

Τ.Ε.Ι. ΠΑΤΡΑΣ  
ΣΧΟΛΗ: Σ.Ε.Υ.Π.  
ΤΜΗΜΑ: ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ  
ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥΣ

της Σπουδάστριάς Παναγιώτας Χοχτούλα

Υπεύθυνος Καθηγητής  
(Υπογραφή) \_\_\_\_\_

Όνοματεπώνυμο Γ. Καρακιουθιάκης

Επιτροπή Εγκρίσεως Πτυχιακής  
Εργασίας

Όνοματεπώνυμο                      Υπογραφή

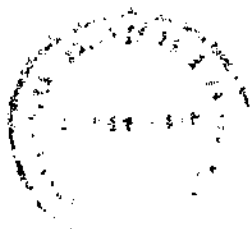
1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Πτυχιακή Εργασία για τη λήψη του πτυχίου Νοσηλευτικής



Πάτρα ..... 1990

ΠΙΝΑΚΑΣ	200 8
ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΣΕΛΙΔΑ
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. Φυσικοχημικές ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	5
B. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις	7
1. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους απορρόφησης των φαρμάκων από το ΓΕΣ.	8
2. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους σύνδεσης των φαρμάκων με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών	12
3. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους μεταβολισμού των φαρμάκων	19
4. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους απέκκρισης των φαρμάκων από τους νεφρούς	30
Γ. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	36
1. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες τα φάρμακα δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς.	37
2. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες τα φάρμακα συναγωνίζονται για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα.	38

3. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες ένα φάρμακο μεταβάλλει το περιβάλλον της δράσης ενός άλλου. 40

**ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ: ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥΣ ΛΟΓΟΥΣ** 42

**ΕΠΙΛΟΓΟΣ**

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ 47

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ** 49

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα φάρμακα είναι όπλα στην καταπολέμηση των νόσων. Όταν η νόσος έχει μια συγκεκριμένη αιτία, όπως ένα παθογόνο μικροοργανισμό ή οφείλεται στην έλλειψη μιας συγκεκριμένης ουσίας, ορμόνης ή βιταμίνης, η θεραπεία μπορεί να γίνει με ένα φάρμακο, το κατάλληλο αντιμικροβιακό χημειοθεραπευτικό ή τη κατάλληλη ορμόνη ή βιταμίνη.

Στη θεραπευτική όμως τα πράγματα δεν είναι πάντοτε τόσο απλά. Σήμερα όμως κύρια εξ αιτίας του γεγονότος ότι ο πληθυσμός έχει αποκτήσει μέση μεγάλη ηλικία, μερικές ασθένειες ή δυσλειτουργίες οργάνων συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Είναι εύλογο, λοιπόν, ότι στις περιπτώσεις αυτές το θεραπευτικό σχήμα θα περιλαμβάνει περισσότερα από ένα φάρμακα (πολυφαρμακία).

Όταν ένας ασθενής παίρνει ταυτόχρονα περισσότερα από ένα φάρμακα, υπάρχει σημαντική πιθανότητα να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες, που οφείλονται στην αλληλεπίδραση των φαρμάκων που συνδυάζονται (drug interactions). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων μπορεί να έχουν μικρή κλινική σημασία, μπορεί όμως να είναι και σημαντική αιτία νοσηρότητας ή ακόμα να αποτελούν αιτία θανάτου, αν δεν διαγνωσθούν έγκαιρα και ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Εδώ καλείται ο γιατρός και η/ο νοσηλεύτρια/τής να προβλέψουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων, πριν μπει σε εφαρμογή

το θεραπευτικό σχήμα. Ακόμα θα πρέπει να έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν τα συμπτώματα αλληλεπίδρασης και να τα αξιολογούν σωστά. Σε αυτό βοηθάει η καλή γνώση του μηχανισμού πρόκλησης των αλληλεπιδράσεων καθώς και των φυσιολογικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των φαρμάκων. Πάνω σε αυτό βασίζεται και αυτή εδώ η προσέγγιση του θέματος "Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων", με παράλληλη αναφορά χαρακτηριστικών παραδειγμάτων κατά περίπτωση, καθώς επίσης και ορισμένων μέτρων για την αποφυγή των συνεπαχόμενων κινδύνων που απειλούν τη ζωή του ασθενή.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αλληλεπίδραση φαρμάκων χαρακτηρίζουμε το φαινόμενο κατά το οποίο παρατηρούμε μια οποιαδήποτε μεταβολή των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου εξ αιτίας της επίδρασης ενός άλλου ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμάκου σε κάποιον ασθενή.

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων διαπιστώθηκαν με την έναρξη της εφαρμογής της πολυφαρμακίας και το ποσοστό τους αυξάνεται όσο περισσότερα νέα φάρμακα κυκλοφορούν. Είναι χαρακτηριστική μια στατιστική μελέτη που έγινε σε μία περίοδο 10 χρόνων, έως το 1977, όπου διαπιστώθηκε ότι όσο αυξανόταν ο αριθμός των αναγραφόμενων φαρμάκων σε συνταχές, τόσο αυξανόταν και η συχνότητα με την οποία εμφανίζονταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντι-υπερτασικών και αντιπηκτικών φαρμάκων.

Βέβαια με κανένα τρόπο δεν καταδικάζεται η πολυφαρμακία σε αφανισμό, γιατί δεν πρέπει να αγνοηθεί το γεγονός, ότι σε πολλές περιπτώσεις η ταυτόχρονη χρήση πολλών φαρμάκων είναι απόλυτα ενδεδειγμένη, καθώς επίσης και ότι πολλές αλληλεπιδράσεις έχουν ευνοϊκά και επιθυμητά αποτελέσματα για τον ασθενή και χρησιμοποιούνται με μεγάλη επιτυχία στη θεραπευτική. Πχ. με τον κατάλληλο συνδυασμό φαρμάκων είναι δυνατό να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων που συνδυάζονται.

Το σημείο που απαιτεί προσοχή είναι οι ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων και ιδιαίτερα, όχι αυτές που δεν έχουν κλινική σημασία, αλλά

εκείνες που γίνονται αιτία σημαντικής νοσηρότητας ή ακόμα αποτελούν και αιτία θανάτου. Το πόσο συχνά υπάρχει κίνδυνος να συμβεί κάτι τέτοιο φαίνεται από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά στατιστικά στοιχεία: Το 1972 σε μια μελέτη που περιελάμβανε όλα τα νοσοκομεία της περιοχής της Βοστώνης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το 7% περίπου των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων είναι αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων. Πιο πρόσφατα δε, το 1984, σε μια αναφορά της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO), καταγγέλλθηκε ότι στις ΗΠΑ το 10% περίπου των θανάτων των ασθενών στα Νοσοκομεία, οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου και στις ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ των φαρμάκων.

Ο μόνος καταφανής μηχανισμός για την αυξημένη συχνότητα των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών είναι η αλληλεπίδραση, στην οποία ένα ή περισσότερα φάρμακα ενισχύουν και/ή παρατείνουν την ενέργεια άλλου.

Σύμφωνα με τον ορισμό που δώσαμε για την αλληλεπίδραση των φαρμάκων και με βάση τον μηχανισμό πρόκλησής τους, τις κατατάσσουμε σε τρεις κατηγορίες:

1. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις
2. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις
3. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### A. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι φυσικοχημικές ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αφορούν τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων και μπορεί να παρατηρηθούν *in vitro* (μέσα στα υγρά που χορηγούνται με την ίδια σύριγγα, φιάλη, στην ίδια ενδοφλέβια οδό), αλλά και *in vivo* (μέσα στον οργανισμό).

Η μεταβολή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός ή και περισσότερων φαρμάκων από την αλληλεπίδραση τους έχει ως αποτέλεσμα την εξουδετέρωση των φαρμακολογικών τους ενεργειών ή τη δημιουργία παραγώγων ή συμπλόκων ουσιών που είναι επικίνδυνες για τη ζωή του ασθενή.

Αν, πχ. διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου αναμιχθεί με διάλυμα διττανθρακικού νατρίου (που μπορεί να χορηγηθούν για την οξεοβασική και ηλεκτρολυτική ρύθμιση κατά την άσκηση συμπτωματικής αζωχής σε περίπτωση δηλητηρίασης, όπως από το παρασιτοκτόνο paraquat), στην ίδια ενδοφλέβια οδό χορήγησης, τότε σχηματίζεται ίζημα ανθρακικού ασβεστίου. Το τελικό αποτέλεσμα θα είναι να μην ασκηθεί η συγκεκριμένη συμπτωματική αντιμετώπιση, αφού τα χορηγούμενα φάρμακα αλληλοεξουδετερώνονται, ενώ ταυτόχρονα θα προκληθεί σημαντική βλάβη του πνευμονικού ιστού, γιατί είναι γνωστό ότι όταν στερεά μικροσωμάτια ενίενται ενδοφλέβια, μπορούν να αποφράξουν τα μικρής διαμέτρου τριχοειδή των πνευμόνων.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσα στο ίδιο φιαλίδιο, αλλά και στον οργανισμό, παρατηρούνται μεταξύ αντιβιοτικών της β-λακτάμης και αμινογλυκωσιδικών. Όταν αναμιχθεί μια πενικιλίνη με ένα αμινογλυκωσιδικό αντιβιοτικό, πχ. ζενταμικίνη (που χορηγούνται για τη θεραπεία των συστηματικών λοιμώξεων από κατά Gram(-) μικρόβια) παρατηρείται αδρανοποίηση του τελευταίου, που συνεπάγεται απώλεια της αντιμικροβιακής του ενέργειας. Η αλληλεπίδραση αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία και παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Από το τελευταίο αυτό παράδειγμα φαίνεται ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία με τις δύο αυτές κατηγορίες των αντιβιοτικών, μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι λιγότερο αποτελεσματική από εκείνη που χρησιμοποιείται μόνο η μία κατηγορία αντιβιοτικού.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι φυσικοχημικές αλληλεπιδράσεις χρησιμοποιούνται με επιτυχία στη θεραπευτική. Η δράση πολλών αντιδότην βασίζεται στη χημική εξουδετέρωση του δηλητηρίου. Πχ. η διμερκαπόλη (BAL) σχηματίζει χημική ένωση και εξουδετερώνει τη δράση του υδραργύρου ή του αρσενικού σε περιπτώσεις δηλητηρίασης. Επίσης, η φαρμακολογική δράση των υδραργυρικών διουρητικών φαρμάκων μπορεί να ανασταθεί αν χορηγηθεί BAL.

Μια άλλη φυσικοχημική αλληλεπίδραση που χρησιμοποιείται στη κλινική πράξη είναι αυτή της πρωταμίνης, η οποία αλληλεπιδρά ιοντικά με την ηπαρίνη και σχηματίζει ένα φαρμακολογικά αδρανές και σταθερό σύμπλοκο. Με αυτό το τρόπο εξουδετερώνεται ο κίνδυνος αιμόλυσης εξ αιτίας της αντιπηκτικής

αγωγής της ηπαρίνης σε περίπτωση υπέρβασης της δοσοδοχίας της.

