικότερος και σπουδαιότερος για την απορρόφηση φαρμάκων.

(2) *Ενεργητική μεταφορά:* οι ουσίες (π.χ. αμινοξέα) διέρχονται τη μεμβράνη με μηχανισμούς, που καταναλώνουν ενέργεια, συνήθως εναντίον της κλίσεως συγκεντρώσεως. Μερικά φάρμακα λόγω της ομοιότητας τους με ουσίες που υπάρχουν φυσικώς χρησιμοποιούν υπάρχοντα μεταφορικά συστήματα.

(3) *Διήθηση μέσω πόρων:* περιορίζεται σε μόρια μικρού μεγέθους (π.χ. ουρία).

(4) *Πινοκύτωση:* μικρά μερίδια εγκολπούνται σε κύτταρα του εντερικού τοιχώματος.



Εικόνα 7 Σχηματική απεικόνιση φαρμάκων που διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη επιθηλιακού κυττάρου του γαστρεντερικού σωλήνα (Howland and Mycek, 2007).

Μελετώντας εκτενέστερα τους παραπάνω μηχανισμούς παρατηρήθηκαν διάφοροι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση μερικοί από τους οποίους είναι: η χημική φύση του φαρμάκου, η σύνθεση και ο τρόπος παρασκευής ενός φαρμάκου, το μέγεθος των σωματιδίων, το γαστρεντερικό pH, η κινητικότητα του εντέρου, η τροφή, ηπατικά και εντερικά ένζυμα κ.α. και γενικότερα η φυσικοχημική αλληλεπίδραση με τα περιεχόμενα του γαστρεντερικού. Τα μεγάλα σε μέγεθος φάρμακα με χαμηλή λιποδιαλυτότητα, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είναι ισχυρά οξέα ή βάσεις, έχουν παρουσιάσει μειωμένη απορρόφηση από το έντερο.

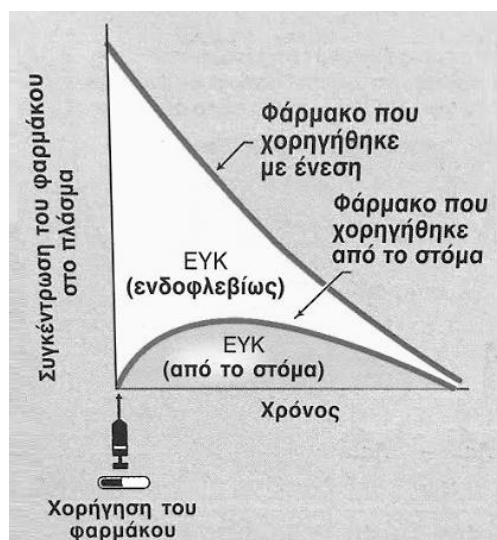
Όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν και τη «Βιοδιαθεσιμότητα» του φαρμάκου, δηλαδή το ποσό και το χρόνο που φθάνει στη γενική κυκλοφορία (Turner et al., 1991).

- **Βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability)**

Ένα φάρμακο θα πρέπει να διαπεράσει τόσο τον εντερικό βλεννογόνο, όσο και να αποφύγει τα ένζυμα που μπορούν να το απενεργοποιήσουν («προσυστηματικό» ή «πρώτης

διόδου» μεταβολισμός) στο τοίχωμα του εντέρου και στο ήπαρ, ώστε να καταφέρει να περάσει από τον αυλό του λεπτού εντέρου στη συστηματική κυκλοφορία. Ο όρος «Βιοδιαθεσιμότητα» χρησιμοποιείται για να δείξει το κλάσμα (F) του αμετάβλητου φαρμάκου που φθάνει ανέπαφο στη συστηματική κυκλοφορία μετά τη χορήγηση του από οποιοδήποτε οδό. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα προς το χρόνο (εμβαδόν υπό την καμπύλη, ΕΥΚ) είναι ένα συνηθισμένο μέτρο της έκτασης της βιοδιαθεσιμότητας για ένα φάρμακο που χορηγείται μέσω μιας συγκεκριμένης οδού (ΕΙΚΟΝΑ 8). Το κλάσμα F μπορεί να υπολογιστεί σε μια ομάδα ατόμων μετρώντας τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο μετά από τη χορήγηση του. Οι επιφάνειες κάτω από την καμπύλη (AUC) ή αλλιώς το εμβαδόν υπό την καμπύλη (ΕΥΚ) της γραφικής παράστασης της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα χρησιμοποιούνται για να υπολογιστεί το κλάσμα F σύμφωνα με την **εξίσωση 3**.

$$\text{Βιοδιαθεσιμότητα (F)} = \frac{\text{ΕΥΚ από το στόμα}}{\text{ΕΥΚ ενδοφλεβίως}} * 100 \text{ ή } F = \frac{\text{AUC}_{\text{peros}}}{\text{AUC}_{\text{IV}}} * 100 \text{ (εξίσωση 3)}$$



Εικόνα 8 Προσδιορισμός της βιοδιαθεσιμότητας ενός φαρμάκου (Howland and Mycek, 1991).

Στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης, η βιοδιαθεσιμότητα θεωρείται 100% και έτσι το κλάσμα F ισούται με 1. Ενώ, για ένα φάρμακο που χορηγείται από το στόμα η βιοδιαθεσιμότητα είναι κάτω από 100% λόγω ατελής απορρόφησης ή μεταβολισμού κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ (first pass metabolism). Στην περίπτωση αυτή το φάρμακο μπορεί να μεταβολίζεται στο τοίχωμα του εντέρου ή στο ήπαρ πριν φτάσει στην κυκλοφορία. Η

Βιοδιαθεσιμότητα σχετίζεται μόνο με το συνολικό κλάσμα του φαρμάκου που φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία και αγνοεί το ρυθμό απορρόφησης.

Ο όρος του μεταβολισμού της πρώτης διόδου από το ήπαρ χρησιμοποιείται για φάρμακα όπου το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 50% της ολικής ποσότητας του φαρμάκου που περνά για πρώτη φορά από το ήπαρ. Όσο μεγαλύτερος ο μεταβολισμός αυτός τόσο μικρότερη η βιοδιαθεσιμότητα και αντιστρόφως.

Πίνακας 1 Πίνακας με τους οδούς χορήγησης, τη βιοδιαθεσιμότητα και τα γενικά χαρακτηριστικά τους (Howland and Mycek, 2007).

ΟΔΟΣ	ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ (%)	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Ενδοφλέβια (ΕΦ)	100 (εξ ορισμού)	Ταχύτερη έναρξη
Ενδομυϊκή (ΕΜ)	75 έως ≤100	Μεγάλοι όγκοι συχνά εφικτοί. Μπορεί να είναι επώδυνη
Υποδόρια(ΥΔ)	75 έως ≤100	Μικρότεροι όγκοι από την ΕΜ.. Μπορεί να είναι επώδυνη.
Από του στόματος	5 έως <100	Περισσότερο πρακτική. Το φαινόμενο της πρώτης διόδου μπορεί να είναι σημαντικό.
Από τον ορθό	30 έως <100	Μικρότερη ενέργεια πρώτης διόδου από κείνη του στόματος.
Εισπνοή	5 έως <100	Συχνά πολύ ταχεία έναρξη.
Διαδερμική	80 έως ≤100	Συνήθως πολύ βραδεία απορρόφηση. Χρησιμοποιείται για να αποφευχθεί ο μεταβολισμός που οφείλεται στο φαινόμενο της πρώτης διόδου. Παρατεταμένη διάρκεια δράσης.

❖ Κατανομή

Σαν γενικός κανόνας ισχύει ότι εκείνα τα φάρμακα που απορροφούνται αμέσως από τη γαστρεντερική οδό κατανέμονται ελεύθερα και γρήγορα σε όλα τα διαμερίσματα του σώματος. Πολλά από αυτά συνδέονται χαλαρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ιστών και η έκταση αυτή θα επηρεάσει τη κινητική του υπό έρευνα φαρμάκου. Η εκτεταμένη δέσμευση θα αυξήσει την ποσότητα του φαρμάκου που πρέπει να απορροφηθεί, προτού τα δραστικά θεραπευτικά επίπεδα του ελεύθερου φαρμάκου φθάσουν στον τόπο ενέργειας, με αποτέλεσμα να μπορεί να χρειασθεί μια περίοδος ημερών για την εξισορρόπηση υγρών του σώματος και του πλάσματος. Αντίθετα, για ένα φάρμακο με χαμηλή δέσμευση, οι ιστοί αποτελούν ένα υδατικό διαμέρισμα στο οποίο είναι διαλελυμένο το φαρμακευτικό σκεύασμα. Έτσι το φάρμακο μπορεί να διαχυθεί στα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε άλλους ιστούς και η ολική συγκέντρωση (ελεύθερο + δεσμευμένο) θα είναι χαμηλότερη από αυτή που αναμενόταν για ένα δοθέν φαρμακολογικό αποτέλεσμα.

Ο εμφανής όγκος κατανομής (V_d) ορίζεται ο θεωρητικός όγκος υγρού που χρειάζεται, ώστε να συγκεντρωθεί το σύνολο του φαρμάκου στο σώμα σε ποσότητα ίση με τη συγκέντρωση του πλάσματος. Για τον υπολογισμό του όγκου κατανομής (εξίσωση 4) διαιρείται η δόση του δοθέντος φαρμάκου δια της θεωρητικής συγκέντρωσης, αμέσως μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (C_o) (βλ. ΕΙΚΟΝΑ 4).

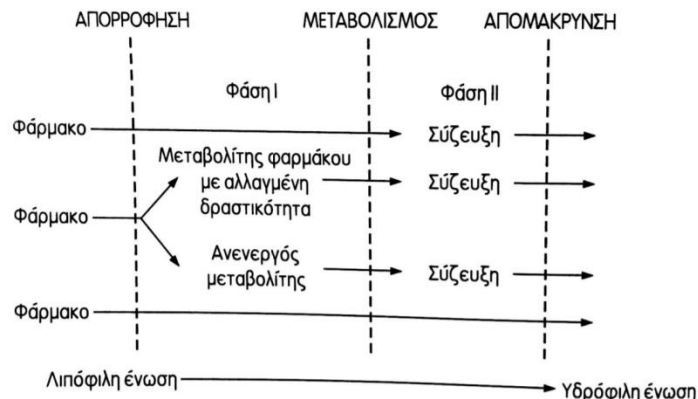
$$V_d = \frac{\text{ποσότητα φαρμάκου στο οργανισμό (D)}}{C_o} \text{ (εξίσωση 4)}$$

Η απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό είναι η μη αντιστρεπτή απώλεια του και επιτυγχάνεται με δύο διαδικασίες: τον μεταβολισμό και την απέκκριση. Οι κύριες οδοί μέσω των οποίων τα φάρμακα και οι μεταβολίτες απομακρύνονται από τον οργανισμό είναι οι νεφροί, το ηπατοχολικό σύστημα και οι πνεύμονες.

❖ **Μεταβολισμός**

Τα περισσότερα φάρμακα που χορηγούνται στον άνθρωπο μεταβολίζονται μεταξύ της απορρόφησης τους στη γενική κυκλοφορία του αίματος και της απομάκρυνσης τους από τους νεφρούς. Συγκεκριμένα, ο μεταβολικός μετασχηματισμός τους πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ μέσω των ηπατικών ενζύμων, παρόλο που μπορεί να συμβαίνει και αλλού (π.χ στο γαστρεντερικό σωλήνα, πνεύμονες και αίμα). Στο ήπαρ μεταβολίζονται κυρίως τα λιποδιαλυτά φάρμακα που εισέρχονται σε αυτό άμεσα και δυσκολεύονται να αποβληθούν αναλλοίωτα από τους νεφρούς.

Οι οδοί βιομετασχηματισμού μπορεί να διαιρεθούν σε δύο κύριες ομάδες: αντιδράσεις της Φάσεως I και Φάσεως II. Στη Φάση I, οι αντιδράσεις καταλύονται από τα ένζυμα μονοοξυγενάσες που βρίσκονται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο των μικροσωματικών συστημάτων του ήπατος. Συνήθως μέσω των αντιδράσεων αυτών το μητρικό φάρμακο μετατρέπεται σε έναν πιο πολικό μεταβολίτη μέσω της εισαγωγής ή αποκάλυψης μίας λειτουργικής ομάδας (-OH, -NH₂, -SH). Στις αντιδράσεις της Φάσης II οι μεταβολίτες αυτοί υπόκεινται σε προσθήκη ενός άλλου γενικών πλέον υδατοδιαλυτού μορίου (ενδογενές υπόστρωμα) στο φάρμακο και να σχηματιστεί ένα μεγαλύτερο, πιο υδατοδιαλυτό και πιο εύκολα απεκκρινόμενο μόριο (συζευγμένο προϊόν). Οι αντιδράσεις αυτές ονομάζονται επίσης συζευκτικές ή συνθετικές αντιδράσεις και περιλαμβάνουν γλυκουρονίδωση, θείωση, σύζευξη με αμινοξέα και ακετυλο-coA. Οι αντιδράσεις φάσης II μπορεί και να προηγούνται εκείνων της φάσης I.



Εικόνα 9 Αντιδράσεις Φάσης I & II που αφορούν τον βιομετασχηματισμό των φαρμάκων (Howland and Mycek, 2007).

Ο ρυθμός μεταβολισμού μπορεί να επηρεαστεί από περιβαλλοντολογικούς παράγοντες, από τη διατροφή/σύσταση διαίτας κ.α. Επίσης, η χρόνια ηπατοπάθεια μπορεί να συσχετίζεται με κάποια ανωμαλία, βλάβη στην ικανότητα του μεταβολισμού των φαρμάκων επηρεάζοντας περισσότερο τις αντιδράσεις της Φάσεως I σε σχέση με αυτές της Φάσεως II. Μία μικρή αλλαγή στην ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει το φάρμακο θα επηρεάσει αξιοσημείωτα το ποσό που θα φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία και η βιοδιαθεσιμότητα θα είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη φυσιολογικών ατόμων.

❖ Απέκκριση

Τα περισσότερα φάρμακα αποβάλλονται σαν μεταβολίτες του γονικού παραγώγου στα ούρα αλλά και αναλλοίωτα. Τα λιποδιαλυτά φάρμακα που δεν δεσμεύονται στις πρωτεΐνες του πλάσματος, καθώς και τα όξινα και βασικά φάρμακα συνήθως ξαναγυρίζουν αμέσως στο αίμα με παθητική διάχυση μέσω των εγγύς σωληναρίων. Μόνο όταν έχουν μεταβληθεί σε υδατοδιαλυτούς μεταβολίτες θα δυσκολευτούν να διαχυθούν πίσω. Ο ρυθμός σωληναριακής ροής και αλλαγές στο pH μπορούν να επηρεάσουν την απομάκρυνση των παραγώγων καθώς πραγματοποιείται παθητική επαναρρόφηση των φαρμάκων από το σωληναριακό υγρό. Επίσης, οι διεργασίες αυτές μπορεί να επηρεασθούν και από την ηλικία και τη νόσο του ασθενή. Κάποια φάρμακα απεκκρίνονται (είτε αναλλοίωτα αλλά συνηθέστερα ως συζευγμένα) στη χολή και η οδός αυτή είναι σημαντική για άτομο με χαμηλή νεφρική απεκκριτική ικανότητα.

Η κάθαρση του φαρμάκου, δηλαδή ο όγκος του πλάσματος που καθάρεται πλήρως από το φάρμακο στη μονάδα του χρόνου, μπορεί να υπολογισθεί με βάση τις παρακάτω εξισώσεις και η τιμή της καθάρσεως εκφράζεται σε μονάδες όγκου ανά μονάδα χρόνου.

$$\text{Κάθαρση} = \text{εμφανής όγκος κατανομής (Vd)} * \frac{0.693}{T_{\frac{1}{2}}} \text{(εξίσωση 5)}$$

$$\text{ή Κάθαρση} = \frac{\text{Δόση}}{\text{AUC}} \text{(εξίσωση 6)}$$

B. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΑΕΦ) -Adverse drug reactions (ADRs)

I. Περιγραφή ΑΕΦ και κατηγοριοποίηση

Κάθε ουσία ή συστατικό, το οποίο έχει την ικανότητα θεραπευτικής δράσης μπορεί να επιφέρει και μη επιθυμητές δράσεις ή παρενέργειες στον ασθενή. Φάρμακα που περισσότερο ενέχονται είναι τα αντιπηκτικά, αντιυπερτασικά και αντιρευματικά, ιδίως οι μη στεροειδικοί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες κ.α. Οι **ανεπιθύμητες ενέργειες** (ή αντιδράσεις) φαρμάκων μπορούν να θεωρηθούν τα δυσμενή αποτελέσματα που αποδίδονται με κάποιο βαθμό βεβαιότητας ή προβλεψιμότητας στη δράση ενός φαρμάκου. Οι ενέργειες αυτές μπορεί να περιγράφουν σε συνάρτηση με τη δόση, τη χρονική αλληλουχία και την ευαισθησία σε ένα φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαρτώμενες εκ της δόσης (τύπου Α αντιδράσεις ή «ενισχυμένες») μπορούν να θεωρηθούν αυτές οι οποίες σχετίζονται άμεσα με τη δοσολογία και τη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου, είναι προβλέψιμες και ευθύνονται στην τυχόν ευαισθησία του λήπτη. Συνήθως συμβαίνουν λόγω φαρμακευτικών χαρακτηριστικών του φαρμάκου ή φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών παραγόντων σε κάποιο ασθενή. Σε πολλές περιπτώσεις είναι αναστρέψιμες και μειώνοντας τη χορηγούμενη δοσολογία θα αντιμετωπιστεί το πρόβλημα αυτό. Οι αντιδράσεις αυτές υπολογίζονται για τα $\frac{3}{4}$ όλων των παρενεργειών και παρόλο που μπορούν να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα, δεν σχετίζονται με υψηλή θνησιμότητα.

Ενώ **ανεπιθύμητα συμβάντα φαρμάκων** θεωρούνται τα μη φυσιολογικά σημάδια, συμπτώματα, ανεπιθύμητα ή μη προγραμματισμένα περιστατικά (π.χ. ατύχημα ή απρόσμενη εγκυμοσύνη) ή οποιαδήποτε απροσδόκητη επιδείνωση της ασθένειας και συμβαίνουν κατά τη διάρκεια χορήγησης ενός φαρμάκου σε ασθενή ή κάποια στιγμή μετά και μπορούν να αποδοθούν ή όχι στο ίδιο το φάρμακο.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα φαρμάκων/οι παρενέργειες ανεξαρτήτως δόσης (τύπου Β αντιδράσεις), είναι σπανιότερες και εφόσον οι δράσεις δεν σχετίζονται με τη γνωστή φαρμακολογία του φαρμάκου είναι και λιγότερο προβλεπόμενες. Η αδυναμία της πρόβλεψης τους ευθύνεται για το μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας που παρουσιάζουν. Παρόλο αυτά η νοσηρότητα είναι χαμηλή εάν ο πάσχων επιβιώσει του αρχικού γεγονότος- συμβάντος.

Η διάκριση μεταξύ των δύο αυτών όρων είναι σημαντική, ειδικά για το πεδίο των κλινικών δοκιμών, καθώς ένα ανεπιθύμητο συμβάν φαρμάκου δεν είναι απαραίτητο ότι προκαλείται πάντα από τη δράση του φαρμάκου που χορηγείται στον ασθενή (Τριανταφυλλίδης, 2000).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε σχέση με τη θεραπευτική συγκέντρωση στην οποία παρουσιάζονται σε ένα άτομο. Έτσι προκύπτουν οι παρακάτω κατηγορίες:

- **Τοξικές επιδράσεις (Toxic effects):** προκύπτουν σε υπεραθεραπευτικές συγκεντρώσεις, δηλαδή σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από την προτεινόμενη.

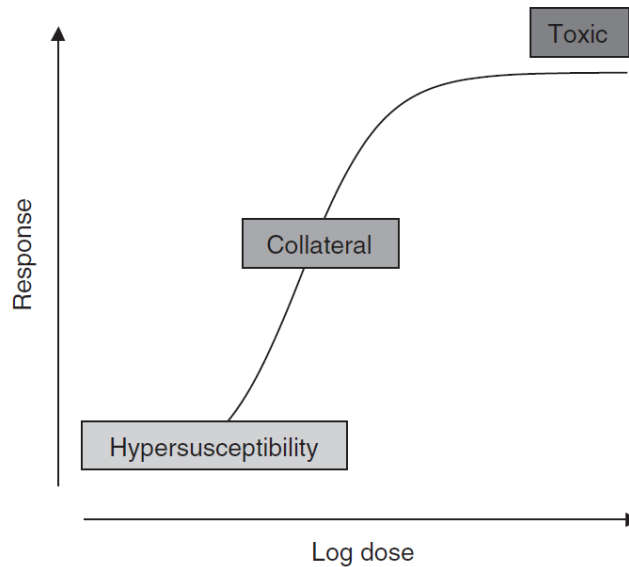
- **Παρενέργειες (Collateral effects):** παρουσιάζονται στην προτεινόμενη θεραπευτική συγκέντρωση.

- (i) Μέσω της ίδιας φαρμακολογικής δράσης με της θεραπευτικής δράσης.

- (ii) Μέσα από μια διαφορετική φαρμακολογική δράση.

- **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Hypersusceptibility reactions):** εμφανίζονται σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις σε ευαίσθητους ασθενείς. (Aronson & Ferner, 2005).

Στην ΕΙΚΟΝΑ 10 παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις ή θεραπευτικές δόσεις στις οποίες μπορούν να προκληθούν αντιδράσεις τοξικότητας, εξασφάλισης και υπερευαισθησίας.



Εικόνα 10 Σχηματική αναπαράσταση της καμπύλης της συγκέντρωσης-απόκρισης σε συνάρτηση με το λογάριθμο της θεραπευτικής δόσης. (Aronson & Ferner, 2005).

Στην κατηγοριοποίηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών προστέθηκαν δύο επιπλέον κατηγορίες, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν παρενέργειες που εξαρτώνται από το χρόνο και αυτές ονομάστηκαν «μακροπρόθεσμες» (*long-term*) (τύπου C) και «καθυστερημένες» (*delayed*) (τύπου D) ανεπιθύμητες ενέργειες. Στη συνέχεια προτάθηκαν επιπλέον κατηγορίες, ώστε να επιλύσουν τη δυσκολία ταξινόμησης στις δύο πρώτες κατηγορίες. Έτσι, προστέθηκαν οι αντιδράσεις τύπου E (διακοπή χρήσης φαρμάκου), τύπου F (αποτυχίας) και τύπου G (γενετική / γονιδιωματική).