## **B. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

Ένα φάρμακο μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοδοχική ενέργεια (ένταση και διάρκεια) ενός άλλου φαρμάκου εξ αιτίας της μεταβολής της συγκέντρωσής του στο τόπο της δράσης του. Αυτό θα προκύψει, όταν το ένα φάρμακο τροποποιεί τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του άλλου.

Στις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνεται το μεγαλύτερο ποσοστό των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων (και είναι πολλές φορές απρόβλεπτες) που παρατηρούνται στη κλινική πράξη και συμβαίνουν:

1. Στους τόπους της απορρόφησης των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα.
2. Στους τόπους σύνδεσης των φαρμάκων με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών.
3. Στους τόπους μεταβολισμού των φαρμάκων.
4. Στους τόπους απέκκρισης των φαρμάκων από τους νεφρούς.

Στις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, σχεδόν πάντοτε, παρατηρούνται μεταβολές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, που υφίσταται την αλληλεπίδραση από ένα άλλο. Με τη σκέψη αυτή ο συνεχής προσδιορισμός της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα επιτρέπει την πρόβλεψη μιας επικείμενης φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης και την αποτροπή της με την έγκαι-

ρη και κατάλληλη ρύθμιση των δόσεων και/ή των μεσοδιαστημάτων, ανάλογα με την περίπτωση, ώστε να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή η αποτυχία της θεραπείας.

### **1. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους απορρόφησης των φαρμάκων από το ΓΕΣ.**

Τα περισσότερα φάρμακα χορηγούνται από το στόμα και για να ασκήσουν τις φαρμακολογικές τους ενέργειες πρέπει να απορροφηθούν από το έντερο και να περάσουν στο αίμα.

Ως απορρόφηση φαρμάκων εννοούνται όλες εκείνες οι λειτουργίες με τις οποίες το φάρμακο περνάει από ΓΕΣ στο αίμα. Στο πέρασμα αυτό η βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων μπορεί να ελαττωθεί.

Ως βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability) χαρακτηρίζεται το ποσοστό της δραστικής ουσίας κάθε μορφής φαρμάκου που απορροφάται από το ΓΕΣ. Φαρμακευτικά σκευάσματα που είναι ισοδύναμα χημικά, αλλά δεν είναι ισοδύναμα βιολογικά ή θεραπευτικά, με άλλα λόγια δεν έχουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα, λέμε ότι διαφέρουν στη βιοδιαθεσιμότητά τους.

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων στους τόπους απορρόφησης τους από το γαστρεντερικό σωλήνα, συχνά παραβλέπονται, αλλά όμως είναι υπεύθυνες για πολλές θεραπευτικές αποτυχίες.

Για παράδειγμα, οι τετρακυκλίνες σχηματίζουν λιγότερο απορροφούμενες

ενώσεις με τα ιόντα:  $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Bi^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  και  $Zn^{2+}$ , που βρίσκονται στα αντιόξινα και αντιαναιμικά σκευάσματα και σε είδη διατροφής όπως τα χαλακτομικά προϊόντα.

Μια κλασική περίπτωση αλληλεπίδρασης είναι αυτή των ασθενών με ενοχλήματα οπισθοστερνικού καύσου, όταν εξ αιτίας κάποιας ροίμωξης και επειδή όταν ερωτηθούν αν παίρνουν άλλα φάρμακα απαντούν αρνητικά (γιατί το γεγονός ότι παίρνουν αντιόξινα δεν το θεωρούν σαν λήψη φαρμάκων), τους χορηγούνται τετρακυκλίνες. Τα διαθενή κατιόντα, όμως των αντιόξινων φαρμάκων ενεργούν σαν χηλικές ενώσεις που δεσμεύουν τις τετρακυκλίνες στο στομάχι. Η δέσμευση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της απορρόφησης του αντιβιοτικού και κατά συνέπεια, την αποτυχία της χημειοθεραπευτικής αγωγής.

Παρά το γεγονός ότι η αλληλεπίδραση τετρακυκλινών και αντιόξινων φαρμάκων μέσα στο ΓΕΣ είναι τεκμηριωμένη, υπολογίζεται ότι πάνω από το 5% των ασθενών, που παίρνουν τετρακυκλίνες παίρνουν ταυτόχρονα και αντιόξινα φάρμακα.

Συγκέντρωση τετρακυκλινών στο πλάσμα ( $\mu\text{g/ml}$ )	30-
	20-
	10-

---

1	2	3	4	6
ώρες				

**Εικόνα 1.1:** Αλληλεπίδραση τετρακυκλίνης και σιδήρου στο ΓΕΣ.

Ένας διαφορετικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται αλληλεπιδράσεις αυτής της κατηγορίας είναι η μεταβολή του χρόνου παραμονής ενός φαρμάκου στις διάφορες ανατομικές θέσεις του ΓΕΣ, κάτω από την επίδραση άλλων ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων. Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα απορροφούνται με ταχύτερο ρυθμό στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου. Κατά συνέπεια, ουσίες που επηρεάζουν τη κένωση του στομάχου, μπορούν να επιβραδύνουν ή να επιταχύνουν την απορρόφηση ενός άλλου φαρμάκου από το λεπτό έντερο.

Παράδειγμα: Η προπρανθερίνη (αντιμυοσκαρινικό υποκατάστατο της ατροπίνης που δρα σαν σπασμολυτικό-αντιχολινεργικό), η οποία επιβραδύνει την κινητικότητα (κένωση) του στομάχου και η μετακλοπραμίδη (χολινεργικό φάρμακο), η οποία επιταχύνει την κινητικότητα του στομάχου επηρεάζουν, ανάλογα το ρυθμό απορρόφησης της ακεταμινοφαίνης (μη-ναρκωτικό αναλγητικό και αντιφλεγμονώδες φάρμακο) από το λεπτό έντερο, χωρίς όμως να μεταβάλλουν τη βιοδιαθεσιμότητα της, δηλαδή το τελικό ποσοστό που απορροφάται.

Σε άλλες περιπτώσεις όμως μπορεί να επηρεασθεί και η βιοδιαθεσιμότητα. Πχ. όταν χορηγηθούν αντιχολινεργικά φάρμακα και L-dopa (αντιπαρκινσωνικό), τότε εξ αιτίας της επιβράδυνσης της κένωσης του στομάχου από τα αντιχολινεργικά, θα δοθεί περισσότερος χρόνος στο βλεννογόνο του στομάχου να αδρανοποιήσει τη L-dopa και κατά συνέπεια, θα μειωθεί η βιοδιαθεσιμότητα του

αντιπαρκινσωνικού φαρμάκου.

Η επίπτωση, λοιπόν των αλληλεπιδράσεων αυτής της κατηγορίας στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων είναι σημαντική, γιατί καθορίζει πότε οι αλληλεπιδράσεις θα έχουν κλινική σημασία. Δύο παράμετροι των ιδιοτήτων του φαρμάκου που υφίσταται αυτή την αλληλεπίδραση υπεισέρχονται εδώ:

- α) ο χρόνος υποδιπλασιασμού (ημιπερίοδος ζωής ή χρόνος ημιζωής)
- β) ο ρυθμός απορρόφησης από το γαστρεντερικό σύστημα

#### **α) Χρόνος υποδιπλασιασμού:**

Ας υποθεθεί ότι ο ρυθμός απορρόφησης ενός φαρμάκου που έχει μεγάλο χρόνο υποδιπλασιασμού στον οργανισμό, επιβραδύνεται από την ηροπανθερίνη. Στην περίπτωση αυτή, ένα μικρό μόνο ποσοστό της συγκέντρωσης του φαρμάκου αυτού στο αίμα θα έχει απεκκριθεί κατά το χρόνο που θα χορηγείται η επόμενη δόση. Άρα μια πιθανή επιβράδυνση στο ρυθμό απορρόφησης του, θα έχει μικρή επίπτωση στην επιθυμητή συγκέντρωση του στον οργανισμό.

Προκειμένου όμως για ένα φάρμακο με μικρό χρόνο υποδιπλασιασμού, δηλαδή 1-2 ώρες, όπως η ακεταμινοφαίνη, ένα σημαντικό ποσοστό του θα έχει απεκκριθεί κατά το χρόνο που θα χορηγείται η επόμενη δόση. Αν λοιπόν επιβραδυνθεί ο ρυθμός απορρόφησης της δεύτερης δόσης (συνέπεια αλληλεπίδρασης με κάποιο άλλο φάρμακο), θα έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της συγκέντρωσης της ακεταμινοφαίνης κάτω από τα επιθυμητά επίπεδα στα αίμα.

### **β) Ρυθμός απορρόφησης:**

Η παράμετρος αυτή είναι σημαντική από κλινική σκοπιά κυρίως για τα φάρμακα εκείνα που απορροφούνται σε μικρό ποσοστό από το ΓΕΣ και συνήθως χορηγούνται με τη μορφή δισκίων βραδείας απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας. Αν ελαττωθεί η κινητικότητα του ΓΕΣ, όπως πχ. μετά από χορήγηση προπανθερίνης, τότε ένα φάρμακο που απορροφάται σε μικρό ποσοστό θα παραμείνει στο ΓΕΣ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και κατά συνέπεια, το ποσοστό απορρόφησής του θα αυξηθεί. Αυτός είναι πολύ πιθανόν ο μηχανισμός με τον οποίο τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα (επειδή ασκούν αντιχολινεργική δράση και ελαττώνουν τη κινητικότητα του ΓΕΣ) αυξάνουν το ποσοστό απορρόφησης και κατά συνέπεια, τη βιοδιαθεσιμότητα του αντιπηκτικού δικουμαρόλη, που απορροφάται με αργό ρυθμό από το ΓΕΣ.

Αντίθετα, η αύξηση της κινητικότητας του ΓΕΣ, όπως πχ., μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης, μπορεί να ελαττώσει το ποσοστό απορρόφησης της δικουμαρόλης, επειδή θα παραμείνει στο ΓΕΣ για μικρότερο χρονικό διάστημα από αυτό που απαιτείται για να απορροφηθεί στο αναμενόμενο ποσοστό.

## **2. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους σύνδεσης των φαρμάκων με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών**

Μετά την απορρόφηση και την είσοδο στην κυκλοφορία, τα φάρμακα κατα-



νέγονται στους ιστούς του οργανισμού, όπου συνδέονται με διάφορα στοιχεία του ιστού. Ένας από τους πιο ενδιαφέροντες ιστούς (όσο αφορά την αλληλεπίδραση των φαρμάκων) είναι το αίμα.

Μερικά φάρμακα διαλύονται εντελώς στο νερό του πλάσματος, τα περισσότερα όμως μεταφέρονται μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα με δύο μορφές. Η μία μορφή είναι η ελεύθερη μορφή (ελεύθερο ποσοστό φαρμάκου). Είναι το μέρος του φαρμάκου που είναι διαλυμένο στο νερό του πλάσματος. Η άλλη μορφή είναι η συνδεμένη μορφή (συνδεμένο ποσοστό φαρμάκου). Είναι το μέρος του φαρμάκου που συνδέεται με τις αλβουμίνες (λευκώματα) του πλάσματος. Η σύνδεση των φαρμάκων με τις αλβουμίνες είναι χαλαρή και αμφίδρομη.

Τα ποσοστά σύνδεσης των φαρμάκων με τις αλβουμίνες του πλάσματος διαφέρουν μεταξύ τους σημαντικά. Για παράδειγμα, όταν η δικουμαρόλη βρίσκεται σε συγκέντρωση στο πλάσμα 0.5 mg%, 4 σε 1000 μόρια του αντιπηκτικού παραμένουν ελεύθερα, τα υπόλοιπα 996 είναι συνδεδεμένα με τα λευκώματα του πλάσματος.

Το ποσοστό του φαρμάκου που είναι συνδεμένο με τα λευκώματα δεν εγκαταλείπει το κυκλοφορικό σύστημα, δεν ασκεί φαρμακολογική ενέργεια και δεν αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Μόνο το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου εγκαταλείπει το κυκλοφορικό σύστημα, κατανέμεται στους ιστούς, φθάνει στους τόπους δράσης, συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων και τότε αρχίζει η διαδικασία εκδή-

θώσης της φαρμακολογικής του ενέργειας. Ακόμα, το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου υφίσταται τις διαδικασίες του μεταβολισμού και της απέκκρισης από τους νεφρούς.

Η σχέση συνδεδεμένου και ελεύθερου ποσοστού για κάθε φάρμακο είναι σταθερή. Μεταβολές στη σχέση αυτή υπάρχουν, όταν έχουμε διαταραχή των λευκωμάτων του πλάσματος.

Όταν το ελεύθερο ποσοστό ελαττώνεται εξ αιτίας της κατανομής στους ιστούς, του μεταβολισμού και της απέκκρισης από τους νεφρούς, τότε ελευθερώνεται ένα μέρος από το συνδεδεμένο ποσοστό, έτσι ώστε να διατηρείται πάντα μεταξύ τους η ίδια σταθερή δυναμική ισορροπία.

Όταν ένα φάρμακο, που έχει μεγαλύτερη συσχέτιση με τις λευκωματίνες του πλάσματος, εκτοπίζει ένα άλλο, τότε το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου που εκτοπίζεται μπορεί να αυξηθεί σημαντικά. Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής είναι η αύξηση και/ή παράταση της ενέργειας του φαρμάκου που εκτοπίζεται (εικ. 1.2).

Γενικά, οι αλληλεπιδράσεις αυτής της κατηγορίας έχουν σημαντική κλινική σημασία μόνο για τα όξινα φάρμακα, τα οποία έχουν μεγάλο ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα του πλάσματος (πίνακας 1.1). Αντίθετα, φάρμακα με μικρό ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα ή μεγάλο θεραπευτικό δείκτη, δεν παρουσιάζουν σημαντικά κλινικά συμπτώματα μετά από αλληλεπιδράσεις εκτόπισης από τα σημεία σύνδεσης με τις αλβουμίνες.

**Πίνακας 1.1**

<u>ΦΑΡΜΑΚΟ</u>	<u>% ΣΥΝΔΕΣΗΣ ΜΕ ΤΙΣ ΑΛΒΟΥΜΙΝΕΣ</u>
Αθασκρινικό οξύ	96
Αμιτρυπτιλίνη	96,4
Βαλπροϊκό οξύ	93
Διαζεπάμη	98,1
Διχιτοξίνη	90
Δικουμαρόλη	98
Κλοφιβράτη	96,5
Κουμαδίνη	99
Ριφαμπικίνη	89
Σουλφινυραζόνη	99
Τοθβουταμίδη	93
Φαινυλοβουταζόνη	98
Χλωροπρομαζίνη	97

Αν ληφόν ένα φάρμακο  $\chi$ , που έχει ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα 60%, εκτοπίζεται από το φάρμακο  $\psi$ , που αλληλεπιδρά σε ποσοστό 2%. Το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής είναι η αύξηση του ελεύθερου ποσοστού του φαρμάκου  $\chi$  μόνο κατά 5%. Αντίθετα, αν φάρμακο  $\phi$ , που έχει ποσοστό σύνδεσης με τα λευκώματα 98%, εκτοπίζεται και αυτό από το φάρμακο  $\psi$  στο ίδιο ποσοστό 2%, τότε στην περίπτωση αυτή το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης θα είναι αύξηση του ελεύθερου ποσοστού του φαρμάκου  $\phi$  κατά 100%. Με άλλα λόγια, η φαρμακοδυναμική ενέργεια του φαρμάκου  $\phi$  θα διπλασιασθεί. Αν και το μέγεθος της αύξησης του ελεύθερου ποσοστού του φαρμάκου είναι σημαντικός κλινικός παράγοντας, όμως δεν αποτελεί πάντοτε καθοριστικό γεγονός για την αλληλεπίδραση.

Παράδειγμα: Η ναπροξένη (ένα από τα νεώτερα αντιφλεγμονώδη μη-ναρκωτικά αναλγητικά), συνδέεται με τα λευκώματα του πλάσματος 99%. Με την ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης παρατηρείται εκτόπιση της ναπροξένης από τις αλβουμίνες του πλάσματος και σημαντική αύξηση του ελεύθερου ποσοστού χωρίς να παρατηρείται σημαντικό κλινικό αποτέλεσμα. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το ότι η ναπροξένη έχει ευρύ θεραπευτικό πλάτος (εύρος ασφάλειας μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών δόσεων).

Πολλά φάρμακα όμως, όπως π.χ. η κουμαδίνη (αντιπηκτικό, που χορηγείται από το στόμα), έχουν πολύ μικρό θεραπευτικό δείκτη. Η εκτόπιση των φαρμάκων αυτών από το πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση των φαρμακο-

τοξικών τους ενεργειών και την εμφάνιση τοξικών ή ακόμα και θανατηφόρων ενεργειών. Πχ. η εκτόπιση της κουμαδίνης από φάρμακα όπως η φαινυλοβουταζόνη (μη σαλικυλικό αναλγητικό), το μεφεναμικό οξύ (ένα από τα νεώτερα αντιφλεγμονώδη φάρμακα), η διαζοξίνη (αντιυπερτασικό φάρμακο), το αιθακρινικό οξύ (διουρητικό), και το ναλιδιξικό οξύ (ένα από τα νεώτερα αντιμικροβιαχημειοθεραπευτικά για λοιμώξεις από κατά Gram(-) μικρόβια κλπ., έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική ελάττωση της προθρομβίνης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνες αιμορραγίες.

Μερικά άλλα παραδείγματα αλληλεπιδράσεων λόγω εκτόπισης από τα σημεία δέσμευσης με αλβουμίνες είναι:

- τα υποχλωκαιμικά φάρμακα (πχ. τολβουταμίδη και χλωροπροπαμίδη), που χορηγούνται από το στόμα, εκτοπίζονται από τα αντιπηκτικά και τις σουλφοναμίδες.
- η μεθοτρεξάτη (αντινεοπλασματικό χημειοθεραπευτικό, ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος), εκτοπίζεται από τη διφαινυλοδαντοΐνη (αντιεπιληπτικό), τις σουλφοναμίδες, τις τετρακυκλίνες, την τολβουταμίδη και τη χλωραμφενικόλη.

Το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου είναι εκείνο που κατανέμεται στους ιστούς, ασκεί τη φαρμακολογική και υπόκειται στις λειτουργίες του μεταβολισμού και της απέκκρισης από τα νεφρά. Με βάση τα παραπάνω, το ποσοστό του φαρμάκου που θα ελευθερωθεί από την αλληλεπίδραση εκτόπισης θα έχει και

αυτό την ίδια τύχη.

Οι περισσότεροι μέθοδοι του συνεχούς προσδιορισμού της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα αναφέρονται στο ολικό ποσό του φαρμάκου και δεν κάνουν διάκριση μεταξύ ελεύθερου και συνδεδεμένου ποσοστού. Μια αλληλεπίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα την εκτόπιση ενός φαρμάκου από τα λευκώματα, γίνεται αντιληπτό ότι δεν επηρεάζει την ολική συγκέντρωση του φαρμάκου αυτού στο αίμα. Μόνο όταν προσδιορίζονται ξεχωριστά τα δύο ποσοστά του φαρμάκου (ελεύθερο και συνδεδεμένο) τότε γίνεται αντιληπτή η αλληλεπίδραση αυτή.

Αλληλεπιδράσεις εκτόπισης φαρμάκων από τα λευκώματα παρατηρούνται και στους ιστούς.

Όταν χορηγείται κινιδίνη (αντιαρρυθμικό για την αντιμετώπιση της μαρμαρυχής), σε ασθενείς που παίρνουν ήδη διχοξίνη (καρδιοτονωτικό), παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης του καρδιοτονωτικού στο αίμα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι διπλός. Η κινιδίνη εκτοπίζει τη διχοξίνη από τα σημεία σύνδεσής της με τους χραμμτούς μυς και παρεμποδίζει την απέκκρισή της από τους νεφρούς. Η χορήγηση κινιδίνης σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διχοξίνη επιβάλλει την ελάττωση του καρδιοτονωτικού στο ήμισυ της ημερήσιας δόσης και τσυνεχή προσδιορισμό της συγκέντρωσης του στο αίμα για μια βδομάδα τουλάχιστον.

### 3. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους μεταβολισμού των φαρμάκων.

Αν και μερικά μόρια φαρμάκων αποβάλλονται αμετάβλητα από τους νεφρούς, ένα μεγάλο μέρος μεταβάλλεται χημικά μέσα στον οργανισμό σε λιχότερο λιποδιαλυτά μόρια, που αποβάλλονται πιο εύκολα από τα ούρα. Αν δεν γινόταν αυτό, πολλά φάρμακα θα παρέμεναν μέσα στον οργανισμό για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα και θα συνέχιζαν να ασκούν τις φαρμακολογικές τους ενέργειες σχεδόν απεριόριστα. Αυτές οι χημικές μεταβολές καλούνται μεταβολισμός, βιομετασχηματισμός ή και καμιά φορά αποτοξικοποίηση.

Ο μεταβολισμός μερικών φαρμάκων γίνεται στον ορό του αίματος, στα νεφρά, στο δέρμα ή στο έντερο, αλλά το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού γίνεται στο ήπαρ από ένζυμα που βρίσκονται στην μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου των ηπατικών κυττάρων. Τα ένζυμα αυτά καλούνται ηπατικά μικροσωμικά ένζυμα. Σε αυτά περιλαμβάνεται και το σύστημα οξειδωσών μικτής λειτουργίας, που είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό των περισσότερων φαρμάκων.

Αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν στον τόπο μεταβολισμού των φαρμάκων και οι πιο σημαντικοί μηχανισμοί είναι οι παρακάτω:

- α) Επιτάχυνση του ρυθμού μεταβολισμού του άηθου φαρμάκου.
- β) Επιβράδυνση του ρυθμού μεταβολισμού του άηθου φαρμάκου.

### **α) Επιτάχυνση του ρυθμού μεταβολισμού του άλλου φαρμάκου:**

Ένα πολύ γνωστό φαινόμενο είναι η ανοχή ή ανεκτικότητα στα φάρμακα (drug tolerance). Για παράδειγμα, ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά υπνωτικά φάρμακα χρειάζονται αυξημένες δόσεις, όταν τα παίρνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, γιατί με τον χρόνο, ο ρυθμός μεταβολισμού των φαρμάκων αυτών αυξάνεται. Αυτό οφείλεται στο ότι η παρουσία του βαρβιτουρικού αυξάνει την δραστηριοποίηση των μικροσωμικών ενζύμων του ήπατος.