Οι ανεξάρτητες από το χρόνο παρενέργειες μπορούν να συμβούν οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια μίας θεραπείας. Συνήθως συμβαίνουν: μέσω κάποιου φαρμακευτικού μηχανισμού όταν η χορηγούμενη δοσολογία του φαρμάκου τροποποιείται (π.χ. τροποποιημένη διαθεσιμότητα από μια νέα δοσολογία στη φαρμακευτική συνταγογράφηση), επίσης με την αλλαγή στη συγκέντρωση του φαρμάκου κατά τη δράση του μέσω κάποιου φαρμακοκινητικού μηχανισμού ή μέσω φαρμακοδυναμικού μηχανισμού που τροποποιεί την φαρμακευτική απόκριση χωρίς να αλλάζει η συγκέντρωση του φαρμάκου κατά τη δράση του.

Οι εξαρτώμενες από το χρόνο ανεπιθύμητες ενέργειες διακρίνονται σε έξι υποκατηγορίες:

- ταχείες (*rapid*): όταν πραγματοποιείται ταχεία χορήγηση του φαρμάκου και αποτελούν τις τοξικές αντιδράσεις.

- *πρώτης δόσης (firstdose)*: μετά την πρώτη δόση μιας θεραπευτικής αγωγής και όχι απαραίτητα στη συνέχεια.
- *πρώιμες (early)*: παρουσιάζονται στην αρχή της θεραπείας και υποχωρούν στη συνέχεια και συνήθως οι ασθενείς αναπτύσσουν ανοχή σε αυτού του είδους αντιδράσεις.
- *ενδιάμεσες (intermediate)*: συμβαίνουν με μία καθυστέρηση και η εμφάνισή τους είναι μειωμένη σε μακροπρόθεσμες θεραπείες.
- *αργές (late)*: είναι σπάνιες ή δεν συμβαίνουν ποτέ στην αρχή μίας θεραπείας, αλλά το ρίσκο εμφάνισής τους μεγαλώνει με τη συνεχή ή επαναλαμβανόμενη έκθεση του ασθενή.
- *καθυστερημένες (delayed)*: εμφανίζονται αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης ακόμα και αν έχει διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου και πριν να παρουσιαστεί η δράση του.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών διαφέρει στα μέλη ενός εκτεθειμένου πληθυσμού και καθορίζεται εν μέρη από τη διαφορετική ευαισθησία του καθενός στο χορηγούμενο φάρμακο. Η υπερευαισθησία, όπως αναφέρθηκε παραπάνω αποτελούν αποτέλεσμα παρενεργειών σε συγκεντρώσεις μικρότερες από τη θεραπευτική δόση και είναι ένας γενικός όρος που μπορεί να περιγράψει την αυξημένη ευαισθησία (Κουτσελίνης, 2004).

II. Κλίμακα εκτίμησης πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο **αλγόριθμος Naranjo** (**Naranjo Scale** ή **Naranjo Nomogram**) αποτελεί μία μέθοδο για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο σχεδιασμένο από την ερευνητική ομάδα του Naranjo που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της πιθανότητας η ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου (adverse drug reaction - ADR) να οφείλεται στο φάρμακο και να μην είναι αποτέλεσμα άλλων παραγόντων, δηλαδή απρόβλεπτων ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορούν να οριστούν και να χωριστούν ως εξής: καθορισμένες, αναμενόμενες, πιθανές και αμφίβολες. Χρησιμοποιώντας το ερωτηματολόγιο **Naranjo**, το οποίο παρατίθεται παρακάτω (Πίνακας 2), μπορεί να γίνει καθορισμός του είδους των ανεπιθύμητων παρενεργειών και να καταγραφεί ο χρόνος που απαιτείται για να απαντηθεί από κάποιο ασθενή που χορηγείται με κάποιο φάρμακο σε 20 λεπτά (Naranjo et al., 1981).

Πίνακας 2 Κλίμακα πιθανότητας ADR- Ερωτηματολόγιο Naranjo για τον προσδιορισμό του είδους της ανεπιθύμητης ενέργειας (Naranjo et al., 1981).

Για να αξιολογήσετε την ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου, απαντήστε στο παρακάτω ερωτηματολόγιο και δώστε τη σχετική βαθμολογία.				
	Ναι	Όχι	Δεν γνωρίζω	Βαθμολογία
1)Υπάρχουν προηγούμενες αδιαμφισβήτητες αναφορές σχετικά με αυτή την αντίδραση;	+1	0	0	
2)Παρουσιάστηκε η ανεπιθύμητη ενέργεια μετά από τη χορήγηση του υποψήφιου φαρμάκου;	+2	-1	0	
3)Μήπως βελτιώθηκε η ανεπιθύμητη αντίδραση με τη διακοπή του φαρμάκου ή τη χορήγηση ενός συγκεκριμένου ανταγωνιστή;	+1	0	0	
4)Η ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε όταν χορηγήθηκε ξανά το φάρμακο;	+2	-1	0	
5) Υπάρχουν εναλλακτικά αίτια που θα μπορούσαν να προκαλέσουν την αντίδραση;	-1	+2	0	
6) Η αντίδραση επανεμφανίστηκε όταν χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο;	-1	+1	0	
7) Το φάρμακο ανιχνεύθηκε σε οποιοδήποτε σωματικό υγρό σε τοξικές συγκεντρώσεις;	+1	0	0	
8) Η αντίδραση ήταν πιο σοβαρή όταν η δόση ήταν αυξημένη ή λιγότερο σοβαρή όταν μειώθηκε η δόση;	+1	0	0	
9) Έχει ο ασθενής μια παρόμοια αντίδραση με τα ίδια ή παρόμοια φάρμακα σε οποιαδήποτε προηγούμενη έκθεση;	+1	0	0	
10) Το αντίθετο συμβάν επιβεβαιώθηκε από αντικειμενικά στοιχεία;	+1	0	0	
			Τελική Βαθμολογία	

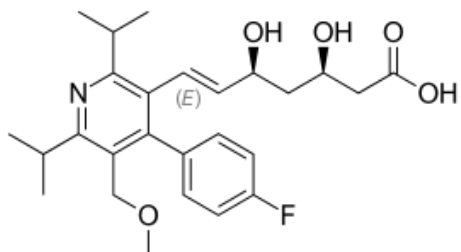
Με βάση την τελική βαθμολογία του κάθε ασθενή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σε καθορισμένες, αναμενόμενες, πιθανές και αμφίβολες (πίνακας 3)

Πίνακας 3 Κατηγοριοποίηση των ADRs με βάση τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου Naranjo (Naranjo et al.,1981).

Είδος ανεπιθύμητης ενέργειας	Τελική βαθμολογία
✓ Καθορισμένες	≥ 9
✓ Αναμενόμενες	5-8
✓ Πιθανές	1-4
✓ Αμφίβολες	≤ 0

III. Ιστορικά στοιχεία -παραδείγματα ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων- Καταγραφή και Ανάλυση ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων.

ο Σεριβαστατίνη (Cerivastatin)



Η Σεριβαστατίνη¹ αποτελεί χημική ουσία που υπάγεται στην κατηγορία των στατινών και αποτελεί αναστολέα της HMG CoA αναγωγάσης. Αποτελεί τη δραστική ουσία στα φάρμακα με εμπορική ονομασία Lipobay (από την Bayer Hellas ABEE) και Eltina (Elpen

A.E.). Η χορήγηση του φαρμάκου αυτού έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας και η χορήγηση της επιτρέπεται σε δόσεις μεταξύ των τιμών 0,1 - 0,4 mg. Προειδοποιήσεις για το ρίσκο εμφάνισης μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης αναφέρθηκαν κατά τα πρώτα χρόνια της έγκρισης του στην ΕΕ. Η ραβδομύωση είναι μια δυνητικά απειλητική βλάβη των σκελετικών μυών και συμπτώματα της συμπεριλαμβάνουν: μυϊκό πόνο, αδυναμία, ευαισθησία, πυρετό, σκουρόχρωμα ούρα, ναυτία και εμετό. Επιπρόσθετα, έγιναν αναφορές για αλληλεπιδράσεις με φάρμακα που εμπεριέχουν ως δραστική ουσία τη γεμφιβροζίλη και συγκεκριμένα το 1999, στις πληροφορίες του προϊόντος προστέθηκε η συγκεκριμένη αντίδραση με τη γεμφιβροζίλη. Στην Ισπανία αναφέρθηκαν αρκετές περιπτώσεις θανατηφόρων επεισοδίων ραβδομυολύσεων που σχετίστηκαν με τη χορήγηση του φαρμάκου Lipobay και λόγω αυτού πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Έως και το 2001, η εταιρεία Bayer παρουσίασε 11.637 διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων σε 5.667 αναφορές σχετικά με τη χρήση της Σεριβαστατίνη. Η πλειοψηφία (78%) των αναφορών αυτών αναφέρονται σε αντιδράσεις στα εξής συστήματα σώματος: Μυοσκελετικό (3,417, 29%), σε ολόκληρο το σώμα (1,814, 16%), στο πεπτικό (1,663, 7%), στο μεταβολικό και θρεπτικό σύστημα (1,354, 12%), στο νευρικό (914, 8%) και το ουρογεννητικό (768, 7%). Για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, το 55% σχετίζεται με το μυοσκελετικό σύστημα. Έτσι τον Αύγουστο 2001, η εταιρεία ανακοίνωσε την αναστολή του φαρμάκου από την αγορά.

¹ <https://en.wikipedia.org/wiki/Cerivastatin>

Με τη χορήγηση 0.4mg σεριβαστατίνης, ο αριθμός των αναφορών ραβδομύλωσης ήταν μεγαλύτερος συγκριτικά με χαμηλότερες δόσεις. Τα ποσοστά εμφάνισης ραβδομύλωσης με δόση 0.8mg ήταν δραματικά πιο υψηλά σε σχέση με αυτά που εμφανίζονται στη δόση των 0.4mg και χαμηλότερα.

Μια μελέτη της διοίκησης τροφίμων και φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (Food and Drug Administration- FDA) στη βάση αναφορών ανεπιθύμητων συμβάντων (Adverse Event Reporting System – AERS) βρήκε 6.489 αναφορές ραβδομύλωσης παγκοσμίως μέχρι και το 2000 και οι περισσότερες ήταν αποδεδειγμένα λόγω της σεριβαστατίνης σε σχέση με άλλες στατίνες. Η βάση δεδομένων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (World Health Organisation - WHO) περιέχει 546 αναφορές ραβδομύλωσης και οι 302 (55%) ήταν σε συνδυασμό με τη χρήση της γεμφιβροζίλης.

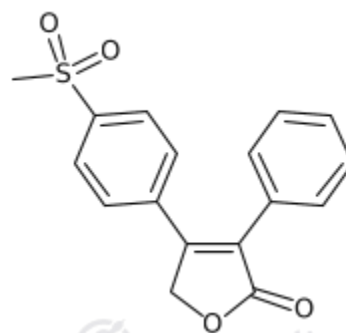
Παρόμοιος κίνδυνος εμφάνισης παρενεργειών παρατηρείται επίσης και με τη ταυτόχρονη συνταγογράφηση της κλοπιδογρέλης. Ένα ποσοστό 44% των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η εμφάνιση της ραβδομύλωσης σε περίπου 45 αναφορές.

Από την έγκριση του φαρμάκου μέχρι και το τέλος του Σεπτεμβρίου του 2001 στην αγορά η εταιρεία Bayer έκανε αναφορά σε ένα 99 θανατηφόρα περιστατικά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου με τη συγκεκριμένη δραστική ουσία. Η πλειοψηφία τους καταγράφηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες (62.63%), 21 περιστατικά (21.2%) στην Ευρωπαϊκή Ένωση και οι υπόλοιπες στην Ιαπωνία και στον υπόλοιπο κόσμο. Το 2001 ο αριθμός τους ήταν δραματικά μεγαλύτερος (70.51% των αναφορών).

Συμπερασματικά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνδυασμό με τις στατίνες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, μυαλγία, δυσπεψία, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και διαταραχές ύπνου. Η ηπατοτοξικότητα και οι μυοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης, είναι οι πιο κλινικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (European Medicines Agency–Science Medicine Health, 2019).

ο **Ροφεκοξίμπη (Rofecoxib)**

Η ροφεκοξίμπη² είναι ένα φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και συγκεκριμένα των εκλεκτικών αναστολέων του



² <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/rofecoxib>

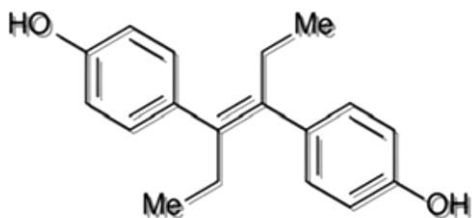
ενζύμου κυκλο-οξυγενάση 2 (COX-2). Η κυκλο-οξυγενάση είναι υπεύθυνη για την παραγωγή των προσταγλανδινών και η μορφή COX-2 είναι η ισομορφή του ενζύμου που έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται από προφλεγμονώδη ερεθίσματα και έχει θεωρηθεί ότι είναι πρωταρχικά υπεύθυνη για τη σύνθεση των προστανοειδών μεσολαβητών του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Επίσης, συμμετέχει στην διαδικασία της ωορρηξίας, στην εμφύτευση και κλείσιμο του αρτηριακού πόρου, ρύθμιση της νεφρικής λειτουργίας και λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σημαντική αναστολή αυτού του ενζύμου μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της χρόνιας χορήγησης της ροφεκοξίμπης σε δόσεις > 250mg ανά ημέρα.

Η ροφεκοξίμπη χορηγείται κυρίως για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων οστεοαρθρίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αρχικά είχε εγκριθεί στην ΕΕ για αυτές τις ενδείξεις, και στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία του οξέος πόνου και του πόνου που οφείλεται στην πρωτογενή δυσμηνόρροια.

Ένας μικρός αριθμός παρενεργειών στο δέρμα ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας παρατηρήθηκαν κλινικές δοκιμές και η αναφορά και αυθόρμητες αναφορές δεν ήταν συχνές κατά τη χρήση της συγκεκριμένης ουσίας. Επιπρόσθετα, μεμονωμένες περιπτώσεις σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων παρενεργειών π.χ. σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση έχουν αναφερθεί για τη Ροφεκοξίμπη, αλλά η εμφάνισή τους θεωρείται σπάνια και στα ίδια επίπεδα με τη χορήγηση συμβατικών μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων (Non steroid alanti – inflammatory drug –NSAIDs).

Η απόσυρση του ήταν άμεση σε παγκόσμια κλίμακα και αφορά σε όλα τα σκευάσματα και τις δοσολογίες του συγκεκριμένου φαρμάκου, καθώς σε κλινική μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως εμφράγματα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στα άτομα που λάμβαναν το φάρμακο σε σχέση με αυτούς με το εικονικό(European Medicines Agency–Science Medicine Health, 2019).

ο Διεθυλστιλβεστρόλη



Η Διεθυλστιλβεστρόλη (DES) είναι ένα ισχυρό μη στεροειδές συνθετικό οιστρογόνο, το οποίο επιδρά στην ενδοκρινική λειτουργία και είναι γνωστό ότι έχει τερατογόνες και καρκινογόνες επιδράσεις. Όταν

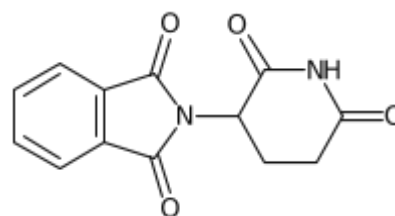
εισέρχεται στον οργανισμό αλλοιώνει σε επιγενετικό επίπεδο την έκφραση των γονιδίων του DNA με αποτέλεσμα να προκαλεί επίμονες επιγενετικές αλλαγές στην αναπτυσσόμενη μήτρα. Η έκθεση της μήτρας στην χημική αυτή ουσία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε ενήλικες γυναίκες. Επιπρόσθετα, γυναίκες έγκυες που εκτίθενται στην ουσία αυτή σε μεγάλο ποσοστό έχουν παρουσιάσει καρκίνο του μαστού και το ίδιο έχει παρατηρηθεί και στις κόρες των γυναικών αυτών μετά την ηλικία των 40.

Μετά από επιστημονικές έρευνες έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε DES προκαλεί μεταβολές στην έκφραση του παράγοντα (homeobox) HOXA10 και συγκεκριμένα στην υπερμεθυλίωση του στο ενδομήτριο. Οι επιγενετικές αυτές μεταβολές που περιλαμβάνουν μεθυλίωση του DNA και αναδιαμόρφωση χρωματίνης έχουν ως αποτέλεσμα την τροποποίηση των ιστονών (μεθυλίωση, ακετυλίωση κ.λπ.) και προδιαθέτουν κακοήθειες κατά την ενηλικίωση που εμπλέκονται στη διαδικασία καρκινογένεσης. Η χημική αυτή ουσία μεταβάλλει επίσης την έκφραση του παράγοντα EZH2, μιας ιστόνης της μεθυλοτρανσφεράσης που η υπερέκφραση της οποίας και η αυξημένη λειτουργία της επηρεάζει το αναπτυξιακό πρόγραμμα των κυττάρων του μαστού και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Η βισφενόλη A (BSA), η οποία είναι χημικώς δομικό ανάλογο της DES, παρουσιάζει την ίδια δράση αλλά είναι λιγότερο ισχυρή και ανήκει και αυτή στην κατηγορία των ενδοκρινών διασπαστών που επηρεάζουν αρνητικά τη φυσιολογική λειτουργία των ορμονών στο ανθρώπινο σώμα (Doherty, Bromer, Zhou, Aldad and Taylor, 2010).

ο **Θαλιδομίδη (Thalidomide)**

Η θαλιδομίδη³ αποτελεί το μοναδικό φάρμακο που έχει την ιδιότητα να προκαλεί, σε θεραπευτικές δόσεις, δυσμορφίες στο 100% των εμβρύων που θα εκτεθούν σε αυτή κατά τις πρώτες 3-6 εβδομάδες της κύησης. Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1957 ως υπνωτικό και καταπραϋντικό, και ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ήταν η εξαιρετική ασφάλεια σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ώστε να προτείνεται κατ' εξοχήν η χρήση της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η τοξικότητα της



³ <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/thalidomide>

είχε ελεγχθεί μόνο σε ποντίκια, τα οποία όμως είναι ανθεκτικά στην τερατογόνο της θαλιδομίδης.

Η πρώτη υπόνοια τερατογόνου δράσης προέκυψε στις αρχές του 1961 όταν άρχισαν να συγκεντρώνονται αναφορές για αυξημένη επίπτωση φωκομέλεια, μίας διαταραχής που συνίσταται σε ελλιπή ανάπτυξη μακρών οστών των άνω και κάτω άκρων. Μόνο στη Δυτική Γερμανία την εποχή εκείνη πωλούνταν περίπου ένα εκατομμύριο δισκία του φαρμάκου αυτού. Δύο ταυτόχρονες αναφορές για φωκομέλεια, με προέλευση το Αμβούργο και το Σίδνεϋ, οδήγησαν στη συσχέτιση με θαλιδομίδα. Έτσι, μέσα στο 1961 αποσύρθηκε, ενώ μέχρι τότε υπολογίζεται ότι είχαν γεννηθεί 10.000 βρέφη με αυτή τη δυσμορφία.

Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα με δραστική ουσία τη θαλιδομίδα μπορούν να αναμένουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι πιο συχνά παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση θαλιδομίδης σε συνδυασμό με μελφαλάνη και πρεδνιζόνη είναι: η ουδετεροπενία, η λευκοπενία, η δυσκοιλιότητα, η υπνηλία, παραισθήσεις, περιφερική νευροπάθεια, αναιμία, λεμφοπενία, θρομβοπενία, ζάλη, δυσαισθησία και περιφερικό οίδημα.

Επιπλέον, σε άλλες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι σε συνδυασμό με τη χρήση της δεξαμεθαζόνης μία πολύ συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν η εμφάνιση κόπωσης. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, συγκοπή, ίλιγγο, υπόταση, μεταβολή στη διάθεση, άγχος, θολή όραση, ναυτία και δυσπεψία. και λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι το εγκεφαλικό αγγειακό ατύχημα, εκκολπωματική διάτρηση, περιτονίτιδα, ορθοστατική υπόταση και η βρογχίτιδα (European Medicines Agency–Science Medicine Health, 2019).

IV. Πολυφαρμακία

Πολυφαρμακία σύμφωνα με το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 1985) είναι η λήψη από τον ασθενή πέντε ή περισσότερων φαρμάκων ταυτόχρονα και η υπερβολική χρήση των φαρμάκων, π.χ. η χρήση περισσότερων φαρμάκων από αυτά που ενδείκνυνται κλινικά ή η χρήση υπερβολικού αριθμού ακατάλληλων φαρμάκων (WHO, 2004). Προσδιορίζεται επίσης ως η περιττή υπερβολική χρήση φαρμάκων και, θεωρείται ως η ταυτόχρονη συνταγογράφηση τουλάχιστον τεσσάρων φαρμάκων (Avorn, 2004). Κατά τη συνεχή χορήγηση των φαρμάκων, αυξάνεται η πιθανότητα για επιβάρυνση της λειτουργίας ζωτικών οργάνων του σώματος και για το λόγο αυτό η πολυφαρμακία θεωρείται επικίνδυνη για την υγεία. Κυρίως σε άτομα

προχωρημένης ηλικίας, τα οποία πάσχουν από πολλαπλές ασθένειες, παρουσιάζονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δραστικών ουσιών λόγω του συνδυασμού των φαρμάκων που λαμβάνουν. Έτσι, η πολυφαρμακία αποτέλεσε σημαντικό πρόβλημα τόσο για τον ασθενή, όσο και για τον γιατρό που συνταγογραφεί τα φάρμακα, καθώς όπως αναφέρθηκε υπάρχει ο φόβος για πιθανή αλληλεπίδραση των φαρμακευτικών σκευασμάτων σε διάφορες μορφές (π.χ. υπόθετα, εναίσιμο, σταγόνες, κάψουλες κλπ.) (WHO, 2019). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από αντιδράσεις υπερευαισθησίας και ιδιοσυγκρασίας σε φάρμακα από τον ασθενή συνήθως τον ταλαιπωρούν, ώστε να μην καταφέρνει εύκολα να γίνει καλά και ούτε να μπορεί εύκολα να συμμορφωθεί με το απαιτούμενο νοσολογικό σχήμα και την αντιμετώπιση της πάθησης του (Γείτονα Μ και Κυριόπουλος Γ, 1999).