Εκτός από τα βαρβιτουρικά, πολλά άλλα φάρμακα και διάφορες χημικές ουσίες που βρίσκονται στο περιβάλλον (εντομοκτόνα και ζιζανιοκτόνα φάρμακα) μπορούν να αυξήσουν τη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων. Μια τέτοια δραστηριοποίηση δεν έχει ως αποτέλεσμα μόνο την επιτάχυνση του μεταβολισμού των φαρμάκων που την προκαλούν, αλλά και άλλων φαρμάκων, που λαμβάνονται ταυτόχρονα ή και ενδογενών ουσιών, όπως στεροειδών ορμονών και της χολερυθρίνης.

Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι τα βαρβιτουρικά υπνωτικά φάρμακα επιταχύνουν το ρυθμό μεταβολισμού του αντιεπιληπτικού διφαινυλθαντοΐνη, με αποτέλεσμα τη πτώση των θεραπευτικών της συγκεντρώσεων στο αίμα και έκπτωση από την αντιεπιληπτική κάλυψη ή ότι ελαττώνει δραματικά το χρόνο υποδιπλασιασμού της κινιδίνης, με αποτέλεσμα, ενώ έχουν ρυθμισθεί τα αντιαρρυθμικά συμπτώματα σε ένα καρδιοπαθή, να παρουσιασθούν αρρυθμίες, αν ο ασθενής αρχίσει να παίρνει φαινοβαρβιτάλη λόγω άγχους ή αϋπνίας.



Άλλα παραδείγματα φαρμάκων που επιταχύνουν το ρυθμό μεταβολισμού άλλων φαρμάκων προκαλώντας επαγωγή των μεταβολικών ενζύμων των ηπατικών κυττάρων στον άνθρωπο είναι η γκριζεοφοουβίνη, η ριφαμπικίνη, η διφαινυλιδαντοΐνη, η χλοουτεθιμίδη, η ηριμιδόνη, η καρβαμαζεπίνη κλπ.

Παραδείγματος χάριν, η ριφαμπικίνη, η οποία χορηγείται σε λοιμώξεις, ελαττώνει το χρόνο υποδιπλασιασμού των οιστροχόνων και της μεθαδόνης, με πιθανό αποτέλεσμα στην πρώτη περίπτωση, δηλαδή λόγω αλληλεπίδρασης ριφαμπικίνης-οιστροχόνων, να προκληθεί μια ανεπιθύμητη κύηση ενώ μια γυναίκα παίρνει αντισυλληπτικά χάπια και στη δεύτερη περίπτωση, δηλαδή λόγω αλληλεπίδρασης ριφαμπικίνης-μεθαδόνης, να προκληθεί σύνδρομο στέρησης σε έναν εθισμένο στη μεθαδόνη ναρκομανή. Ο μεταβολισμός της μεθαδόνης αυξάνεται από τη διφαινυλιδαντοΐνη και τη ριφαμπικίνη. Όταν τα φάρμακα αυτά χορηγηθούν σε άτομο που παίρνει μεθαδόνη, τότε θα εμφανισθεί σύνδρομο στέρησης μεθαδόνης.

Αλλά και δύο από τις ουσίες που καταναλώνονται καθημερινά και μάλιστα σε μεγάλη ποσότητα, μπορούν να προκαλέσουν επιτάχυνση του ρυθμού μεταβολισμού των φαρμάκων. Οι ουσίες αυτές είναι η αιθυλική αλκοόλη, αλλά μόνο στη περίπτωση χρόνιου αλκοολισμού και οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες που απελευθερώνονται κατά το κάπνισμα. Επίσης, τα χλωριωμένα παρασιτοκτόνα, όπως DDT, η αλδρίνη, η δισδρίνη και άλλα, επιταχύνουν το μεταβολισμό των φαρμάκων με τον ίδιο μηχανισμό. Αν και τα περισσότερα από αυτά τα παρασι-

τοκτόνα έχουν αποσυρθεί από την κυκλοφορία, εν τούτοις αφθονούν ακόμα σαν κατάλοιπα στο περιβάλλον, επειδή βιοαποσυντίθενται με πάρα πολύ βραδύ ρυθμό.

Σήμερα είναι γνωστές περισσότερες από 200 ουσίες που επάχουν το μεταβολισμό τους και το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων με αυτό το μηχανισμό. Τα περισσότερα στοιχεία, όμως, προέρχονται από έρευνες σε πειραματόζωα και ίσως να μην ισχύουν όλα για τον άνθρωπο.

Ο βαθμός της δραστηριοποίησης των μεταβολικών ενζύμων από τα διάφορα φάρμακα φαίνεται ότι καθορίζεται γενετικά αλλά εξαρτάται ακόμα και από την κατάσταση της αρχικής δραστηριότητας, δηλαδή είναι μεγαλύτερος, όταν η αρχική δραστηριότητα είναι μικρή.

Η δραστηριοποίηση των μεταβολικών ενζύμων από τα διάφορα φάρμακα φαίνεται ότι καθορίζεται γενετικά αλλά εξαρτάται ακόμα και από την κατάσταση της αρχικής δραστηριότητας, δηλαδή είναι μεγαλύτερος, όταν η αρχική δραστηριότητα είναι μικρή.

Η δραστηριοποίηση του μεταβολικού ενζύμου γίνεται μέσα σε λίγες ημέρες από τη στιγμή που χορηγείται το φάρμακο που την προκαλεί και μπορεί να διαρκέσει μερικές εβδομάδες ύστερα από τη διακοπή του.

Ένας άλλος μηχανισμός με τον οποίο ορισμένα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν επιτάχυνση του ρυθμού μεταβολισμού ενός άλλου φαρμάκου είναι με το να επιταχύνουν τη μεταφορά του φαρμάκου αυτού στους τόπους μεταβολισμού

του. Π.χ., επειδή ο ρυθμός μεταβολισμού του τοπικού αναισθητικού λιδοκαΐνη εξαρτάται από το ρυθμό ροής του αίματος, από το ήπαρ, φάρμακα όπως η ισοπρεναρίνη, το γλουκαγόνα κλπ., τα οποία αυξάνουν τη καρδιακή παροχή και κατά συνέπεια τη ροή του αίματος από το ήπαρ, επιταχύνουν τον ρυθμό μεταβολισμού της ταυτόχρονα χορηγούμενης λιδοκαΐνης.

## Πίνακας 1.2

**Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που οφείλονται στη δραστηριοποίηση των ενζύμων του μεταβολισμού.**

Φάρμακο που προκαλεί τη δραστηριοποίηση	Φάρμακο που υφίσταται την αλληλεπίδραση	Αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης
Βαρβιτουρικά	Αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα	Ελαττωμένη αντιπηκτική ενέργεια.
Βαρβιτουρικά Διφαινυλθαντοΐνη Ριφαμπικίνη	Αντισυλληπτικά φάρμακα	Ελαττωμένη αντισυλληπτική κάλυψη, κίνδυνος ανεπιθύμητης κύησης.
Βαρβιτουρικά Διφαινυλθαντοΐνη	Κινιδίνη	Ελαττωμένη ενέργεια κινιδίνης.
Διφαινυλθαντοΐνη	Κορτικοστεροειδή Μεθαδόνη	Ελαττωμένη ενέργεια κορτικοστεροειδών Ελαττωμένη ενέργεια μεθαδόνης. Σύνδρομο στέρησης.

**β) Επιβράδυνση του ρυθμού μεταβολισμού των φαρμάκων:**

Επιβράδυνση ή αναστολή του μεταβολισμού ενός φαρμάκου αναστέλλει την δραστηριότητα του μεταβολικού σχήματος ή όταν εξ αιτίας μεγαλύτερης συσχέτισης με το σύστημα έχει προτεραιότητα στη σειρά του μεταβολισμού.

Όπως υπάρχουν φάρμακα που ενεργοποιούν την δραστηριότητα των μεταβολικών ενζύμων, έτσι υπάρχουν και φάρμακα που την αναστέλλουν αλλά ο αριθμός τους είναι μικρότερος από εκείνο της πρώτης κατηγορίας. Ο τύπος αυτός της αλληλεπίδρασης μπορεί να οδηγήσει σε τοξικές ενέργειες του φαρμάκου, που επιβραδύνεται ή αναστέλλεται ο μεταβολισμός του, αν δεν ελαττωθούν έγκαιρα η δόσεις τους.

Οι πιο συνηθισμένοι μηχανισμοί με τους οποίους ένα φάρμακο Α μπορεί να προκαλέσει επιβράδυνση ή αναστολή του ρυθμού μεταβολισμού ενός φαρμάκου Β, είναι:

- i) Η αναστολή της δραστηριότητας των υπεύθυνων για τον μεταβολισμό του φαρμάκου Β ενζυμικών μεταβολικών συστημάτων.
- ii) Όταν εξ αιτίας μεγαλύτερης συσχέτισης φαρμάκου Α, σε σχέση με το φάρμακο Β, για ένα μεταβολικό σύστημα, το φάρμακο Α μεταβολίζεται από το μεταβολικό σύστημα κατά προτεραιότητα.
- iii) Η επιβράδυνση της μεταφοράς του φαρμάκου Β στους τόπους μεταβολισμού του.

ι) Αναστολή της δραστηριότητας των μεταβολικών ενζυμικών συστημάτων:

- Αν ένας επιληπτικός ασθενής, ο οποίος ρυθμίζεται για χρόνια με επιτυχία με διφαινυλθαντοΐνη εμφανίσει κάποια λοίμωξη για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται η χορήγηση του αντιμικροβιακού χημειοθεραπευτικού χλωραμφενικόλη, τότε η χλωραμφενικόλη, η οποία αναστέλλει το μεταβολισμό της διφαινυλθαντοΐνης θα προκαλέσει επικίνδυνη αύξηση της συγκέντρωσης του αντιεπιληπτικού στο πλάσμα του ασθενούς. Θα πρέπει λοιπόν, ταυτόχρονα να ρυθμισθούν κατάλληλα οι δόσεις της διφαινυλθαντοΐνης, ώστε να αποτραπούν πιθανές τοξικές ενέργειες εξ αιτίας της παράτασης του χρόνου υποδιπλασιασμού του αντιεπιληπτικού φαρμάκου.

- Όταν χορηγείται σε ασθενείς το αντινεοπλασματικό χημειοθεραπευτικό 6-μερκαπτοπουρίνη (ανταγωνιστής πουρινών) και ταυτόχρονα προστεθεί στο θεραπευτικό σχήμα αλλοπουρινόλη (φάρμακο κατά της ουρικής αρθρίτιδας), τότε η αζαθειοπρίνη (ένα ενδιάμεσο καταβολικό παράγωγο της 6-μερκαπτοπουρίνης) θα καταστεί τοξική λόγω αύξησης της συγκέντρωσης της. Αυτό παρατηρείται επειδή η αλλοπουρινόλη αναστέλλει τη δράση της ξανθινοξειδάσης, ενός ενζύμου που συμμετέχει στο μεταβολισμό της 6-μερκαπτοπουρίνης και συγκεκριμένα στο στάδιο μεταβολισμού της αζαθειοπρίνης.