Η αλόγιστη χρήση φαρμάκων έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση πολλών βλαβών σε διάφορα όργανα του σώματος (Maher et al., 2014). Μια κατηγορία που γίνεται υπερβολική κατάχρηση φαρμάκων είναι αυτή των κορτικοστεροειδών, ειδικά οι ηλικιωμένοι καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα κορτικοστεροειδών, χωρίς συνταγή γιατρού. Χαρακτηριστικά οπίσθιοι υπό το περιφάκιο καταρράκτες μπορεί να σχηματισθούν μετά από μακροχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών. Η εμφάνιση τους σχετίζεται με την δόση και την διάρκεια της θεραπείας, ενώ ποικίλει η ιδιοσυστασιακή απάντηση του κάθε ατόμου στα στεροειδή. Έχει αναφερθεί σχηματισμός καταρράκτη με την χορήγηση στεροειδών με πολλούς τρόπους συστηματικά, τοπικά και υπό τον επιπεφυκότα. Επιπλέον έχει αναφερθεί σχηματισμός καταρράκτη και μετά από παρατεταμένη θεραπεία βλεφαρίτιδας με τοπική χορήγηση κορτικοστεροειδών.

V. Φαρμακοεξάρτηση

Τα τελευταία χρόνια έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετοί όροι για την περιγραφή της κατάχρησης ουσιών και τις συνέπειες της χρόνιας χρήσης ουσιών. Η πλειονότητα των ουσιών που αναφέρονται εμφανίζουν επιδράσεις τόσο στη διάθεση όσο και στην αντίληψη. Οι άνθρωποι βρίσκουν τις δράσεις τους εξαιρετικά ευχάριστες και για το λόγο αυτό θέλουν να επαναλάβουν την εμπειρία αυτή. Συνήθως, ανάλογα με την ουσία που χρησιμοποιείται η εμπειρία μπορεί να περιλαμβάνει έντονη ευχαρίστηση, ανύψωση της διάθεσης, παραισθήσεις, διέγερση, υπνηλία ή καταπράνιση. Σύμφωνα με αποτελέσματα γενετικών μελετών, έχει αποδειχθεί ότι κληρονομικοί παράγοντες καθιστούν κάποια άτομα περισσότερο ευάλωτα στην εξάρτηση και έχει

πραγματοποιηθεί ταυτοποίηση αρκετών γονιδίων που σχετίζονται με την ευαισθησία στις εξαρτησιογόνες δράσεις ουσιών (Harvey, 2005).

Με τον όρο «**Φαρμακοεξάρτηση**» περιγράφεται η κατάσταση κατά την οποία η χορήγηση ενός φαρμάκου γίνεται ψυχαναγκαστική (ή εμμονή) και παρουσιάζεται ως αποτέλεσμα της επαναλαμβανόμενης χορήγησης του. Η εξάρτηση αυτή αποτελεί πρόβλημα για τον ασθενή όταν μετατρέπεται σε προτεραιότητα έναντι όλων των άλλων αναγκών του και η αναζήτηση της ουσίας αυτής γίνεται τόσο έντονη που επηρεάζει την καθημερινή ζωή του. Επιπρόσθετα, η κατάσταση αυτή υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής του και αποτελεί κίνδυνο για το ίδιο το άτομο αλλά και για το περιβάλλον του. Η εξάρτηση μπορεί να διακριθεί σε: ψυχολογική και σωματική.

Η λαχτάρα και ανάγκη του ατόμου να καταναλώσει ξανά την ίδια ουσία οφείλεται στη μνήμη των εμπειριών του από τη λήψη της ουσίας και μπορεί να είναι πολύ έντονη. Περιβαλλοντικά ερεθίσματα (όπως η θέα του χώρου που λήφθηκε η ουσία κ.α.) μπορεί να προκαλέσουν τη λαχτάρα για την ουσία αυτή. Σε περίπτωση που κάποιος προσπαθεί να διακόψει τη λήψη της η αναζήτηση της ουσίας ονομάζεται υποτροπή. Όσο αναφορά τη σωματική εξάρτηση, η κατάσταση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση στερητικού συνδρόμου. Η ένταση του και τα συμπτώματα που προκαλεί εξαρτώνται από τη φύση της ουσίας και μπορεί να μειωθεί με τη φαρμακολογική επέμβαση (Σκαφιδάς και συν., 2008).

VI. Φαρμακοεπαγρύπνηση

Η φαρμακοεπαγρύπνηση αποτελεί την επιστήμη και τις δραστηριότητες που σχετίζονται τόσο με την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ή οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα αναφορά τη χρήση κάποιου συγκεκριμένου φαρμάκου (WHO, 2002). Η φαρμακοεπαγρύπνηση αποτελεί ένα σύστημα ελέγχου και εξασφάλισης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, των εμβολίων και των υπόλοιπων φαρμακευτικών προϊόντων (WHO, 2011).

Η φαρμακοεπαγρύπνηση περιλαμβάνει τη «συλλογή και διαχείριση δεδομένων που αφορούν την ασφάλεια των φαρμάκων, την ανίχνευση των δεδομένων και την λήψη αποφάσεων με βάση τα ζητήματα ασφάλειας, τις ενέργειες για προστασία της δημόσιας υγείας, συμπεριλαμβανομένης και της εφαρμογής των ρυθμιστικών διατάξεων του νομοθετικού

πλαisiού, την επικοινωνία με εθνικούς οργανισμούς φαρμάκων και τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων» (Δεμέτζος, 2008)

Για την άδεια χρήσης ενός φαρμάκου πριν από τη χορήγηση του, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές κατά τις οποίες διασφαλίζονται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του. Οι ασθενείς για τις κλινικές δοκιμές επιλέγονται προσεκτικά και παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά και υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Έτσι, έχει δοκιμαστεί σε σχετικά μικρό αριθμό επιλεγμένων ασθενών και για περιορισμένο χρονικό διάστημα πριν από την έγκριση ενός φαρμάκου.

Μετά από την έγκριση του, το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Στην περίπτωση αυτή μπορεί να προκύψουν ορισμένες παρενέργειες. Η συλλογή πληροφοριών μόλις κυκλοφορήσει ένα φάρμακο θα πρέπει να συνεχιστεί, έτσι ώστε οι ρυθμιστικές αρχές να έχουν την ικανότητα να προστατεύουν το κοινό από τα αναδυόμενα ζητήματα ασφάλειας καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του φαρμάκου, διασφαλίζοντας έτσι την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητη η παρακολούθηση όλων των φαρμάκων καθ' όλη τη διάρκεια της χρήσης τους στην πρακτική της υγειονομικής περίθαλψης.

Επομένως, η νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης απαιτεί από κάθε κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, από την εθνική αρμόδια αρχή και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency- EMA) να εφαρμόζει το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης (Δεμέτζος, 2018). Το γενικό σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης λειτουργεί μέσω της συνεργασίας μεταξύ των κρατών μελών της, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων και της Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) είναι υπεύθυνος για τον συντονισμό του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης (EE) και παρέχει επίσης υπηρεσίες και διαδικασίες για τη στήριξη της. Συγκεκριμένα, διαθέτει την Επιτροπή αξιολόγησης κινδύνου φαρμακοεπαγρύπνησης [Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)], η οποία αποτελείται από εμπειρογνώμονες για την ασφάλεια των φαρμάκων από τις ρυθμιστικές αρχές των κρατών μελών, καθώς και επιστημονικούς εμπειρογνώμονες και εκπροσώπους ασθενών και επαγγελματιών του τομέα της υγείας που διορίζονται από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή.

Η Επιτροπή αξιολόγησης κινδύνου φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση όλων των πτυχών της διαχείρισης κινδύνων για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, μεταξύ των οποίων:

- την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την ελαχιστοποίηση και την ανακοίνωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τη θεραπευτική επίδραση του φαρμάκου.

- σχεδιασμό και αξιολόγηση των μετεγκριτικών μελετών ασφάλειας ·

- ελέγχου της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Τα απαραίτητα δεδομένα παρέχονται από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων στην Επιτροπή αξιολόγησης κινδύνου φαρμακοεπαγρύπνησης από τις κλινικές δοκιμές που είναι διαθέσιμα σε ηλεκτρονικά αρχεία υγείας ή σε βάσεις δεδομένων συνταγών.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων δημοσιεύει δεδομένα από το EudraVigilance (<http://www.adrreports.eu/>), την ευρωπαϊκή βάση δεδομένων σχετικά με αναφορές ανεπιθύμητων αντιδράσεων για τα φάρμακα.

Η νομοθεσία περί φαρμακοεπαγρύπνησης, η οποία τέθηκε σε ισχύ τον Ιούλιο του 2012, ήταν η μεγαλύτερη αλλαγή στη ρύθμιση των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση. Η ανάπτυξη της νομοθεσίας αυτής βασίστηκε στην παρατήρηση ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκων (ADR) προκάλεσαν περίπου 197.000 θανάτους ετησίως στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Στόχος της νομοθεσίας περί φαρμακοεπαγρύπνησης είναι η μείωση του αριθμού των ανεπιθύμητων παρενεργειών και επιδιώκεται να επιτευχθεί αυτό μέσω:

- συλλογής καλύτερων δεδομένων για τα φάρμακα και την ασφάλειά τους ·

- ταχεία και αξιόπιστη αξιολόγηση των θεμάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια των φαρμάκων

- αποτελεσματική ρυθμιστική δράση για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση των φαρμάκων ·

- ενδυνάμωση των ασθενών μέσω της υποβολής εκθέσεων και της συμμετοχής.

- αύξηση της επικοινωνίας των ασθενών.

Επιπρόσθετα, για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων ο οργανισμός φαρμάκων συνεργάζεται στενά με διάφορους εταίρους και συγκεκριμένα:

- Διοίκηση τροφίμων και φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών, (Food and Drug Administration - FDA): ανταλλαγή πληροφοριών σχετικά με θέματα ασφάλειας των φαρμάκων

και αναμενόμενη ρυθμιστική δράση, ενημέρωση και επικοινωνία του κοινού πριν από τη λήψη αποφάσεων και τη δημοσίευση.

- Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organisation - WHO): ανακοίνωση τυχόν μέτρων που ελήφθησαν σχετικά με κεντρικά εγκεκριμένα φάρμακα που ενδέχεται να έχουν επίπτωση στην προστασία της δημόσιας υγείας σε χώρες εκτός της ΕΕ.

[European Medicines Agency – Science Medicine Health, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>]

Ο **Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)** ιδρύθηκε το 1983 με το Ν. 1316 και αποτελεί Νομικό Πρόσωπο Δημοσίου Δικαίου του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Αποστολή του ΕΟΦ είναι η προστασία της Δημόσιας Υγείας σε σχέση με την κυκλοφορία στην Ελλάδα:

- φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης
- φαρμακούχων ζωοτροφών και προσθετικών ζωοτροφών
- τροφίμων ειδικής διατροφής και συμπληρωμάτων διατροφής
- βιοκτόνων
- ιατρικών βοηθημάτων
- καλλυντικών

Στα πλαίσια της αποστολής αυτής ο ΕΟΦ με απόλυτη διαφάνεια και σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Ένωση:

- αξιολογεί και εγκρίνει νέα ασφαλή και αποτελεσματικά προϊόντα
- παρακολουθεί μετεγκριτικά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των προϊόντων κατά την κυκλοφορία τους στη χώρα.

- ελέγχει την παραγωγή, τις κλινικές μελέτες και την κυκλοφορία στην ελληνική αγορά των προϊόντων προκειμένου να τηρούνται οι κανόνες ορθής παραγωγής, εργαστηριακής και κλινικής πρακτικής και να εφαρμόζεται η νομοθεσία όσον αφορά στη διακίνηση, διάθεση, εμπορία και διαφήμισή τους.

- αναπτύσσει και προωθεί την ιατρική και φαρμακευτική έρευνα.
- ενημερώνει τους επιστήμονες υγείας, τους αρμόδιους φορείς και το κοινό με αντικειμενικές και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα (ανθρώπινης

και κτηνιατρικής χρήσης) και τα λοιπά προϊόντα με σκοπό την ορθολογική τους χρήση και την αντικειμενική εκτίμηση της φαρμοκοοικονομικής διάστασής της. <http://www.eof.gr/>

Η **Κίτρινη Κάρτα** είναι ένα μέσο για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Οι Επαγγελματίες Υγείας (ιατροί, φαρμακοποιοί, νοσηλευτές κλπ.) και οι ασθενείς έχουν καθήκον να συμπληρώνουν την Κίτρινη Κάρτα κάθε φορά που υποψιάζονται ότι ένα φάρμακο μπορεί να έχει προκαλέσει μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Η Κίτρινη Κάρτα συμβάλλει στην ανίχνευση ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) των φαρμάκων. Η επιτυχία του θεσμού της Κίτρινης Κάρτας στηρίζεται στην ΕΠΑΓΡΥΠΙΝΗΣΗ των επαγγελματιών υγείας και ασθενών/καταναλωτών, στη θέληση και τον ζήλο τους να γνωστοποιούν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων. Κάθε γνωστοποίηση μπορεί να είναι σημαντική!

Κριτήρια Σοβαρότητας Ανεπιθύμητης Ενέργειας:

- Θάνατος
- Άμεσα απειλητική για τη ζωή ΑΕ
- Πρόκληση ή παράταση νοσηλείας
- Πρόκληση εμμένουσας ή σημαντικής αναπηρίας ή ανικανότητας
- Συγγενής Ανωμαλία / βλάβη κατά τον τοκετό
- Σημαντικό ιατρικό συμβάν

Η Κίτρινη Κάρτα πρέπει να συμπληρώνεται για να εμπλουτιστούν οι γνώσεις για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, ώστε να λαμβάνονται μέτρα για την ορθότερη και ασφαλέστερη χρήση τους. Σημειώνεται ότι κατά την παραλαβή τους όλες οι αναφορές ΑΕ καθίστανται ανώνυμες, τόσο ως προς τον αναφέροντα όσο και ως προς τον ασθενή/καταναλωτή. Ακολούθως αξιολογούνται και εισάγονται στη τοπική βάση φαρμακοεπαγρύπνησης του ΕΟΦ, προωθούνται στην ευρωπαϊκή βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης (Eudra Vigilance), όπως και στην βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης του παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Vigibase WHO-UMC) για περαιτέρω αξιολόγηση.

Γ. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Η φαρμακοεπαγρύπνηση καταγράφει και αξιολογεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή οποιοδήποτε άλλο πρόβλημα αναφορά τη χρήση κάποιου συγκεκριμένου φαρμάκου (Γαλανάκης, 2002). Στα πλαίσια αυτά ένα φαρμακευτικό σκεύασμα είναι υποχρεωμένο να περιέχει στη συσκευασία του το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (ΦΟΧ). Εκεί μέσα καταγράφονται όλες οι απαραίτητες πληροφορίες για το χρήστη σχετικά με το φαρμακευτικό σκεύασμα. Ενδεικτικά περιλαμβάνει πληροφορίες για το τι είναι το φαρμακευτικό σκεύασμα, πληροφορίες πριν τη λήψη του, τον τρόπο χορήγησης και φύλαξης καθώς και ενημερώνει για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη χρήση του φαρμακευτικού σκευάσματος. Επίσης, στα ΦΟΧ συνήθως αναφέρεται ότι για οποιαδήποτε πληροφορία πέραν αυτών που περιγράφονται ο χρήστης μπορεί να απευθύνεται στο ιατρό ή το φαρμακοποιό του ενώ παροτρύνει να ενημερωθούν σχετικά και στην περίπτωση που οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια επιδεινωθεί, ή εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν που δεν αναφέρετε στο ΦΟΧ.

Το σύνολο των πληροφοριών για φαρμακευτικές ενώσεις (κατηγοριοποίηση, φαρμακολογική δράση, ανεπιθύμητες ενέργειες, σκευάσματα σε κυκλοφορία) καταγράφονται σε ένα σύντομο, αλλά με επιστημονικά ορθό κατατοπισμό τους στο Εθνικό Συνταγολόγιο που εκδίδεται περιοδικά από τον ΕΟΦ (τελευταία έκδοση 2007). Τα δεδομένα για κάθε φαρμακευτική ένωση που περιλαμβάνεται στο εθνικό συνταγολόγιο έχουν ληφθεί από τα εγκεκριμένα στοιχεία για τη κυκλοφορία ενός φαρμάκου μέσω των διαδικασιών που ακολουθούνται στον ΕΟΦ και τον EMA (Ευρωπαϊκός οργανισμός Φαρμάκων, European Medicines Agency) καθώς και από έγκριτα συγγράμματα φαρμακολογίας, τη διεθνή βιβλιογραφία και συνταγολόγια άλλων χωρών όπως το έγκριτο Βρετανικό Συνταγολόγιο). Το Εθνικό συνταγολόγιο πρέπει να βρίσκεται υποχρεωτικά σε οποιοδήποτε χώρο υγειονομικής περίθαλψης (φαρμακεία, ιατρεία, κλινικές, νοσοκομεία) προκειμένου να μπορεί να το συμβουλευθεί το ιατρικό, νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και οι φαρμακοποιοί με τους βοηθούς τους.

Το Εθνικό συνταγολόγιο μπορεί να χαρακτηριστεί και ως ένα φαρμακευτικό λεξικό όπου τα λήμματα των δραστικών ουσιών έχουν ένα συγκεκριμένο τρόπο γραφής όπου η κατηγοριοποίηση ακολουθεί τον τρόπο ταξινόμησης όπως περιγράφεται από Ανατομικό

Θεραπευτικό Χημικό Σύστημα Ταξινόμησης – Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). Για κάθε δραστική ουσία περιγράφονται οι ενδείξεις/αντενδείξεις, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, οδηγίες μέριμνας κατά τη χορήγηση και τα φαρμακευτικά προϊόντα σε κυκλοφορία για μία δραστική ένωση. Επίσης αναγράφονται ειδικές επισημάνσεις για νέα φάρμακα ή για φάρμακα υπαγόμενα στις διατάξεις περί ναρκωτικών καθώς και οδηγίες για τη συνταγογράφηση σε ειδικές ομάδες πληθυσμού όπως νεογνά, βρέφη, παιδιά, ηλικιωμένοι, άτομα με προβλήματα όρασης, αλλοδαποί, μετανάστες κλπ.

Σύμφωνα με τα παραπάνω το Εθνικό Συνταγολόγιο αποτελεί μια αξιόπιστη πηγή με πληροφορίες πάνω στη χρήση αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων. Στα πλαίσια αυτά, βασικός σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η καταχώρηση, η ομαδοποίηση και η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αυτές καταγράφονται στο Εθνικό Συνταγολόγιο. Μέσα από αυτή τη διαδικασία επιχειρείται να γίνει μια προσπάθεια ομαδοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τις κατηγορίες φαρμακευτικών ενώσεων και συσχέτισης τους ανά οργανικό σύστημα που επηρεάζουν στον οργανισμό. Συμπερασματικά μέσω της ανάλυσης των αποτελεσμάτων δυνητικά παρέχεται η δυνατότητα στο ιατρικό, νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και στους φαρμακοποιούς και βοηθούς τους να μπορούν άμεσα να συσχετίσουν δυνητικά ανεπιθύμητες ενέργειες από κατηγορίες φαρμακευτικών ενώσεων και να αναζητήσουν κατάλληλες πληροφορίες για αυτές.

Ερευνητικά ερωτήματα:

- 1) Η καταγραφή και ανάλυση ADRs φαρμάκων βάσει ανατομικών συστημάτων και φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης
- 2) Οργάνωση και παρουσίαση των αποτελεσμάτων σε συνοπτικές οδηγίες φιλικές προς το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό

Δ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η Διαδικασία άντλησης πληροφοριών υλοποιήθηκε με τη χρήση των ακόλουθων εργαλείων συλλογής δεδομένων:

Εθνικό συνταγολόγιο, η τελευταία έκδοση σε έντυπη μορφή έγινε το 2007, με όλες τις δραστικές ουσίες που κυκλοφορούσαν έως τότε. Το Εθνικό Συνταγολόγιο παρέχει τεκμηριωμένη πληροφόρηση για τα φαρμακευτικά προϊόντα που κυκλοφορούν στη χώρα μας με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, τις ενδείξεις, τη δοσολογία, αλλά και τους πιο σημαντικούς περιορισμούς χρήσης τους. Το περιεχόμενο του Εθνικού Συνταγολογίου είναι οργανωμένο με απλό, κωδικοποιημένο και συνοπτικό τρόπο γεγονός που το καθιστά ιδιαίτερα εύχρηστο. Περιλαμβάνει μια κατηγοριοποίηση φαρμάκων με βάση το όργανο ή το σύστημα στο οποίο ενεργούν ή/και τα θεραπευτικά και χημικά χαρακτηριστικά, (π.χ. φάρμακα πεπτικού, φάρμακα κυκλοφορικού, φάρμακα αναπνευστικού κλπ.) και κάποιες επιπλέον κατηγορίες (π.χ. φάρμακα αναισθησίας, σκιαγραφικά, αντίδοτα). Η κατηγοριοποίηση αυτή ακολουθεί το Ανατομικό-Θεραπευτικό-Χημικό Σύστημα Ταξινόμησης (Anatomical Therapeutic Chemical, ATC, Classification System) που χρησιμοποιείται για την κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ενώσεων. Ελέγχεται από το συνεργαζόμενο κέντρο για τη μεθοδολογία στατιστικής φαρμάκων (WHOCC) του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, και δημοσιεύθηκε αρχικά το 1976. Το σύστημα ταξινόμησης διαιρεί τα φάρμακα σε διαφορετικές ομάδες σύμφωνα με το όργανο ή το σύστημα στο οποίο ενεργούν ή/και τα θεραπευτικά και χημικά χαρακτηριστικά.

Πίνακας 4 Ανατομικό-Θεραπευτικό-Χημικό Σύστημα Ταξινόμησης - Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System

Κωδικός	Περιεχόμενα
A	Πεπτική οδός και μεταβολισμός
B	Αίμα και αιματοποιητικά όργανα
C	Καρδιαγγειακό σύστημα
D	Δερματολογικά
G	Ουρογεννητικό σύστημα και γεννητικές ορμόνες
H	Συστηματικές ορμόνες, εξαιρουμένων των γεννητικών ορμονών και ινσουλινών
J	Κατά των λοιμώξεων για συστηματική χρήση
L	Αντινεοπλασματικοί και ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες
M	Μυοσκελετικό σύστημα
N	Νευρικό σύστημα
P	Αντιπαρασιτικά, εντομοκτόνα και εντομοαπωθητικά
R	Αναπνευστικό σύστημα
S	Αισθητήρια όργανα
V	Διάφορα

Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων των ρυθμιστικών αρχών (Υπ. Υγείας, ΕΟΦ), επιπλέον από την ηλεκτρονική διεύθυνση του ΕΟΦ δίνεται πρόσβαση στο Ηλεκτρονικό Εθνικό Συνταγολόγιο από το οποίο μπορούν να ενημερώνονται όλοι οι ενδιαφερόμενοι. Υποστηρίζονται αναζητήσεις φαρμακευτικών προϊόντων με βάση ονομασία προϊόντος, δραστικές ουσίες, κωδικό ATC, εταιρία. Η εφαρμογή αυτή είναι ενημερωμένη και με φαρμακευτικά προϊόντα νεότερης κυκλοφορίας μετά το 2007.

Τα φύλλα οδηγιών χρήσης φαρμάκων, από τα οποία πάρθηκαν οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες. Κάθε φάρμακο στην Ε.Ε. περιέχει ένα φύλλο οδηγιών με σημαντικές πληροφορίες για την ασφαλή χρήση του, αυτές οι πληροφορίες ανανεώνονται διαρκώς, η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών των φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται παρακάτω:

(α) Την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

(β) την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά, σε συστατικά του εκδόχου, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν ή, αν δεν υπάρχουν, οι συνήθεις κοινές ονομασίες ή οι χημικές ονομασίες.

(γ) την φαρμακοτεχνική μορφή.

(δ) τις φαρμακολογικές ιδιότητες και, στο μέτρο που οι πληροφορίες αυτές είναι χρήσιμες για τη θεραπευτική αγωγή, στοιχεία φαρμακοκινητικής.

(ε) τις κλινικές πληροφορίες που αφορούν:

- τις θεραπευτικές ενδείξεις
- τις αντενδείξεις
- τις παρενέργειες (συχνότητα και βαρύτητα)
- τις ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση
- τη χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού
- τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες

- τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης για τους ενήλικες, καθώς επίσης, στο μέτρο που αυτό είναι αναγκαίο για τα παιδιά
- την υπέρβαση της δοσολογίας (συμπτώματα, επείγουσες ενέργειες, αντίδοτα)
- τις ειδικές προειδοποιήσεις
- τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών

(στ) τις φαρμακευτικές πληροφορίες που αφορούν:

- τις ασυμβατότητες (σοβαρές)
- τη διάρκεια σταθερότητας, αν είναι απαραίτητο μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή αφού έχει πρώτο ανοιχτεί η στοιχειώδης συσκευασία
- τις ιδιαίτερες προφυλάξεις διατήρησης
- τη φύση και περιεχόμενο της στοιχειώδους συσκευασίας
- το όνομα και τη διεύθυνση του προσώπου που αιτείται την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας
- τις ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση των μη χρησιμοποιημένων προϊόντων ή των αποβλήτων των προϊόντων αυτών, εφόσον συντρέχει λόγος

Η **ανάλυση των δεδομένων** έγινε σε υπολογιστικά φύλλα excel. Αρχικά καταγράφηκαν τα εμπορικά σκευάσματα όπως καταγράφονται από τον ΙΦΕΤ και εν συνεχεία δημιουργήθηκε η βάση δεδομένων με τις δραστικές ουσίες για ανθρώπινη χρήση, όπως καταγράφονται και στο Εθνικό Συνταγολόγιο του ΕΟΦ, βάσει των φύλλων οδηγιών χρήσης και του ΕΟΦ και καταγράφηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Ακολούθως κατηγοριοποιήθηκαν ανά σύστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν, καθώς και τα φάρμακα ανά σύστημα σύμφωνα με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούν. Στη συνέχεια έγινε στατιστική επεξεργασία όσο αφορά τις συχνότερα εμφανιζόμενες ADRs ανά σύστημα που επηρεάζουν, όπως παρουσιάζονται στα αποτελέσματα.

Όσον αφορά τα αποτελέσματα αυτά οργανώνονται και παρουσιάζονται ως ADRs ανά σύστημα, φάρμακα που προκαλούν ADRs σε κάθε σύστημα και κατηγορίες φαρμάκων (σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση ATC) ως προς το σύστημα που επηρεάζουν.

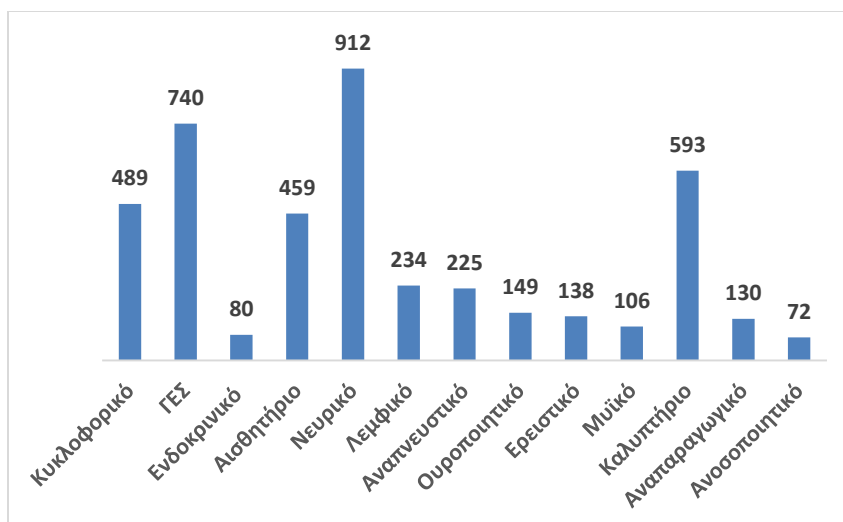
E. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

A. Συνολική καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών ανά σύστημα

Για την υλοποίηση της έρευνας μελετήθηκε η κατανομή 797 ανεπιθύμητων ενεργειών - ADRs στο σύνολο των φαρμακευτικών ουσιών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα, ήτοι σε 1313 δραστικές φαρμακευτικές ουσίες που αντιστοιχούν σε 7898 εμπορικές ονομασίες φαρμάκων.

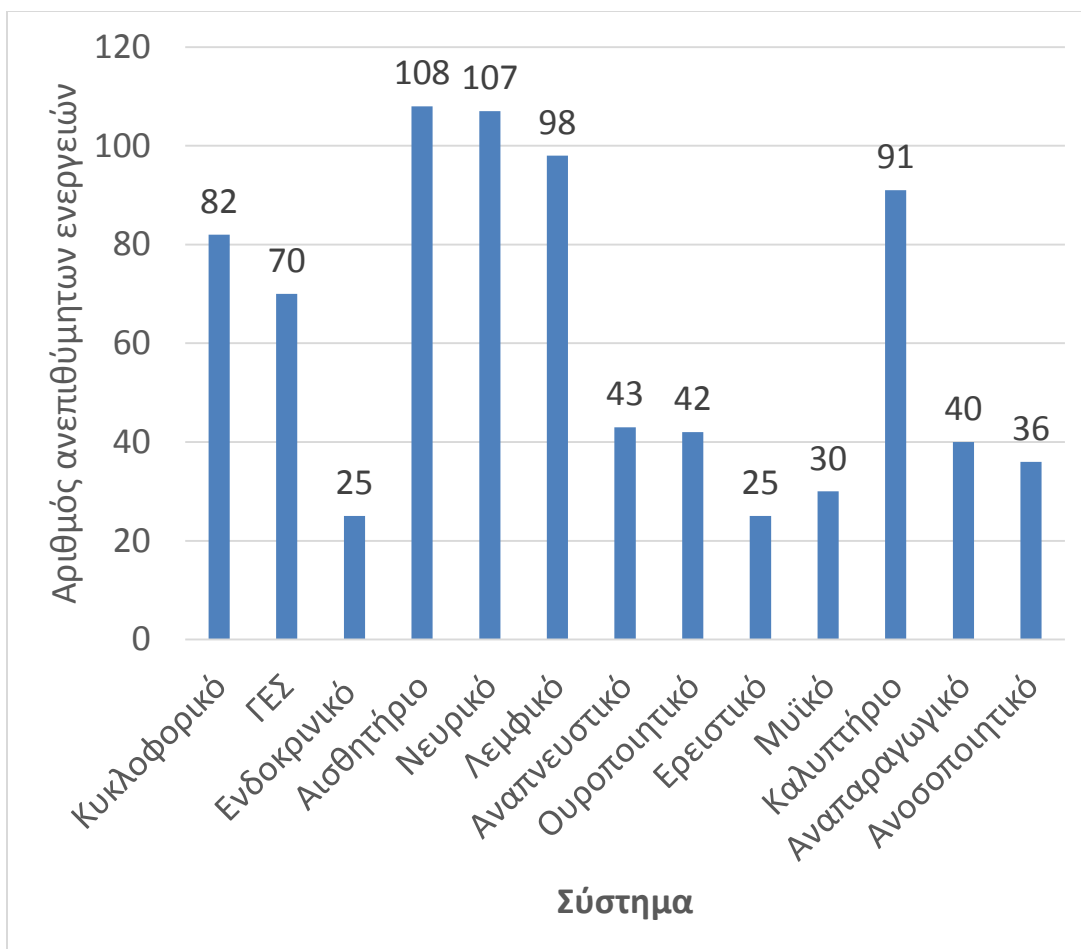
Όσον αφορά το σύνολο των φαρμακευτικών ουσιών που διερευνήθηκαν, αυτές φάνηκε να επηρεάζουν 13 διαφορετικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και συγκεκριμένα τα εξής: κυκλοφορικό, ΓΕΣ, ενδοκρινικό, αισθητήριο, νευρικό, λεμφικό, αναπνευστικό, ουροποιητικό, ερειστικό, μυϊκό, καλυπτήριο, αναπαραγωγικό και ανοσοποιητικό.

Στα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε ότι από τις 1313 δραστικές φαρμακευτικές ουσίες το μεγαλύτερο μέρος αυτών και συγκεκριμένα οι 912 έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο νευρικό σύστημα. Μεγάλος επίσης αριθμός δραστικών ουσιών και συγκεκριμένα οι 740 από το σύνολο των 1313 φάνηκε ότι επηρεάζουν το ΓΕΣ. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι επίσης και ο αριθμός των 593 δραστικών φαρμακευτικών ουσιών που όπως φάνηκε στα αποτελέσματα της έρευνας επηρεάζει το καλυπτήριο σύστημα. Ακολουθεί με επίδραση 489 από το σύνολο των 1313 δραστικών φαρμακευτικών ουσιών το κυκλοφορικό σύστημα του οργανισμού και το αισθητήριο με 459 αντίστοιχα. Τέλος μικρότερος αριθμός δραστικών φαρμακευτικών ουσιών επηρεάζει τα υπόλοιπα συστήματα και συγκεκριμένα 234 ουσίες επηρεάζουν το λεμφικό, 225 το αναπνευστικό, 149 το ουροποιητικό, 138 το ερειστικό, 130 το αναπαραγωγικό, 106 το μυϊκό, 80 το ενδοκρινικό και μόλις 72 από το σύνολο των δραστικών ουσιών επηρεάζουν το ανοσοποιητικό. Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της έρευνας ανέδειξαν το νευρικό, το ΓΕΣ και το καλυπτήριο ως τα τρία πιο ευάλωτα συστήματα του οργανισμού στα οποία επιδρά ιδιαίτερα μεγάλος αριθμός φαρμακευτικών ουσιών **(ΓΡΑΦΗΜΑ 1)**.

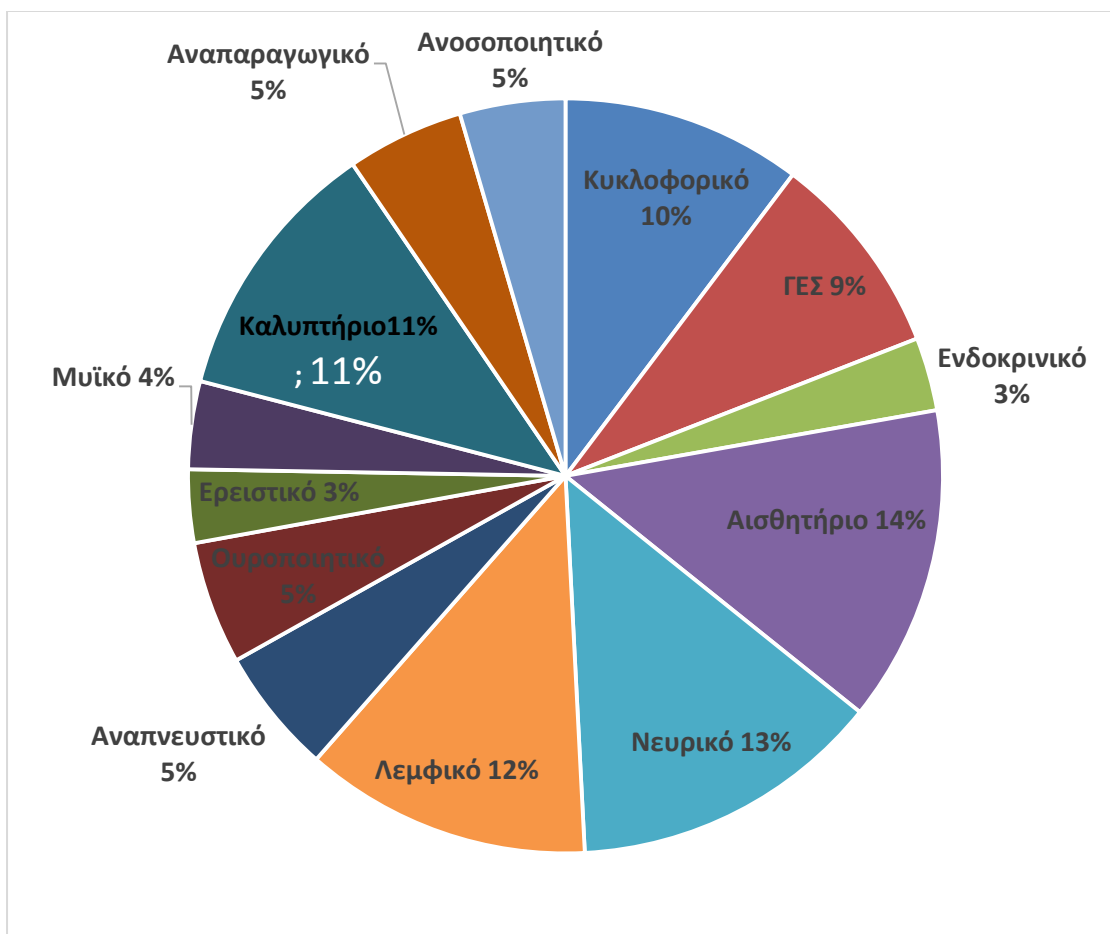


Γράφημα 1 Αριθμός φαρμάκων ανά σύστημα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων

Ειδικότερα όσον αφορά τη συνολική καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών - ADRs ανά σύστημα, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι 797 συνολικά καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες κατανέμονται στα συστήματα με βάση τον υψηλότερο αριθμό εμφάνισής τους ως εξής: 108 από το σύνολο των 797 ανεπιθύμητων ενεργειών αφορούν το αισθητήριο σύστημα (ποσοστό 14%), ενώ δεύτερο στη συγκέντρωση ανεπιθύμητων ενεργειών φάνηκε να είναι το νευρικό σύστημα με καταγεγραμμένες τις 107 από τις 797 ανεπιθύμητες ενέργειες (ποσοστό 13%). Ακολουθεί το λεμφικό σύστημα με 98 (ποσοστό 12%), το καλυπτήριο με 91 (ποσοστό 11%), το κυκλοφορικό με 82 (ποσοστό 10%) και το ΓΕΣ με 70 ανεπιθύμητες ενέργειες (ποσοστό 8%), αντίστοιχα. Μικρότερος αριθμός καταγεγραμμένων ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρεται στα υπόλοιπα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και συγκεκριμένα 43 από το σύνολο των 797 αναφέρονται στο αναπνευστικό (ποσοστό 5%), 42 στο ουροποιητικό (ποσοστό 5%), 40 στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 5%), 36 στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 5%), 30 στο μυϊκό (ποσοστό 4%), ενώ τέλος από 25 ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζουν το ερειστικό (ποσοστό 3%) και το ενδοκρινικό (ποσοστό 3%) σύστημα αντίστοιχα. **(ΓΡΑΦΗΜΑ 2 & 3).**



Γράφημα 2 Αριθμός Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμάκων ανά σύστημα



Γράφημα 3 Κατανομή ανεπιθύμητων ενεργειών ανά σύστημα του οργανισμού

Β. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων που καταγράφηκαν

Όσον αφορά τις συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών που μελετήθηκαν, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι στις δέκα (10) πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η «ναυτία» με 605 περιπτώσεις εμφάνισης, ακολουθεί η «κεφαλαλγία» με καταγεγραμμένη συχνότητα εμφάνισης 570, ο «έμετος» με 501, η «διάρροια» με 456, η «ζάλη» με 383, ο «πυρετός» με 238, η «κόπωση» με 226, η «δυσκοιλιότητα» με 216, το «οίδημα» με 214 και τέλος η «υπνηλία» με 180 περιπτώσεις εμφάνισης σε διάφορες κατηγορίες φαρμακευτικών ενώσεων.

Γ. Κατηγορίες φαρμάκων με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όσον αφορά την καταγραφή των φαρμάκων που εμφανίζουν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και για να μπορέσει να υλοποιηθεί η έρευνα, τα φάρμακα ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες 17 κατηγορίες: φάρμακα παθήσεων του πεπτικού, του κυκλοφορικού, του αναπνευστικού, του ΚΝΣ, φάρμακα για την καταπολέμηση των λοιμώξεων, φάρμακα για ενδοκρινολογικές και ορμονολογικές παθήσεις, γυναικολογικά φάρμακα, αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, φάρμακα παθήσεων του αίματος και της θρέψης, φάρμακα για μυοσκελετικές παθήσεις και αρθροπάθειες, οφθαλμολογικά φάρμακα, φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ωτορινολαρυγγολογία, στην δερματολογία, φάρμακα παθητικής ανοσοποίησης, αναισθησιολογικά φάρμακα, σκιαγραφικά και απεικονιστικά σκευάσματα και τέλος φάρμακα αντιμετώπισης δηλητηριάσεων.

Σύμφωνα με την παραπάνω κατηγοριοποίηση των φαρμάκων και την ανεπιθύμητη επίδρασή τους ανά σύστημα, η έρευνα έδειξε την ακόλουθη κατανομή:

Στο κυκλοφορικό σύστημα οι κατηγορίες φαρμάκων που εμφανίζουν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πρωτίστως τα φάρμακα του κυκλοφορικού σε ποσοστό 29,72% και δευτερευόντως τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ποσοστό 16,70%, ενώ ακολουθούν οι λοιπές κατηγορίες φαρμάκων.

Στο γαστρεντερικό σύστημα συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζουν τα φάρμακα του κυκλοφορικού σε ποσοστό 16,76% και ακολουθούν τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων σε ποσοστό 15,24%.

Στο ενδοκρινικό σύστημα υψηλότερη ανεπιθύμητη επίδραση παρουσιάζει η κατηγορία φαρμάκων κατά των ενδοκρινολογικών-ορμονολογικών παθήσεων με ποσοστό 36,84% και ακολουθεί η κατηγορία φαρμάκων του Κ.Ν.Σ. με ποσοστό 18,42%.

Στο αισθητήριο σύστημα τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλούν σύμφωνα πάντα με τα ερευνητικά αποτελέσματα τα φάρμακα παθήσεων του κυκλοφορικού σε ποσοστό 20,72% και ακολούθως τα φάρμακα παθήσεων του Κ.Ν.Σ. σε ποσοστό 15,09%.

Και στο νευρικό σύστημα το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται να προκαλείται από φάρμακα του κυκλοφορικού συστήματος σε ποσοστό 17,97% ,ενώ στη δεύτερη υψηλότερη θέση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βρίσκονται τα φάρμακα του Κ.Ν.Σ. με ποσοστό 16,27%.

Το λεμφικό σύστημα επηρεάζεται περισσότερο από φάρμακα κατά των λοιμώξεων σε ποσοστό 27,10% και αμέσως μετά από τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ποσοστό 21,96%.

Και στο αναπνευστικό σύστημα επίσης σημαντικότερη ανεπιθύμητη επίδραση φάνηκε να προκαλούν κατά πρώτον τα φάρμακα του κυκλοφορικού σε ποσοστό 29,49% και κατά δεύτερον τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ποσοστό 18,38%.

Στο ουροποιητικό σύστημα υψηλότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών εμφανίζουν τα φάρμακα του κυκλοφορικού με ποσοστό 18,18% και αμέσως μετά τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα με ποσοστό 16,08%.

Για το ερειστικό σύστημα τη μεγαλύτερη πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζουν τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ποσοστό 29,60% και αμέσως μετά τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων σε ποσοστό 20,00%.

Στο μυϊκό σύστημα επιδρούν περισσότερο τα φάρμακα του κυκλοφορικού σε ποσοστό 21,00% και ακολούθως τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ποσοστό 16,00%.

Στο καλυπτήριο σύστημα τη μεγαλύτερη επίδραση έχουν τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα σε ποσοστό 16,22% καθώς και τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων σε ποσοστό 12,97%.

Το αναπαραγωγικό σύστημα δέχεται τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ποσοστό 30,09%) από φάρμακα του ΚΝΣ και ακολούθως από τα γυναικολογικά φάρμακα (ποσοστό 21,24%).