- Η σιμετιδίνη (H<sub>2</sub> αναστολέας) προκαλεί αναστολή της ηπατικής απομεθυλίωσης της χλωροδιαζεποξίνης (που χορηγείται σαν αγχολυτικό) με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου υποδιπλασιασμού της βενζοδιαζεπίνης αυτής στο αίμα.

- Η δισουλφιράμη και άλλα φάρμακα προκαλούν το "σύνδρομο ακεταλδεϋδης" επειδή αναστέλλουν την ενέργεια της αλδεϋδο-αφυδρογονάσης, ενός καταβολικού ενζύμου της αιθυλικής αλκοόλης, που μετατρέπει την ακεταλδεϋδη σε ακετυλοσυνένζυμο Α.

- Τα παρασιτοκτόνα της κατηγορίας των οργανοφωσφορικών εστέρων και άλλα αντιχολινεστερασικά φάρμακα, τα οποία αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση, όταν χορηγηθούν ταυτόχρονα με σουκινιλοχολίνη (που χορηγείται σαν μυοχαλαρωτικό σε χειρουργικές επεμβάσεις), τότε η υδρόλυση της σουκινιλοχολίνης θα επιβραδυνθεί (ακόμα και μετά από μια μικρή πτώση των επιπέδων της χολινεστεράσης), με αποτέλεσμα έντονη μυοχάλαση και στη χειρότερη περίπτωση αναπνευστική καταστολή. Άλλα παραδείγματα με θανατηφόρες συνέπειες λόγω υπερτασικής κρίσης και αιμορραγιών είναι τα παρακάτω.

- Επιβράδυνση του μεταβολισμού των συμπαθομιμητικών αμινών, όπως πχ. η φαινυλ-προπανολαμίνη (το οποίο χορηγείται σαν ανορεξιογόνο για αδυνάτισμα) που προκαλούν οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (phenelzin, tranylcypromine, trifluoperazine) οι οποίοι χορηγούνται σαν αντικαταθλιπτικά. Δηλαδή, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) που συνυπεύθυνο για το μεταβολισμό των συμπαθητικομιμητικών αμινών, των οποίων η ενέργεια επιτείνεται, συχνά με ολέθρια αποτελέσματα.

- Επιβράδυνση του μεταβολισμού των ενδογενών συμπαθομιμητικών αμινών

όταν χορηγούνται τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα (ΤΑΦ), όπως πχ. *nomifensine* και ταυτόχρονα αναστολείς της MAO. Τα ΤΑΦ αναστέλλουν την επαναπρόσληψη των ενδογενών αμινών στις συναπτικές σχισμές των συμπαθητικών νεύρων, ενώ ταυτόχρονα το ένζυμο MAO, (που είναι συνυπεύθυνο για το μεταβολισμό τους στις συναπτικές αποθήξεις), έχει ανασταλεί από τους αναστολείς της MAO. Το αποτέλεσμα είναι και πάλι επίταση των φαρμακολογικών ενεργειών των ενδογενών συμπαθομιμητικών αμινών.

- Αλληλεπίδραση μεταξύ των αναστολέων της MAO και της τυραμίνης (του μόνου συμπαθομιμητικού φαρμάκου που απορροφάται από το ΓΕΣ), όταν αυτή προσλαμβάνεται ταυτόχρονα με ορισμένα τρόφιμα, όπως: διάφοροι τύποι κασεριών, χαβιάρι, αβοκάντο και άλλα, ή ορισμένα ποτά όπως: μπύρα σέρρυ, κλπ. Η τυραμίνη έχει συμπαθητικομιμητική δράση και επίσης προκαλεί την απελευθέρωση ενδογενών αμινών, η δράση των οποίων επιτείνεται επειδή έχει ανασταλεί η MAO από τους αναστολείς της.

ii) Μεγαλύτερη συσχέτιση του φαρμάκου με το ενζυμικό σύστημα του μεταβολισμού: Με το δεύτερο αυτό μηχανισμό αλληλεπίδρασης αυτής της κατηγορίας εξηγείται καταστολή του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων που προκαλεί η αιθυλική αλκοόλη (σε μη αλκοολικά άτομα). Το μεγαλύτερο μέρος της αιθυλικής αλκοόλης (85%) μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ακεταλδεύδη, με τη βοήθεια της αλκοολικής αφυδρογονάσης. Ένα μικρό ποσοστό, όμως περίπου το 15%, μεταβολίζεται από το σύστημα οξειδασών μικτής λειτουργίας, που είναι



συγχρόνως υπεύθυνο για το μεταβολισμό των περισσότερων φαρμάκων. Η αισθητική αλκοόλη έχει την ικανότητα να καταλαμβάνει κατά προτεραιότητα το μεταβολικό αυτό σύστημα, με αποτέλεσμα επί παρουσία της να επιβραδύνεται ο μεταβολισμός άλλων φαρμάκων και να αυξάνονται ή να παρατείνονται οι φαρμακολογικές τους ενέργειες.

Άλλο παράδειγμα στην κατηγορία αυτή των αλληλεπιδράσεων είναι η αλληλεπίδραση ισονιαζίδης και *p*-αμινοσακυλικού οξέος (PAS). Και τα δύο αυτά αντιφυματικά φάρμακα μεταβολίζονται στο ήπαρ με ακετυλίωση. Το PAS έχει μεγαλύτερη συσχένεια με το μεταβολικό σύστημα, μεταβολίζεται πρώτο και έτσι αφήνει την ισονιαζίδη να δράσει περισσότερο χρόνο. Με βάση αυτό το μηχανισμό, χρησιμοποιείται σήμερα ο αντιφυματικός αυτός συνδυασμός. Στο παράδειγμα αυτό έχουμε μια επιθυμητή αλληλεπίδραση φαρμάκων.

### iii) Επιβράδυνση της άφιξης του φαρμάκου στο τόπο του μεταβολισμού:

Όταν χορηγούνται φάρμακα όπως η προπρανολόλη (ανταγωνιστής β-υποδοχέων), τα οποία προκαλούν ελάττωση της καρδιακής παροχής και κατά συνέπεια μείωση της ροής του αίματος από το ήπαρ, έχουν σαν αποτέλεσμα να παρατείνουν το χρόνο υποδιπλασιασμού άλλων φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα και μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Αυτός ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και επωφελώς στη θεραπευτική, πχ. ποσόν συχνά χορηγούμε αδρεναλίνη ταυτόχρονα με τοπικά αναισθητικά ώστε η προκαλούμενη από την αδρεναλίνη αγγειοσυσ-

στολή να παρεμποδίσει την απορρόφηση του αναισθητικού από τα αχχεία και κατά συνέπεια τον μεταβολισμό του. Η αλληλεπίδραση αυτή θα μπορούσε να καταταχθεί και στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων στους τόπους απορρόφησης μετά από παρεντερική χορήγηση.

#### **4. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους απέκκρισης των φαρμάκων από τα νεφρά.**

Η ενέργεια πολλών φαρμάκων, που δεν μεταβολίζονται μέσα στον οργανισμό ή που το ποσοστό τους που μεταβολίζεται είναι πολύ μικρό, περατούται με την απέκκρισή τους από τους νεφρούς.

Με εξαίρεση τα αέρια και τα υγρά πτητικά αναισθητικά, τα περισσότερα φάρμακα αποβάλλονται από τους νεφρούς. Η απέκκριση των φαρμάκων και των μεταβολικών τους προϊόντων από τους νεφρούς γίνεται με τρεις λειτουργίες: την σπειραματική διήθηση, την ενεργητική σωληναριακή απέκκριση και την παθητική σωληναριακή επαναρρόφηση (επαναπρόσληψη). Το αίμα από τις νεφρικές αρτηρίες περνά πρώτα από το αχχειώδες σπείραμα, όπου μικρά μόρια περνούν τους πόρους της καψικής μεμβράνης μέσα στην κοιλότητα της κάψας του νεφρώνα. Μεγάλα μόρια, όπως είναι τα λευκώματα του πλάσματος με το συνδεδεμένο ποσοστό του φαρμάκου και τα έμμορφα συστατικά του αίματος, δεν περνούν τους πόρους. Η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στον αυλό του ουροφόρου σωληναρίου με την σπειραματική διήθηση εξαρτάται από το

ποσοστό σύνδεσής του με τα θευκώματα του πλάσματος και από τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης. Στην συνέχεια το αίμα περνά από τα τριχοειδή αγγεία των νεφρικών σωληναρίων. Στο εσχός νεφρικό σωληνάριο μερικά οργανικά όξινα και βασικά φάρμακα προσθέτονται στο σπειραματικό διήθημα με ενεργητική, με τη βοήθεια μεταφορέα, σωληναριακή απέκκριση.

Πολλά φάρμακα - οργανικά οξέα, όπως οι πενικιλίνες, και μεταβολικά προϊόντα, όπως τα χηλικουρονίδια, απεκκρίνονται με μεταφορικά συστήματα, που απεκκρίνουν ουσίες του οργανισμού, όπως είναι το ουρικό οξύ. Φάρμακα - βάσεις, όπως το τετρααιθυλαμμώνιο, απεκκρίνονται με ξεχωριστά μεταφορικά συστήματα που απεκκρίνουν τη χολίνη, την ισταμίνη και άλλες ενδογενείς βάσεις.

Και τα δύο μεταφορικά συστήματα δεν είναι ειδικά και οργανικά ιόντα φαρμάκων με το ίδιο ηλεκτρικό φορτίο, συναγωνίζονται για την κατάληψη του μεταφορικού συστήματος. Και τα δύο μεταφορικά συστήματα μπορούν ακόμα να κινούνται και προς τις δύο κατευθύνσεις και μερικά φάρμακα απεκκρίνονται και επαναπροσλαμβάνονται με το ίδιο μεταφορικό σύστημα. Πάντως η μεταφορά των περισσότερων εξωγενών ιόντων (ηλεκτρικά φορτισμένων φαρμάκων) γίνεται κατά κύριο λόγο προς τη φορά της απέκκρισης. Το ίδιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αμφοτερόπλευρης σωληναριακής μεταφοράς ενδογενούς οργανικού οξέος είναι εκείνο του ουρικού οξέος.

Στο εσχός και στο απομακρυσμένο ουροφόρο σωληνάριο οι μη ιονισμένες

μορφές των φαρμάκων που είναι ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις υφίστανται αποκλειστικά παθητικά επαναπρόσληψη. Η διαφορά συγκέντρωσης για τη παθητική επαναπρόσληψη δημιουργείται με την επαναπρόσληψη ύδατος, νατρίου και άλλων ανοργάνων ιόντων.

#### **α) Μεταβολές του pH των ούρων.**

Η απέκκριση πολλών φαρμάκων από τα νεφρά επηρεάζεται από το pH των ούρων. Αν και το μεγαλύτερο μέρος των φαρμάκων είναι ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις, σχεδόν τα περισσότερα μεταβολίζονται στο ήπαρ από το σύστημα οξειδωσών μικτής λειτουργίας και μόνο λίγα απεκκρίνονται αναλλοίωτα από τους νεφρούς σε σημαντικές ποσότητες.