Τέλος στο ανοσοποιητικό σύστημα τη μεγαλύτερη επίδραση ανεπιθύμητων ενεργειών φάνηκαν ότι προκαλούν τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα με ποσοστό 33,33% και αμέσως μετά τα δερματολογικά φάρμακα με ποσοστό 17,39%.

Η κατανομή των φαρμάκων και της επίδρασής τους στα συστήματα του οργανισμού φαίνεται αναλυτικότερα στον πίνακα που ακολουθεί:

Πίνακας 5 Συνολικά συχνότητα εμφάνισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών σε σχέση με τις κατηγορίες φαρμάκων και το σύστημα που επηρεάζεται (με πράσινο περιπτώσεις με μεγαλύτερη συχνότητα)

Κατηγορία φαρμάκων	Κυκλοφορικό	ΓΕΣ	Ενδοκρινικό	Αισθητήριο	Νευρικό	Λεμφικό	Αναλνευστικό	Ουροποιητικό	Ερειστικό	Μυϊκό	Καλυπτήριο	Αναπαραγωγικό	Ανοσοποιητικό
Φάρμακα παθήσεων πεπτικού	2.39%	3.88%	0.00%	2.25%	2.84%	0.93%	2.14%	1.40%	3.20%	2.00%	2.70%	2.65%	2.90%
Φάρμακα παθήσεων κυκλοφορικού	29.72%	16.76%	5.26%	20.72%	17.97%	17.76%	29.49%	18.18%	11.20%	21.00%	14.41%	13.27%	10.14%
Φάρμακα παθήσεων αναλνευστικού συστήματος	3.25%	4.71%	5.26%	7.88%	5.23%	1.40%	7.69%	9.09%	3.20%	6.00%	3.24%	0.00%	5.80%
Φάρμακα παθήσεων ΚΝΣ	13.88%	15.10%	18.42%	15.09%	16.27%	8.41%	5.56%	15.38%	4.00%	10.00%	10.09%	30.09%	0.00%
Φάρμακα κατά των λοιμώξεων	8.68%	15.24%	14.47%	11.49%	12.97%	27.10%	10.68%	12.59%	20.00%	15.00%	12.97%	3.54%	15.94%
Φάρμακα παθήσεων ενδοκρινών αδένων-ορμόνες	4.56%	6.23%	36.84%	3.38%	6.60%	3.74%	2.56%	6.29%	5.60%	5.00%	5.95%	15.04%	5.80%
Φάρμακα στη Γυναικολογία-Μαιευτική-Διαταραχών ούρησης	3.69%	4.16%	2.63%	2.70%	3.75%	0.00%	0.00%	6.29%	0.00%	3.00%	3.06%	21.24%	0.00%
Αντιεπιπολασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα	16.70%	14.96%	13.16%	11.94%	14.11%	21.96%	18.38%	16.08%	29.60%	16.00%	16.22%	8.85%	33.33%
Φάρμακα παθήσεων αίματος και θρέψης	7.16%	7.06%	0.00%	2.93%	6.14%	4.67%	7.69%	4.90%	8.00%	9.00%	6.31%	0.00%	1.45%
Φάρμακα αρθροπαθειών και μυοσκελετικών παθήσεων	2.82%	6.23%	0.00%	4.05%	4.55%	6.54%	3.42%	5.59%	4.80%	3.00%	5.05%	1.77%	1.45%
Φάρμακα οφθαλμικών παθήσεων	0.87%	0.28%	0.00%	7.66%	2.05%	0.93%	1.71%	0.00%	0.00%	0.00%	1.98%	1.77%	5.80%
Φάρμακα παθήσεων ώτων-ρινός-στοματοφάρυγγα	0.22%	0.00%	0.00%	0.90%	0.23%	0.00%	0.43%	0.00%	0.00%	0.00%	0.36%	0.00%	0.00%
Φάρμακα παθήσεων δέρματος	1.30%	1.52%	1.32%	4.28%	1.59%	2.34%	0.85%	2.80%	2.40%	1.00%	8.11%	1.77%	17.39%
Ενεργητική-παθητική ανοσοποίηση	1.30%	1.25%	0.00%	1.35%	2.62%	1.40%	2.14%	0.70%	7.20%	8.00%	5.95%	0.00%	0.00%
Φάρμακα αναισθησίας	2.60%	0.83%	1.32%	1.13%	1.37%	2.34%	3.42%	0.70%	0.80%	1.00%	1.08%	0.00%	0.00%
Σκιαγραφικές ουσίες στις απεικονιστικές τεχνικές	0.65%	1.66%	1.32%	2.25%	1.71%	0.47%	3.85%	0.00%	0.00%	0.00%	2.52%	0.00%	0.00%
Αντιμετώπιση δηλητηριάσεων	0.22%	0.14%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

Δ. Κατηγορίες φαρμάκων ανά σύστημα επιρροής

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα φάρμακα των κυκλοφορικών παθήσεων κατέχουν την πρωτιά στην πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών, αφού προκαλούν το υψηλότερο ποσοστό ADRs σε 7 από τα 13 συστήματα του οργανισμού και συγκεκριμένα στο κυκλοφορικό (ποσοστό 29,72%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 16,76%), στο αισθητήριο (ποσοστό 20,72%), στο νευρικό (ποσοστό 17,97%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 29,49%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 18,18%) και στο μυϊκό (ποσοστό 21,00%).

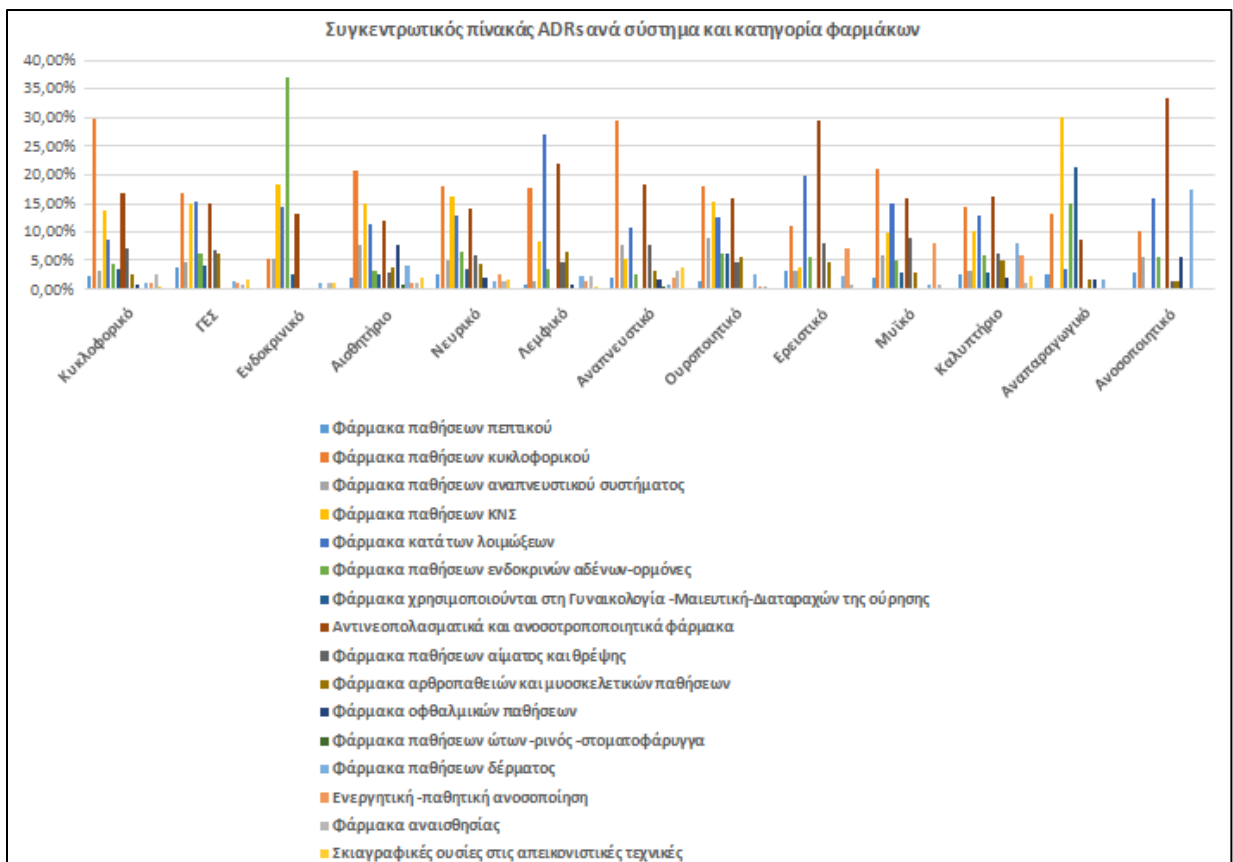
Σημαντική επίσης επιβάρυνση προκαλούν τα αντινεοπλασματικά/ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, καθώς επηρεάζουν σε αρκετά μεγάλο βαθμό πολλά από τα συστήματα, καταγράφοντας την πρώτη θέση στην πρόκληση ADRs σε τρία εξ αυτών και συγκεκριμένα στο ερειστικό (ποσοστό 29,60%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 16,22%) και στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 33,33%) και τη δεύτερη θέση σε επτά ακόμα συστήματα και συγκεκριμένα στο κυκλοφορικό (ποσοστό 16,70%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 14,96%), στο νευρικό (ποσοστό 14,11%), στο λεμφικό (ποσοστό 21,96%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 18,38%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 16,08%) και στο μυϊκό (ποσοστό 16,00%).

Αρκετή επίσης επιβάρυνση φαίνεται ότι προκαλείται από τα φάρμακα των παθήσεων του ΚΝΣ τα οποία κατέχουν την πρώτη θέση στην πρόκληση ADRs στο αναπνευστικό σύστημα (ποσοστό 30,09%) και τη δεύτερη θέση στο ενδοκρινικό (ποσοστό 18,42%) και στο αισθητήριο (ποσοστό 15,09%) σύστημα.

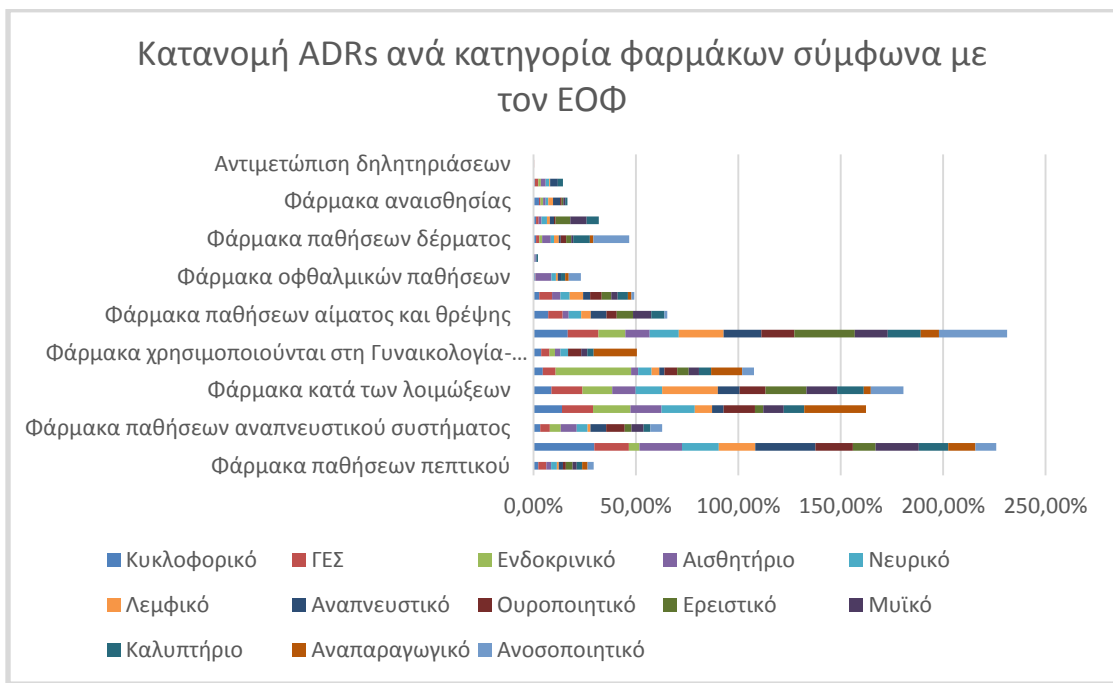
Ακολουθούν τα φάρμακα κατά των λοιμώξεων που εμφανίζουν την πρώτη θέση στην πρόκληση ADRs στο λεμφικό σύστημα (ποσοστό 27,10%) και τη δεύτερη στο ερειστικό (ποσοστό 20,00%) αντίστοιχα.

Τέλος τα γυναικολογικά φάρμακα καταγράφουν την πρώτη θέση στην πρόκληση ADRs στο αναπαραγωγικό σύστημα (ποσοστό 30,09%) στο οποίο και απευθύνονται, όπως ομοίως φαίνεται ότι δρουν και τα ορμονικά/ενδοκρινολογικά φάρμακα τα οποία καταγράφουν το μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης ADRs στο ενδοκρινικό σύστημα αντίστοιχα στο οποίο και απευθύνονται.

Στου **ΓΡΑΦΗΜΑ 4** που ακολουθεί απεικονίζεται η κατανομή των ADRs ανά σύστημα και κατηγορία φαρμάκων, ενώ στο **ΓΡΑΦΗΜΑ 5** απεικονίζεται η κατανομή ADRs ανά σύστημα σύμφωνα με τον ΕΟΦ.



Γράφημα 4η κατανομή των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων ανά σύστημα και κατηγορία φαρμάκων



Γράφημα 5η κατανομή των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων ανά σύστημα και κατηγορία φαρμάκων

Ε. Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ανά κατηγορία φαρμάκων και ανά σύστημα

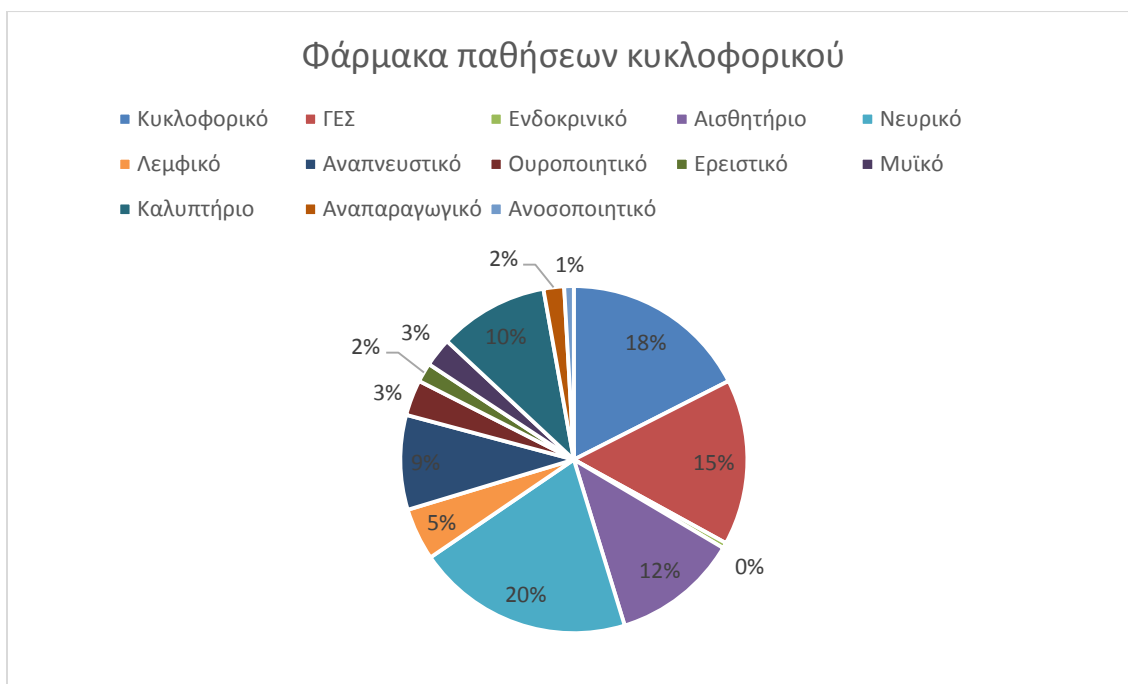
Αναφορικά με τη συχνότητα εμφάνισης των ADRs ανά κατηγορία φαρμάκων και ανά σύστημα, τα αποτελέσματα της έρευνας κατέγραψαν τα ακόλουθα ποσοστά:

Τα φάρμακα των παθήσεων του πεπτικού συστήματος εμφανίζουν την υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στο ΓΕΣ (ποσοστό 26%) και ακολούθως στο νευρικό (ποσοστό 23%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 14%), στο κυκλοφορικό (ποσοστό 10%), στο αισθητήριο (ποσοστό 9%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 4%), στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 3%). Όμοιο ποσοστό (3%) εμφανίζουν επίσης και στο ερειστικό, ενώ από 2% εμφανίζουν στο λεμφικό, ανοσοποιητικό, μυϊκό και ουροποιητικό σύστημα αντίστοιχα. Τέλος στο ενδοκρινικό δεν καταγράφεται εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (ποσοστό 0%) **(ΓΡΑΦΗΜΑ 6)**.



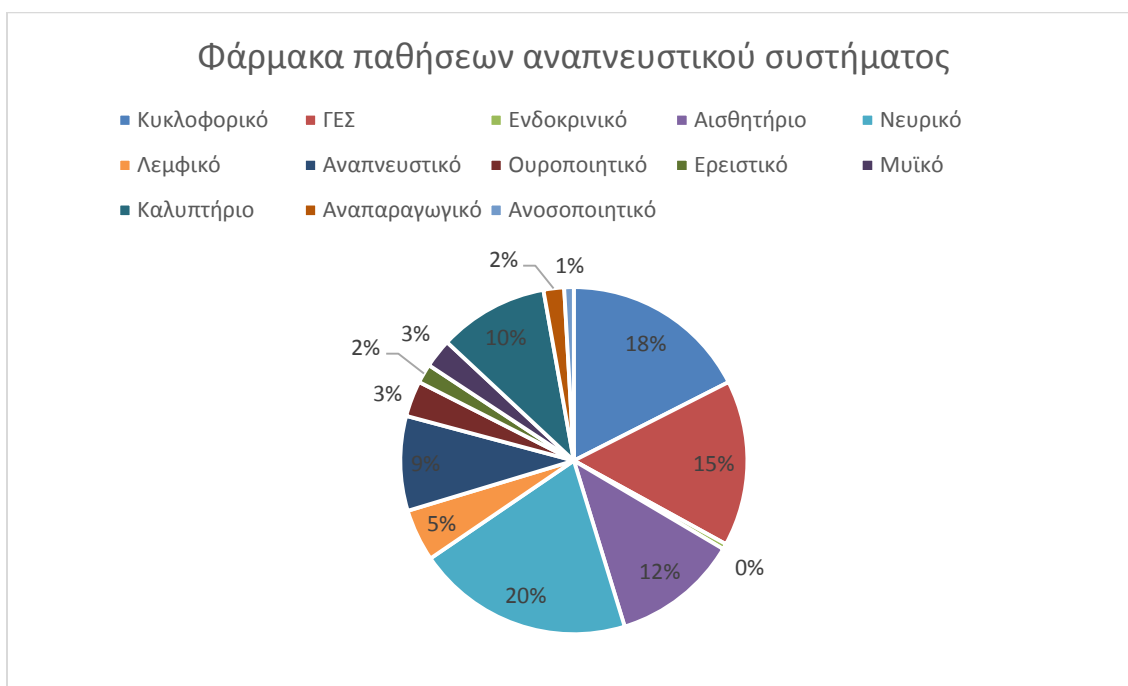
Γράφημα 6 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων του πεπτικού

Τα φάρμακα που απευθύνονται σε παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος παρουσιάζουν το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης ADRs (ποσοστό 20%) στο νευρικό σύστημα, ενώ επίσης υψηλό ποσοστό εμφανίζουν στο κυκλοφορικό (ποσοστό 18%). Στο ΓΕΣ το ποσοστό πρόκλησης τους φτάνει το 15%, ενώ 12% καταγράφεται στο αισθητήριο, 10% στο καλυπτήριο και 9% στο αναπνευστικό αντίστοιχα. Μικρότερα ποσοστά πρόκλησης ADRs κατέγραψε η έρευνα στο λεμφικό (ποσοστό 5%), στο μυϊκό (ποσοστό 3%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 3%), στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 2%), στο ερειστικό (ποσοστό 2%), ενώ τέλος οριακή καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών σε ποσοστό της τάξης του 1% ή και μικρότερο εμφανίζουν το ανοσοποιητικό και το ενδοκρινικό σύστημα αντίστοιχα (**ΓΡΑΦΗΜΑ 7**).



Γράφημα 7 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων του κυκλοφορικού

Τα φάρμακα του αναπνευστικού όπως έδειξε η έρευνα προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως στο νευρικό σύστημα (ποσοστό 20%) και ακολούθως στο κυκλοφορικό (ποσοστό 18%). Μέτριου βαθμού εμφάνιση ADRs φαίνεται επίσης ότι προκαλούν στο ΓΕΣ (ποσοστό 15%), στο αισθητήριο (ποσοστό 12%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 10%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 9%) και στο λεμφικό (ποσοστό 5%). Μικρότερη πρόκληση ADRs φαίνεται να εμφανίζουν στο ουροποιητικό (ποσοστό 3%), στο μυϊκό (ποσοστό 3%), στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 2%), στο ερειστικό (ποσοστό 2%) και στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 1%), ενώ τέλος στο ενδοκρινικό δεν καταγράφεται ποσοστό πρόκλησης ADRs από τα αναπνευστικά φάρμακα **(ΓΡΑΦΗΜΑ 8)**.



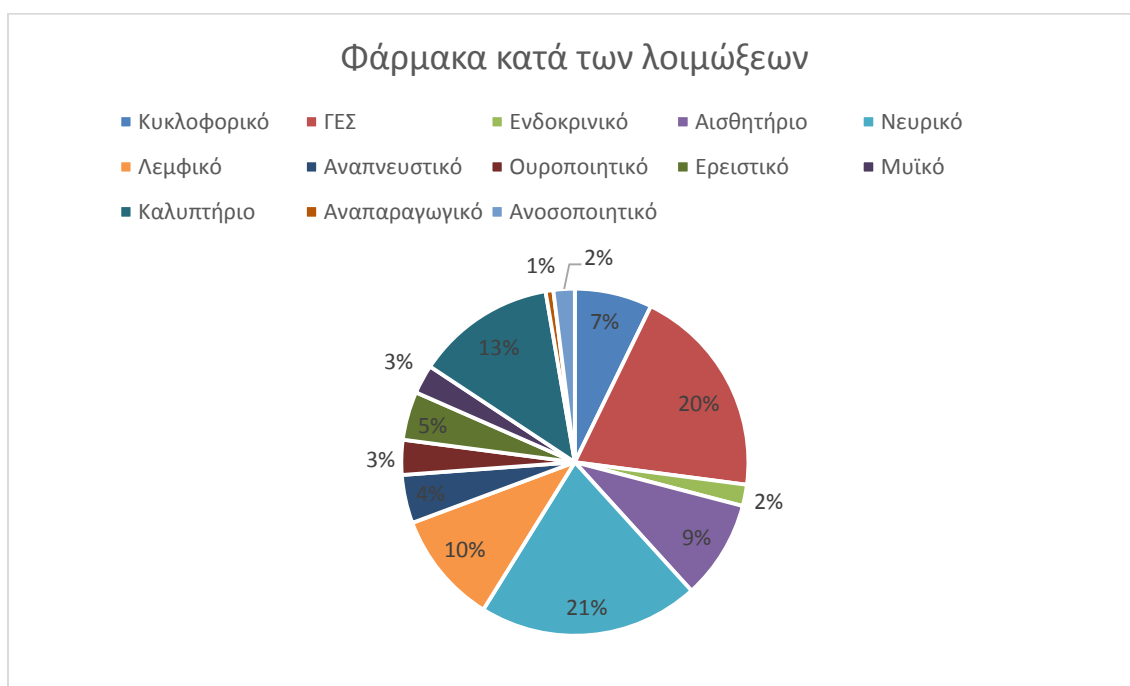
Γράφημα 8 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος

Τα φάρμακα του Κ.Ν.Σ. προκαλούν ADRs κατά κύριο λόγο στο νευρικό σύστημα (ποσοστό 26%) και στο ΓΕΣ (ποσοστό 20%). Ποσοστό πρόκλησης ADRs της τάξης του 12% εμφανίζουν επίσης στο κυκλοφορικό και στο αισθητήριο σύστημα αντίστοιχα, ενώ 10% εμφανίζουν στο καλυπτήριο. Μικρότερα ποσοστά πρόκλησης ADRs παρουσιάζουν στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 6%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 4%), στο λεμφικό (ποσοστό 3%), στο μυϊκό (ποσοστό 2%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 2%), στο ενδοκρινικό (ποσοστό 2%) και στο ερειστικό (ποσοστό 1%), ενώ τέλος η καταγραφή πρόκλησης ADRs στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι μηδενική (ποσοστό 0%) (ΓΡΑΦΗΜΑ 9).



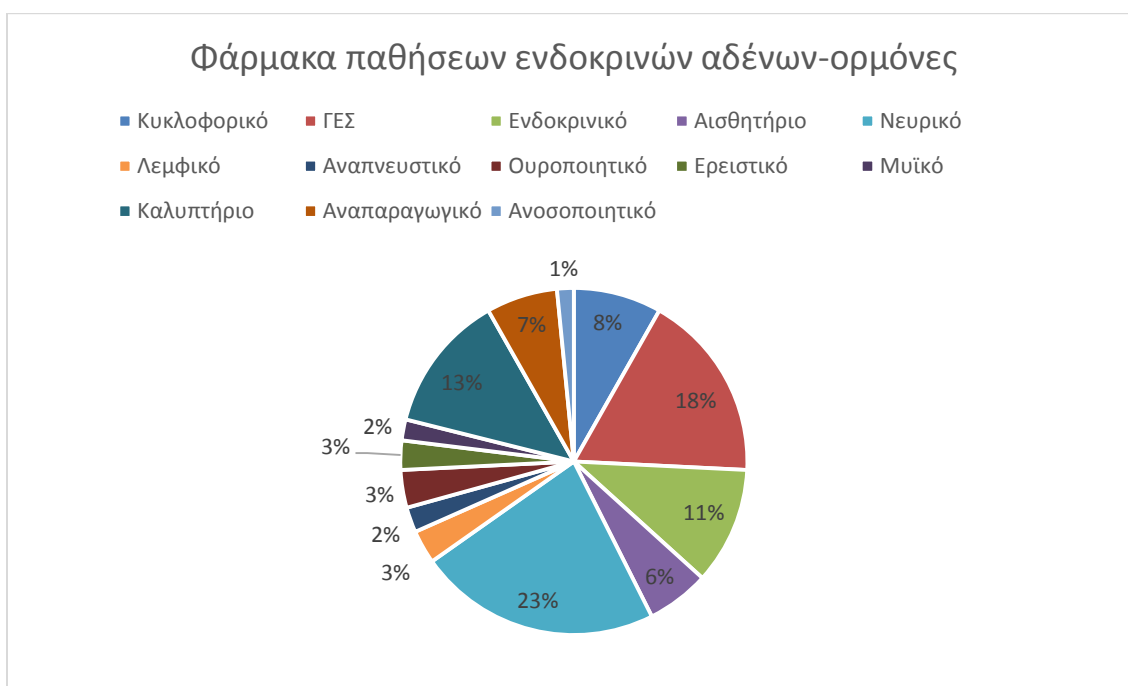
Γράφημα 9 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων του ΚΝΣ

Τα φάρμακα που προορίζονται για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων προκαλούν τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης ADRs στο νευρικό σύστημα σε ποσοστό 21%, στο ΓΕΣ σε ποσοστό 20%, στο καλυπτήριο σε ποσοστό 13%, στο λεμφικό σε ποσοστό 10% και στο αισθητήριο σε ποσοστό 9%. Μικρότερες καταγραφές πρόκλησης ADRs εμφανίζουν στο κυκλοφορικό (ποσοστό 7%) , στο ερειστικό (ποσοστό 5%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 4%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 3%), στο μυϊκό (ποσοστό 3%), στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 2%), στο ενδοκρινικό (ποσοστό 2%) και στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 1%) (ΓΡΑΦΗΜΑ 10).



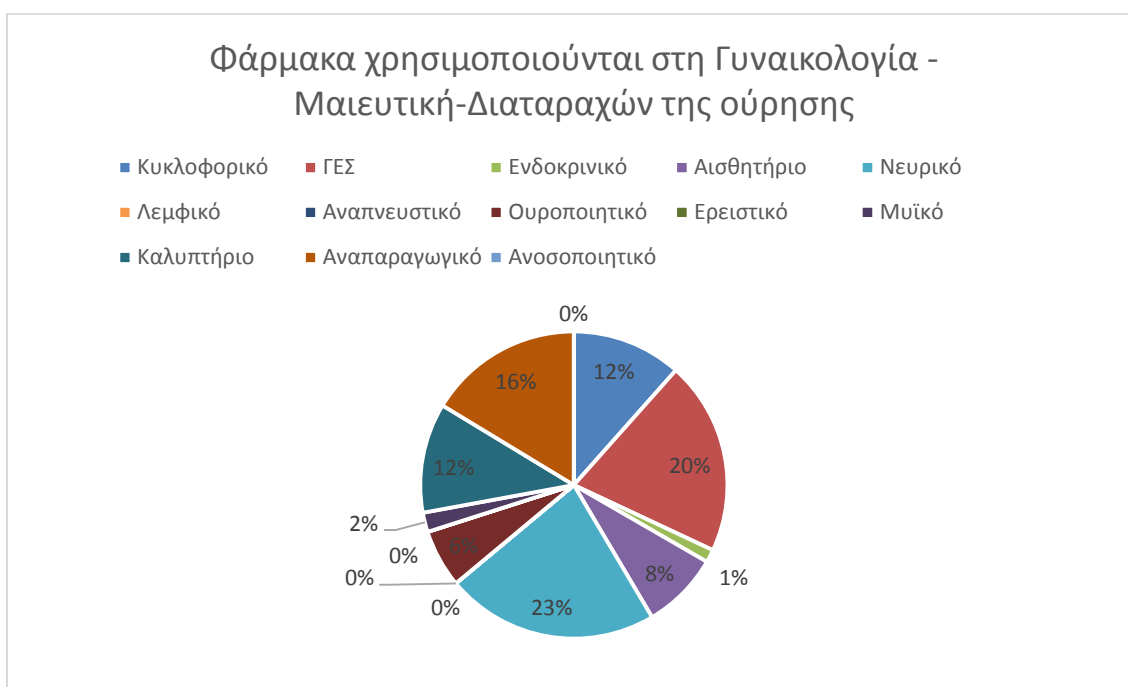
Γράφημα 10 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα για την αντιμετώπιση λοιμώξεων

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ενδοκρινολογικών και ορμονολογικών παθήσεων σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας φαίνεται να επηρεάζουν στο μεγαλύτερο ποσοστό τους το νευρικό σύστημα (ποσοστό 23%) και το ΓΕΣ (ποσοστό 18%) αντίστοιχα. Μέτρια επηρεάζουν το καλυπτήριο (ποσοστό 13%), το ενδοκρινικό (ποσοστό 11%), το κυκλοφορικό (ποσοστό 8%), το αναπαραγωγικό (ποσοστό 7%) και το αισθητήριο (ποσοστό 6%) . Ποσοστό πρόκλησης ADRs της τάξης του 3% εμφανίζουν στο λεμφικό, στο ουροποιητικό και στο ουροποιητικό αντίστοιχα, ενώ ακόμα μικρότερο ποσοστό της τάξης του 1-2% εμφανίζουν στο μυϊκό, στο ανοσοποιητικό και στο αναπνευστικό αντίστοιχα (ΓΡΑΦΗΜΑ 11).



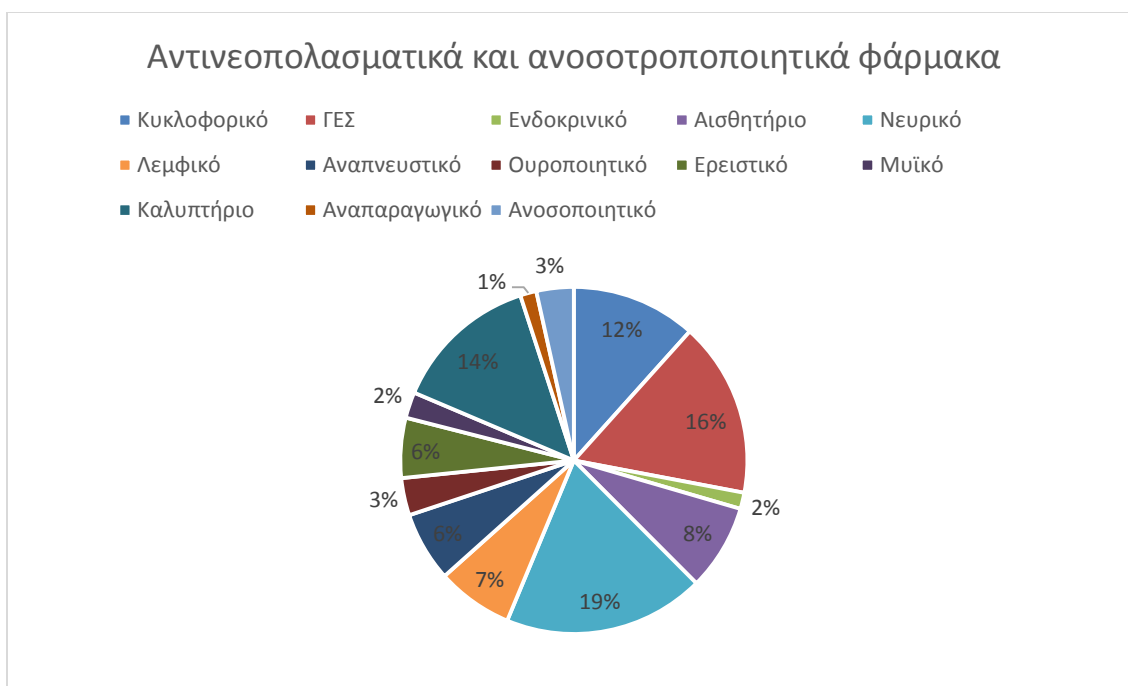
Γράφημα 11 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων ενδοκρινών αδένων & ορμόνες

Τα γυναικολογικά φάρμακα παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη πρόκληση ADRs στο νευρικό (ποσοστό 23%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 20%) και στο αναπαραγωγικό σύστημα (ποσοστό 16%) αντίστοιχα. Μετρίου βαθμού πρόκληση ADRs εμφανίζουν στο κυκλοφορικό (ποσοστό 12%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 12%), στο αισθητήριο (ποσοστό 8%) και στο ουροποιητικό (ποσοστό 6%) αντίστοιχα. Τέλος μικρότερα ποσοστά ADRs φαίνεται ότι προκαλούν στο μυϊκό (ποσοστό 2%) και στο ενδοκρινικό (ποσοστό 1%), ενώ στο ερειστικό, στο λεμφικό, στο ανοσοποιητικό και στο αναπνευστικό σύστημα δεν καταγράφεται ποσοστό πρόκλησης ADRs (**ΓΡΑΦΗΜΑ 12**).



Γράφημα 12 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα στη Γυναικολογία -Μαιευτική & διαταραχών διούρησης

Τα αντινεοπλασματικά και ανοσοτροποποιητικά φάρμακα προκαλούν ADRs κατά κύριο λόγο στο νευρικό σύστημα (ποσοστό 19%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 16%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 14%), στο κυκλοφορικό (ποσοστό 12%) και στο αισθητήριο (ποσοστό 8%). Ποσοστά της τάξης του 7% προκαλούν στο λεμφικό και στο αναπνευστικό και 6% στο ερειστικό. Τέλος μικρότερα ποσοστά παρουσιάζουν στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 3%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 3%), στο μυϊκό (ποσοστό 2%), στο ενδοκρινικό (ποσοστό 2%) και στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 1%) σύστημα αντίστοιχα (**ΓΡΑΦΗΜΑ 13**).



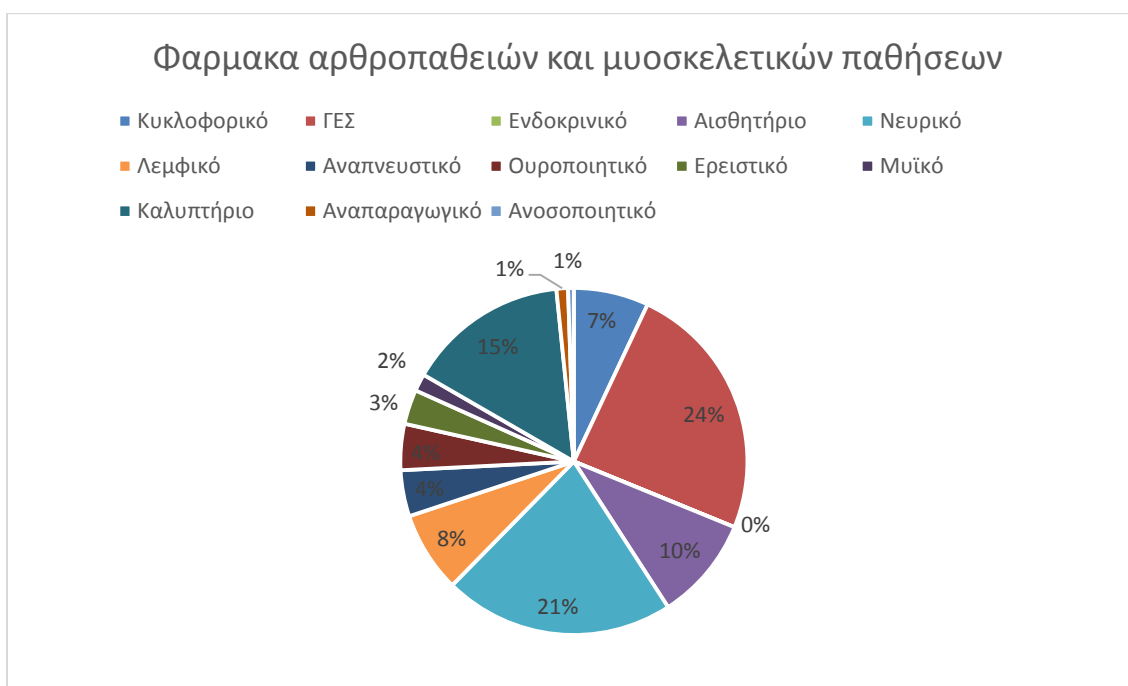
Γράφημα 13 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για αντινεοπλασματικά -ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των διαταραχών της θρέψης και των παθολογικών καταστάσεων του αίματος προκαλούν ADRs ως επί τω πλείστον στο νευρικό σύστημα (ποσοστό 22%), όπως επίσης και στο ΓΕΣ σε ποσοστό 21%. Ποσοστό της τάξης του 15% προκαλούν στο καλυπτήριο και στο κυκλοφορικό σύστημα, ενώ μικρότερη εμφάνιση ADRs καταγράφεται στο αναπνευστικό (ποσοστό 7%), στο αισθητήριο (ποσοστό 5%), στο ερειστικό (ποσοστό 4%), στο μυϊκό (ποσοστό 4%), στο λεμφικό (ποσοστό 4%) και στο ουροποιητικό (ποσοστό 3%). Μηδενική καταγραφή ADRs φαίνεται ότι εμφανίζουν στο ανοσοποιητικό, στο αναπαραγωγικό και στο ενδοκρινικό σύστημα αντίστοιχα (ΓΡΑΦΗΜΑ 14).



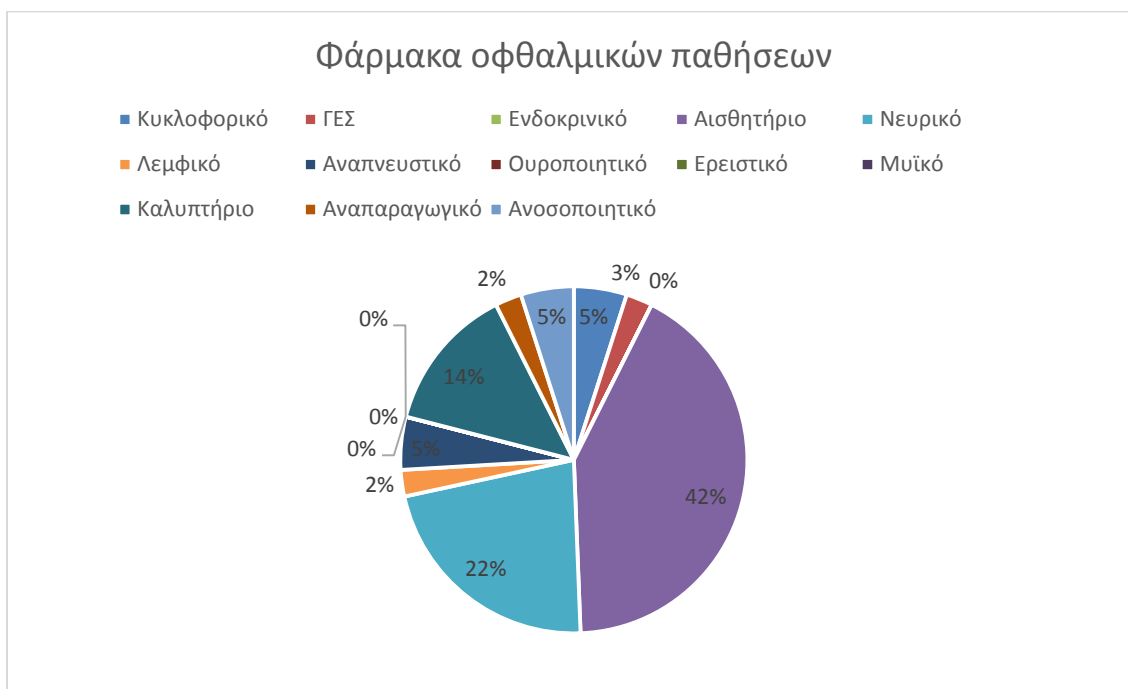
Γράφημα 14 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων του αίματος και της θρέψης

Τα φάρμακα που προορίζονται για την αντιμετώπιση των αρθροπαθειών και των μυοσκελετικών προβλημάτων προκαλούν σημαντικά ποσοστά ADRs στο ΓΕΣ (ποσοστό 24%), στο νευρικό σύστημα (ποσοστό 21%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 15%) και στο αισθητήριο (ποσοστό 10%). Μικρότερα ποσοστά ADRs προκαλούν στο λεμφικό (ποσοστό 8%), στο κυκλοφορικό (ποσοστό 7%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 4%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 4%), στο ερειστικό (ποσοστό 3%), στο μυϊκό (ποσοστό 2%), στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 1%) και στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 1%), ενώ τέλος μηδενικό ποσοστό πρόκλησης ADRs καταγράφει η έρευνα για το ενδοκρινικό σύστημα (ΓΡΑΦΗΜΑ 15).