Στη πράξη οι μεταβολές του pH των ούρων επηρεάζουν την απέκκριση μόνο λίγων φαρμάκων και χρησιμοποιούνται, σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων, για χρήσιμη απέκκριση των βαρβιτουρικών και σαλικυλικών φαρμάκων.

Φάρμακα ασθενή οξέα και ασθενείς βάσεις υπάρχουν στο διήθημα του ουροφόρου σωληναρίου με την ιονισμένη και μη-ιονισμένη μορφή. Μόνο η δεύτερη μορφή είναι λιποδιαλυτή και μπορεί να διηθηθεί δια μέσου των λιποειδικών μεμβρανών των σωληναριακών κυττάρων και να επιστρέψει πίσω στο αίμα.

Αφού λοιπόν το pH προσδιορίζει το ποσό κάθε μορφής φαρμάκου, που υπάρχει στο διήθημα, προσδιορίζει ακόμα και το ποσό του φαρμάκου, που υπάρχει στο διήθημα, προσδιορίζει ακόμα και το ποσό του φαρμάκου που θα

επαναπροσληφθεί ή θα απεκκριθεί με τα ούρα. Έτσι μεταβολές του pH των ούρων που αυξάνουν το ποσοστό της μη-ιονισμένης μορφής (όξινα ούρα για τα όξινα φάρμακα και αλκαλικά για τις βάσεις) αυξάνουν την επαναπρόσληψη του φαρμάκου, ενώ μετακίνηση του pH στην αντίθετη κατεύθυνση θα επιταχύνει την απέκκρισή του.

Η επιτάχυνση της απέκκρισης των φαρμάκων από τους νεφρούς με τις μεταβολές του pH των ούρων καλείται και "**παξίδα ιονισμού**".

Ενώ θεωρητικά οι μεταβολές του pH των ούρων μπορούν να επιταχύνουν την απέκκριση των φαρμάκων με τα ούρα από τους νεφρούς, πρακτικά η απέκκριση αυτή είναι σημαντική μόνο για τα σαλικυλικά και βαρβιτουρικά.

### Πίνακας 1.3

**Η επίδραση των μεταβολών του pH των ούρων στην απέκκριση των  
όξινων και βασικών φαρμάκων.**

Φάρμακο	Απέκκριση	
	Σε όξινα ούρα	Σε αλκαλικά ούρα
<b>Οξέα:</b>		
Βαρβιτουρικά	Ελαττωμένη	Αυξημένη
Σαλικυλικά		
<b>Βάσεις:</b>		
Αμφεταμίνες	Αυξημένη	Ελαττωμένη
Μεθαδόνη		
Μεκαμυθαμίνη		
Μορφίνη		
Κινιδίνη		

Στην αντιμετώπιση δηλητηριάσεων με σαλικυλικά ή βαρβιτουρικά, η απέκκρισή τους μπορεί να επιταχυνθεί με την αλκαλοποίηση ή την οξינוποίηση των ούρων. Η επίδραση αυτή μεχάλλη μόνο για φάρμακα ασθενή οξέα και ασθενείς βάσεις με τιμές pKa που κυμαίνονται στα πλαίσια του pH των ούρων (5 έως 8). Η αλκαλοποίηση των ούρων μπορεί να αυξήσει τέσσερις έως έξι φορές την απέκκριση των σαλικυλικών όταν το pH των ούρων μεταβληθεί από 6,4 σε 8,0. Το ποσοστό της μη-ιονισμένης μορφής του σαλικυλικού μπορεί να ελαττωθεί από 1% σε 0,04%.

Δυστυχώς, το γεγονός αυτό παρανοείται και συχνά επιχειρείται αύξηση της απέκκρισης διαφόρων φαρμάκων από τους νεφρούς με δυναμική αλκαλική ή όξινη διούρηση, χρησιμοποιώντας μεχάλλους όγκους υγρών ή φάρμακα, όπως πχ. χλωριούχο αμμώνιο, διττανθρακικό νάτριο ή ακεταζολαμίδη, για τη μεταβολή του pH των ούρων. Με την αχωχή αυτή, όμως, τίθεται ο ασθενής στο κίνδυνο συστηματικής οξέωσης ή αλκάλωσης, στον κίνδυνο διαταραχής των συγκεντρώσεων των ηλεκτρολυτών του πλάσματος ή ακόμα και στον κίνδυνο πνευμονικού ή εγκεφαλικού οιδήματος, για να επιτευχθεί τελικά μια σχετικά ασήμαντη αύξηση της ολικής κάθαρσης του φαρμάκου.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι βάσεις και θα περίμενε κανείς ότι με την οξינוποίηση των ούρων η αποβολή τους από τους νεφρούς θα ήταν μεχασύτερη. Με αυτήν την αχωχή βρέθηκε ότι η απέκκρισή της νοτριπτυλίνης και δεσιπραμίνης αυξάνεται λιχότερο από 15%. Ακόμα βρέθηκε

ότι χρειάσθηκαν 20 λίτρα υγρών σε ασθενή που είχε πάρει υπερβολική δόση ιμιπραμίνης για να προκαλέσει αύξηση της απέκκρισης της, τόση όση περιείχε ενάμισυ δισκίο.

### **β) Συναγωνισμός για την ενεργητική σωληναριακή απέκκριση.**

Φάρμακα που χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς στα νεφρικά σωληνάκια μπορούν να συναγωνισθούν με ένα άλλο για την προτεραιότητα της απέκκρισης.

Γενικώς, τα αντιβιοτικά της β-λακτάμης (πενικιλιλίνες, κεφαλοσπορίνες, καψαμυκίνες και μονομπακτάμες) απεκκρίνονται σε ποσοστό 10% με σπειραματική διήθηση και σε ποσοστό 90% με σωληναριακή απέκκριση. Όταν η πενικιλιλίνη ήταν ακριβή, αλλά και σήμερα όταν θέλουμε να διατηρήσουμε τη συγκέντρωσή της υψηλή μέσα στον οργανισμό, χρησιμοποιούμε τη προβενεκίδη. Η προβενεκίδη έχει μεγαλύτερη συσχένεια με το μεταφορικό σύστημα στα ουροφόρα σωληνάκια, παίρνει τη θέση των αντιβιοτικών της β-λακτάμης και με το τρόπο αυτό ελαττώνεται η απέκκρισή τους από τα ουροφόρα σωληνάκια. Τα μόρια της προβενεκίδης που απεκκρίνονται επαναπροσλαμβάνονται παθητικά κατά μήκος των ουροφόρων σωληναρίων.

Συναγωνισμός αυτού του είδους παρατηρείται μεταξύ προβενεκίδης και ενός αριθμού άλλων όξινων φαρμάκων, που χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα ενεργητικής απέκκρισης και αναφέρονται στον πίνακα 1.4.

## Πίνακας 1.4

**Φάρμακα που συναχωνίζονται για το ίδιο σύστημα ενεργητικής απέκκρισής τους από τα ουροφόρα σπληνάρια.**

Φάρμακο 1	Φάρμακο 2	Αποτέλεσμα αλληλ/δρασης
Προβενεκίδη	Αντιβιοτικά β-λακτάμης Δαψόνη Ηπαρίνη Ναηιδιξικό οξύ Ναπροξένη PAS Σουλφινυραζόνη Χλωροπροαμίδη	Η συγκέντρωση του φαρμάκου 2 αυξάνεται στο αίμα.
Φαινοβουταζόνη	Υπογλυκαιμικά φάρμακα (τολβουταμίδη, ακετοεξαμίδη).	Η συγκέντρωση των υπογλυκαιμικών φαρμάκων στο αίμα αυξάνεται κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

## Γ. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

## (PHARMACODYNAMIC INTERACTIONS)

Φαρμακοδυναμικές καθλούνται οι αλληλεπιδράσεις εκείνες κατά τις οποίες οι ενέργειες ενός φαρμάκου επηρεάζονται από ένα άλλο στους τόπους δράσης



τους, στους υποδοχείς των κυττάρων.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να προκύψουν με τους παρακάτω μηχανισμούς.

### **1. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες τα φάρμακα δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς.**

Τα αποτελέσματα των φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων αυτής της κατηγορίας είναι:

α) Αθροιστικές αλληλεπιδράσεις (το τελικό αποτέλεσμα είναι το αλγεβρικό άθροισμα των ενεργειών των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων).

β) Δυναμικές αλληλεπιδράσεις (το τελικό αποτέλεσμα είναι πολλαπλασιαστικό του αλγεβρικού αθροίσματος των επί μέρους ενεργειών των φαρμάκων).

γ) Ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις (αναστολή της δράσης ενός φαρμάκου από ένα άλλο).

Πχ. οι βενζοδιαζεπίνες (χλωροδιαζεποξείδη, διαζεπάμη, λοραζεπάμη κλπ. οι οποίες δρουν πιθανώς στους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, σαν αγχολυτικά και σαν μυοχαλαρωτικά μέσω του ΚΝΣ), αλληλεπιδρούν με τα ναρκωτικά αναλγητικά (μορφίνη, κωδεΐνη, μεθαδόνη, πενταζοκίνη κλπ., τα οποία δρουν στους οπιούχους υποδοχείς μ, κ και σ) και επιφέρουν αθροιστική κατασταλτική ενέργεια του ΚΝΣ.

Με τον ίδιο μηχανισμό αλληλεπιδρούν και προκαλούν αθροιστική

κατασταθτική ενέργεια στο ΚΝΣ όταν συνδυάζονται τα βαρβιτουρικά και η αιθυλική αλκοόλη μεταξύ τους ή με τις παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων, γεγονός που έχει στοιχίσει τη ζωή πολλών ατόμων.

Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις που προκαλούνται με αυτό το μηχανισμό μπορούν να έχουν και επιθυμητά αποτελέσματα, όπως π.χ. η αλληλεπίδραση της μορφίνης με την αμφεταμίνη (διεγερτικό του ΚΝΣ που δρα σε αδρενεργικούς υποδοχείς). Η αμφεταμίνη δεν έχει μόνο διεγερτική ενέργεια στο ΚΝΣ, αλλά και αναλγητική. Αντίθετα, η μορφίνη ασκεί ισχυρή αναλγητική ενέργεια, αλλά συγχρόνως δρα και σαν κατασταθτικό του ΚΝΣ. Με τον συνδυασμό, λοιπόν, των δύο φαρμάκων προκαλείται μια διπλή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Μια ανταγωνιστική, όπου εξουδετερώνεται η κατασταθτική ενέργεια της μορφίνης από τη διεγερτική ενέργεια της αμφεταμίνης και μια αθροιστική, όπου σχεδόν διπλασιάζεται η αναλγητική ενέργεια στο ΚΝΣ.

## **2. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες τα φάρμακα συναγωνίζονται για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα.**

Ο ανταγωνισμός μεταξύ φαρμάκων μπορεί να είναι συναγωνιστικός (τύποι ακετυλοχολίνης-ατροπίνης για την κατάληψη του ακετυλοχολινεργικού υποδοχέα) ή μη-συναγωνιστικός (ακετυλοχολίνης-οργανοφωσφορικών εστέρων για την ακετυλοχολινεστεράση). Οι αλληλεπιδράσεις ανταγωνισμού χρησιμοποιούνται συχνά στη κλινική πράξη.

Πχ., σε περίπτωση ταχυαρρυθμίας, όταν δεν υπάρχει διαθέσιμος κάποιος καρδιοεκλεκτικός β<sub>1</sub>-αναστολέας χορηγείται προπρανολόλη, που είναι ένας "μη εκλεκτικός" αναστολέας των β-κατεχολαμινεργικών υποδοχέων, γιατί αποκλείει τόσο τους β<sub>1</sub>-υποδοχείς στη καρδιά, όσο και τους β<sub>2</sub>-υποδοχείς στους βρόγχους. Αν λοιπόν, χορηγηθεί προπρανολόλη, μπορεί να παρουσιασθεί βρογχοσπασμός σαν ανεπιθύμητη ενέργεια και κατά συνέπεια, ασθματική κρίση, η οποία είναι δυνατόν να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση ισοπρεναλίνης. Η ισοπρεναλίνη, όμως επειδή ανταγωνίζεται την προπρανολόλη στην κατάληψη των β-αδρενεργικών υποδοχέων, θα εξουδετερώσει τόσο την ανεπιθύμητη κατασταλτική ενέργεια της προπρανολόλης στους βρόγχους, όσο και την επιθυμητή κατασταλτική ενέργεια της προπρανολόλης στη καρδιά. Αντίθετα, αν αντί ισοπρεναλίνης χορηγηθεί σαλβουταμόλη, θα εξουδετερωθεί μόνο η ανεπιθύμητη ενέργεια της προπρανολόλης στους βρόγχους, επειδή η σαλβουταμόλη είναι εκλεκτικός β<sub>2</sub>-αγωνιστής.

Η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση αυτής της κατηγορίας χρησιμοποιείται επίσης, όταν χορηγούνται φάρμακα όπως η ναλοξόνη (τα οποία καταλαμβάνουν τους οπιούχους υποδοχείς με την ίδια χημική συσχένεια με τα ναρκωτικά αναλγητικά, χωρίς όμως να τους ενεργοποιούν), σαν αντίδοτα σε δηλητηριάσεις με ναρκωτικά αναλγητικά, προκειμένου να τα εκτοπίσουν από τους οπιούχους υποδοχείς και να εξουδετερώσουν την παραλυτική ενέργεια των ναρκωτικών αναλγητικών στο κέντρο της αναπνοής.

Αλλά και μεταξύ αγωνιστών μπορούν να παρατηρηθούν αλληλεπιδράσεις αυτής της κατηγορίας. Π.χ. η μεθαδόνη και η πενταζοκίνη ασκούν τις φαρμακοβιοτικές τους ενέργειες μέσω των υποδοχέων των οπιούχων, με τους οποίους δεσμεύονται με παρόμοια χημική συσχένεια, αλλά η μεθαδόνη τους ενεργοποιεί σε μεγαλύτερο βαθμό (περισσότερο δραστική). Αν λοιπόν, ληφθούν ταυτόχρονα από άτομα που έχουν υποστεί εξάρτηση στη μεθαδόνη, θα προκληθεί σύνδρομο στέρησης, επειδή η πενταζοκίνη θα εκτοπίσει τη μεθαδόνη συναγωνιστικά από τους υποδοχείς, όμως, να τους ενεργοποιήσει στον ίδιο βαθμό.

### **3. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις στις οποίες το ένα φάρμακο μεταβάλλει το περιβάλλον της δράσης ενός άλλου.**

Οι επιθυμητές θεραπευτικές συγκεντρώσεις της διχοξίνης, στους τόπους δράσης της, εξαρτώνται από τη σχέση ενδοκυττάριου-εξωκυττάριου καλίου.

Φάρμακα που διαταράσσουν τη σχέση αυτή, προδιαθέτουν τον ασθενή να παρουσιάσει τοξικές ενέργειες από τη διχοξίνη. Όταν χορηγούνται διουρητικά φάρμακα (θειαζιδικά παράγωγα, φουροσεμίδη), που προκαλούν υποκαλιαιμία σε ασθενή που βρίσκεται σε θεραπευτική αγωγή με διχοξίνη, τον βάζουν σε αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιοτονωτικό φάρμακο ("δακτυλιτιδισμός").

Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να προκαθορισθούν με

βάση τη γνώση του μηχανισμού πρόκλησης των φαρμακοτοξικών ενεργειών (επιθυμητών και ανεπιθύμητων) των φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα. Η ρύθμιση των δόσεων των φαρμάκων που συνδυάζονται μπορεί να φέρει τις επιθυμητές και να αποτρέψει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης τους.

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ

### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

#### Νοσηλευτικό Ιστορικό

<b>Επώνυμο:</b>	Σκαρτσιόλα
<b>Όνομα:</b>	Ηλέκτρα
<b>Ετών:</b>	50
<b>Αναπν. Κατάσταση:</b>	Καλή
<b>Χροιά δέρματος:</b>	Κ.Φ.
<b>Εξάνθημα:</b>	Όχι
<b>Οιδήματα:</b>	Στο αριστερό πόδι
<b>Κενύσεις:</b>	Κ.Φ.
<b>Ενούρηση:</b>	Καθετήρας
<b>Αντίληψη:</b>	Περιορισμένη
<b>Κινητικότητα:</b>	Δεν περπατάει
<b>Ασθένειες:</b>	Επιληψία
<b>Επεμβάσεις:</b>	Η ασθενής χειρουργήθηκε στο ισχίο.
<b>Φάρμακα:</b>	Eranutin caps, Tranxene caps
<b>Ζωτικά σημεία:</b>	ΑΠ 120/80 θ 37 Αν 16 Σφ. 84/min

Η ασθενής (μετά από επανεξέταση που έγινε στα τακτικά Ε.Ι.) παρουσιάζει πιθανό εξάρθημα στο χειρουργημένο ισχίο. Επιπλέον στην περιοχή της χειρουργικής τομής υπάρχουν: ερυθρότητα, άλγος στη πίεση και υψηλή θερμοκρασία.

Εξετάσεις που έγιναν κατά την εισαγωγή στη κλινική: α) πάσχοντος ισχύου και θώρακος, β) βιοχημικός και μικροβιολογικός έλεγχος.

#### **Αποτελέσματα:**

Η ακτινογραφία που έγινε υπό νάρκωση δεν έδειξε εξάρθημα της ημιαρθροπλαστικής. Τη δεύτερη ημέρα παραμονής της ασθενούς στη κλινική, έγινε διάγνωση θρομβοφλεβίτιδας στο αριστερό ισχίο (οίδημα). Έγινε λήψη αίματος για έλεγχο PTT > 1 min.

Στη νοσηλεία της χορηγείται calciparine 30.000 μονάδες ενδοφλέβια (αρχή αντιπηκτικής αγωγής). Ο έλεγχος PT-PTT είναι καθημερινός. Μετά από 4 ημέρες γίνεται διακοπή της calciparine και χορηγείται sintrom tabl. (ακενοκουμαρόλης) (κουμαρινικό αντιπηκτικό από το στόμα).

Η δόση του φαρμάκου καθορίζεται μετά από καθημερινό έλεγχο της θρομβοπλαστίνης του αίματος της ασθενούς (την ίδια πάντα ώρα). Την 6η ημέρα από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής η ασθενής παρουσίασε δερματικές αιμορραγίες, αιμορραγία από τα ούρα (αιματοουρία) και κάποια πτώση του αιματοκρίτη της (από 40 σε 37). Γίνεται διακοπή της ακενοκουμαρόλης και τίθεται στην αγωγή της ασθενούς η βιταμίνη K1

(φυτομεναδιόνη), η οποία μπορεί να αντιμετωπίσει (κατά κανόνα μέσα σε 3-5 ώρες) την ανασταλτική δράση της ακενοκουμαρόλης στην ηπατική γ-καρβοξυλίωση των ηηκτικών παραχόντων, που εξαρτώνται από τη βιταμίνη Κ. Χωρίς αυτή την αντίδραση (τη γ-καρβοξυλίωση) δεν μπορεί να αρχίσει η πήξη του αίματος.

Μετά την αντιμετώπιση της αιμορραγικής διάθεσης της ασθενούς, συνεχίσθηκε η αντιπηκτική αγωγή και οι τακτικοί έλεγχοι της ηηκτικότητας του αίματος. Η θεραπεία αυτή θα κρατήσει περίπου 5-6 μήνες και η ασθενής θα ελέγχεται στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία (ΤΕΠ) κάθε 15 ημέρες.

### **Νοσηλευτική Φροντίδα**

Η νοσηλευτική φροντίδα ασθενών που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή, περιλαμβάνει τη συχνή και προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς:

- 1) Για συμπτώματα αιμορραγίας που είναι μια από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιπηκτικών.
- 2) Καθώς επίσης και έλεγχο των φαρμάκων που τίθενται στη νοσηλεία του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την αποφυγή ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων.
- 3) Ακόμα ο νοσηλευτής πρέπει να προσέχει τη διατροφή του ασθενούς, έτσι ώστε να αποφεύγονται τροφές που περιέχουν βιταμίνη Κ και η οποία δρα ανταγωνιστικά στα αντιπηκτικά και δεν επιτρέπει την αποτελεσματικότητά



των φαρμάκων.

1. Σημεία που παρουσιάζονται πιο συχνά αιμορραχίες:
  - Γαστρεντερικός σωλήνας (μέλαινα κενώσεις)
  - Ουροποιογεννητικό σωλήνα (μακροσκοπική και μικροσκοπική αιματουρία)
  - Μήτρα (μητρορραχία και μηνγορραχία)
  - Ήπαρ
  - Χαθηδόχος κύστη
  - Οφθαλμός

Συμπτώματα αιμορραγιών:

- Ταχυκαρδία
  - Υπόταση
  - Περιφερειακές και κυκλοφορικές διαταραχές λόγω απώλειας αίματος
2. Χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση, καθώς και συχνά έλεγχοι της πηκτικότητας, όταν χορηγείται για πρώτη φορά οποιοδήποτε φάρμακο σε συνδυασμό με το αντιπηκτικό (εδώ το sintrom) ή όταν διακόπτεται ένα ταυτόχρονα χορηγούμενο φάρμακο.

Μερικά φάρμακα ενισχύουν την αντιπηκτική δράση της ακενοκουμαρόλης: αντιαρρυθμικά σκευάσματα, αντιβιοτικά, σαλικυλικό οξύ και τα παράγωγά του.

Η αντιπηκτική δράση μπορεί να ελαττωθεί με τα ακόλουθα φάρμακα: αμινοχλοτεθιμίδη, βαρβιτουρικά, καρδιοτονωτικές γλυκωσίδες, γκριζοφοουβίνη,

από το στόμα χορηγούμενα αντισυλληπτικά, ριφαμπικίνη και θειαζιδικά διουρητικά.

3. Όσον αφορά τη διατροφή του ασθενούς (και η οποία έχει μεγάλη επίδραση στη θεραπεία του ασθενούς), πρέπει να αποφεύγονται τροφές που περιέχουν βιταμίνη Κ, η οποία δρα ανταγωνιστικά στα αντιπηκτικά. Τέτοιες τροφές είναι: τα διάφορα θαλασσινά (πιπεριές), φρούτα (μπανάνες, πορτοκάλια) κλπ.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ/ΤΗΝ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ/ΤΡΙΑ

Ο/η νοσηλεύτης/τρια πρέπει να έχει υπόψη του ότι για να δράσει ένα φάρμακο για το σκοπό για τον οποίο χορηγείται, πρέπει να δοθεί:

1. Σε ορισμένη (κατάλληλη) δόση. Εάν δοθεί σε μικρότερη δεν θα επιφέρει αναμενόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα. Εάν δοθεί σε μεγαλύτερη είναι δυνατόν να προκαλέσει ανεπιθύμητες και τοξικές δράσεις.
2. Με τον ενδεικνυόμενο τρόπο (οδός χορήγησης). Διαφορετικά μπορεί να μην απορροφηθεί το αναμενόμενο ποσοστό και να μην επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα.
3. Στα κατάλληλα χρονικά διαστήματα. Εάν μέσα σε αυτό το χρόνο δεν χορηγηθεί άλλη δόση του φαρμάκου, ο οργανισμός μένει χωρίς την ευεργετική επίδρασή του και έτσι η θεραπευτική αγωγή γίνεται με διακοπές.

Η ασφαλής και ακίνδυνη χορήγηση φαρμάκων απαιτεί:

- α) Να έχει η/ο νοσηλεύτης/τρια επαρκείς γνώσεις φαρμακοθεγία, όπως τι είναι φάρμακο, προέλευση φαρμάκων, τρόποι χορήγησης και δράσης, τοπική

ενέργεια και αθροιστική, αντίδοτα φαρμάκων, το μετρικό σύστημα, ελάχιστη και μέγιστη δόση, κλπ.

- β) Πέρα των βασικών γνώσεων φαρμακολογίας οφείλει να ενημερώνεται για τα νέα φάρμακα (δράση, δόση, προέλευση), τα οποία καθημερινά εμφανίζονται.
- γ) Ακόμα να γνωρίζει ότι η ηλικία, το φύλο, το βάρος του σώματος, η ιδιοσυγκρασία, η κατάσταση του ασθενούς, η οδός χορήγησης, ο τρόπος και ο χρόνος απέκκρισης είναι παράγοντες που επηρεάζουν τη δόση του φαρμάκου.
- δ) Επίσης να γνωρίζει ότι τα φάρμακα απεκκρίνονται από τους νεφρούς, πνεύμονες, έντερα, δέρμα και τους μαστούς και να αντιλαμβάνεται τη τυχόν αλλαγή στο χρώμα ή την οσμή των εκκρίσεων του οργανισμού.

Τέλος, ενώ ο ιατρός είναι υπεύθυνος για τον καθαρισμό του είδους, της δόσης, του τρόπου και χρόνου χορήγησης ενός ή και περισσότερων φαρμάκων στον ασθενή, ο νοσηλεύτης είναι υπεύθυνος για την ακριβή τήρηση των ιατρικών οδηγιών.

B I B Λ I Ο Γ Ρ Α Φ Ι Α

- Algeri, S., Cerletti, C., Curscio, M., Morselli, P.L., Bonollo, L., Buniva, M., Minazzi, M. and Minolli, F.: "Effect of anticholinergic on gastrointestinal absorption of L-dopa in rats and man" Europ. J.Pharmacol. 35:239, 1976
- Alvares, a.P.: "Interactions between enviromental chemicals and drug biotransformation in man". Clin.Pharmacokinet., 3:462, 1978
- American Pharmaceutical Association: "Evaluation of Drug Interactions" 2nd ed. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 1976
- Atkinson, A.J.Jr. and kushner, W. "Clinical pharmacokinetics" Ann.Rev. Pharmacol. Toxicol. 19:105, 1979
- Bailey, R.R., Sarman, J.R., O'Rourke, J. and Buttimore, A.I.: "Evaluation of drug interactions". 2nd ed., American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 1974
- Bigger, J.T. Jr.: "The quinidine-digoxin interaction. What do we know about it?" New Engl. J.Med. 301:770, 1979
- Birket-Smith, E.: "abnormal involuntary movements to anticholinergic and levedopa therapy" Acta Neurol. Scand., 52:158, 1975
- Boman G., Borga, O., Hanngren, A., Malmborg, A.S. and Sjoqvist, F.: "Pharmacokinetic interactions between the tuberculostatics rifampicin, paraaminosalicylic acid and isoniazid" Acta Pharmacol. Toxicol 28(1):15, 1970
- Boston Collaborative Drug Surveillance Programm: "adverse drug interactions" JAMA, 22:1238, 1972

Branch, R.A., Shand, D.G., Wilkinson, G.R. and Nies, A.S.:

"The reduction of lidocaine clearance by dl-propranolol: an example of hemodynamic drug interaction"

J. Pharmacol. Exper. Therap. 184:515, 1973

Cristensen, K.L. and Skovsted, L.: "Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol"

Lancet ii: 1397, 1969

Cucinell, S.A., Conney, A.H., Sansur, M. and Burns, J.J.:

"Drug interactions in man: Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (dicoumarol) and diphenylhydantoin (dilantin)"

Clin. Pharmacol. Therap. 6:420, 1965

Des Prez, R., and Boone, I.V.: "Metabolism of C<sup>14</sup>-isoniazid in humans" Am. Rev. Respir. 84:42, 1961

Doering, W.: "Quinidine-digoxin interactions. Pharmacokinetics, underlying mechanism and clinical implications"

New Engl. J. Med. 301:400, 1979

Doluisio, J.T. and Martin, A.N. "Metal complexation of the tetracycline hydrochlorides" J. Med. Chem. 16:16, 1963

Erving, F.R.: "Inactivation of gentamicin by penicillins and patients with renal failure" Antimicrob. Agents Chemother.

9:1004, 1976

Fermaglich, J. and O'Doherty, D.S.: "Effect of gastric motility on levodopa" Dis. Nerv. Syst. 33:624, 1972

Finelli, P.F.: "Phenytoin and methadone tolerance" New Engl.

J. Med. 294:227, 1976

Gibaldi, M. and Perrier, D.: "Pharmacokinetics". Marcel Dekker, Inc. New York, 1975

Hagen, W.D., Fenster, P., Mayersohn, M., Perrier, D., Graves

- P., Marcus, F., and Goldman, S.: "Digoxin-quinidine interaction. Pharmacokinetics evaluation" New Engl. J. Med. 300:1238, 1970
- Heinrich, H.C. and Oppitz, K.H.: "Tetracycline inhibits iron absorption in man" Naturwissenschaften 60:524, 1973
- Journal American Medical Association (JAMA): "Risk of drug interaction may exist in one of thirteen prescriptions" JAMA 220:1287, 1972
- Jusko, W.J.: "Role of tobacco smoking in pharmacokinetics" J.Pharmacok. Biopharm. 6:7, 1978
- Kah-Weser, J. and Sellers, E.M.: "Binding of drugs to serum albumin" New Engl. J. Med. 294:311, 1976
- Καρακλουλάκης, Γ.Δ.: "Γενική Φαρμακολογία", University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1987
- Koup, J.R., Gibaldi, M., Mcnamara, P., Hilligoss, D.M., Colburn, W.A. and Bruck, E.: "interaction of chloramphenicol with phenytoin and phenobarbital" Clin. Pharmacol. Therap. 24:571, 1978
- Kreek, M.J., Garfield, J.N., Gutjahr, G.L. and Giusti, L.M.: "Rifampicin-induced methadone withdrawal" New Engl. J. Med. 294:1104, 1976
- Kristensen, M.B.: "Drug interactions and clinical pharmacokinetics" Clin. Pharmacok. 1:351, 1976
- Leahey, E.B., Reiffel, J.A., Giardina, E-G.V. and Bigger, T.: "The effect of quinidine and other oral antiarrhythmic drugs on serum digoxin. A prospective study" Ann. Intern. Med. 92:605, 1980

- Mearrick, P.T., Wada, D.N. Birkett, D.J. and Morris, J.:  
 "Methoclopramide, gastric emptying and l-dopa absorption" Aust. NZJ.Med. 4:144, 1974
- Neuvimen, P.J., Matilla, M., Gothoni, G. and Hackman, R.:  
 "Interference of iron and milk absorption of tetracycline". Scand. J.Clin. Lab. Invest 116(27):76, 1971
- Nimuro, J., Heading, R.C., Tohill, P. and Prescott, L.F.:  
 "Pharmacological modification of gastric emptying. Effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption" Br.Med. J., 1:158, 1973
- Olsen, G.A. and Lomholt, G.: "Gonorrhoea treated by a combination of propenecid and sodium penicilin G." Brit.J. Veur. Dis. 45:144, 1969
- Παραδέλλης, Α.Γ., "Αλληλεπιδράσεις αιθυλικής αλκοόλης με άλλα φάρμακα", Γαληνός 23:729, 1981
- Paradelis, A.G., Stathopoulos, G., Triandaphylidis, C. and Logaras, G.: "Pharmacokinetics of five cephalosporins in healthy male volunteers" Arzneim. Forsch. 27:2167, 1977
- Pickering, K.L. and Gearhart, P.: "Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin netilmicin, or amikacin and carbenicillin or ticarcillin" Antimicrob. agents Chemoth. 14:952, 1970
- Prescott, L.G.: "Clinically important drug interaction. In: Drug treatment" Ed. Avery, G., 2nd ed. Adis Press, NY pp. 237-262, 1980
- Prescott, L.F.: "Drug overdosage and poisoning. In: Drug Treatment" Ed. Avery D., 2nd ed. Adis Press, NY pp. 263-282, 1980



- Reiner, D.R., Mohan, J. and Negaswani, S., "Heat dyscontrol syndrome in patients receiving antipsychotic, antidepressant and antiparkinson drug therapy" J.Florida Med. Ass. 61:573, 1974
- Rivera-Calmlin, L., Morgan, J.P., Dujonve, C.A., Bianchine, J.R., and Lasagna, L.: "L-Dopa adsorption and metabolism by the human stomach." J.Clin. Invest 49:79, 1970
- Rose, J.Q., Choi, H.K., Schentag, J.J., Kinkel, W.R. and Jusko, W.J.: "Intoxication caused by interaction of cholestiramine and phenytoin" JAMA 237:2630, 1977
- Scheiner, j. and Altemeier, W.A.: "Experimental study of factors inhibiting absorption and effective therapeutic levels of declomycin" Surg. Gynecol. Obstet. 114:9, 1962
- Shils, M.E.: "Some metabolic aspects of tetracycline" Clin. Pharmacol. Ther. 3:321, 1962
- Sjoqvist, F., Berglund, F., Borga, D., Hammer, W., Andersson, S. and Thorstrand, C.: "The pH-dependent excretion of monomethylated tricyclic antidepressants" Clin.Pharmacol. Therap. 10:826, 1969
- Vessell, E.S., and Page, J.G.: "Drug interaction and clinical pharmacokinetics" Clin. Pharmacokinet. 1:351, 1976
- Warnes, H., Lehman, H.E. and Ban, T.A.: "Adynamic ileus during psychoactive medication. A report of three fatal and five severe cases" Canad. Med. Ass. J. 96:1112, 1967
- Way, E.L., Smith, P.K., Howie, D.L., Weiss, R. and Swanson,

R.: "The absorption, distribution, excretion and fate  
of para-aminosalicylic acid". Pharmacol. Exper. Therap.  
93:368, 1946