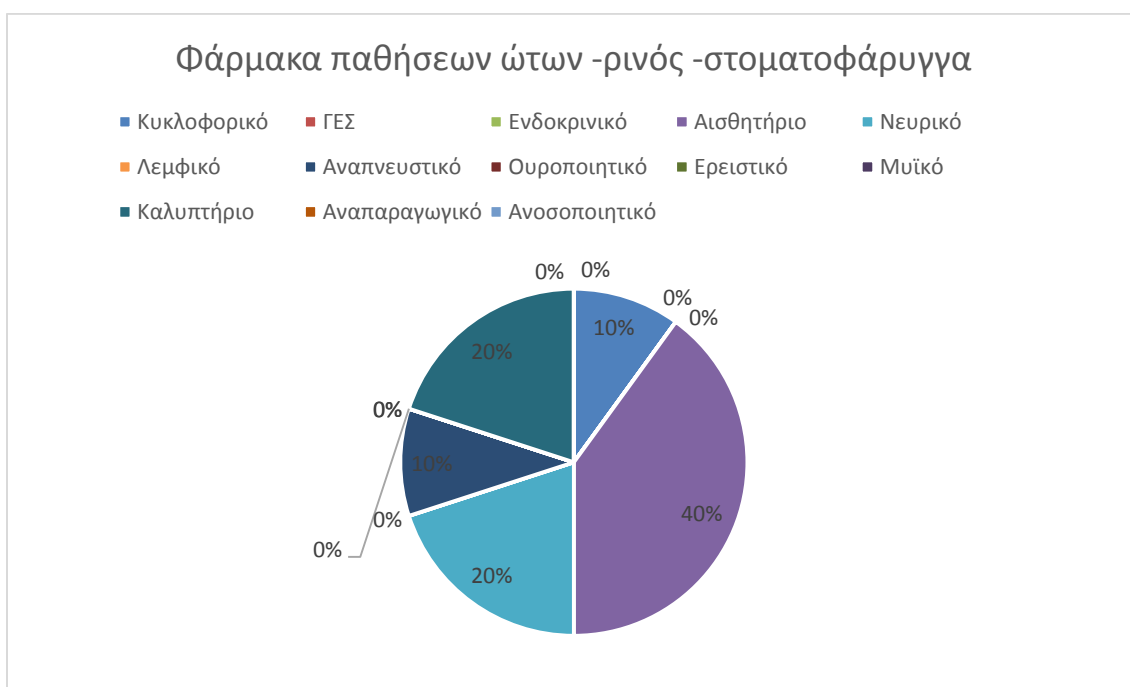
Γράφημα 15 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα αρθροπαθειών και μυοσκελετικών παθήσεων

Τα οφθαλμολογικά φάρμακα παρουσιάζουν μια ιδιαίτερα αυξημένη πρόκληση ADRs στο αισθητήριο σύστημα με το ποσοστό να φτάνει στο 42%,. Σημαντική είναι και η πρόκληση ADRs που εμφανίζουν στο νευρικό (ποσοστό 22%) και στο καλυπτήριο σύστημα (ποσοστό 14%). Τέλος, μικρότερη πρόκληση ADRs καταγράφεται από την έρευνα για το αναπνευστικό (ποσοστό 5%), το ανοσοποιητικό (ποσοστό 5%), το κυκλοφορικό (ποσοστό 5%), το ΓΕΣ (ποσοστό 3%), το αναπαραγωγικό (ποσοστό 2%) και το λεμφικό (ποσοστό 2%), ενώ για το ενδοκρινικό, το ερειςτικό, το ουροποιητικό και το μυϊκό σύστημα αντίστοιχα δεν καταγράφονται ποσοστά εμφάνισης ADRs από τη χρήση των οφθαλμολογικών φαρμάκων **(ΓΡΑΦΗΜΑ 16)**.



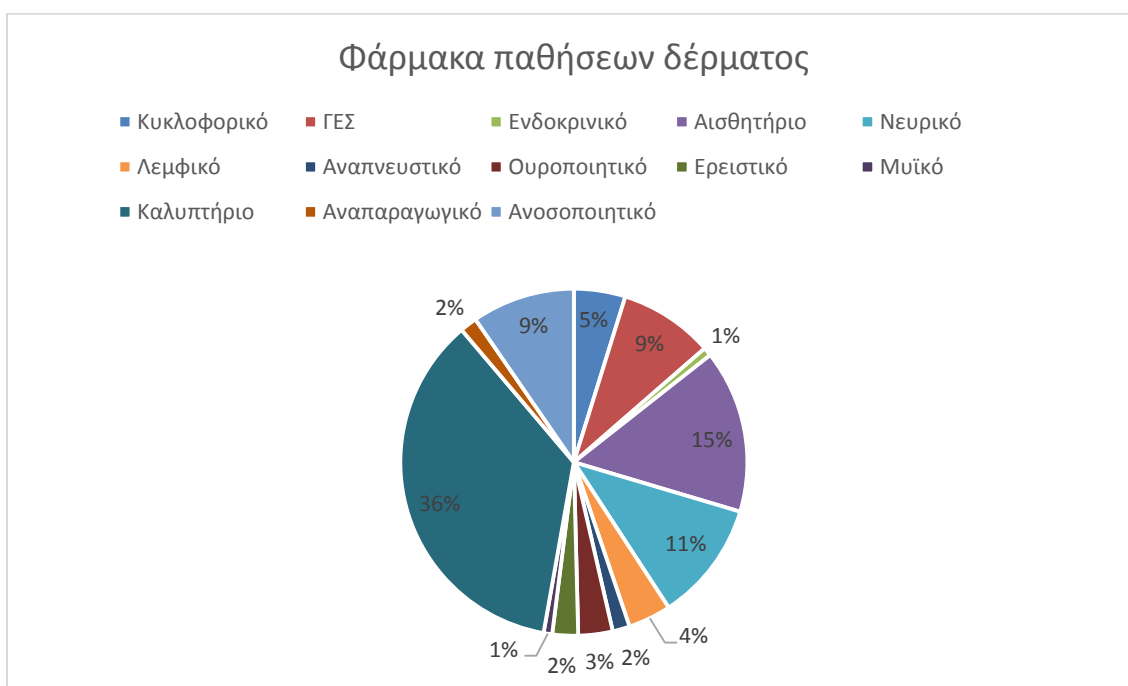
Γράφημα 16 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα οφθαλμικών παθήσεων

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις ωτορινολαρυγγολογικές παθήσεις προκαλούν στο μεγαλύτερό τους ποσοστό ADRs στο αισθητήριο σύστημα (ποσοστό 40%), ενώ σημαντικά επίσης ποσοστά πρόκλησης ADRs καταγράφουν στο νευρικό (ποσοστό 20%) και στο καλυπτήριο (ποσοστό 20%) σύστημα αντίστοιχα. Αξιοσημείωτα είναι και τα ποσοστά εμφάνισης ADRs στο κυκλοφορικό (ποσοστό 10%) και στο αναπνευστικό (ποσοστό 10%) σύστημα, ενώ σε όλα τα υπόλοιπα συστήματα καταγράφονται μηδενικά ποσοστά εμφάνισης ADRs (ΓΡΑΦΗΜΑ 17).



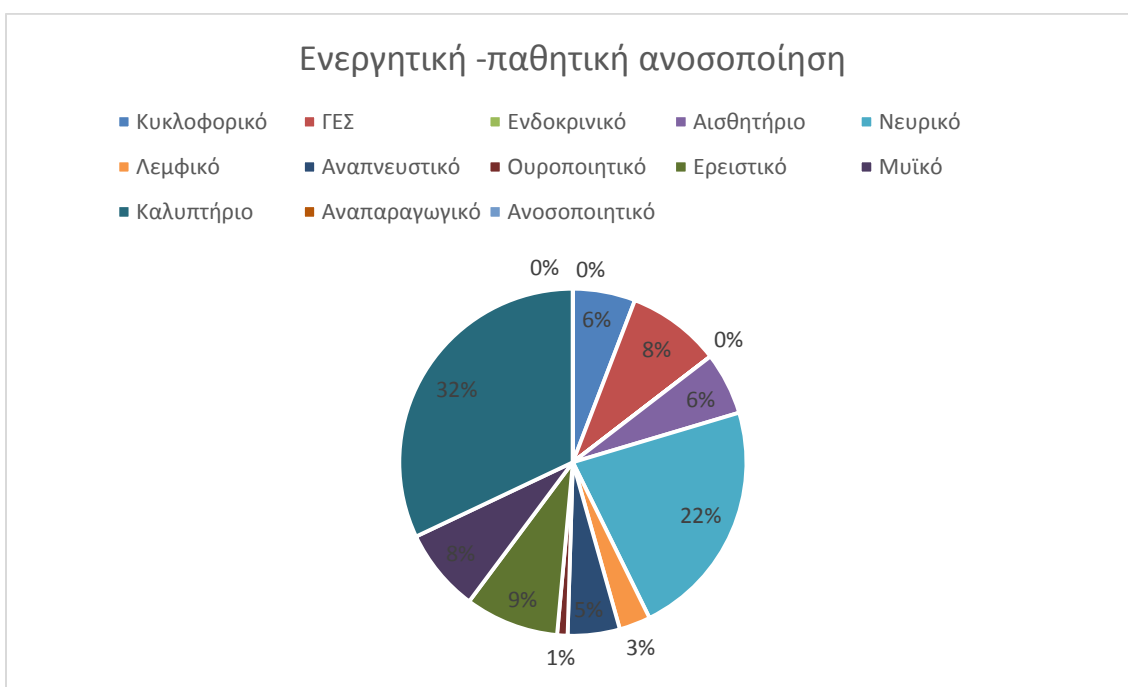
Γράφημα 17 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων ωτών-ρινός-στοματοφάρυγγα

Τα φάρμακα των δερματικών παθήσεων προκαλούν τη σημαντικότερη εμφάνιση ADRs στο καλυπτήριο σύστημα (ποσοστό 36%) και ακολούθως στο αισθητήριο (ποσοστό 15%), στο νευρικό (ποσοστό 11%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 9%), όπως επίσης και στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 9%). Μικρότερη πρόκληση ADRs εμφανίζουν στο κυκλοφορικό (ποσοστό 5%), στο λεμφικό (ποσοστό 4%), στο ουροποιητικό (ποσοστό 3%), στο ερειστικό (ποσοστό 2%), στο αναπαραγωγικό (ποσοστό 2%), στο ανοσοποιητικό (ποσοστό 2%), στο ενδοκρινικό (ποσοστό 1%) και τέλος στο μυϊκό (ποσοστό 1%) (ΓΡΑΦΗΜΑ 18).



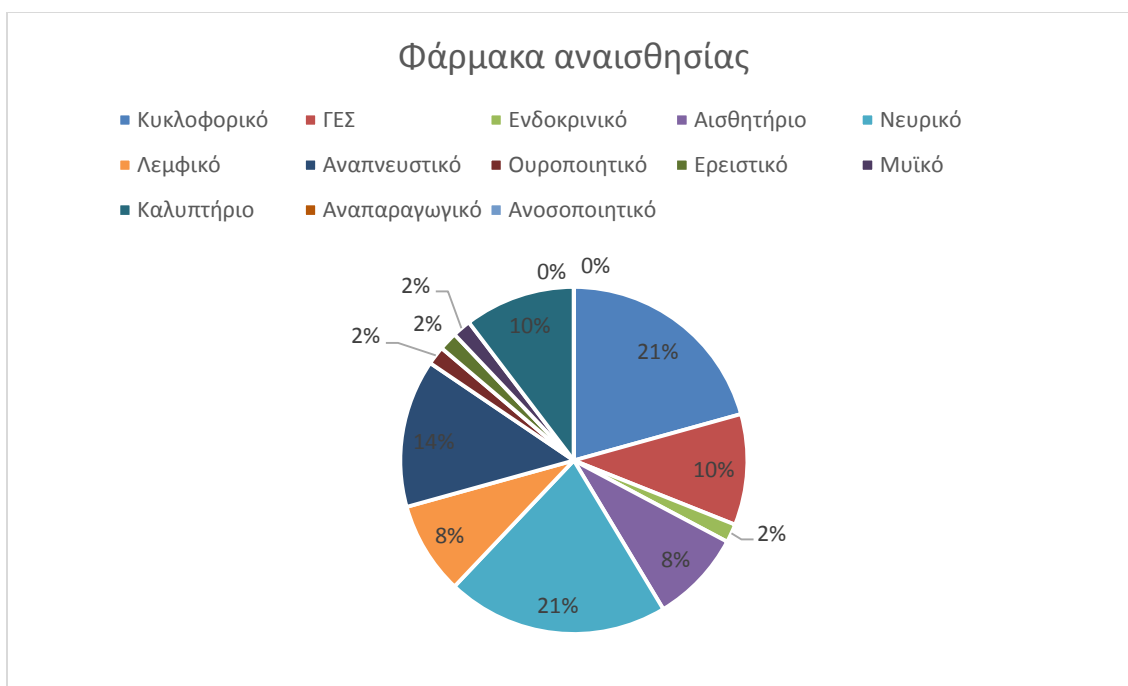
Γράφημα 18 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα παθήσεων δέρματος

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ενεργητική ή παθητική ανοσοποίηση προκαλούν τη μεγαλύτερη εμφάνιση ADRs στο καλυπτήριο (ποσοστό 32%) και στο νευρικό (ποσοστό 22%) σύστημα αντίστοιχα. Αξιοσημείωτα είναι και τα ποσοστά εμφάνισης ADRs στο ερειςτικό (ποσοστό 9%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 8%) και στο μυϊκό (ποσοστό 8%) σύστημα αντίστοιχα. Μικρότερα ποσοστά εμφάνισης ADRs καταγράφει η έρευνα στο κυκλοφορικό (ποσοστό 6%), στο αισθητήριο (ποσοστό 6%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 5%), στο λεμφικό (ποσοστό 3%) και στο ουροποιητικό (ποσοστό 1%) σύστημα, ενώ τέλος στα υπόλοιπα συστήματα δεν καταγράφονται ποσοστά εμφάνισης ADRs (ΓΡΑΦΗΜΑ 19).



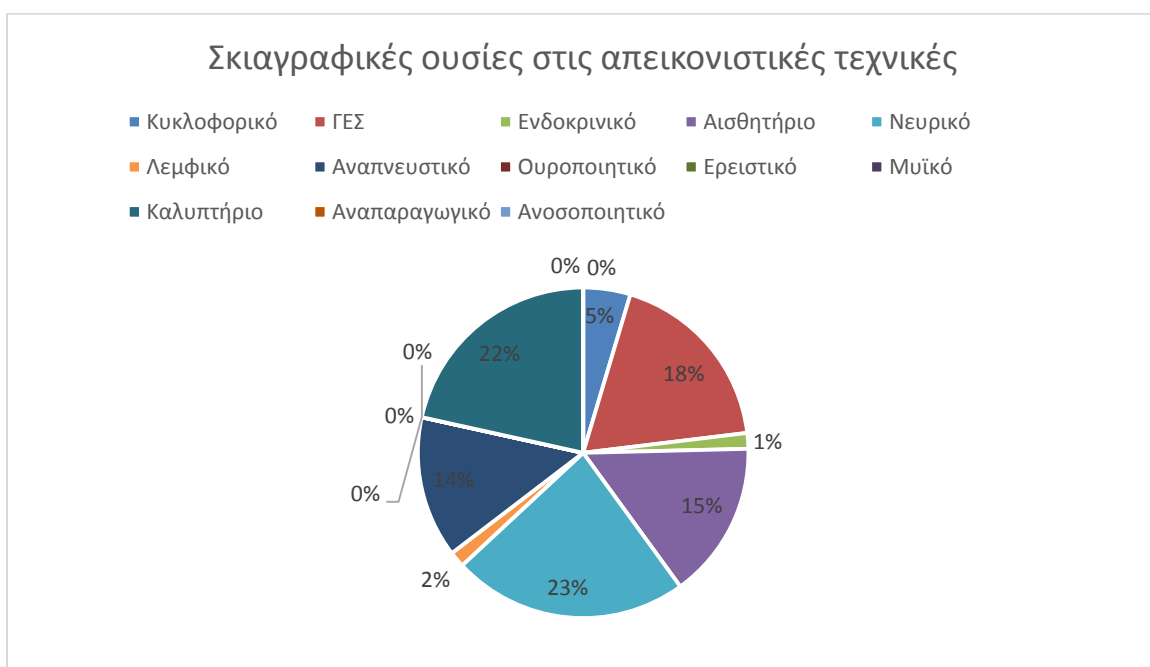
Γράφημα 19 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα ενεργητικής-παθητικής ανοσοποίησης

Τα αναισθησιολογικά φάρμακα καταναίμουν τα ποσοστά εμφάνισης ADRs στα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού ως εξής: στο κυκλοφορικό (ποσοστό 21%), στο νευρικό (ποσοστό 21%), στο αναπνευστικό (ποσοστό 14%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 10%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 10%), στο λεμφικό (ποσοστό 8%), στο αισθητήριο (ποσοστό 8%), στο ενδοκρινικό (ποσοστό 2%), στο μυϊκό (ποσοστό 2%), στο ερειστικό (ποσοστό 2%) και στο ουροποιητικό (ποσοστό 2%), ενώ στο αναπαραγωγικό και στο ανοσοποιητικό τα ποσοστά πρόκλησης ADRs από τα αναισθησιολογικά φάρμακα είναι μηδενικά (**ΓΡΑΦΗΜΑ 20**).



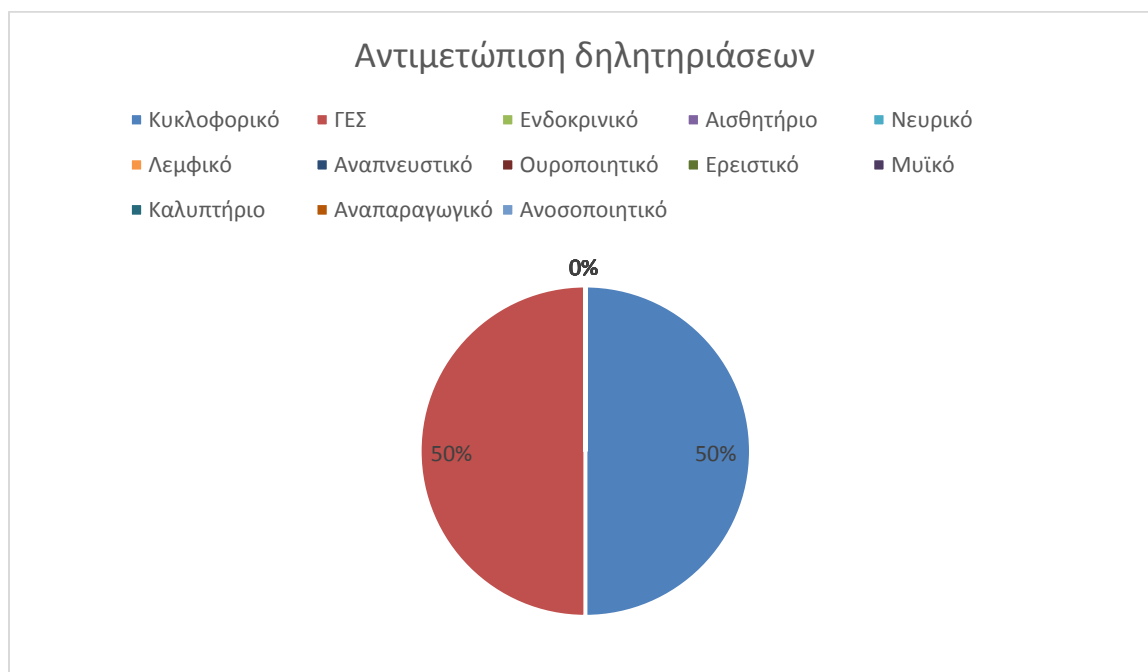
Γράφημα 20 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα που χρησιμοποιούνται κατά την αναισθησία

Τα σκιαγραφικά και απεικονιστικά φάρμακα φαίνεται από την έρευνα ότι προκαλούν ADRs κυρίως στο νευρικό σύστημα (ποσοστό 23%), στο καλυπτήριο (ποσοστό 22%), στο ΓΕΣ (ποσοστό 18%), στο αισθητήριο (ποσοστό 15%) και στο αναπνευστικό (ποσοστό 14%) σύστημα αντίστοιχα. Μικρότερα ποσοστά εμφανίζουν στο κυκλοφορικό (ποσοστό 5%), στο λεμφικό (ποσοστό 2%) και στο ενδοκρινικό (ποσοστό 1%) σύστημα, ενώ στα υπόλοιπα συστήματα δεν καταγράφονται καθόλου ποσοστά εμφάνισης ADRs (**ΓΡΑΦΗΜΑ 21**).



Γράφημα 21 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα που χορηγούνται στις απεικονιστικές τεχνικές

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των δηλητηριάσεων προκαλούν ADRs μόνο στο ΓΕΣ (ποσοστό 50%) και στο κυκλοφορικό σύστημα (ποσοστό 50%), ενώ δεν εμφανίζουν ADRs σε κανένα από τα υπόλοιπα συστήματα (ΓΡΑΦΗΜΑ 22).



Γράφημα 22 Κατανομή ΑΕΦ ανά σύστημα για φάρμακα που χορηγούνται σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων

ΣΤ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα διπλωματική εργασία επιχείρησε να αναλύσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων για το σύνολο των φαρμακευτικών ενώσεων που κυκλοφορούν στην Ελλάδα μέχρι και το 2018. Η καταγραφή και η ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών για τη συγκεκριμένη μελέτη έγινε στο σύνολο των φαρμακευτικών ενώσεων με άδεια κυκλοφορίας από τις ρυθμιστικές αρχές (ΕΟΦ, ΙΦΕΤ) και οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν και αναλύθηκαν όπως αυτές ενσωματώνονται και παρουσιάζονται στο Εθνικό Συνταγολόγιο. Το τελευταίο Εθνικό Συνταγολόγιο Φαρμάκων εκδόθηκε από τον ΕΟΦ το 2007. Έτσι προκειμένου να συμπεριληφθούν και φαρμακευτικές ενώσεις που εγκρίθηκαν και κυκλοφορούν μετά το 2007 έγινε ενσωμάτωση και από τα ΦΟΧ των εγκεκριμένων σκευασμάτων όπως αυτά συμπεριλαμβάνονται στις εκάστοτε συσκευασίες.

A. Ανεπιθύμητες ενέργειες και φάρμακα

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης των δεδομένων από τα ΦΟΧ και το Εθνικό συνταγολόγιο έδειξαν ότι τη μεγαλύτερη κατανομή ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζει το αισθητήριο σύστημα (14%) και ακολουθούν το νευρικό (13%), το λεμφικό (12%), το καλυπτήριο (11%), το κυκλοφορικό (10%) και το ΓΕΣ (9%). Στα υπόλοιπα συστήματα (ανοσοποιητικό, αναπαραγωγικό, αναπνευστικό, ουροποιητικό, μυϊκό, ερμειστικό και ενδοκρινικό) κατανέμονται μικρότερα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (κάτω του 5%). Από το σύνολο των ανεπιθύμητων ενεργειών που πλήττουν τα παραπάνω συστήματα οι πρώτες πέντε σε συχνότητα εμφάνισης ADRs είναι «ναυτία», η «κεφαλαλγία», ο «εμετός», η «διάρροια» και η «ζάλη» και ακολουθούν ο «πυρετός», η «κόπωση», η «δυσκοιλιότητα», το «οίδημα» και η «υπνηλία», ενώ αρκετά μικρότερα σε συχνότητα ποσοστά καταγράφουν όλες οι υπόλοιπες καταγεγραμμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Όσον αφορά τα φάρμακα που προκαλούν τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ανά σύστημα επιρροής η έρευνα κατέδειξε δυο ιδιαίτερα σημαντικά συμπεράσματα. Πρώτον ότι τα φάρμακα των παθήσεων του κυκλοφορικού εμφανίζουν σε πολλά από τα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού, υψηλά ποσοστά πρόκλησης ADRs (όπως για παράδειγμα στο κυκλοφορικό, στο αισθητήριο, στο νευρικό, στο αναπνευστικό, στο ουροποιητικό, στο μυϊκό και στο ΓΕΣ) και δεύτερον ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των παθήσεων ενός συστήματος προκαλούν σε σημαντικό ποσοστό ανεπιθύμητες ενέργειες στο συγκεκριμένο σύστημα, (όπως για παράδειγμα τα φάρμακα του κυκλοφορικού είναι αυτά που

προκαλούν τις περισσότερες ADRs στο κυκλοφορικό σύστημα, ή τα ενδοκρινολογικά-ορμονολογικά φάρμακα εμφανίζουν σημαντικό ποσοστό πρόκλησης ADRs στο ενδοκρινικό σύστημα ή τα γυναικολογικά φάρμακα επιδρούν σημαντικά στο αναπαραγωγικό σύστημα κ.ο.κ.).

Αναφορικά με τον αριθμό των δραστικών ουσιών που προκαλούν ADRs η έρευνα κατέγραψε ότι τα περισσότερα εξ αυτών εμφανίζουν ADRs στο νευρικό, στο ΓΕΣ και στο καλυπτήριο σύστημα κατά φθίνουσα σειρά. Σημαντικός είναι επίσης και ο αριθμός των φαρμάκων που προκαλεί ADRs στο κυκλοφορικό και στο αισθητήριο σύστημα, ενώ τα υπόλοιπα συστήματα φάνηκε ότι τα επηρεάζει αρκετά μικρότερος αριθμός από το σύνολο των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών.

Η ανάλυση των ADRs, ανά κατηγορία φαρμάκων και ανά σύστημα που επηρεάζουν, τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι και οι 17 γενικές κατηγορίες φαρμάκων μπορούν να επηρεάζουν με εμφάνιση ADRs αρκετά συχνά το κυκλοφορικό σύστημα. Αντίστοιχα και με εξαίρεση τα ωτορινολαρυγγολογικά φάρμακα (ATC-S) όλες οι υπόλοιπες 16 κατηγορίες φαρμάκων επηρεάζουν επίσης το ΓΕΣ. Επίσης, εκτός από τα φάρμακα κατά των δηλητηριάσεων (ATC -V03), όλες οι υπόλοιπες 16 κατηγορίες φαρμάκων μπορούν να εμφανίσουν ADRs από το αισθητήριο, το καλυπτήριο και το νευρικό σύστημα αντίστοιχα. ADRs από το λεμφικό σύστημα φαίνεται να μπορεί να εμφανίσουν όλα τα φάρμακα εκτός των ATC-S και ATC-V03 (αντίδοτα δηλητηριάσεων). Τα ATC-G, H, (γυναικολογικά και διούρησης) και ATC-V03, φαίνεται να μην περιλαμβάνουν στα ΦΟΧ συχνές ADRs σχετιζόμενες με το αναπνευστικό σύστημα. ADRs σχετιζόμενες με το ουροποιητικό και το μυϊκό σύστημα φαίνεται να περιλαμβάνονται στα ΦΟΧ για τα φάρμακα όλων των κατηγοριών εκτός των ATC-S και ATC-V08 (σκιαγραφικά προϊόντα). Για την πρόκληση ADRs στο ερειστικό σύστημα ευθύνονται οι 12 από τις 17 κατηγορίες φαρμάκων, ενώ οι 11 από τις 17 φαρμακευτικές κατηγορίες επηρεάζουν το αναπαραγωγικό και το ανοσοποιητικό σύστημα αντίστοιχα με σημαντικό ως λιγότερο σημαντικό βαθμού εμφάνιση ADRs. Τέλος οι 10 μόνο από τις 17 κατηγορίες φαρμάκων φάνηκε από την έρευνα ότι είναι υπεύθυνες για την πρόκληση ADRs στο ενδοκρινικό σύστημα (πίνακας 5).

Συμπερασματικά διαπιστώθηκε ότι όλες ανεξαιρέτως οι κατηγορίες φαρμάκων εμφανίζουν μικρότερου ή μεγαλύτερου βαθμού ADRs στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι περισσότερες μάλιστα εξ αυτών επιδρούν στην πλειοψηφία των συστημάτων προκαλώντας άλλοτε σοβαρότερες και άλλοτε λιγότερο σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Από τα

συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού είναι εμφανές ότι κάποια είναι πιο ευάλωτα, όπως για παράδειγμα το ΓΕΣ ή το κυκλοφορικό και κάποια άλλα περισσότερο ανεκτικά στη χρήση των φαρμάκων. Ωστόσο εκτός από την ακούσια πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση των φαρμάκων, καθοριστικό ρόλο για τον έλεγχο και τον περιορισμό εμφάνισης ADRs διαδραματίζει αφενός η σωστή και ορθολογική χρήση των φαρμάκων σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες, καθώς επίσης και ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στη συνολική διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

B. Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στην Καταγραφή -Ανάλυση -Διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων

Η προσπάθεια ομαδοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τις κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών και η συσχέτισή τους με το οργανικό σύστημα που επηρεάζουν παρέχουν τη δυνατότητα στο ιατρικό, νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και στους φαρμακοποιούς και βοηθούς τους να μπορούν άμεσα να συσχετίσουν δυνητικά ανεπιθύμητες ενέργειες από κατηγορίες φαρμακευτικών ενώσεων και να αναζητήσουν κατάλληλες πληροφορίες για αυτές. Αυτό μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμο σε περίπτωση πολυφαρμακίας, η οποία ως φαινόμενο παίρνει ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις καθιστώντας τον περιορισμό του επιτακτικό σύμφωνα με τον ΠΟΥ (WHO, 2019). Το παγκόσμιο αυτό φαινόμενο περιγράφεται και παρουσιάζεται μέσα από ερευνητικά δεδομένα πρόσφατων μελετών ανά την υφήλιο (Duerden, et al., 2013. Payne, et al., 2011. Patterson, et al., 2012. Shah, et al., 2012. McIntosh, et al., 2018).

Η άρση του προβλήματος της πολυφαρμακίας προϋποθέτει πρωτίστως το κατάλληλο εκπαιδευτικό υπόβαθρο από μέρους των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στη συνταγογράφηση και στη θεραπεία του ασθενούς. Συνεπώς, η κατάλληλη εκπαίδευση και οι γνώσεις των ιατρών, των νοσηλευτών και των φαρμακοποιών γύρω από τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις των ουσιών θα διασφαλίσουν την άριστη διεπαγγελματική συνεργασία και την προαγωγή της υγείας του ασθενούς. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο ΠΟΥ υπογραμμίζει την ανάγκη κατάλληλης κατάρτισης των ιατρών, των νοσηλευτών και των φαρμακοποιών γύρω από την ασφαλή συνταγογράφηση και την πολυφαρμακία σε προπτυχιακό και μεταπτυχιακό επίπεδο, αλλά και σε επίπεδο δια βίου εκπαίδευσης (McIntosh, et al., WHO, 2011, WHO, 2019). Βασικό στοιχείο για τον έλεγχο των ουσιών που λαμβάνει ένας ασθενής είναι η καλή επικοινωνία του επαγγελματία υγείας με τον ασθενή, η καλλιέργεια σχέσης

εμπιστοσύνης και η συμβολή του φροντιστή όπου κρίνεται απαραίτητο. Πολύ σημαντικό βήμα προς την επιλογή κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος χωρίς αλληλεπιδράσεις και παρενέργειες αποτελεί η ακριβής καταγραφή των συνταγογραφημένων ουσιών και η περιοδική αναθεώρηση θεραπείας (medication review – basic or complex) από τους επαγγελματίες υγείας (Takane, et al., 2013). Ευρήματα μελετών δείχνουν ότι η θεμελίωση σχέσης εμπιστοσύνης μεταξύ ιατρού/νοσηλεύτη και ασθενή συμβάλλει σημαντικά στην ενίσχυση του αισθήματος ασφάλειας για τους ασθενείς και κατ' επέκταση ενθαρρύνει τους τελευταίους να εκφράσουν απορίες και να είναι ειλικρινής σχετικά με τη συμμόρφωση με τη θεραπεία (WHO, 2016). Μόνο τότε οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να προχωρήσουν στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας για τον ασθενή.

Πρόσφατη μελέτη των Schmidt-Mende et al (2018) στη Στοκχόλμη σε δείγμα νοσηλευτών και ιατρών που εμπλέκονται στην αναθεώρηση θεραπείας, έδειξε πόσο αναγκαία είναι η καταγραφή των χορηγούμενων φαρμακευτικών ουσιών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, ώστε να αποφεύγονται ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις. Επίσης, στην ίδια μελέτη, οι ερευνητές τόνισαν ότι οι νοσηλευτές και οι γιατροί έχοντας την κατάλληλη εκπαίδευση θα πρέπει να έχουν ενεργό ρόλο σε κατευθυντήριες οδηγίες που σχετίζονται με την ασφαλή χορήγηση ουσιών και την αναθεώρηση της θεραπείας των ασθενών. Στη Σουηδία, συγκεκριμένα, γίνεται μία οργανωμένη προσπάθεια να δοθεί έμφαση στην κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας προκειμένου να ελεγχθεί το φαινόμενο της πολυφαρμακίας και να παρέχεται στους ασθενείς η πλέον αποτελεσματική θεραπεία (Schmidt-Mende et al., 2017).

Στην Ελλάδα, γίνονται σημαντικές προσπάθειες, ωστόσο τη βάση για ένα τέτοιου είδους εγχείρημα θα πρέπει να αποτελεί η γνώση και η κατάλληλη εκπαίδευση. Συνεπώς, η προσπάθεια ομαδοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών - όπως αυτές παρουσιάζονται στο Εθνικό Συνταγολόγιο - και η κοινοποίησή τους στους επαγγελματίες υγείας ίσως αποτελέσουν ένα πρώτο βοηθητικό εργαλείο προς την επίτευξη αυτού του στόχου. Επιπρόσθετα, η κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και η ευαισθητοποίησή τους ίσως οδηγήσει στην ανάπτυξη εργαλείων για τον έλεγχο του προβλήματος. Επιστημονικές δημοσιεύσεις υπογραμμίζουν την ανάγκη ανάπτυξης και χρήσης τέτοιων εργαλείων που θα εκτιμούν τον κίνδυνο αλληλεπίδρασης φαρμάκων με ανεπιθύμητες για τον ασθενή ενέργειες (risk of adverse drug reactions - ADR). Το σκοπό αυτό εξυπηρετεί για παράδειγμα το Geronto Net

ADR risk score κατασκευασμένο από επαγγελματίες υγείας- ερευνητές στην Ιταλία σε μία προσπάθεια πρόληψης και εκτίμησης του κινδύνου (Onder et al., 2010).

Z. Βιβλιογραφία

Ελληνική

- Γαλανάκης, Ν. (2002), *Φαρμακοεπαγρύπνηση: Μύθος ή Ανάγκη*, Περιοδικό: Πνεύμων 15 (2), 227-300
- Γείτονα, Μ. & Κυριόπουλος, Γ. (1999), *Πολιτική και Οικονομία του Φαρμάκου στην Ελλάδα*, Αθήνα: Θεμέλιο
- Δεμέτζος, Κ. (2008), *Εισαγωγή στην Φαρμακοεπαγρύπνηση*, Αθήνα: Ε.Κ.Π.Α
- Κουτσελίνης, Α. (2004), *Τοξικολογία, Ανεπιθύμητες Ενέργειες, Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, Τομ. Α' Κεφ. Γ*, Αθήνα: Παρισιάνου
- Μαρσέλος, Μ. (2006), *Συνοπτική φαρμακολογία*, Ιωάννινα: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
- Σκαφιδάς, Σ., Γιανούλα, Ε., Παπαδοπούλου, Α., Μαρούδα, Α., Μπέλση, Σ., Αγκυραλίδης, Γ., Μπαρούτσου, Β. (2008), *Εγχειρίδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης*, Αθήνα: Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος
- Τριανταφυλλίδης, Κ. (2000), *Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκων*, Θεσσαλονίκη: University Studio Press

Ξενόγλωσση:

- Aronson, J.K., Ferner, R.E., (2005), *Clarification of terminology in drug safety*, Drug Safety: 28(10), 851-70
- Avorn, J. (2004), *Polypharmacy, A New Paradigm for Quality Drug Therapy and Healthcare Utilization among the Elderly*, Annals of Pharmacotherapy: 35, 1004-1009
- Doherty, L.F., Bromer, J.G., Zhou, Y., Aldad, T.S., Taylor, H.S., (2010), *In Utero Exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-A (BPA) Increases EZH2 Expression in the Mammary Gland: An Epigenetic Mechanism Linking Endocrine Disruptors to Breast Cancer*. Hormones and Cancer, (1), 146-155
- Donald, B. (2005), *Η φαρμακοκινητική με απλά λόγια*, Αθήνα: Παρισιάνου
- Duerden, M. Avery, T. Payne, R. (2013), *Polypharmacy and medicines optimization: Making it safe and sound*, London: The King's Fund
- Harvey, R.A., Whalen, K., Finkel, R., Panavelil, T.A., (2005), *Φαρμακολογία*, Lippincott Αθήνα: Παρισιάνου
- Howland, R.D., Mycek, M.J., (2007), *Φαρμακολογία*, Αθήνα: Παρισιάνου.
- Katzung, B.G. (2005), *Εισαγωγή στη Φαρμακολογία*, Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Maher, R.L., Hanlon, J., Hajjar, E.R. (2014), *Clinical consequences of polypharmacy in elderly*, Expert Opin Drug Saf, 13(1):57e65
- McIntosh, J. Alonso, A. MacLure, K. Stewart, D. Kempen, T. Mair, A. et al. (2018), *A case study of polypharmacy management in nine European countries: Implications for change management and implementation*: PLoS One

- Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., Greenblatt, D.J., (1981), *A method for estimating the probability of adverse drug reactions*, American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 30(2), 239–245
- Onder, G., Petrovic, M., Tangiisuran, B., Meinardi, M.C., Markito-Notenboom, W.P., Somers, A., Rajkumar, C., Bernabei, R., van der Cammen, T.J., (2010), *Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older*. Arch Intern Med.
- Patterson, S.M. Hughes, C. Kerse, N. Cardwell, C.R. Bradley, M.C. (2012), *Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people*, Cochrane Database Syst Rev (5): CD008165
- Payne, R.A. Avery, A.J. (2011), *Polypharmacy: one of the greatest prescribing challenges in general practice*, Br J Gen Pract: 61(583):83–4
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R., Henderson, G., (2013), *Φαρμακολογία* Αθήνα: Παρισιάνου.
- Shah, B.M. Hajjar, E.R. (2012), *Polypharmacy: adverse drug reactions, and geriatric syndromes*. Clin Geriatr Med;28 (2):173–86
- Schmidt-Mende, K., Hasselström, J., Wettermark, B., Andersen, M., Bastholm-Rahmner, P., (2018), *General practitioners and nurses' views on medication reviews and potentially inappropriate medicines in elderly patients – a qualitative study of reports by educating pharmacists*, Scand J Prim Health Care, Epub.
- Takane, A.K., Balignasay, M., Nigg, C.R., (2013), *Polypharmacy Reviews Among Elderly Populations Project, Assessing Needs in Patient-Provider Communication*;72(1):15–22.

- Turner, P., Richens, A., Roytledge, P. (1991), *Κλινική Φαρμακολογία*, Αθήνα: Παρισιάνου.

Ηλεκτρονικές πηγές:

- Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance, (2012), *Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance*: Geneva

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο:

https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- European Medicines Agency (EMA),
Διαθέσιμο στο: <https://www.ema.europa.eu/en>
Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- Medication Safety in Polypharmacy, (2019), Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, (2015), *The Yellow Card Scheme*, Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο:
<https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>
Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- Schmidt-Mende, K., Andersen, M., Wettermark, B., Hasselström, J., (2017), *Educational intervention on medication reviews aiming to reduce acute healthcare consumption in elderly patients with potentially inappropriate medicines—A pragmatic open-label cluster-randomized controlled trial in primary care*, Dublin.

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <https://onlinelibrary.wiley.com>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- World Health Organisation, (2004), *A glossary of terms for community health care and services for older persons, in Ageing and Health, Technical Report*,

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <https://www.who.int/>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- World Health Organisation, (2015), *Fast Facts on Pharmacovigilance*,
Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο:
https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/PV_fast_facts/en/

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης:17-11-2019

- World Health Organization, (2011), *Patient safety curriculum guide*, Geneva.

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://www.who.int/>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- World Health Organisation, (2002), *The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products*, Geneva.

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <https://www.who.int/>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης:17-11-2019

- World Health Organisation, (1985), *The Rational Use of Drugs: Report of the Conference of Experts*, Geneva,

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <https://www.who.int/>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης:17-11-2019

- World Health Organization, (2016), *Technical Series on Safer Primary Care*, Geneva.

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <https://www.who.int/>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- Δεμέτζος, Κ. (2018), *Εισαγωγή στη φαρμακοεπαγρύπνηση. Η Ευρωπαϊκή στρατηγική*,

Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο: <http://electricallab.gr>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης:17-11-2019

- Ελληνικός οδηγός φαρμάκων: Γαληνός

Διαθέσιμο στο: <https://www.galinos.gr>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης:17-11-2019

- Ευρωπαϊκή βάση δεδομένων αναφορών πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων,

Διαθέσιμο στο: <http://www.adrreports.eu>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης:17-11-2019

- Ελεύθερη Εγκυκλοπαίδεια: Wikipedia,

Διαθέσιμο στο: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cerivastatin>.

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- Σύνδεσμος Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Ελλάδος, (2017), *Εγχειρίδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης*, Διαθέσιμο στο διαδικτυακό τόπο:

<https://www.sfee.gr/documents/2017/03/egchiridio-farmakoepagripnisis/.pdf>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

- Φαρμακευτική Εταιρεία Winmedica,

Διαθέσιμο στο: <http://winmedica.gr>

Ημερομηνία τελευταίας πρόσβασης: 17-11-2019

Η. Παράρτημα Κίτρινη Κάρτα ΕΟΦ

**ΧΩΡΙΣ ΤΕΛΟΣ
Ο ΠΑΡΑΛΗΠΤΗΣ
ΠΛΗΡΩΝΕΙ
ΤΟ ΤΙΜΟΛ.**

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Αποκλειστική Επιστολή
Αριθμ. Πρωτ. 2087/215
155 85 ΧΟΛΑΡΓΟΣ

ΔΙΠΛΩΣΤΕ ΕΞΟ

ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟ

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΡΟΫΠΟΘΕΣΕΩΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ

1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Αρμόδιος Ασθενούς	Αριθμός Ιστορικού	Ηλικία	Φύλο
		Βάρος	Τύπος
		Κ/Σ	Άλλων Όρων
			Οχι <input type="checkbox"/> Ναι <input type="checkbox"/>

2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ (ΑΕ)
Καταγράψτε τη ΔΙΑΓΝΩΣΗ (3, το σθένος & συμπλήρωμα

ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	ΕΚΒΑΣΗ
		Στην στήλη εκβάση, σημειώστε 1= καλ, 2= καλύτερα με το αντι- επιχειρήσει της ανεπιθύμητης ΑΕ ή και 1= θάνατος 2= δεν έλαττο ανεπιθύμητο 3= ίσως ίσως βελτίωση 4= ίσως με πρόχειρο βελτίωση 5= επί-συνέπεια 6= άγνωστη

Εμφανίστε ότι κάποιος από τις περιγραφές ΑΕ είναι σοβαρός: Ναι Όχι
Εάν ΔΕΙΔΕ σχετικά γρήγορα ΑΕ βελτιωθεί σοβαρά (σημαίνει ότι δεν αφορά):
Προσέχετε Άμεσα Αποκλειστική Πρόσβαση ή Προσέχετε σοβαρά βλάβη κατά τον χρόνο Σημάν

Σε περίπτωση θανάτου, αναφέρετε την αιτία:
Αιτία: Άλλα:

Συντάκτης: Αναγνώστης / Σημαντικό ιστορικό
Βλάβη κατά τον χρόνο Σημάν

Ημερία Σημάν:

3. ΦΑΡΜΑΚΑ:

Αριθμός Πακέτου (Lot No.)	ΔΟΣΗ (Μονάδες & Συχνότητα)	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ	ΑΙΧΜΗ	ΕΝΔΕΙΞΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ				
ΝΟΜΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ				
ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ				

4. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ π.χ. Σημαντικό ιστορικό ΑΜΑΝΗΣ, Περιστατικό ΑΕ, Περιστατικό Παιχνιδιού, Κάποιος Καταγγέλλει, Προβλήματα Συμπεριφοράς, Συμπεριφοράς, Συμπεριφοράς

5. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Όνοματεπώνυμο:

Διεύθυνση:

Νομότοπος:

Υπογραφή:

Τηλ.:

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενέργειων, Μεσογείων 284, Χολαργός, Τ.Κ. 15562.
τηλ.: 213 20 40 260, 213 20 40 337, 210 66 07 260, 210 66 07 337 fax: 210 65 40 965

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΕΝΤΥΠΟΥ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ
Συμπληρώστε ΟΣΑ στοιχεία του πίνακα διαθέτετε.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ
Αναφέρετε ΟΝΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμα και αν δεν είχατε βέβαια ότι οφείλονται στο φάρμακο. ΜΗΝ ΞΕΧΝΑΤΕ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Συμπληρώστε ΟΣΑ στοιχεία διαθέτετε.

Το ελάχιστο στοιχείο για υποβάσινο αξιολογεί η κόπια είναι:
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ με ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ και ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ.

ΔΙΠΛΩΣΤΕ ΕΞΟ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1:
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ
Συμπληρώστε ΟΣΑ στοιχεία του πίνακα διαθέτετε.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2:
ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ
Αναφέρετε ΟΝΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμα και αν δεν είχατε βέβαια ότι οφείλονται στο φάρμακο. ΜΗΝ ΞΕΧΝΑΤΕ ΤΗΝ ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

ΠΙΝΑΚΑΣ 3:
Συμπληρώστε ΟΣΑ στοιχεία διαθέτετε.

ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ 1
Το ελάχιστο στοιχείο για υποβάσινο αξιολογεί η κόπια είναι:
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ με ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ - ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ και ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΟΣ.