

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η σπουδή των φαρμάκων με σκοπό τη σωστή χρήση των φαρμάκων

- ✓ Φαρμακολογικές ενέργειες
- ✓ Μηχανισμός δράσης
- ✓ Θεραπευτικές ενέργειες –ενδείξεις
- ✓ Ανεπιθύμητες (τοξικές) ενέργειες – παρενέργειες
- ✓ Αλληλεπιδράσεις

Γιατί διδάσκεται η Φαρμακολογία...

- ❖ Σωστή χορήγηση του φαρμάκου
- ❖ Αφομοίωση φαρμακολογικών όρων και εννοιών για τη κατανόηση των εντύπων και της βιβλιογραφίας
- ❖ Καλύτερη κατανόηση των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού
- ❖ Αυτοπεποίθηση στους επαγγελματίες υγείας
- ❖ Εμπορική πραγματικότητα

«Δεν υπάρχουν ασφαλή φάρμακα, αλλά ασφαλείς γιατροί»

«Όλα τα φάρμακα είναι δηλητήρια σε μεγάλες δόσεις»

«Υποδιαιρέσεις» της Φαρμακολογίας

- ❖ **Φαρμακοδυναμική:** η μελέτη των βιοχημικών και φυσιολογικών δράσεων των φαρμάκων στο ζωντανό οργανισμό.
- ❖ **Φαρμακοκινητική:** η μελέτη παραγόντων που επηρεάζουν την χορήγηση, την απορρόφηση τη κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων.
- ❖ **Τοξικολογία:** η μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων και η επίδραση τους στο ζωντανό οργανισμό.
- ❖ **Φαρμακευτική:** η επιστήμη που μελετά τη σύνθεση και παρασκευή των φαρμάκων (φαρμακευτικά παρασκευάσματα)
- ❖ **Κλινική Φαρμακολογία:** η μελέτη της επίδρασης των φαρμάκων στον άνθρωπο (ασθενή)
- ❖ **Φαρμακογενετική/Φαρμακογονιδιοματική:** η μελέτη της επίδρασης του γενετικού κώδικα στη δράση των φαρμάκων
- ❖ **Μοριακή Φαρμακολογία:** η μελέτη των βιοχημικών και μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη δράση των φαρμάκων

Επιστήμες που προσφέρουν στην Φαρμακολογία...

- **Βιοχημεία, Φυσιολογία, Βιολογία** – μηχανισμός δράσης των φαρμάκων
- **Χημεία** – σχεδιασμός, σύνθεση φαρμάκων
- **Μαθηματικά** – στατική επεξεργασία των αποτελεσμάτων από τη δράση των φαρμάκων
- **Ψυχολογία** (επίδραση εικονικού φαρμάκου-placebo)

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- ✓ Μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα τα μόνα φάρμακα που υπήρχαν ήταν παρασκευάσματα από φυτά, ζώα ή ανόργανες ουσίες
- ✓ Η πρόοδος της Φαρμακολογίας υπήρξε ραγδαία στις αρχές του 20^{ου} αιώνα και ήταν παράλληλη με την ανάπτυξη της βασικής έρευνας στις επιστήμες της Βιοχημείας, Φυσιολογίας, Μοριακής Βιολογίας, Ιατρικής, Χημείας, αλλά και την ανάπτυξη της έρευνας στις Φαρμακοβιομηχανίες
- ✓ Η ανάπτυξη κορυφώθηκε στην δεκαετία 1950, μειώθηκε στη συνέχεια, ενώ σήμερα έχει φθάσει σε κάποιο πλατώ
- ✓ Σχεδόν όλα τα φάρμακα έχουν δημιουργηθεί και αναπτυχθεί από φαρμακοβιομηχανίες
- ✓ Οι κανονισμοί που υπόκεινται οι φαρμακοβιομηχανίες είναι αυστηροί και ορίζονται με πολυάριθμες ρυθμιστικές και κανονιστικές διατάξεις (Regulatory Affairs)

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (1)

❖ Ανάπτυξη από φαρμακευτικά βότανα και παραδοσιακές θεραπείες.

- Μορφίνη (*Papaver somniferum*), σύνθεση πολλών συναφών αναλγητικών
- Ατροπίνη (*Atropa bellantona*), ανάπτυξη αντιχολινεργικών φαρμάκων
- Διγοξίνη (*Digitalis lanata*).

❖ Μελέτη και απομόνωση ενδογενών φυσικών παραγόντων

- Ινσουλίνη, πάγκρεας σκύλου
- Ηπαρίνη, βασεόφιλα κύτταρα
- Θυρεοειδικές ορμόνες (θυροξίνη)
- Οιστρογόνα, ούρα φοράδων

Η ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας στη παραγωγή φαρμάκων έχει ανοίξει νέες θεραπευτικές δυνατότητες:

- ανθρώπινη ινσουλίνη
- αυξητική ορμόνη (σε παιδιά)
- α -IFN (θεραπεία λευχαιμιών)
- TPA (μετα από έμφραγμα μυοκαρδίου)

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (2)

❖ Τυχαίες ανακαλύψεις

- Πενικιλίνη (Fleming, Florey, Chain, Heatley)
- Εντοπισμός και ανάλυση κάποιας παρενέργειας ενός φαρμάκου
 - Σουλφοναμίδια (αντιμικροβιακά)- διουρητικά (θειαζίδες), υπογλυκαιμικά (σουλφονουλουρίες).
 - Κλονιδίνη (ρινικό αποσυμφορητικό-αντιυπερτασικό).
 - Λιδοκαΐνη (τοπικό αναισθητικό), Διφαινυλδαντοΐνη (αντιεπιληπτικό)- αντιαρρυθμικά.

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (3)

❖ Συνδυασμός εμπειρικής χημείας και εφαρμοσμένης φαρμακολογίας

Αποτέλεσε ίσως την αποτελεσματικότερη διαδικασία ανάπτυξης νέων φαρμάκων
Τροποποίηση στη χημική δομή ενός γνωστού φαρμάκου (σχέσεις δομής-δράσης)
οδηγεί συχνά :

- σε νέες ενώσεις με σαφή πλεονεκτήματα ως προς τη μητρική
 - * οξακιλλίνη (ημισυνθετικό παράγωγο πενικιλίνης)
 - * μεθαδόνη (παράγωγο μορφίνης)
- σε νέες ενώσεις με νέες φαρμακολογικές ιδιότητες.

Ωστόσο, ένας μεγάλος αριθμός νέων φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά δεν έχουν ουσιαστικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τα ήδη υπάρχοντα

Η χρησιμότητά τους έχει βασιστεί:

- οικονομικότερο κόστος παρασκευής
- αντικατάσταση θεραπευτικά του ήδη υπάρχοντος λόγω ανάπτυξης ιδιοσυγκρασικών ή αλλεργικών αντιδράσεων ή μικροβιακής αντίστασης.

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (4)

❖ Ορθολογικός σχεδιασμός χημικών ενώσεων

- Όταν είναι γνωστή η φυσιολογική και η βιοχημική αιτία της πάθησης.

* η αντιμετώπιση παρκινσονισμού- ελάττωση της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Χορήγηση ντοπαμίνης, λεβοντόπας, καρβιντόπας.

* στην υπέρταση - αναστολή του ΜΕΑ. Χορήγηση καπτοπρίλης

* στην ουρική αρθρίτιδα - αναστολή της οξειδάσης της ξανθίνης. Χορήγηση αλοπουρινόλης

* στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους - ανταγωνισμός H_2 υποδοχέων και αναστολέων αντλίας πρωτονίων. Χορήγηση σιμετιδίνης, ομεπραζόλης.

- Η προσέγγιση του μέλλοντος. Τα φάρμακα θα σχεδιάζονται βάση των ενεργειών τους σε μοριακό επίπεδο για τη συμπτωματική θεραπεία των ασθενειών.

- Οι πρόσφατες εξελίξεις των ΗΥ-απεικόνιση τρισδιάστατης δομής.

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (5)

❖ Βιολογικά ή βιοτεχνολογικά φάρμακα

- Η πλέον σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση
- Χρησιμοποίηση ειδικών τροποποιημένων αντισωμάτων
 - * anti-VEGF (καρκίνο, οφθαλμικές παθήσεις)
 - * anti-TNF (ρευματοειδή αρθρίτιδα)
- Χρησιμοποίηση πεπτιδίων
 - * Τεριπαρατίδη (τμήμα της παραθορμόνης, οστεοπόρωση)
- Στη γονιδιακή θεραπεία (ακόμα σε στάδιο ανάπτυξης) επιχειρείται η τροποποίηση έκφρασης των γονιδίων ενός ατόμου, με σκοπό τη θεραπεία μιας ασθένειας.

ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (6)

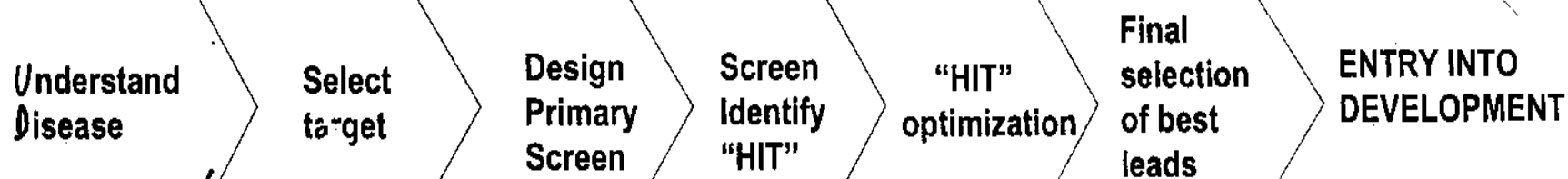
❖ Γονιδιακή θεραπεία

- Στη γονιδιακή θεραπεία επιχειρείται η τροποποίηση έκφρασης των γονιδίων ενός ατόμου, με σκοπό τη θεραπεία μιας ασθένειας
- Η ιδέα της μεταφοράς γονιδίου για τη θεραπεία μιας ασθένειας αναπτύχθηκε όταν έγινε γνωστό ότι πολλές ασθένειες οφείλονται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου – αναστολή παραγωγής ή παραγωγής μιας μη φυσιολογικής πρωτεΐνης
- Σήμερα, δοκιμάζεται για θεραπεία μυϊκής δυστροφίας, κληρονομικής υπερχοληστερολαιμίας, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και μορφών καρκίνου (το 60% όλων των δοκιμών που γίνονται αφορούν στον καρκίνο)
- **Φορείς:** είναι τα οχήματα που μεταφέρουν το γονίδιο στα κύτταρα-στόχους και ρυθμίζουν την έκφρασή του
 - Φορείς που είναι τροποποιημένοι ιοί (ρετροϊοί, αδενοϊοί κλπ)
 - Φορείς που δεν είναι ιοί (λιποσώματα, σύμπλοκα DNA-πρωτεϊνών κλπ)

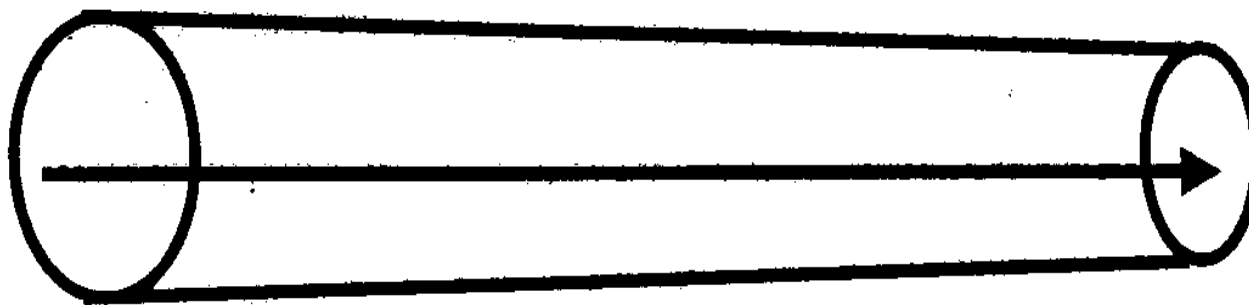
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Ένας μεγάλος αριθμός ενώσεων εξετάζονται σε διάφορα βιολογικά συστήματα.
- Η αρχική εκτίμηση δραστηριότητας μιας ουσίας (φαρμακολογική ενέργεια και παρενέργειες) γίνεται:
 - σε απλές πειραματικές διατάξεις (κάποιο απομονωμένο όργανο, καλλιέργεια κυττάρων, μικροβίων)
 - σε πειραματόζωα που έχουν σαν αντικείμενο κάποια φυσιολογική λειτουργία (καρδιακή) ή κάποια ασθένεια (πειραματικός διαβήτης).
- Σύνθεση πολλών συγγενών ενώσεων για περισσότερο δραστικά και με λιγότερες παρενέργειες φάρμακα.
- Η πιο δραστική και χωρίς εμφανή τοξικότητα εισάγεται σε καθορισμένα στάδια μελετών.
- Τα στάδια αυτά είναι πολυδάπανα και μακροχρόνια και περιλαμβάνουν:
 - **το προκλινικό στάδιο** - μελέτες σε πειραματόζωα
 - **κλινικό στάδιο** - μελέτες σε ασθενείς.

Η αρχή της ιστορίας....

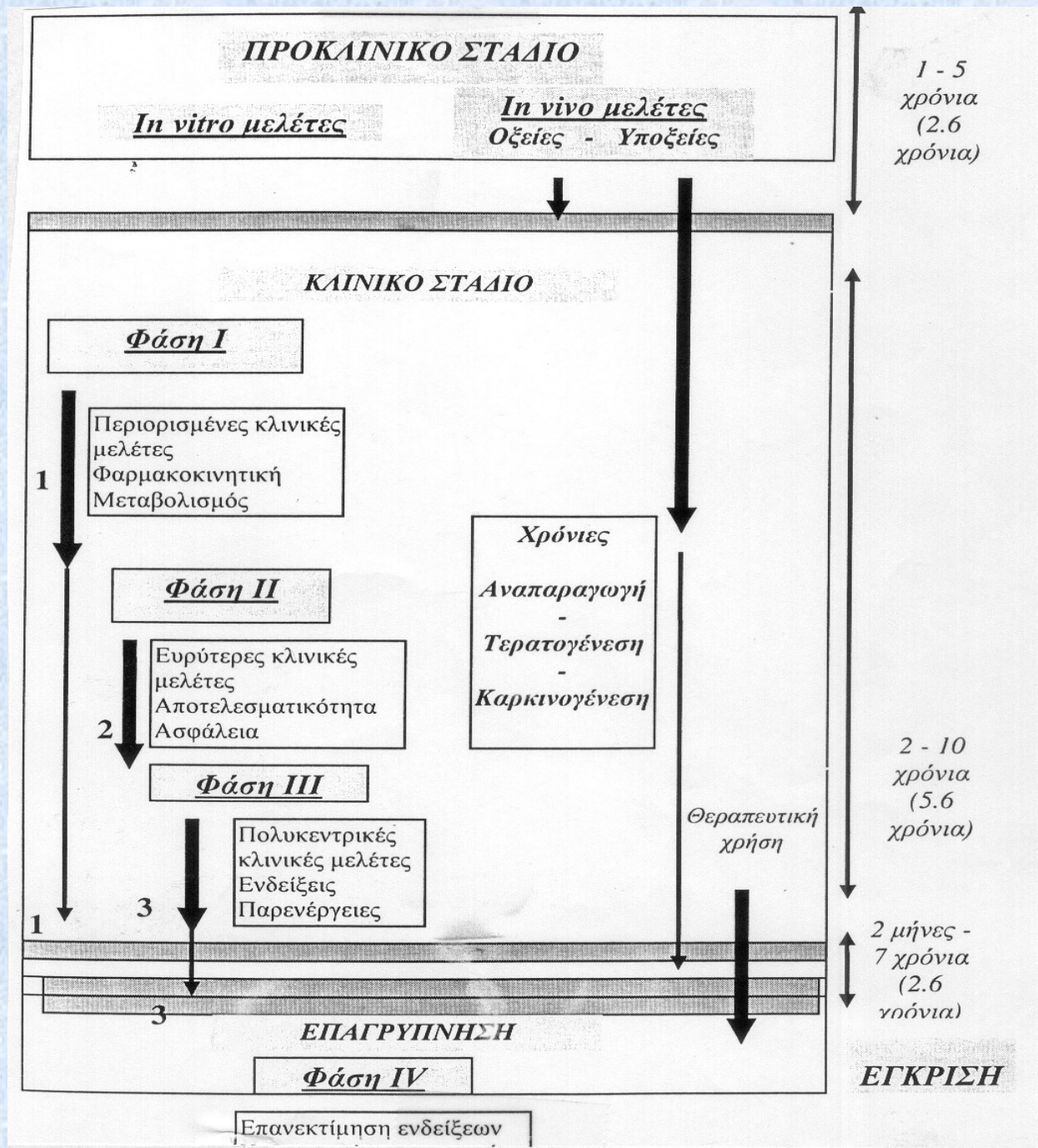


100000
compounds

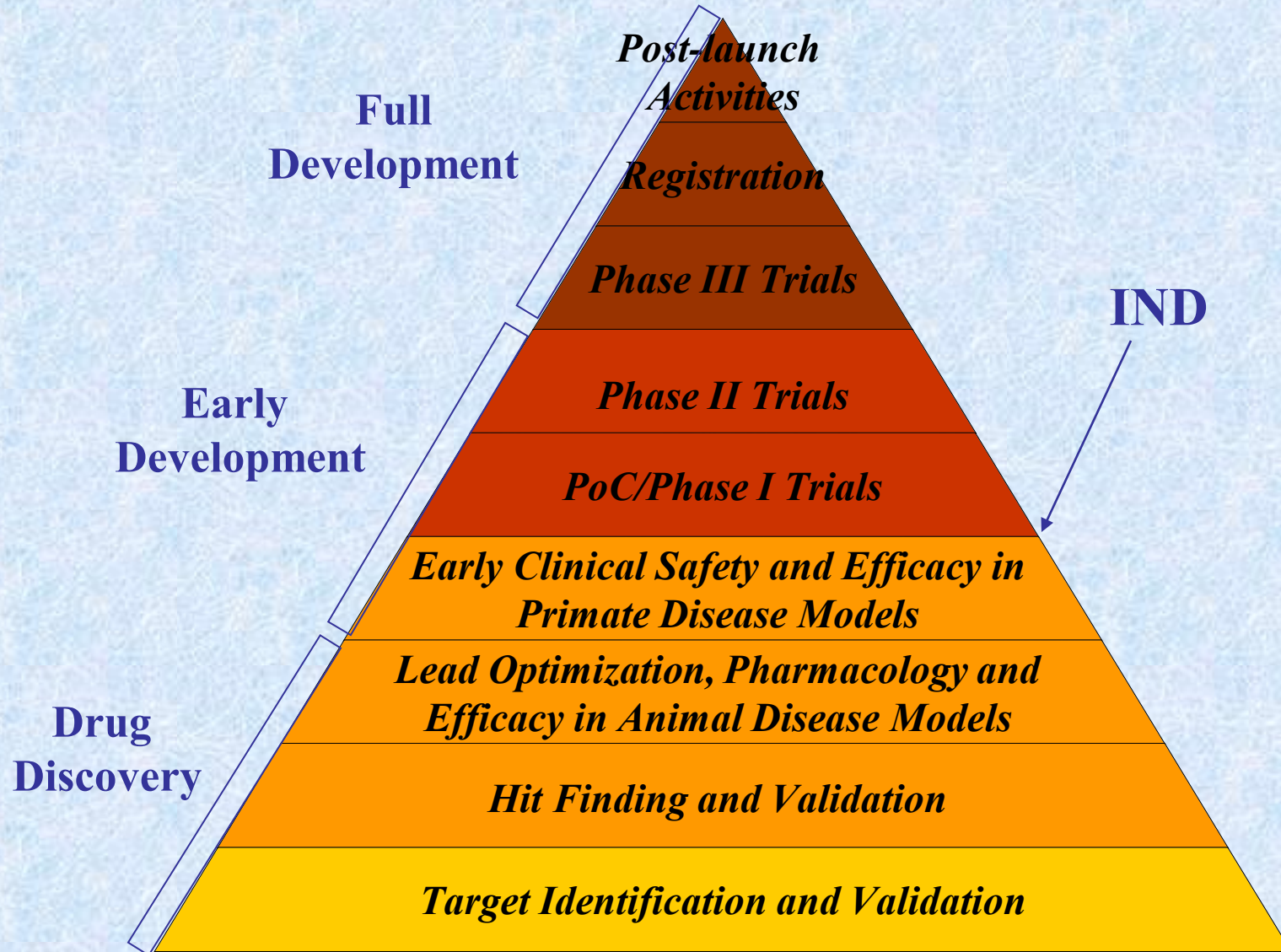


5
Compounds

και η
συνέχεια...



Η διαδικασία ανακάλυψης και ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου



ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (1)

- ✓ Μελέτες in vitro σε ιστούς ή όργανα και in vivo σε πειραματόζωα.
- ✓ Σχεδιάζονται με σκοπό να προσδιοριστούν :
 - Η φαρμακολογική δραστηριότητα
 - Οι δυνατοί μηχανισμοί δράσης
 - Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες
 - ❖ Απορρόφηση
 - ❖ Κατανομή
 - ❖ Μεταβολισμός
 - ❖ Απέκκριση
 - ❖ Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα
 - Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

□ Τα αποτελέσματα από τα προκλινικά πειράματα υποβάλλονται σε μία αρμόδια επιτροπή.

- **Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ-ΕΛΛΑΣ)**

- Διαχείριση Τροφών και Φαρμάκων (FDA, USA)

- Επιτροπή Ασφάλειας Φαρμάκων (CSM, UK)

- Στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων (EMEA)

□ Στην ΕΕ και στις ΗΠΑ, πριν ένα νέο φάρμακο δοθεί σε ανθρώπους (κλινικές μελέτες) χρειάζεται έγκριση και για αυτό υποβάλλονται - **IND (Investigational New Drug)** :

- ✓ Προκλινικές μελέτες σε ζώα
- ✓ Πλήρη τοξικολογικά στοιχεία
- ✓ Πλήρεις φαρμακολογικές μελέτες
- ✓ Πλήρεις μελέτες μεταβολισμού
- ✓ Σύσταση και μορφοποίηση του φαρμάκου
- ✓ Δόση που θα χρησιμοποιηθεί
- ✓ Φύση της έρευνας και διάρκεια
- ✓ Όνομα και βιογραφικό σημείωμα του ερευνητή
- ✓ Προσκόμιση ετήσιων εκθέσεων
- ✓ Απόδειξη ότι θα ζητηθεί έγγραφη συναίνεση από τους ασθενείς-εθελοντές.

Φάσεις κλινικών μελετών (1)

□ *Πρώτη φάση (Φάση I)*

Χορήγηση σε εθελοντές- σχετικά μικρός αριθμός

- έγγραφη συναίνεση και ευσυνείδητη συγκατάθεση
- να τους έχει εξηγηθεί ο σκοπός της έρευνας και των κινδύνων που ενέχει
- συνήθως υγιείς
- να μπορούν να δώσουν σαφείς και αξιόπιστες πληροφορίες για τη ύπαρξη τυχόν υποκειμενικών συμπτωμάτων.

Σκοπός της μελέτης είναι:

- βραχυπρόθεσμη ασφάλεια του φαρμάκου
- η αποτελεσματικότητά του
- η φαρμακοκινητική του
- πιθανή αποτελεσματική δόση

Διάρκεια 24-30 μήνες

Φάσεις κλινικών μελετών (2)

➤ Δεύτερη φάση (Φάση II)

- Χορήγηση του φαρμάκου σε περισσότερους εθελοντές και σε ορισμένο αριθμό ερευνητικών κέντρων.
- Παράλληλη χορήγηση εικονικού φαρμάκου (διπλή-τυφλή μελέτη)- αποφυγή ψυχολογικών παραγόντων.
- Συγκέντρωση περισσότερων στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
- Ιδιαίτερη έμφαση στο εύρος των δόσεων και στις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Διάρκεια 12-24 μήνες

Φάσεις κλινικών μελετών (3)

➤ *Τρίτη φάση (Φάση III)*

- Μελέτες ευρείας κλίμακας

-συμμετοχή πολλών κλινικών ερευνητικών κέντρων

- περισσότεροι εθελοντές-ασθενείς

- συμμετοχή περισσότερων επιβλεπόντων γιατρών

- Στοχεύει στην εμφάνιση σπάνιων αντιδράσεων(αλλεργικών, ιδιοσυγκρασικών κλπ).

- Οι δείκτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτής της φάσης θα κρίνουν την έγκριση του φαρμάκου για διάθεση στο εμπόριο.

Διάρκεια 14-24 μήνες.

Φάσεις κλινικών μελετών (4)

➤ «Τέταρτη φάση. (Φάση IV)

- Το φάρμακο παρακολουθείται για μεγάλο χρονικό διάστημα από την κυκλοφορία του στο εμπόριο
- Κίτρινη κάρτα: Φυλλάδιο όπου οι γιατροί μπορούν να καταγράψουν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Αρκετές σπάνιες εκδηλώσεις (πχ. τερατογένεση, καρκινογένεση κλπ) δεν εμφανίζονται παρά μετά από ευρεία και μακροχρόνια χρήση.

ΑΙΤΗΣΗ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

(Διαδικασία έγκρισης νέων φαρμάκων)

Notice to the applicants

1996

- ✓ Τη μεγαλύτερη επανάσταση στην ιστορία της Φαρμακολογίας αποτέλεσαν οι νέοι κανόνες προ-εγκριτικού ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων, ως αποτέλεσμα της τραγωδίας της θαλιδομίδης.
- ✓ ‘η ωφέλεια από ένα νέο προϊόν πρέπει να υπερτερεί έναντι των πιθανών κινδύνων από την χρήση του’
- ✓ Η έγκριση των νέων προϊόντων στηρίζεται στο αδιαίρετο τρίπτυχο **ποιότητα-αποτελεσματικότητα-ασφάλεια-κόστος** (προάσπιση δημόσιας υγείας)

❖ Πρότυπα φάρμακα

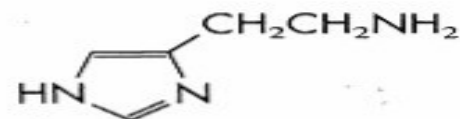
- Ένα νέο φάρμακο, που δεν έχει κατασκευασθεί προηγούμενα από άλλον.
- Προστατεύονται από τους νόμους και τις ρυθμίσεις που διέπουν την προστασία της πνευματικής ιδιοκτησίας (πατέντες)
- Αποκλειστική διάθεση στην αγορά
- Διάρκεια προστασίας για 20 χρόνια

❖ Παρόμοια φάρμακα

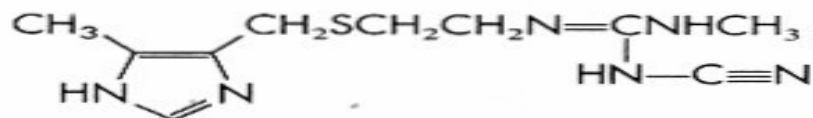
- Εκείνες οι ουσίες που έχουν παραπλήσια χημική δομή με τα αντίστοιχα πρότυπα (“me too” drugs)
- Προστατεύονται και αυτά με πατέντες
- Δεν προσφέρουν πάντα πλεονεκτήματα έναντι των πρότυπων

❖ Αντίγραφα (generics) – γενόσημα φάρμακα

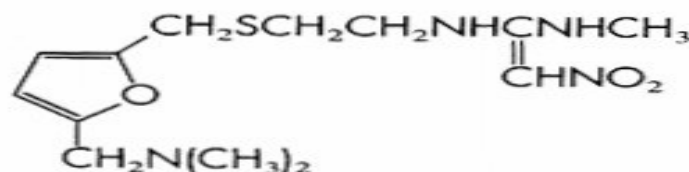
- Η παρασκευή πανομοιότυπων φαρμάκων - μετά τη λήξη της πατέντας του πρότυπου



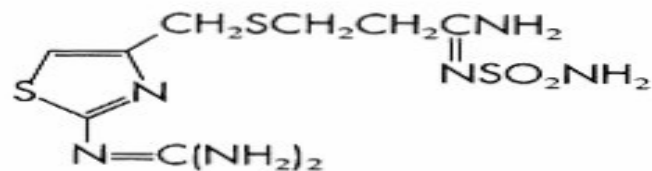
HISTAMINE



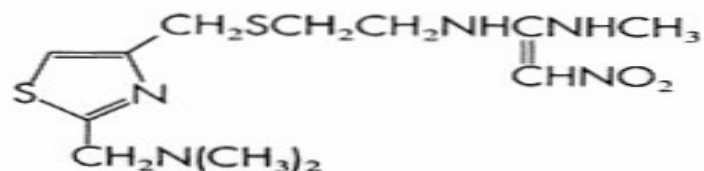
CIMETIDINE



RANITIDINE



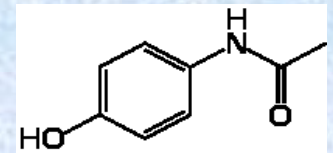
FAMOTIDINE



NIZATIDINE

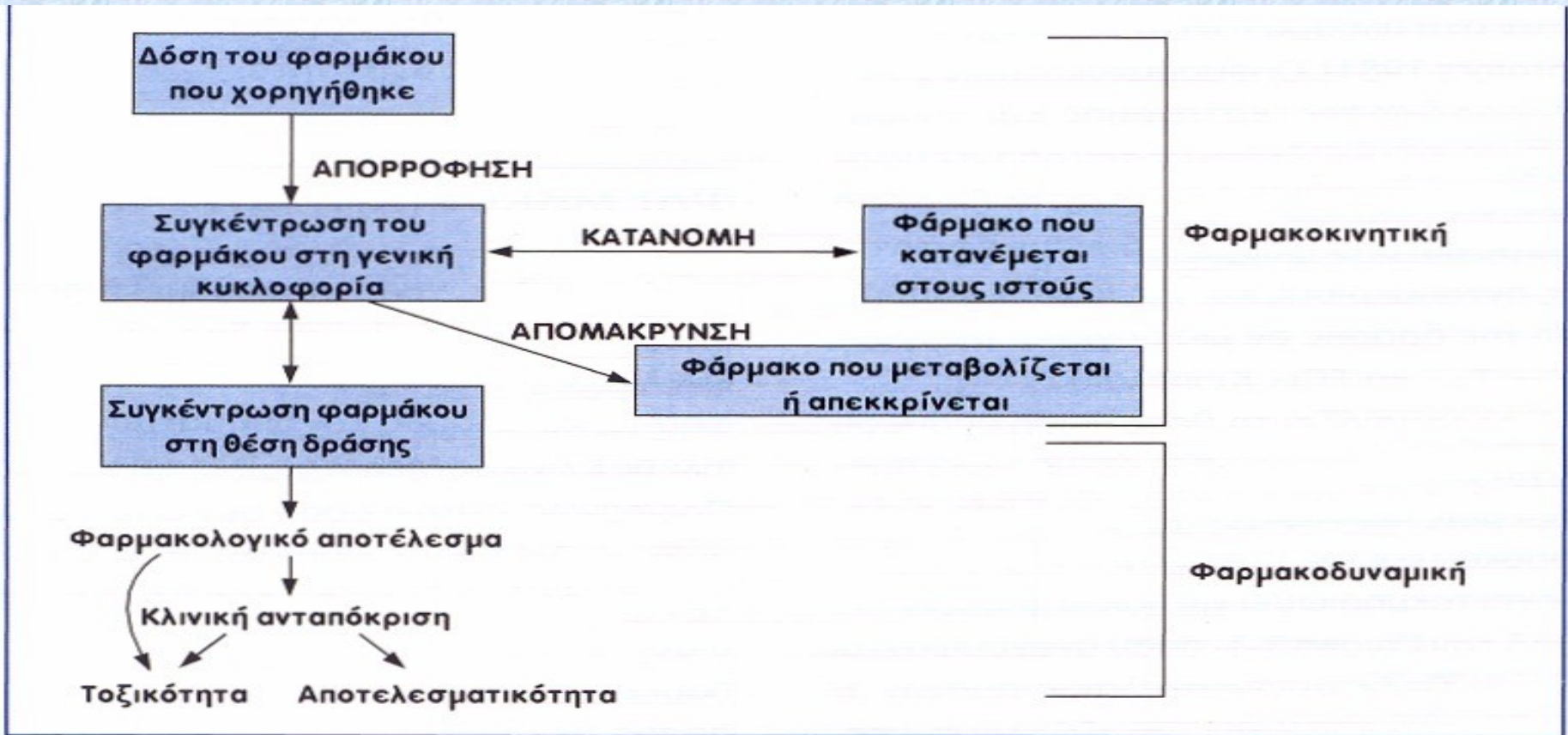
Ταξινόμηση και Ονοματολογία των Φαρμάκων

- Σύμφωνα με τις διατάξεις περί συνταγογράφησης
 - Φάρμακα τα οποία διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή και η διάθεσή τους είναι αυστηρά ελεγχόμενη – υπόκειται στο νόμο περί ναρκωτικών ουσιών (Ν.1729/87)
 - Φάρμακα που διατίθενται μόνο με ιατρική συνταγή
 - Φάρμακα που διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή μόνο στα φαρμακεία
 - Φάρμακα που διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή ελεύθερα στην αγορά
- Κάθε φάρμακο ξεχωριστά έχει:
 - Μία χημική ονομασία – για συνθετικό χημικό μόριο (πχ. N-(4-hydroxyphenyl)acetamide
 - Μία εμπειρική κοινόχρηστη ονομασία (πχ. παρακεταμόλη)
 - Ένα εμπορικό όνομα (πχ. DEPON)-κάθε κατασκευαστής μπορεί να χρησιμοποιεί διαφορετικό όνομα για την ίδια δραστική ουσία (πχ. PANADOL)



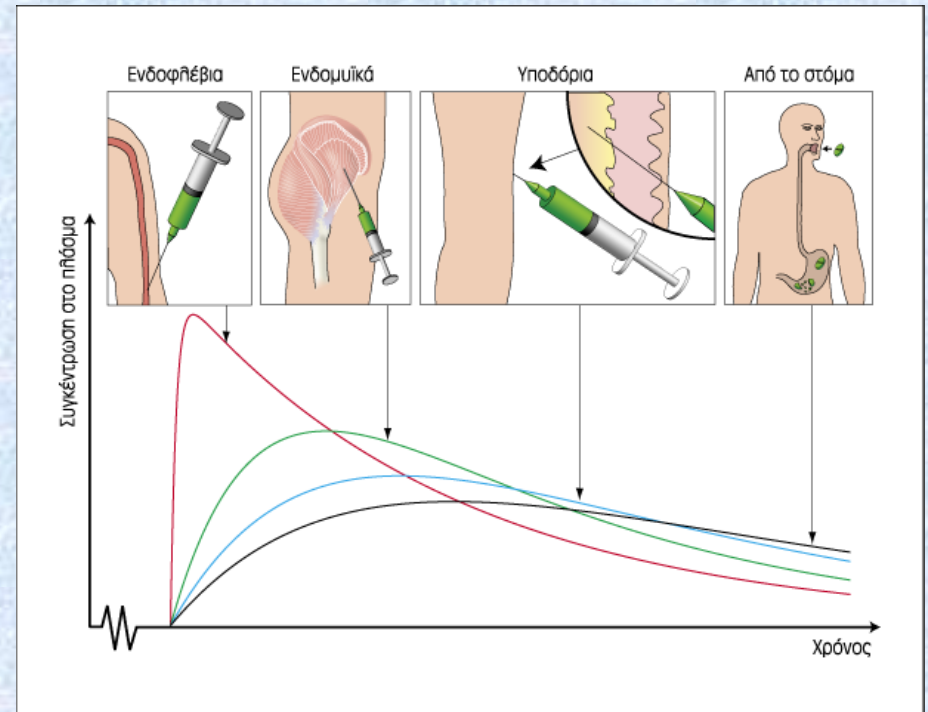
Πως τα φάρμακα επιτελούν τις φαρμακολογικές ενέργειες;

Για να προκαλέσουν μία ενέργεια, τα φάρμακα πρέπει να φθάσουν
στο τόπο δράσης



Οδοί Χορήγησης των Φαρμάκων

❖ *Ανατομικοί, φυσιολογικοί και παθολογικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή της οδού χορήγησης του φαρμάκου, που πρέπει να βασιστεί στη κατανόηση αυτών των καταστάσεων.*



➤ *Εντερική χορήγηση*

- μέσω του ΓΕΣ

* από του στόματος (per os)

* δια του στόματος (υπογλώσσια, μασώμενα, διασπειρόμενα κα)

* δια του ορθού

➤ *Παρεντερική χορήγηση*

- απαραίτητη προϋπόθεση η ασηψία

- εκτός ΓΕΣ

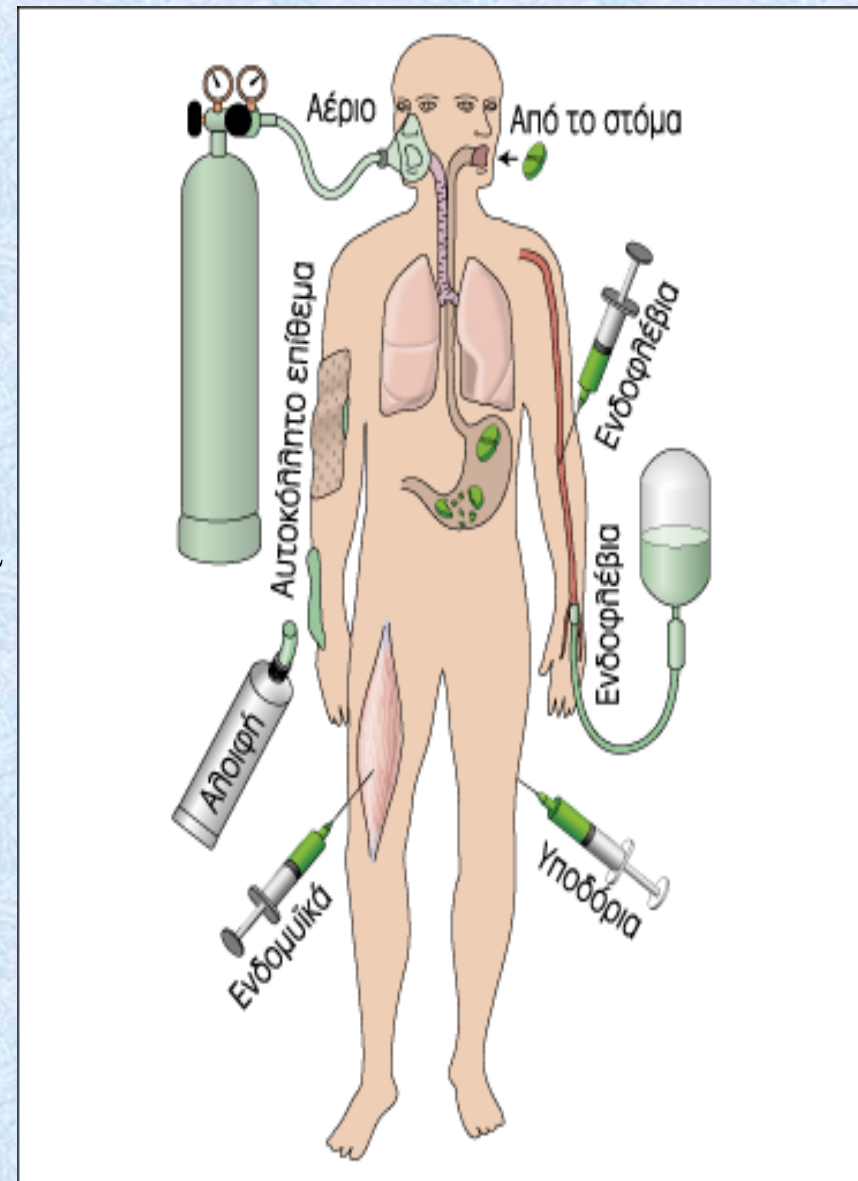
- συνήθως αναφέρετε στις ενέσεις

* υποδόρια (SC)

* ενδομυϊκά (IM)

* ενδοφλέβια (IV)

- δια της εισπνοής



➤ Τοπική χορήγηση

- επιδερμικά (# διαδερμικά)
- στους βλεννογόνους (μάτι, αυτί, μύτη κλπ)

➤ Συστημική ή συστηματική χορήγηση (υπογλώσσια, per os, δια του ορθού, κοιλικά, δια των πνευμόνων, SC, IM, IV)

➤ IV ‘special’

- κανένα στάδιο απορρόφησης
- σταθερή ενδοφλέβια έγχυση

❖ Η οδός χορήγησης καθορίζεται από:

➤ Τis φυσικοχημικές ιδιότητες

- ✓ Την υδατοδιαλυτότητα της δραστικής ουσίας
- ✓ Την λιποδιαλυτότητα της δραστικής ουσίας
- ✓ Το βαθμό ιονισμού της δραστικής ουσίας

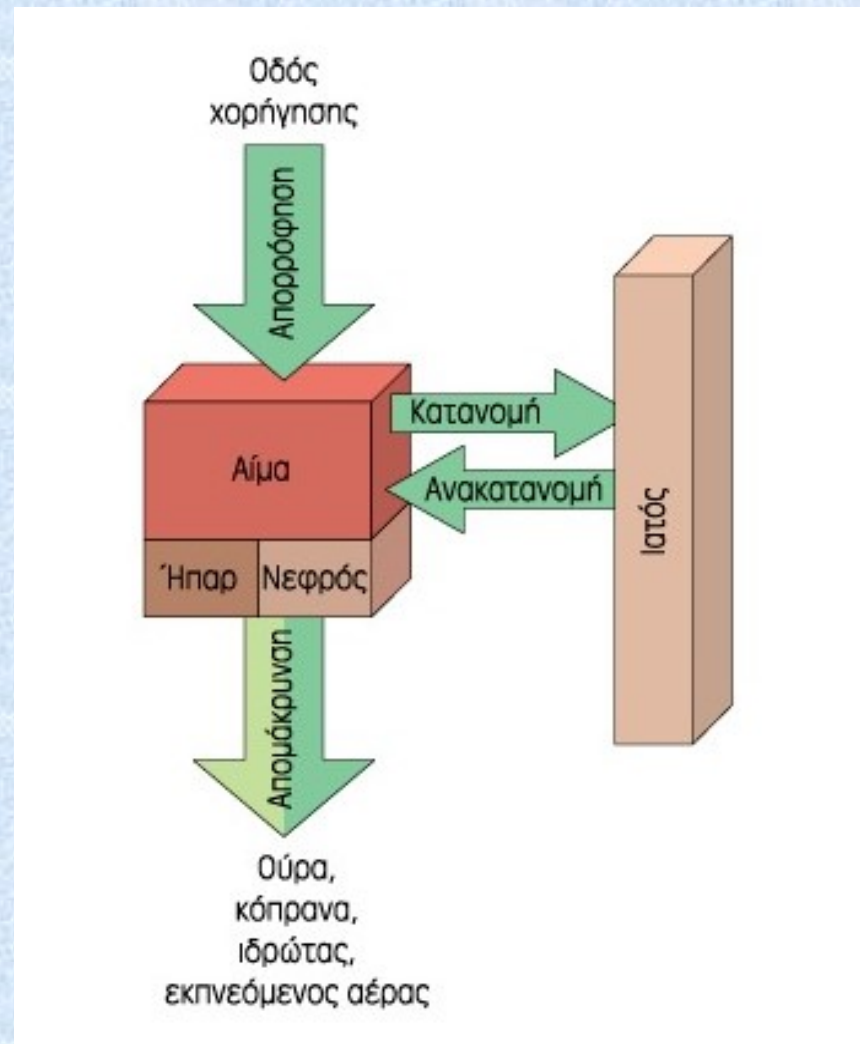
➤ Τους επιδιωκόμενους θεραπευτικούς στόχους

- ✓ ταχεία έναρξη δράσης
- ✓ μακροχρόνια χορήγηση
- ✓ ορισμένη περιοχή σώματος

➤ Την κατάσταση του ασθενούς

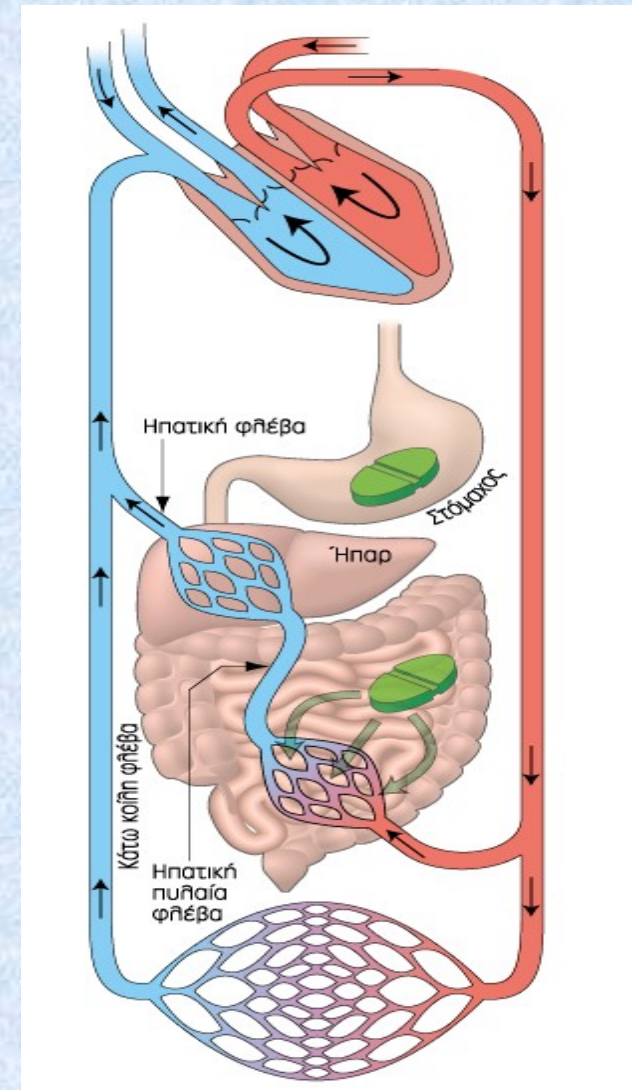
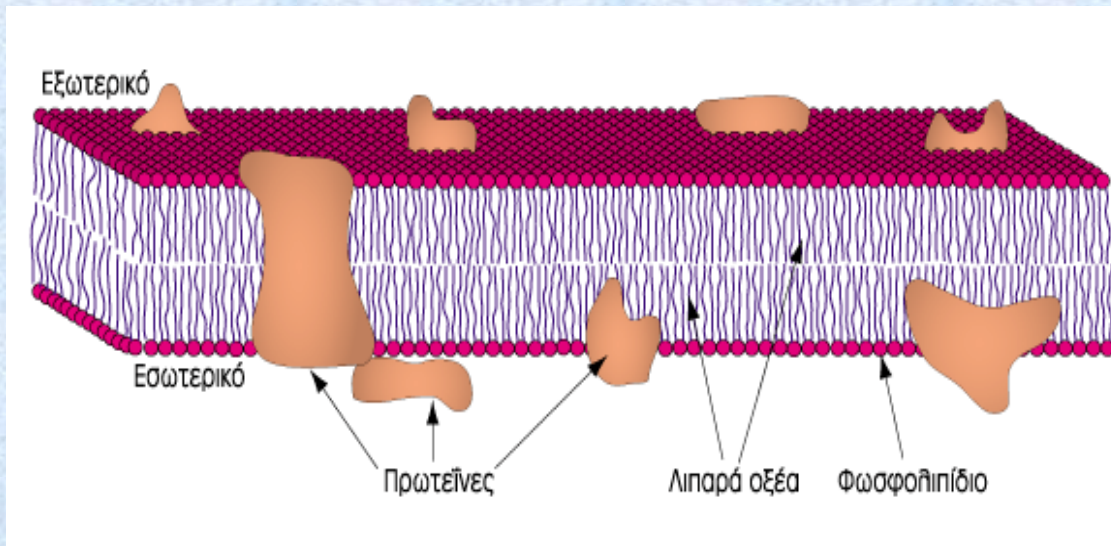
Απορρόφηση των φαρμάκων (1)

- Είναι η μεταφορά της δραστικής ουσίας από τη θέση χορήγησης στην κυκλοφορία του αίματος
- Η ταχύτητα και η αποδοτικότητα της απορρόφησης εξαρτώνται από την οδό χορήγησης



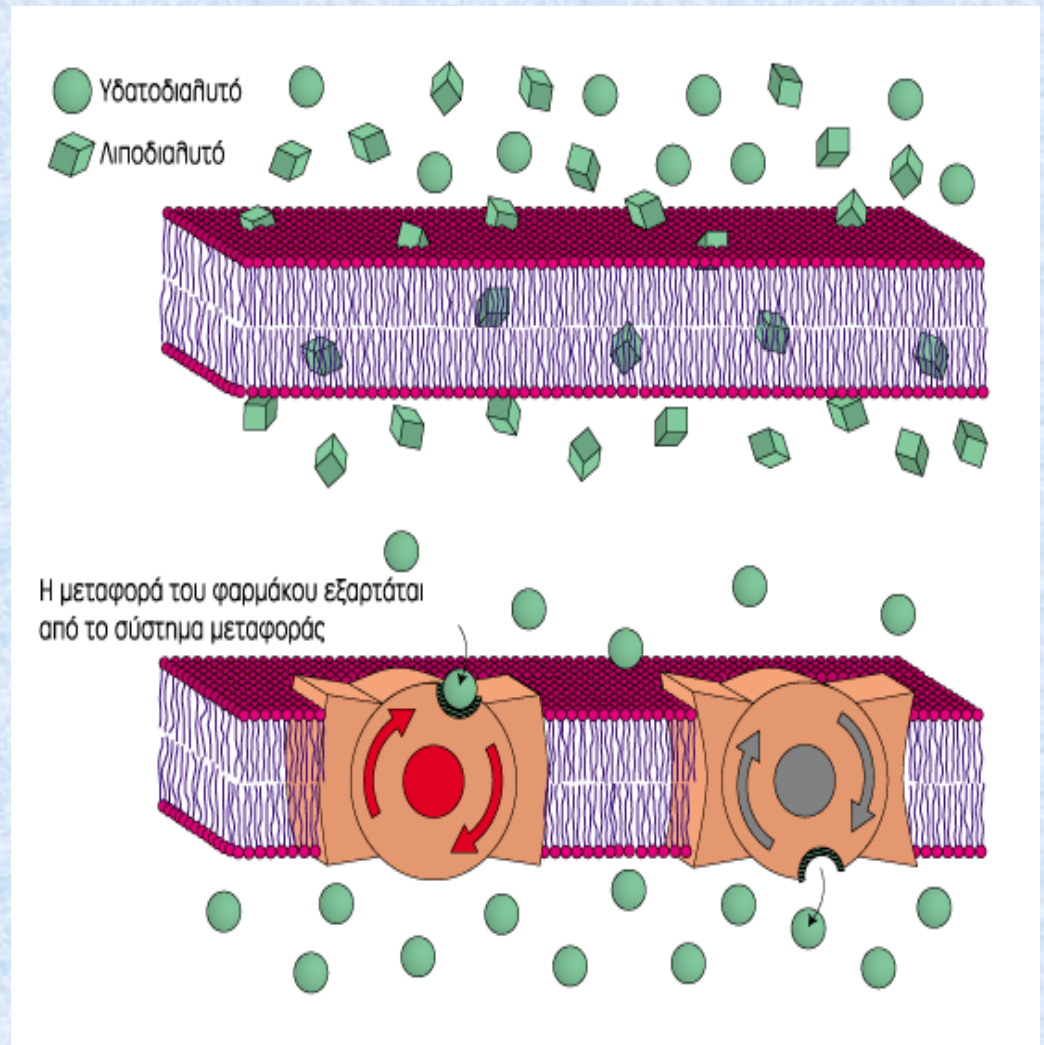
Απορρόφηση των φαρμάκων (2)

- ❖ Η απορρόφηση προϋποθέτει τη μεταφορά των φαρμάκων διαμέσου των κυττάρων και ιστών που ενεργούν ως **ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΦΡΑΓΜΟΙ – ΗΜΙΠΕΡΑΤΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ -ΒΙΟΜΕΤΑΦΟΡΑ**



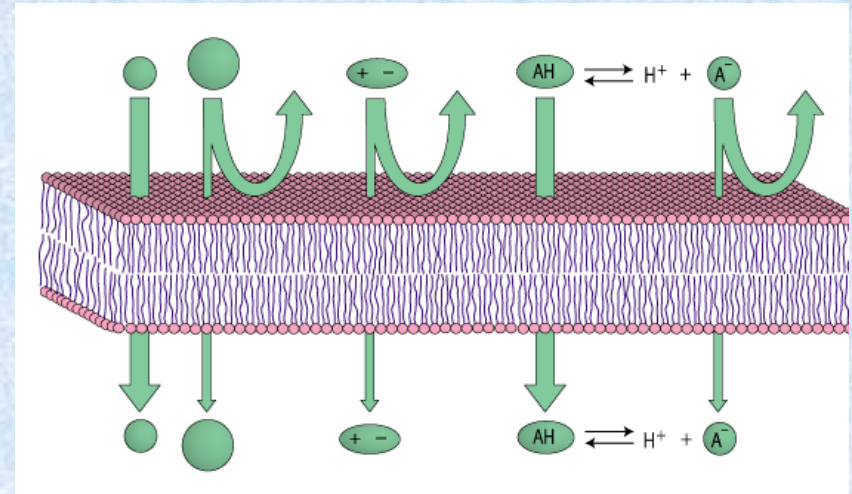
Απορρόφηση των φαρμάκων (3)

- ❖ Η διακίνηση των δραστικών ουσιών μέσω των βιολογικών φραγμών επιτελείται:
 - ❖ Με παθητική διάχυση
 - ❖ Με διευκολυνόμενη διάχυση – ενεργητική μεταφορά

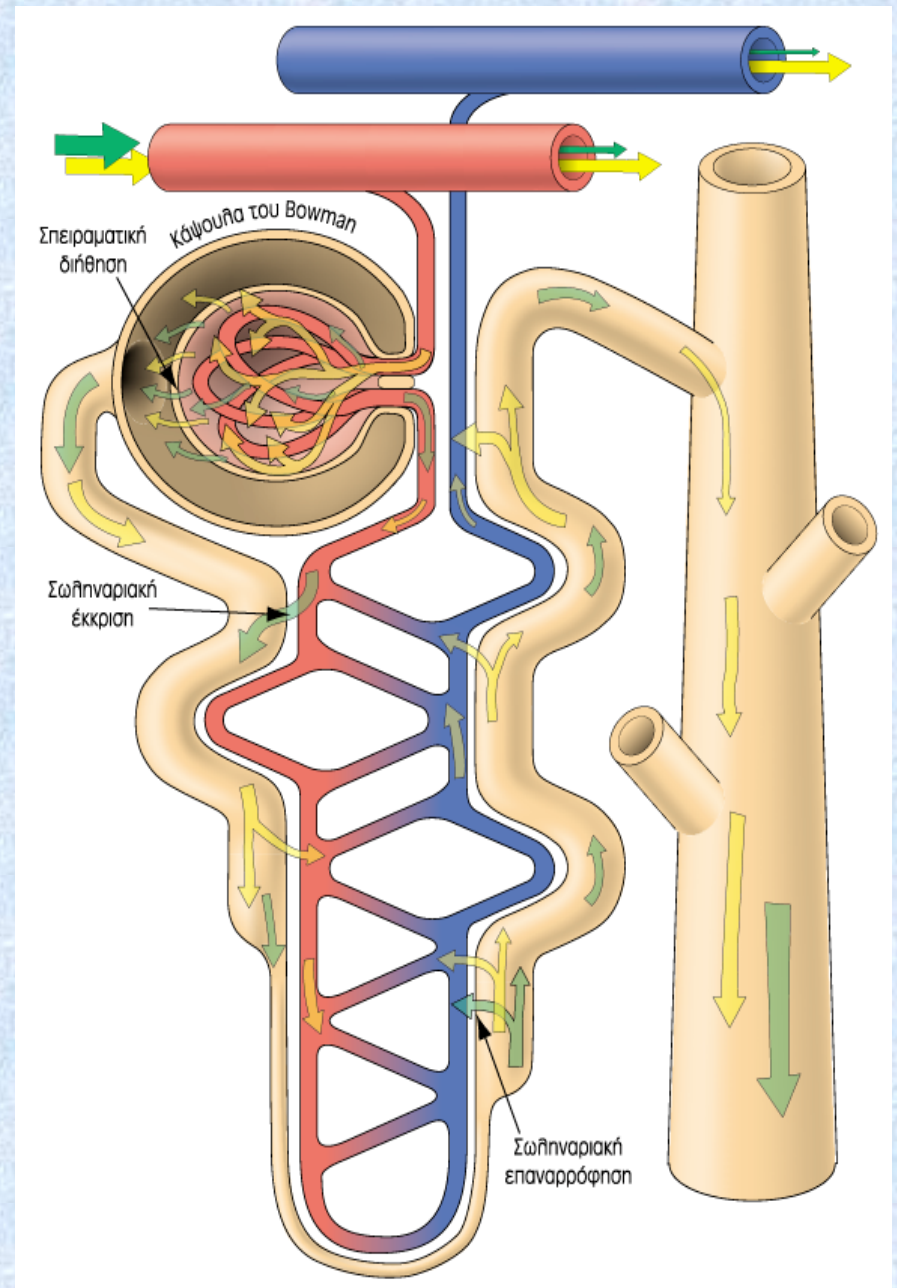


Απορρόφηση των φαρμάκων (4)

- ❖ Η διάχυση διαμέσου των βιολογικών μεμβρανών:
 - ❖ Μικρά μόρια διαπερνούν ευκολότερα από τα μεγαλύτερα μόρια
 - ❖ Τα λιπόφιλα διαπερνούν ευκολότερα τη μεμβράνη από ότι τα υδρόφιλα μόρια
 - ❖ Τα ουδέτερα (δίπολα) μόρια διαπερνούν ευκολότερα τη μεμβράνη από ότι τα ιονισμένα

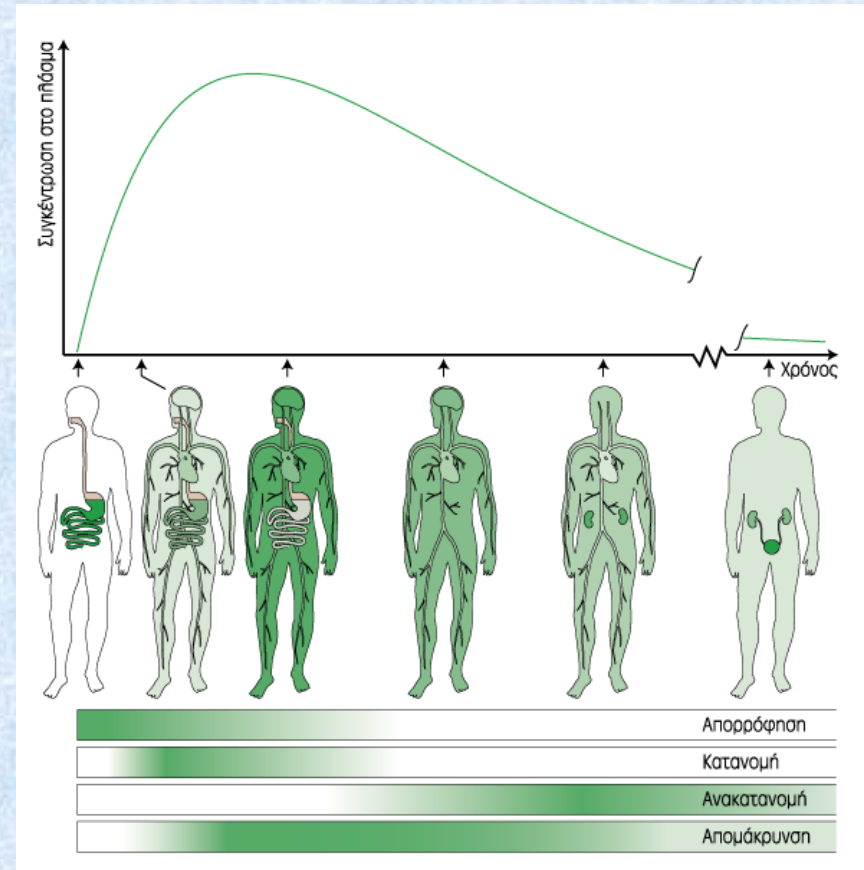


Το ίδιο ισχύει και κατά
την απέκκριση του
φαρμάκου από τους
νεφρούς.....



Βιοδιαθεσιμότητα (1)

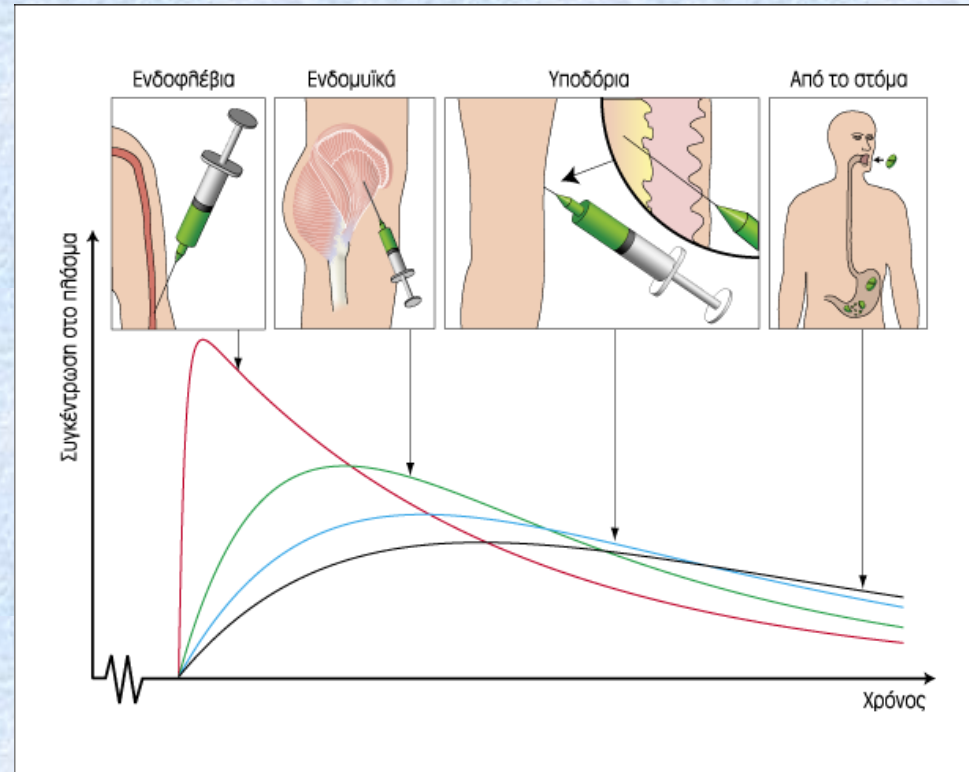
- Το ποσοστό του χορηγούμενου φαρμάκου που κατορθώνει να εισέλθει στη συστηματική αιματική κυκλοφορία χωρίς να υποστεί καμία χημική μεταβολή



Βιοδιαθεσιμότητα (2)

Σχέση οδού χορήγησης και βιοδιαθεσιμότητας:

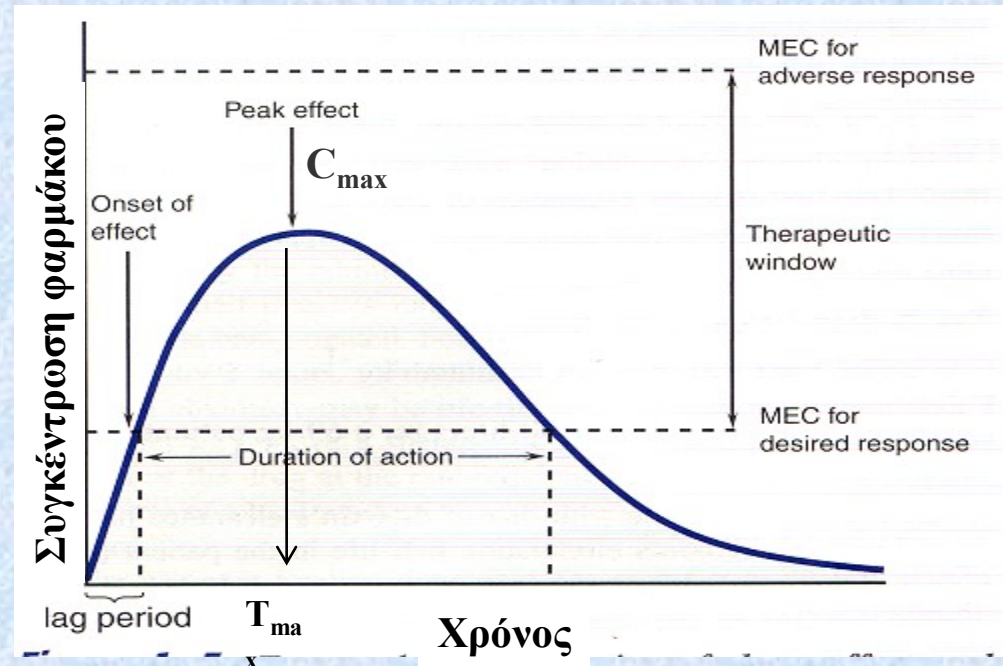
Η διαθεσιμότητα ενός φαρμάκου εξαρτάται άμεσα από την ανατομική θέση στην οποία θα λάβει χώρα η απορρόφησή του.



Οδός	Βιοδιαθεσιμότητα	Χαρακτηριστικά
Ενδοφλέβια	100 (εξ ορισμού)	Ταχύτερη έναρξη
Ενδομυική	75 έως ≤ 100	Μεγάλοι όγκοι συχνά εφικτοί. Μπορεί να είναι επώδυνοι
Υποδόρια	75 έως ≤ 100	Μικρότεροι όγκοι από την IM. Μπορεί να είναι επώδυνη
Από το στόμα	5 έως < 100	Περισσότερο πρακτική. Το φαινόμενο της πρώτης δόσου μπορεί να είναι σημαντική
Από το ορθό	30 έως < 100	Μικρότερο φαινόμενο πρώτης δόσου από εκείνη του στόματος
Με 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 δόσου. Παρατεταμένη διάρκεια δράσεως

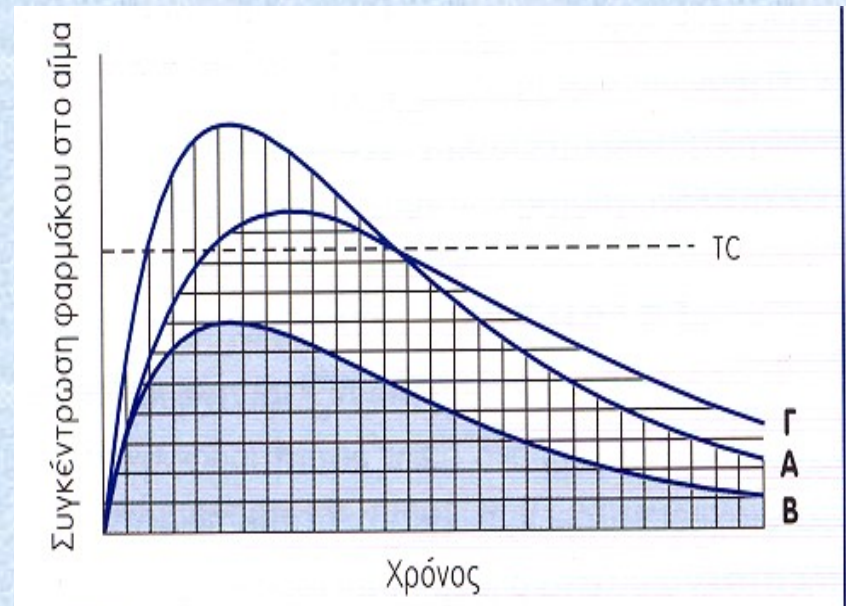
Βιοδιαθεσιμότητα (3)

- Ο ρυθμός απορρόφησης συνήθως μετριέται με την μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και το χρόνο (T_{max}) που απαιτείται για να επιτευχθεί η C_{max}



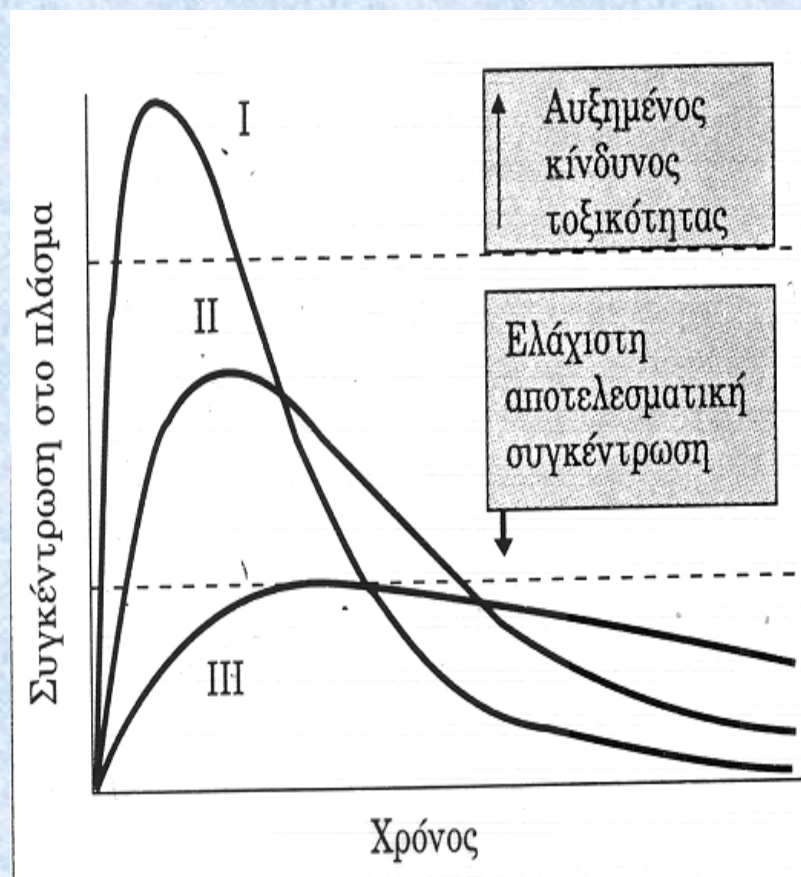
Βιοδιαθεσιμότητα (4)

- Υπολογίζεται από τη περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) που προκύπτει από τη γραφική παράσταση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε σχέση με τον χρόνο
- Ο προσδιορισμός της AUC γίνεται κατά προσέγγιση με ολοκλήρωση (μέθοδος των τραπεζοειδών)
- Η βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου που χορηγείται από το στόμα είναι ο λόγος του εμβαδού της επιφάνειας που αντιστοιχεί στην από του στόματος χορήγηση (AUC_{peros}) προς το εμβαδόν της επιφάνειας που αντιστοιχεί στην ενδοφλέβια χορήγηση (AUC_{IV})



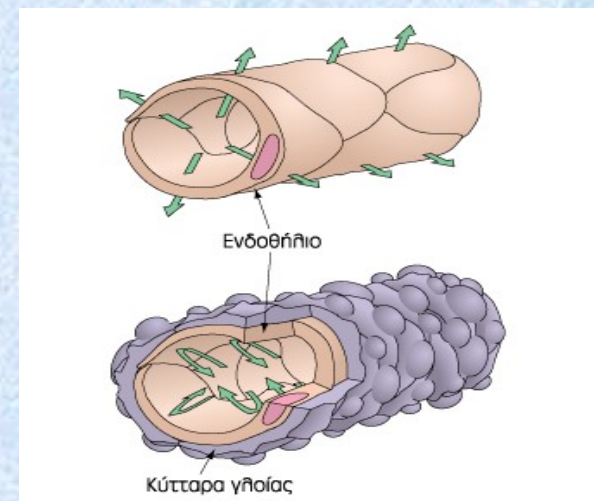
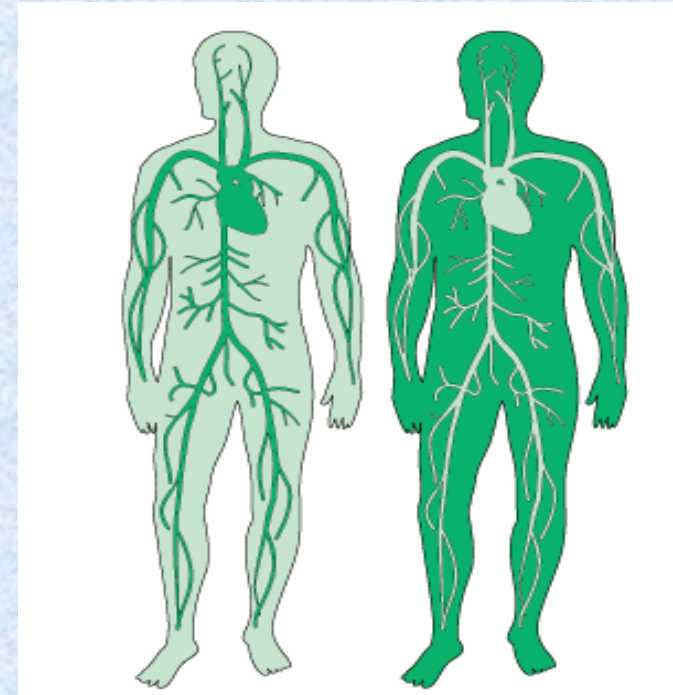
Βιοϊσοδυναμία

- Δύο συναφή φάρμακα (πρότυπο/αντίγραφο) είναι βιοϊσοδύναμα όταν εμφανίζουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα και παρόμοιους χρόνους για να πετύχουν την C_{max}
- Η απόκλιση του αντιγράφου πρέπει να είναι μικρότερη από $\pm 20\%$ από εκείνη του φαρμάκου αναφοράς
- Μπορεί δύο ιδιοσκευάσματα να έχουν την ίδια AUC, αλλά η δραστηκότητα και η διάρκεια δράσης να διαφέρουν επειδή η C_{max} και ο T_{max} είναι διαφορετικές



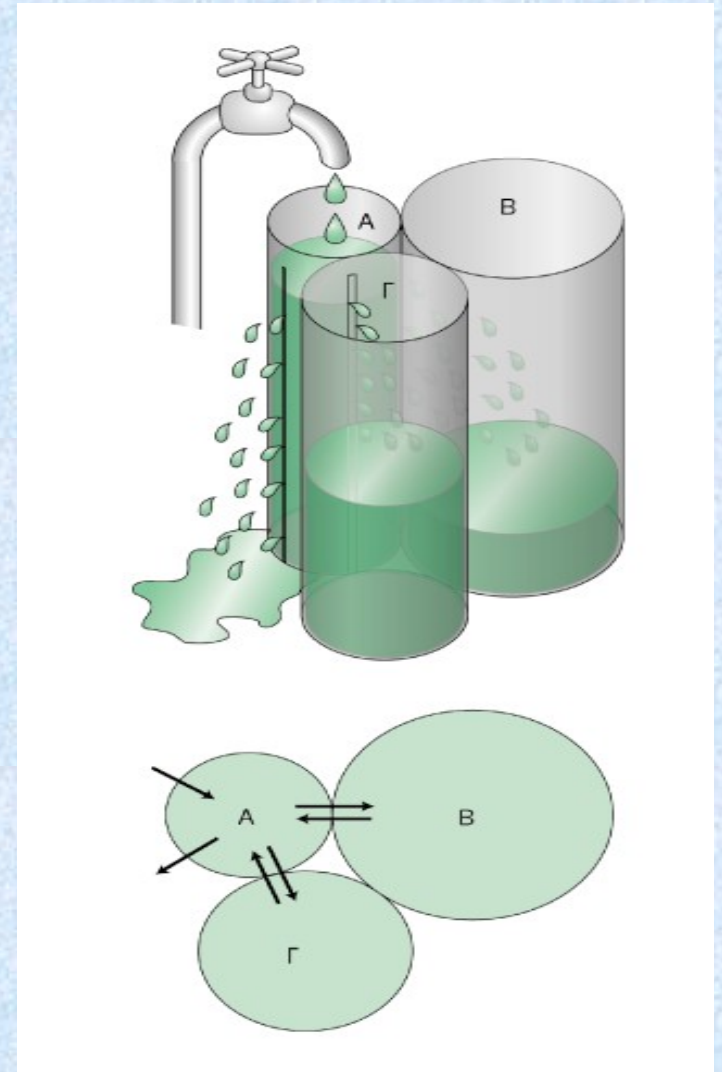
Κατανομή των Φαρμάκων (1)

- ❖ Ο όρος “κατανομή” χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη μετακίνηση του φαρμάκου από το αίμα στους περιφερικούς ιστούς (αίμα ↔ διάμεσος χώρος ↔ κύτταρα ιστών)
- ❖ Εξαρτάται από:
 - Αιματική ροή - αιμάτωση του ιστού
 - Τριχοειδική διαπερατότητα στους ιστούς
 - Δομή του φαρμάκου (λιπόφιλο/υδρόφιλο)
 - Συγγένεια σύνδεσης του φαρμάκου με πρωτεΐνες του πλάσματος



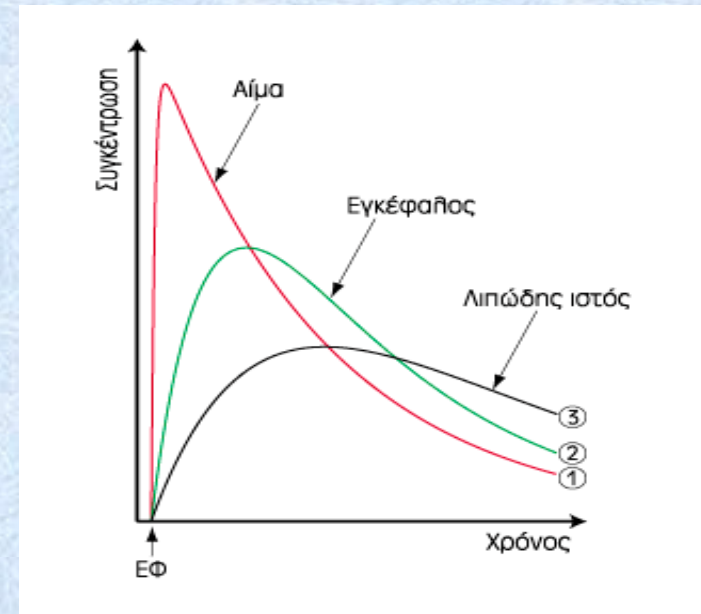
Κατανομή των Φαρμάκων (2)

- Από τη στιγμή που ένα φάρμακο εισέρχεται στη κυκλοφορία θα αρχίσει να κατανέμεται σε όλο το σώμα
- Τελικά, θα επιτευχθεί ισορροπία στη κατανομή του φαρμάκου στους διάφορους ιστούς



Κατανομή των Φαρμάκων (3)

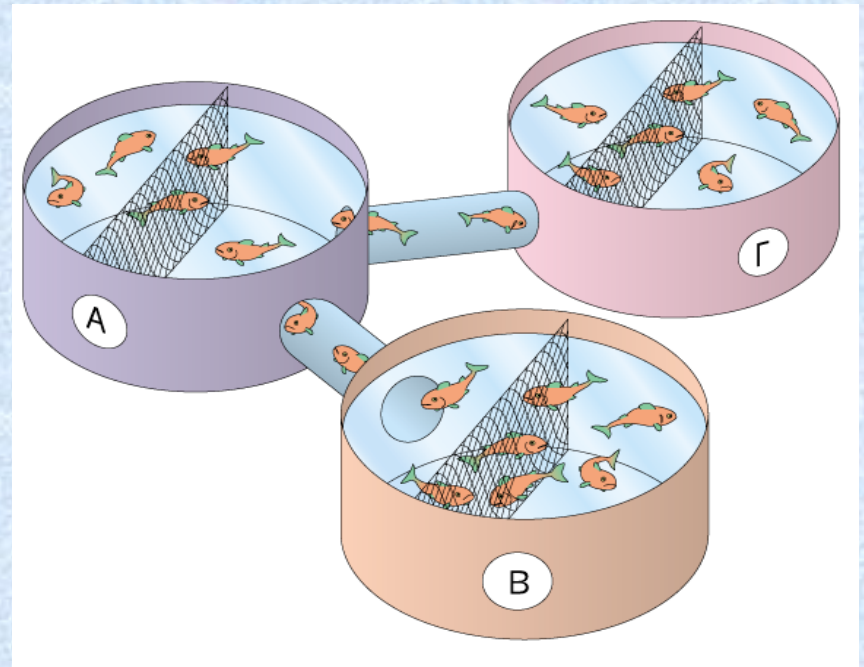
- Το κάθε φάρμακο κατανέμεται με διαφορετικό τρόπο στους διάφορους ιστούς



Κατανομή της διαζεπάμης

Όγκος Κατανομής (V_d) (Φαινομενικός όγκος κατανομής)

- Ένας υποθετικός όγκος υγρού, μέσα στο οποίο διαχέεται το φάρμακο
- Διαμέρισμα ορίζεται ένας χώρος στο οποίο κατανέμεται ομοιογενώς φάρμακο
- Υδάτινα διαμερίσματα του σώματος
 - Πλάσμα (~4L)
 - Εξωκυττάριος όγκος (~14L)
 - Ενδοκυττάριος όγκος (~28L)

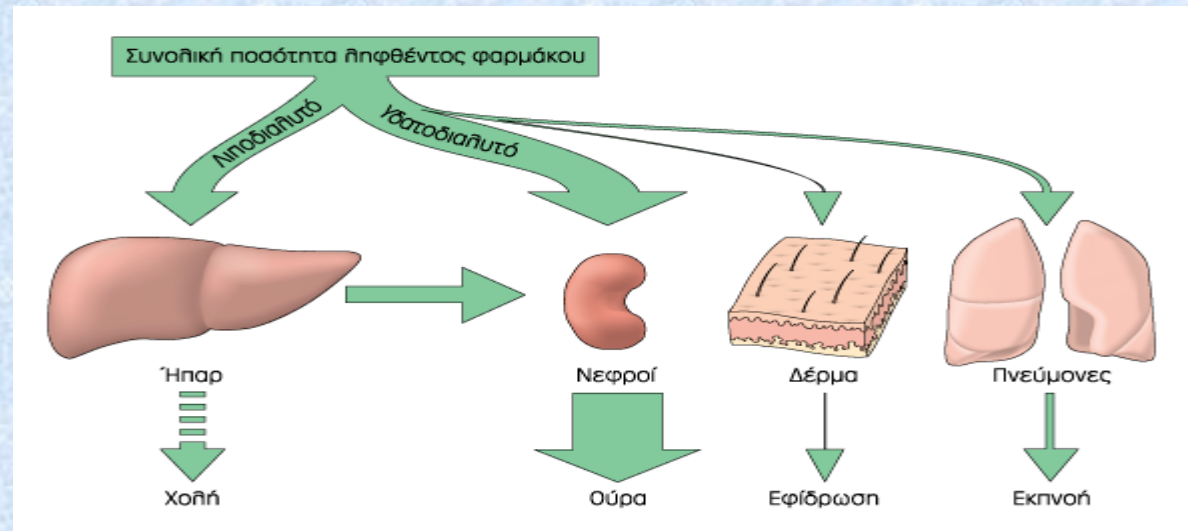


Τερματισμός της δράσης των φαρμάκων

- *Ο τερματισμός της δράσης των φαρμάκων επιτελείται με:*

- *Απέκκριση*

- *Μεταβολισμό*



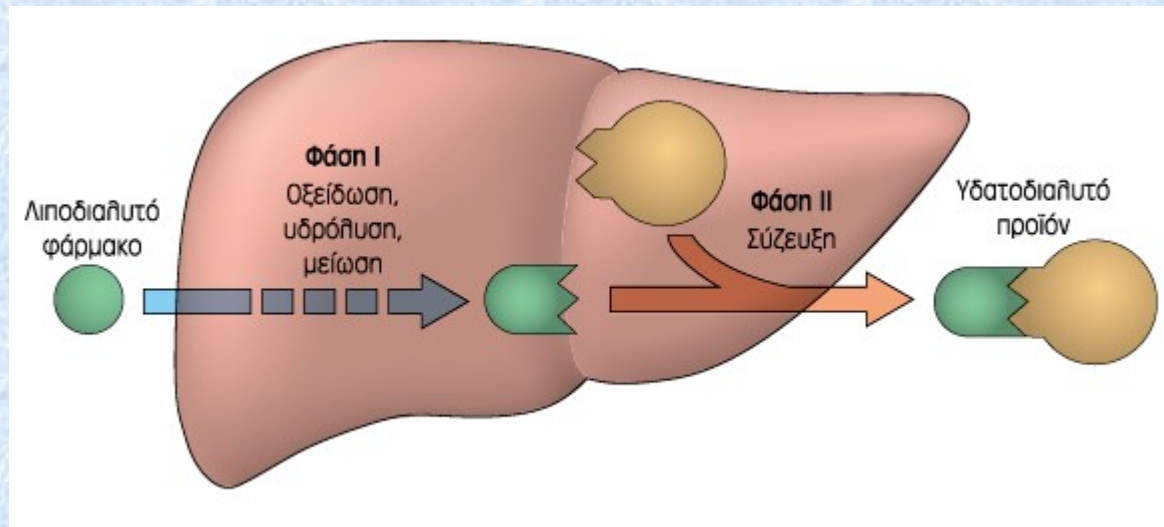
- Σε μικρότερο βαθμό με την ανακατανομή στους ιστούς (αποθήκευση στο λιπώδη ιστό, δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, οστά κλπ.)

Απομάκρυνση των φαρμάκων από τον οργανισμό

- ❖ Οι δύο κύριες θέσεις απομάκρυνσης φαρμάκων από τον οργανισμό είναι οι **νεφροί και το ήπαρ**
- ❖ Η απομάκρυνση του **αμετάβλητου φαρμάκου** από τα ούρα αντιπροσωπεύει τη νεφρική κάθαρση
- ❖ Στο ήπαρ, η απομάκρυνση πραγματοποιείται μέσω **βιομετατροπής** του μητρικού φαρμάκου προς έναν ή περισσότερους μεταβολίτες, ή μέσω απέκκρισης του αμετάβλητου φαρμάκου από τη **χολή**, ή και με τους δύο τρόπους
- ❖ Γενικά, τα διάφορα όργανα απεκκρίνουν πολικά μόρια πιο αποτελεσματικά σε σχέση με λιπόφιλες ενώσεις. **Τα λιποδιαλυτά, επομένως, φάρμακα δεν απεκκρίνονται άμεσα μέχρι να μεταβολιστούν σε πιο πολικά μόρια**
- ❖ Ο μεταβολισμός των φαρμάκων στοχεύει κατά κανόνα στην βιομετατροπή τους σε **λιγότερο λιποδιαλυτές ενώσεις** – προσθήκη στο μόριό τους ιονισμένων ομάδων

Μεταβολισμός φαρμάκων

- Αντιδράσεις μεταβολισμού
 - **Φάσης I** (βιομετατροπή σε πολικότερα μόρια)
 - **Φάσης II** (αδρανοποίηση του φαρμάκου)

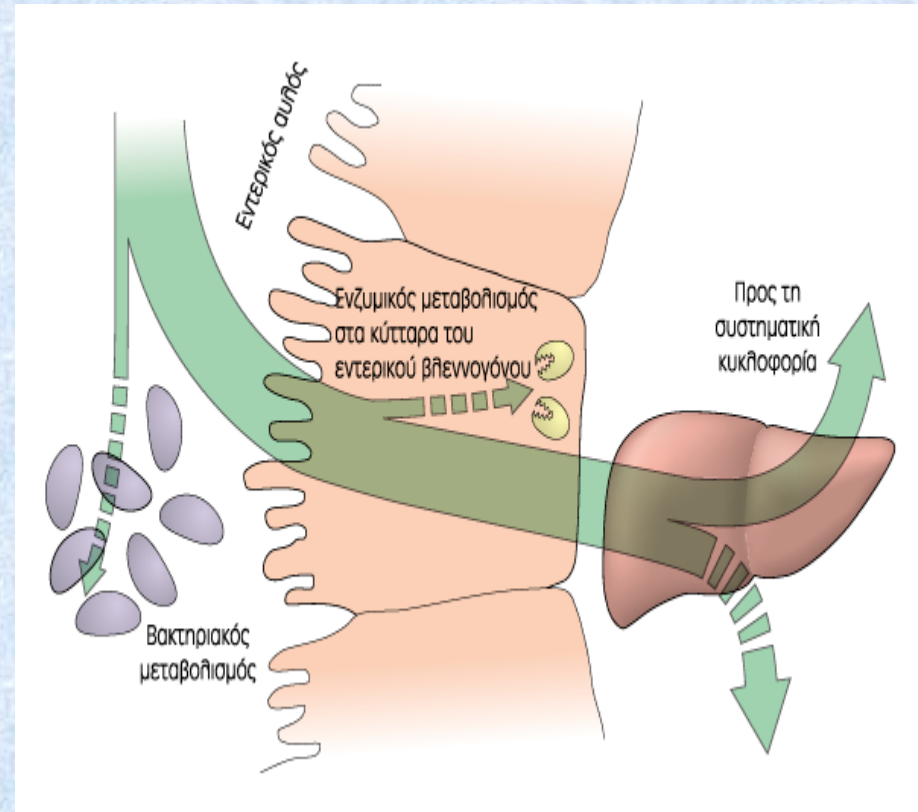


Φαινόμενο 1^{ης} Διόδου

Μεταβολισμός 1^{ης} Διόδου

Απομάκρυνση 1^{ης} Διόδου

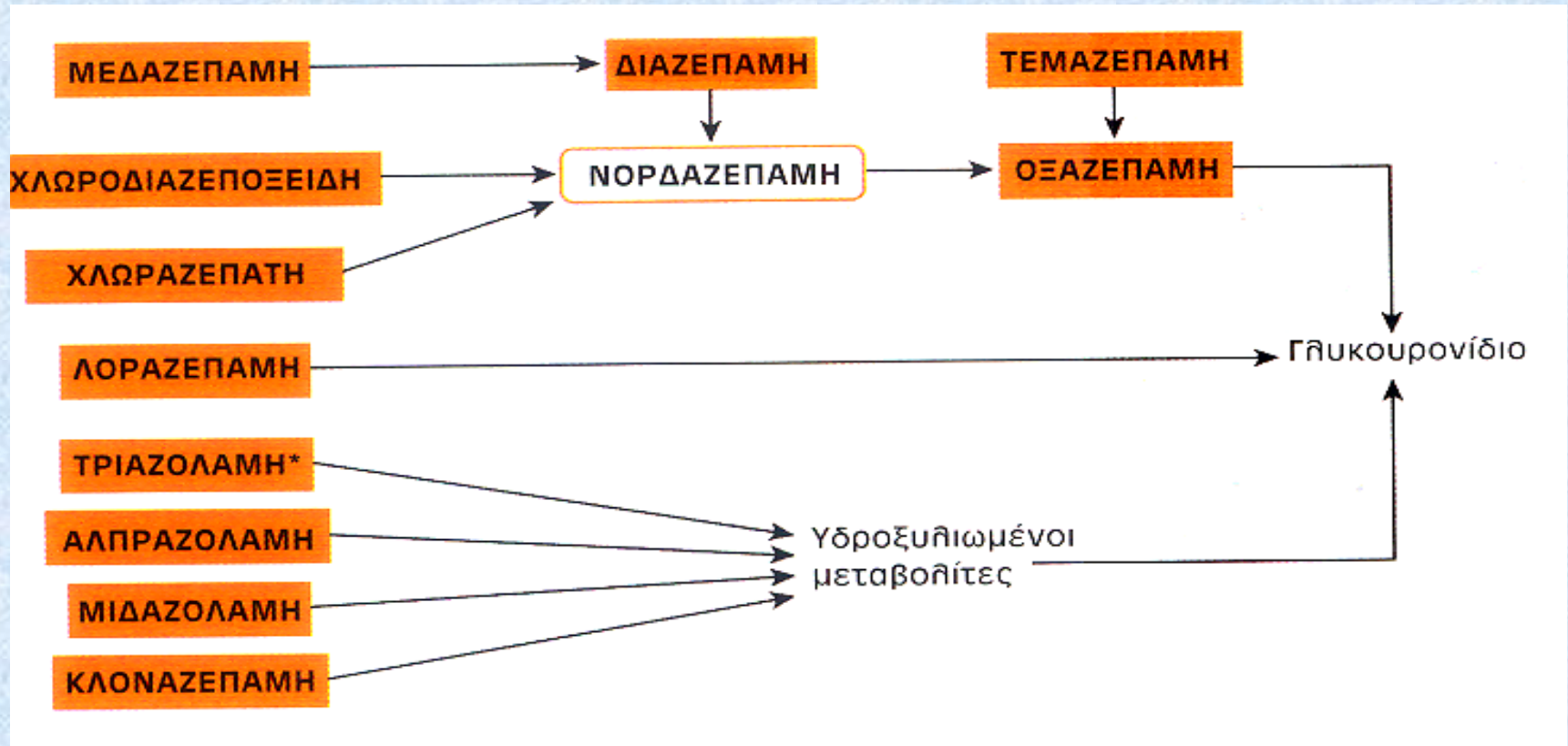
- ❖ Μετά την από το στόμα χορήγηση ένα φάρμακο μπορεί να απορροφηθεί ατελώς (π.χ μόνο το 40-70% μιας δόσης διγοξίνης φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία)
- ❖ Μετά την απορρόφηση διαμέσου του εντερικού τοιχώματος, η πυλαία κυκλοφορία αποδίδει το φάρμακο στο ήπαρ, πριν από την είσοδό του στη συστηματική κυκλοφορία



Προφάρμακα (1)

- Σε μερικές περιπτώσεις ο μεταβολισμός έχει ως αποτέλεσμα την βιο-ενεργοποίηση ενός φαρμάκου
- Γενικότερα, ανενεργά χορηγούμενα φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται στον οργανισμό προς ενεργά (φαρμακολογικά ενεργοί μεταβολίτες)
- Αυτό το φαινόμενο είναι διαφορετικό από εκείνο όπου ενεργά χορηγούμενα φάρμακα μεταβολίζονται σε μεταβολίτες που επίσης έχουν φαρμακολογική δράση (αυξημένη διάρκεια δράσης)

Μεταβολισμός Βενζοδιαζεπινών



- Οι βενζοδιαζεπίνες μεταβολίζονται εκτεταμένα στο ήπαρ
- από το σύστημα P450 (CYP3A4, CYP2C19)-κυρίως ενεργοί μεταβολίτες
 - σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ-ανενεργοί μεταβολίτες

Προφάρμακα (2)

- Τα προφάρμακα έχουν σύνθετη φαρμακοκινητική
- Η βιο-ενεργοποίηση των προφαρμάκων μπορεί να γίνει:

- ❖ Στο ήπαρ

- ❖ Στο αίμα

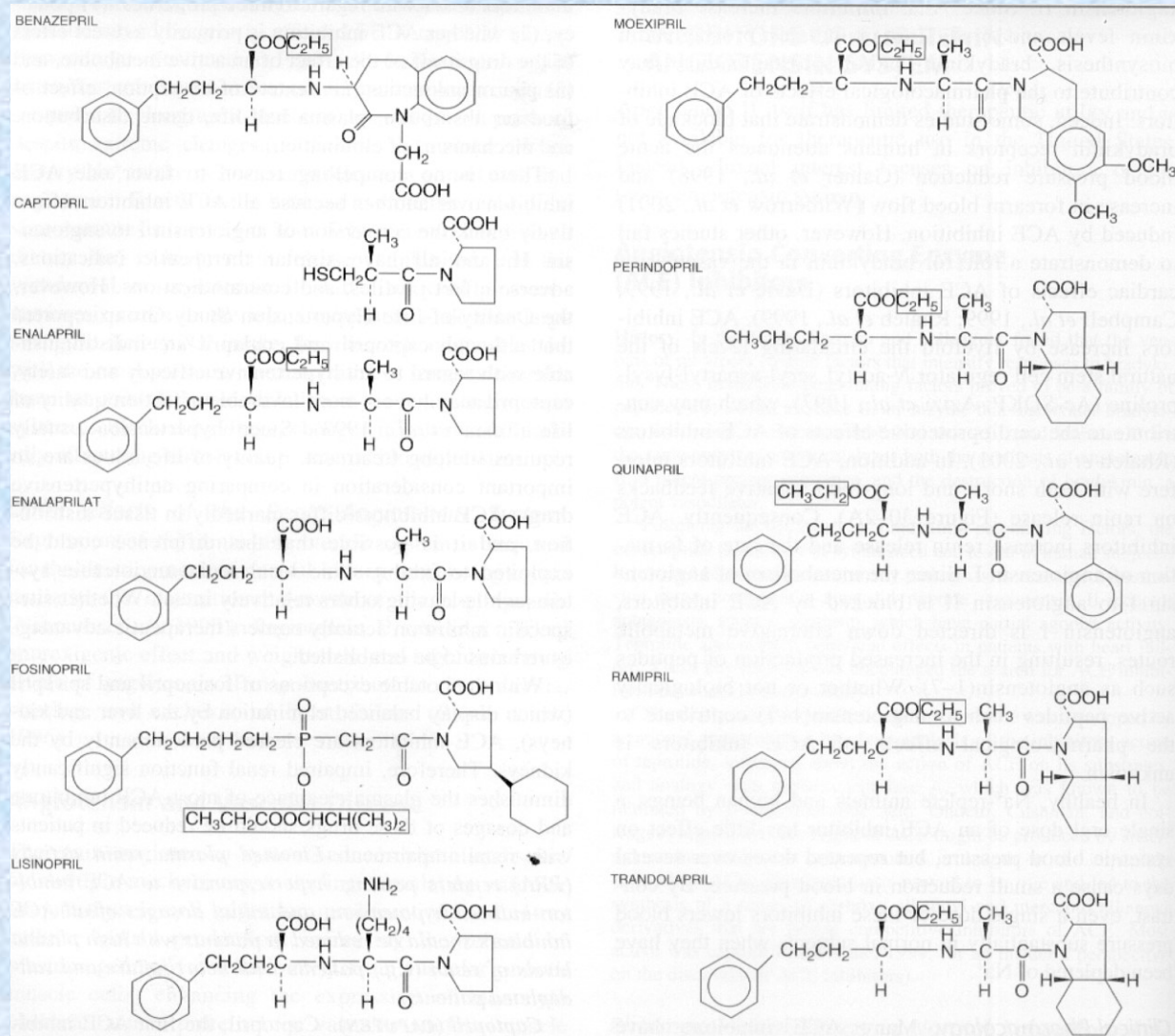
- ❖ Στο σημείο δράσης

Προφάρμακα

Το παράδειγμα των αναστολέων ΜΕΑ (1)

□ Από όλους τους α-ΜΕΑ μόνο η καπτοπρίλη και η λισινοπρίλη είναι ενεργά χορηγούμενα φάρμακα.

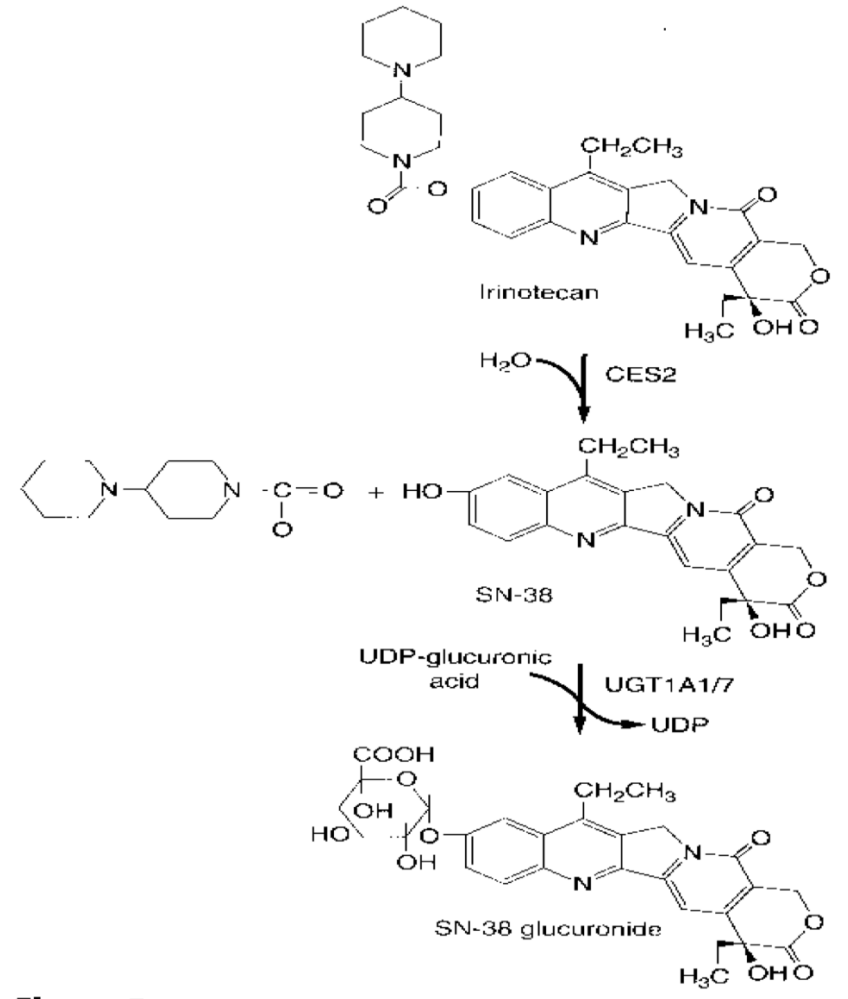
□ Όλα τα άλλα (εναλαπρίλη, φοσινοπρίλη κλπ) είναι ανενεργά χορηγούμενα φάρμακα, που χρειάζεται να μεταβολιστούν από ηπατικές εστεράσες σε φαρμακολογικά ενεργούς μεταβολίτες



Προφάρμακα

Το παράδειγμα της ιρινοτεκάνης

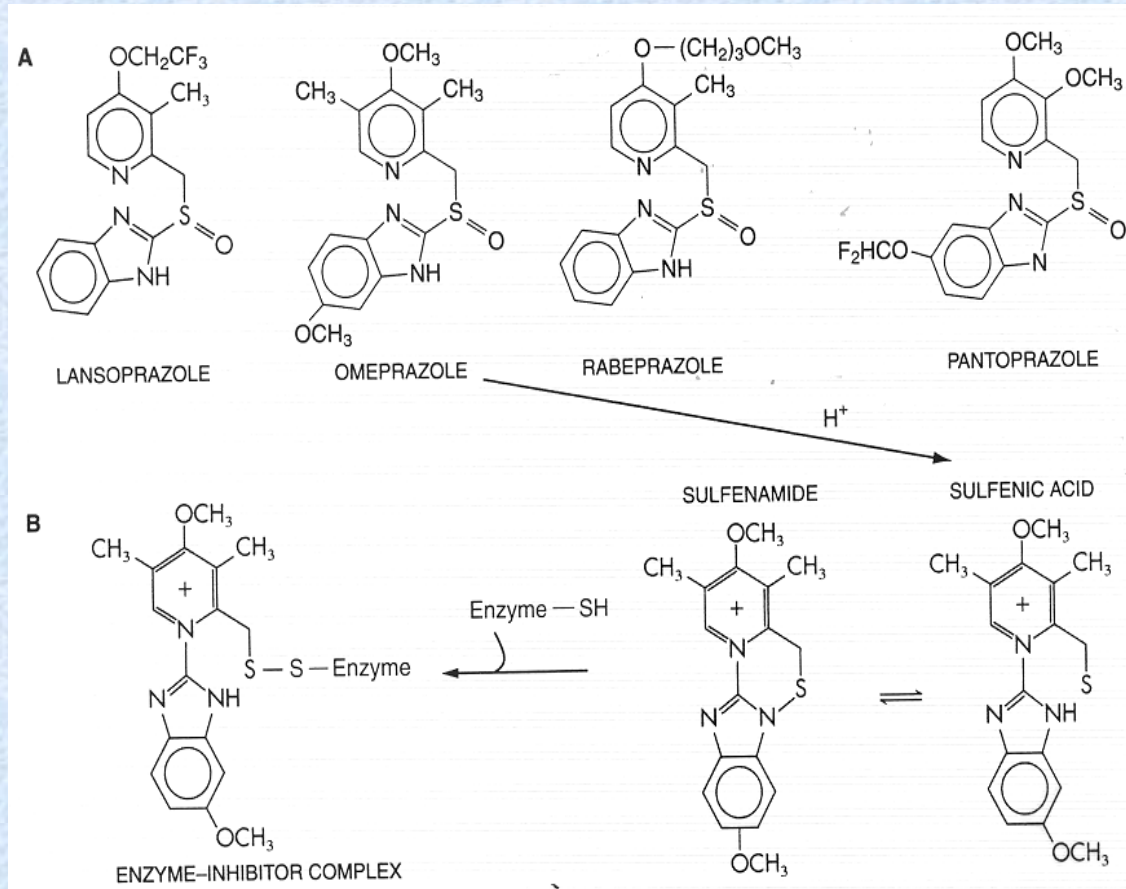
- Η ιρινοτεκάνη είναι ένα αντικαρκινικό χημειοθεραπευτικό φάρμακο (αναστολέας τοποισομεράσης) που βιοενεργοποιείται στο πλάσμα από την εστεράση CES2



Προφάρμακα

Το παράδειγμα των πραζολών

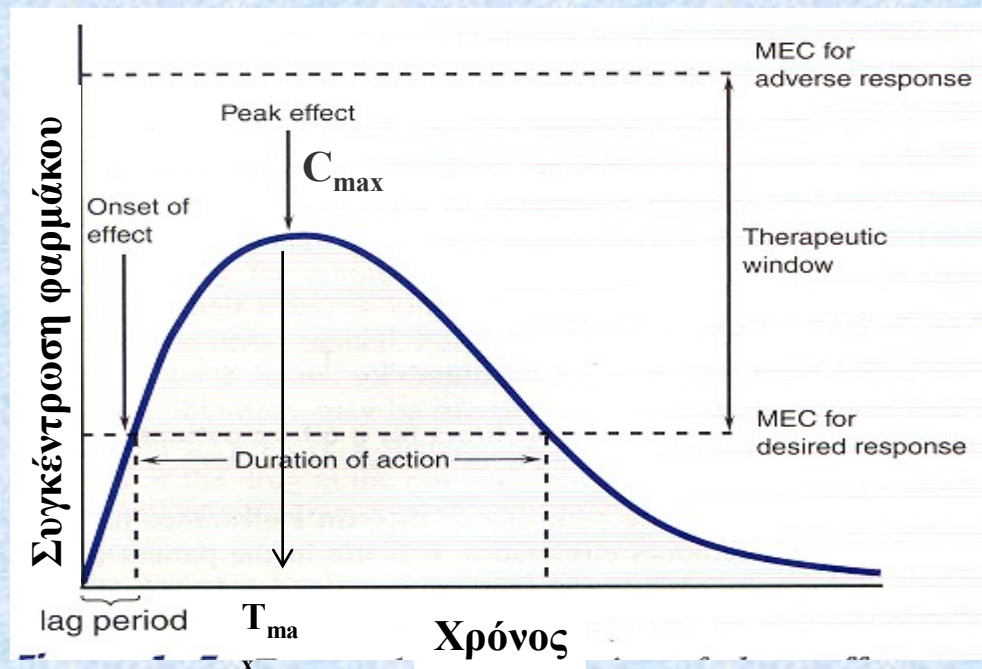
- ❖ Είναι πρόφάρμακα, που ενεργοποιούνται στο όξινο περιβάλλον των εκκριτικών σωληνίσκων των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου – **μη αντιστρεπτή** σύνδεση με H^+ , K^+ -ATPase



Διάρκεια Δράσης των Φαρμάκων

Χορήγηση απλής δόσης

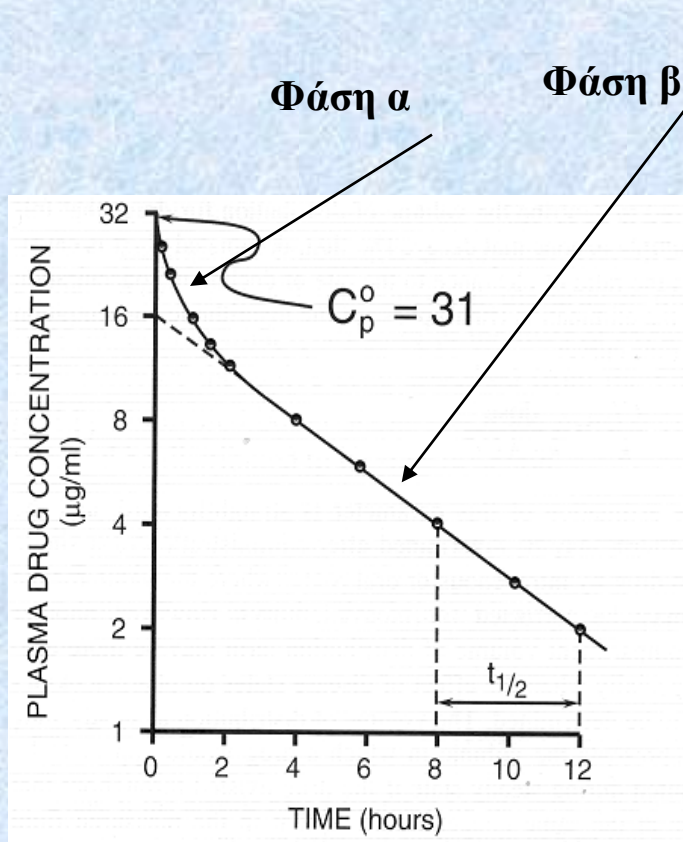
- ❖ Η διάρκεια μιας φαρμακολογικής ενέργειας καθορίζεται από τον χρόνο που διατηρείται η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, σε δραστικά επίπεδα μετά από τη χορήγηση



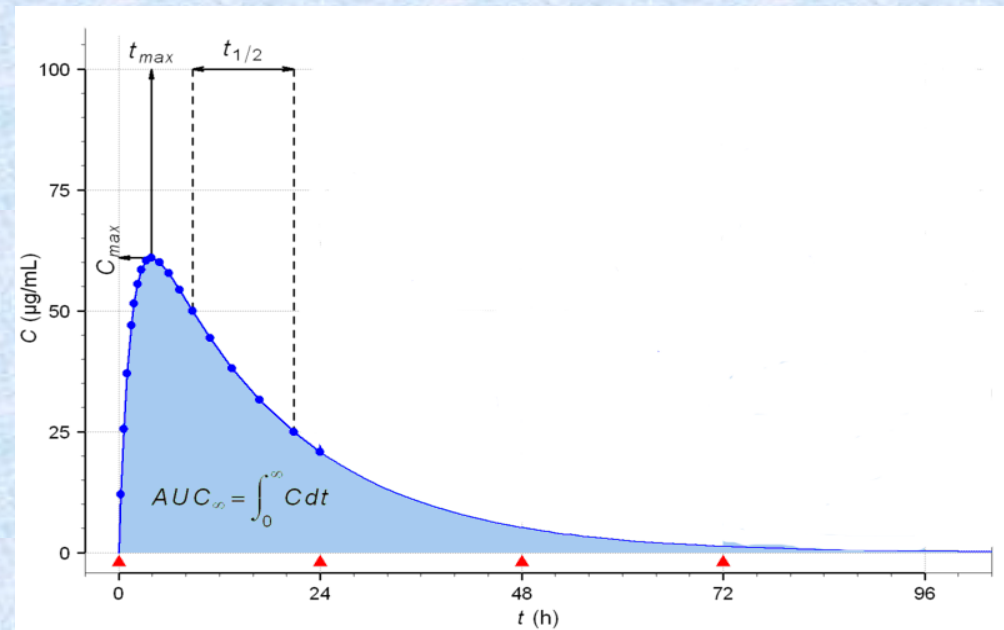
- ❖ Η διάρκεια που δρα ένα φάρμακο καθορίζεται από το βαθμό απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης 56

Ο χρόνος ημιζωής (ή χρόνος υποδιπλασιασμού) ($t_{1/2}$)

«Ο χρόνος που απαιτείται για να ελαττωθεί το ποσό του φαρμάκου που υπάρχει στον οργανισμό στο μισό»



$$t_{1/2} = \frac{0.7 \times V_d}{CL} \ln(2)$$



Ο χρόνος ημιζωής αποτελεί δείκτη για το χρόνο που χρειάζεται ένα φάρμακο για να απεκκριθεί από τον οργανισμό

Χρόνοι ημιζωής	Ποσοστό απέκκρισης	Σύνολο (%)
1	50	50
2	50+25	75
3	50+25+12,5	87,5
4	50+25+12,5+6,25	93,8
5	50+25+12,5+6,25+3,125	96,9

❖ Θεωρητικά το 93% του αρχικού ποσού φαρμάκου θα έχει απομακρυνθεί μετά παρέλευση 4 t 1/2

Χορήγηση πολλαπλών δόσεων (1)

(Δοσολογικό σχήμα)

- ❖ **Σκοπός στη φαρμακοθεραπεία:** να επιτύχουμε μία δραστική συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα και να την διατηρήσουμε για ένα επιθυμητό διάστημα θεραπείας.
- ❖ **Στην πράξη η διατήρηση της δραστικής συγκέντρωσης στο πλάσμα** επιτυγχάνεται με χορήγηση νέας δόσης που αντισταθμίζει το ποσό του φαρμάκου που έχει απεκκριθεί.
- ❖ **Δεν υπάρχει μοναδικός τρόπος χορήγησης επανειλημμένων δόσεων για όλα τα φάρμακα.**

➤ Ημερήσια δόση ή ημερήσιο δοσολογικό σχήμα

Το ποσό του φαρμάκου που χορηγείται σε ένα 24ωρο είτε σαν απλή δόση είτε σε περισσότερες απλές δόσεις.

➤ Δοσολογικό-θεραπευτικό σχήμα

➤ Συγκέντρωση στόχος ή επιθυμητή συγκέντρωση (Target concentration) Η επιθυμητή συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα που έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα.

➤ Δόση συντήρησης (maintenance dose)

Η ποσότητα του φαρμάκου που συντηρεί-διατηρεί τα επίπεδά του στο πλάσμα σταθερά (steady-state) μέσα στο θεραπευτικό εύρος.

➤ Δοσολογικός ρυθμός (dosing rate)

➤ Μεσοδιαστήματα δόσεων (dosing intervals)

➤ Δόση εφόδου (loading dose)

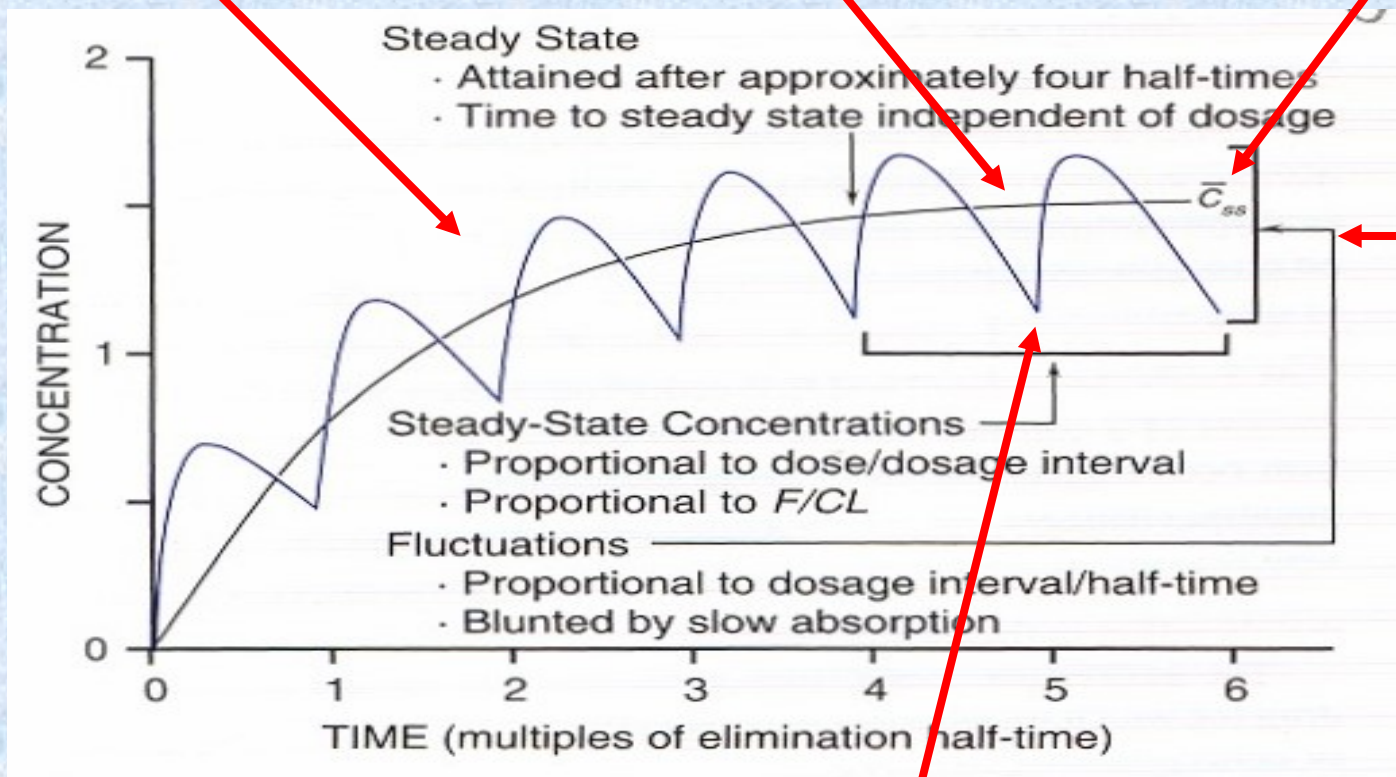
Η συνολική δόση του φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνονται δραστικά επίπεδα στο πλάσμα.

Χορήγηση πολλαπλών δόσεων (2) (Δοσολογικό σχήμα)

Συσώρευση
φαρμάκου

Κατάσταση ισορροπίας
ή σταθερή κατάσταση

Συγκέντρωση στόχος
(target concentration)

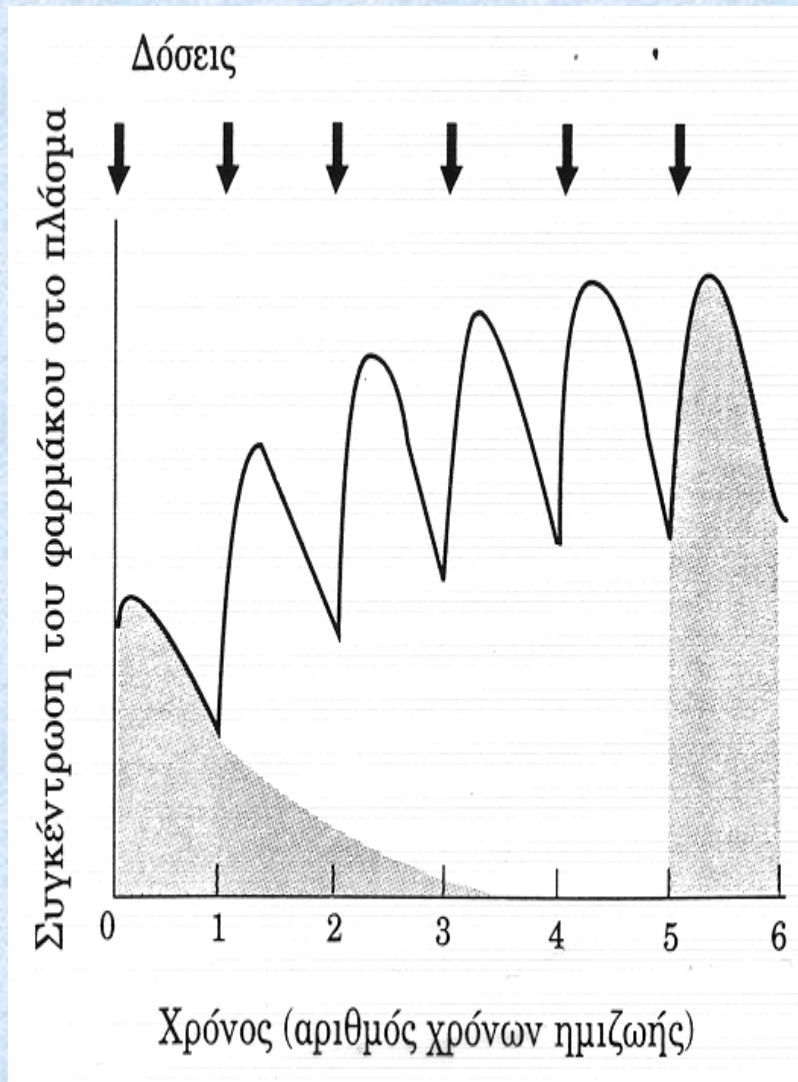


Διακύμανση
συγκέντρωσης
σταθερής
κατάστασης

Δόση συντήρησης

(σε κατάσταση ισορροπίας, ο ρυθμός χορήγησης του φαρμάκου ισούται με το ρυθμό απομάκρυνσης)

Χορήγηση πολλαπλών δόσεων (3)



-Μετά τη χορήγηση του φαρμάκου η συγκέντρωση του φαρμάκου αυξάνεται απότομα, καθώς το φάρμακο απορροφάται

-Λόγω της κατανομής και απέκκρισης η συγκέντρωση φθάνει σε μία μέγιστη τιμή και αρχίζει να πέφτει.

-Το τελικό σταθερό επίπεδο θα επιτευχθεί ύστερα από 4-5 χρόνους ημιζωής

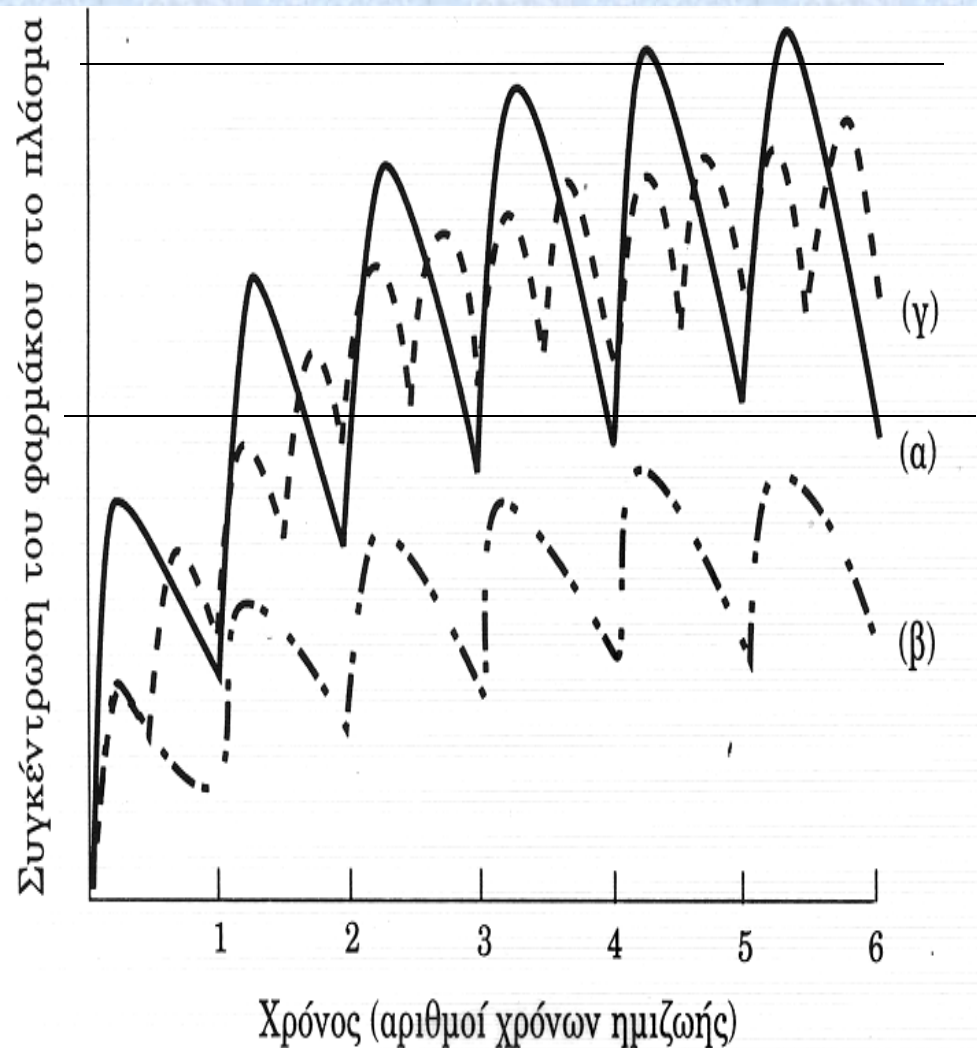
- Η περιοχή κάτω από την καμπύλη κάθε δόσης μετά τη ισορροπία είναι ίδια με αυτή της πρώτης δόσης.

Επαναληπτική χορήγηση μίας δόσης κάθε χρόνο ημιζωής

Δόσεις	Χρόνος ($t_{1/2}=4h$)	Συσσώρευση	Απομάκρυνση
1	0	1	0,5
2	4	1,5	0,75
3	8	1,75	0,88
4	12	1,88	0,94
5	16	1,94	0,97
6	20	1,97	0,99
7	24	1,99	

Χορήγηση πολλαπλών δόσεων (4)

Ο χρόνος ημιζωής ορίζει το ρυθμό με το οποίο ένα φάρμακο αθροίζεται στον οργανισμό



(α): χορήγηση μίας δόσης ανά χρόνο ημιζωής

(β): χορήγηση της μισής δόσης ανά χρόνο ημιζωής

Ο χρόνος που χρειάστηκε για να επιτευχθούν συνθήκες ισορροπίας είναι ο ίδιος και στις δύο περιπτώσεις, αλλά η τελική, σταθερού επιπέδου συγκέντρωση στην (β) είναι η μισή της (α), αφού είναι ανάλογη της δόσης

(γ): χορήγηση της μισής δόσης με διπλάσια συχνότητα- ανά μισό χρόνο ημιζωής.

Ο χρόνος για να επιτευχθεί και η μέση συγκέντρωση στη σταθερή κατάσταση δεν επηρεάζονται. Οι διακυμάνσεις⁶⁴ της συγκέντρωσης στο πλάσμα μειώνονται.

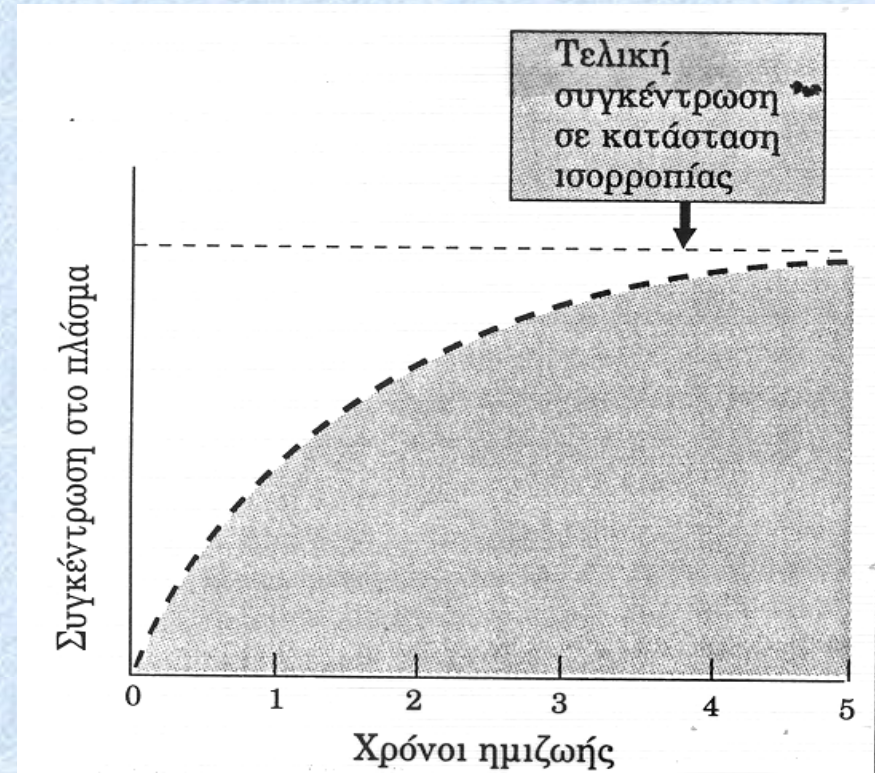
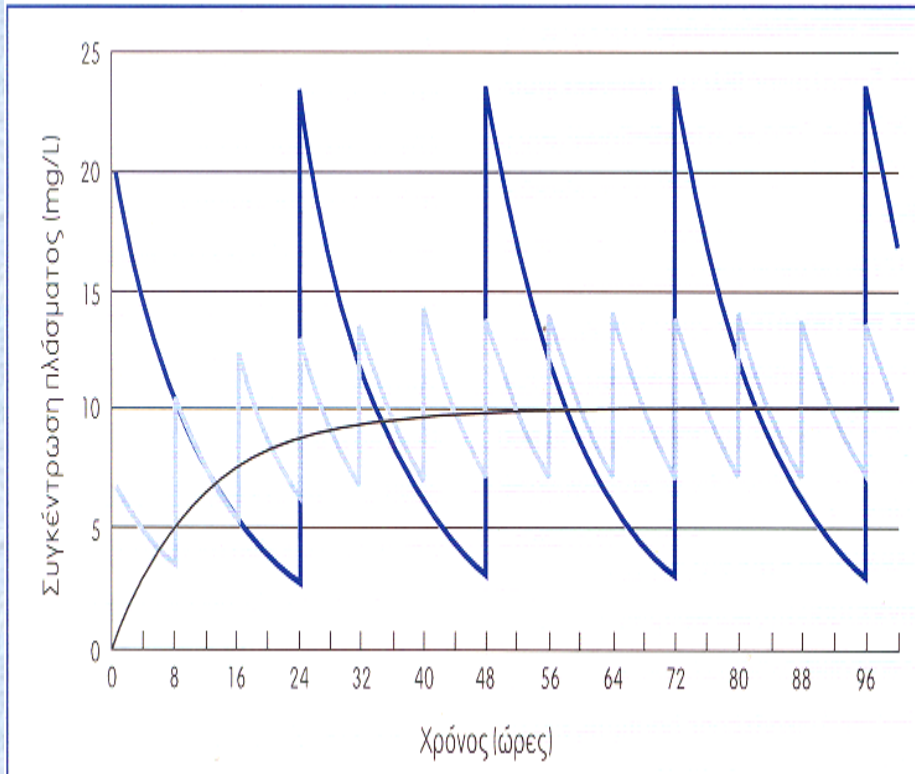
- Επαναληπτική χορήγηση διπλάσιας δόσης κάθε χρόνο ημιζωής

Δόσεις	Χρόνος ($t_{1/2}=4h$)	Συσώρευση	Απομάκρυνση
1	0	2	1
2	4	3	1,5
3	8	3,5	1,75
4	12	3,75	1,88
5	16	3,88	1,94
6	20	3,94	1,97
7	24	3,97	

Το φάρμακο θα συσσωρεύεται στον οργανισμό μέχρι το απεκκρινόμενο ποσό στο διάστημα μεταξύ των δόσεων γίνει ίσο με το μέγεθος της δόσης. Θεωρητικά 7 δόσεις. Στη πράξη σε 4 δόσεις έχουμε το 94% της μέγιστης δυνατής συγκέντρωσης στο πλάσμα (*steady state*)

Συνεχής σταθερή έγχυση

- ❖ Ακραία περίπτωση επαναληπτικής χορήγησης πολύ μικρών δόσεων σε απείρως μικρά χρονικά διαστήματα



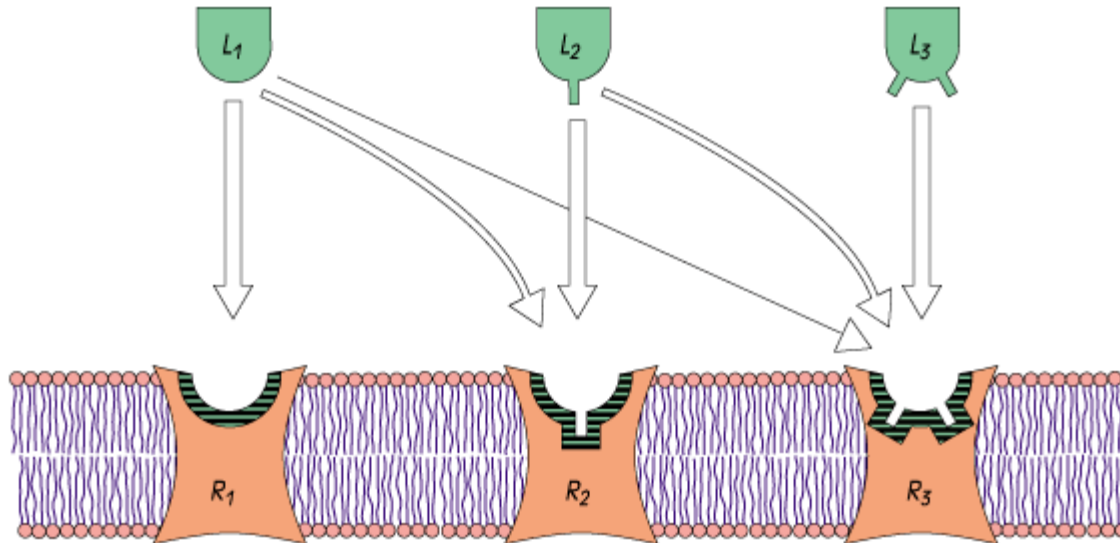
- ❖ *Απαιτείται ο ίδιος χρόνος για να επιτευχθεί ένα σταθερό επίπεδο, που εξαρτάται από τον χρόνο ημιζωής.*

Φαρμακοδυναμική (1)

- ❖ *Φαρμακοδυναμική καλούμε τη μελέτη των δράσεων των φαρμάκων και του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα παράγουν αυτές τις δράσεις*
- ❖ *Τα φάρμακα είναι μόρια τα οποία προκαλούν τις δράσεις τους αλληλεπιδρώντας με μόρια-στόχους, συνήθως πρωτεΐνες – αλλαγές στις φυσιολογικές διαδικασίες που βρίσκονται σε εξέλιξη*
 - ❖ *Κλασικοί υποδοχείς*
 - ❖ *Ένζυμα*
 - ❖ *Δίαυλοι ιόντων*
 - ❖ *Μεμβρανικοί μεταφορείς*

Ειδικότητα στη δράση ενός φαρμάκου

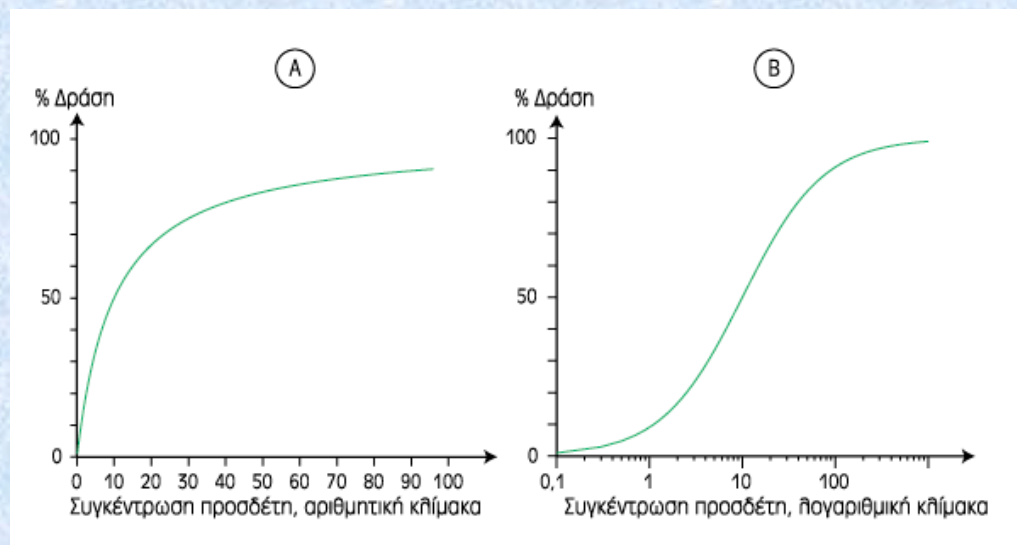
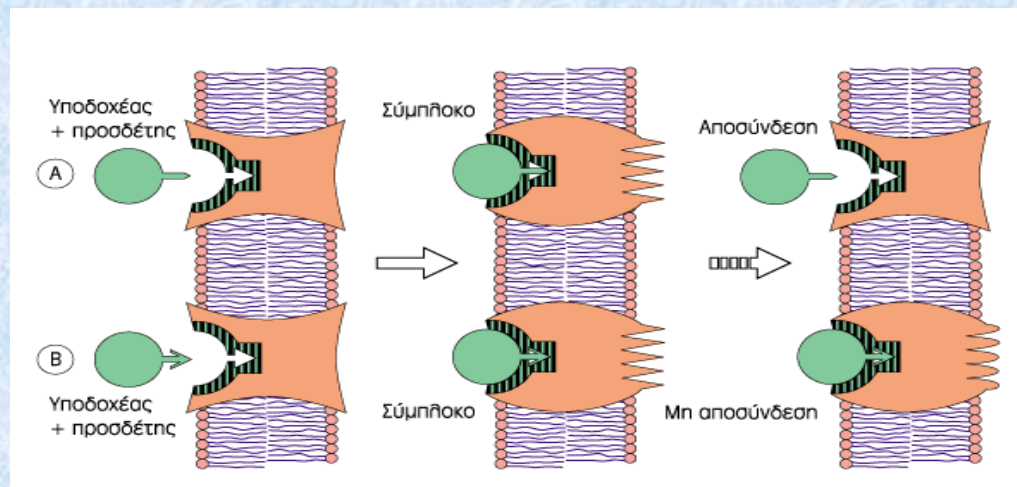
- Τα φάρμακα σχεδιάζονται με τέτοιο τρόπο ώστε οι δράσεις τους να είναι όσο το δυνατόν πιο ειδικές
- Ιδανική περίπτωση θα αποτελούσε το ενδεχόμενο ένα συγκεκριμένο φάρμακο να επηρέαζε μόνο μία φυσιολογική διαδικασία
- Αυτό, όμως, δεν συμβαίνει σχεδόν ποτέ....



Μέτρηση της δράσης των φαρμάκων

Καμπύλες δόσης-ανταπόκρισης (1)

- ❖ Όταν ο προσδέτης και η πρωτεΐνη-στόχος συνδεθούν δημιουργείται ένα σύμπλεγμα
- ❖ Ο προσδέτης μετά από λίγο χρόνο αποδεσμεύεται (**αντιστρεπτή σύνδεση**) ή δεν αποδεσμεύεται (**μη αντιστρεπτή σύνδεση**)
- ❖ Όσο περισσότερα συμπλέγματα δημιουργηθούν (περισσότερο φάρμακο στην περιοχή) στην μονάδα του χρόνου τόσο μεγαλύτερη η φαρμακολογική απόκριση



Μέτρηση της δράσης των φαρμάκων

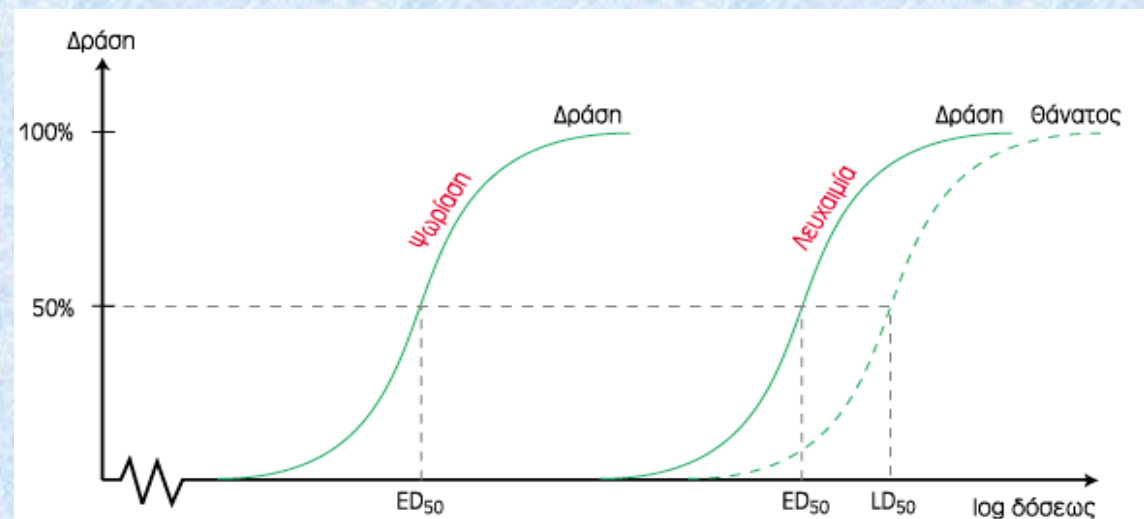
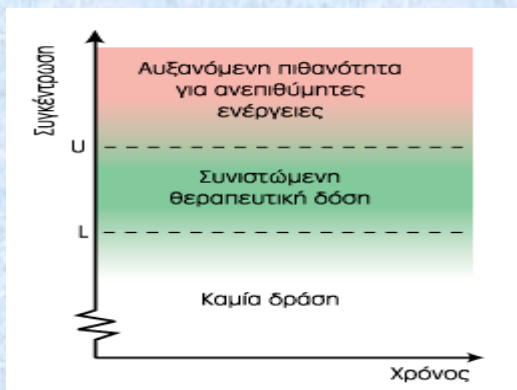
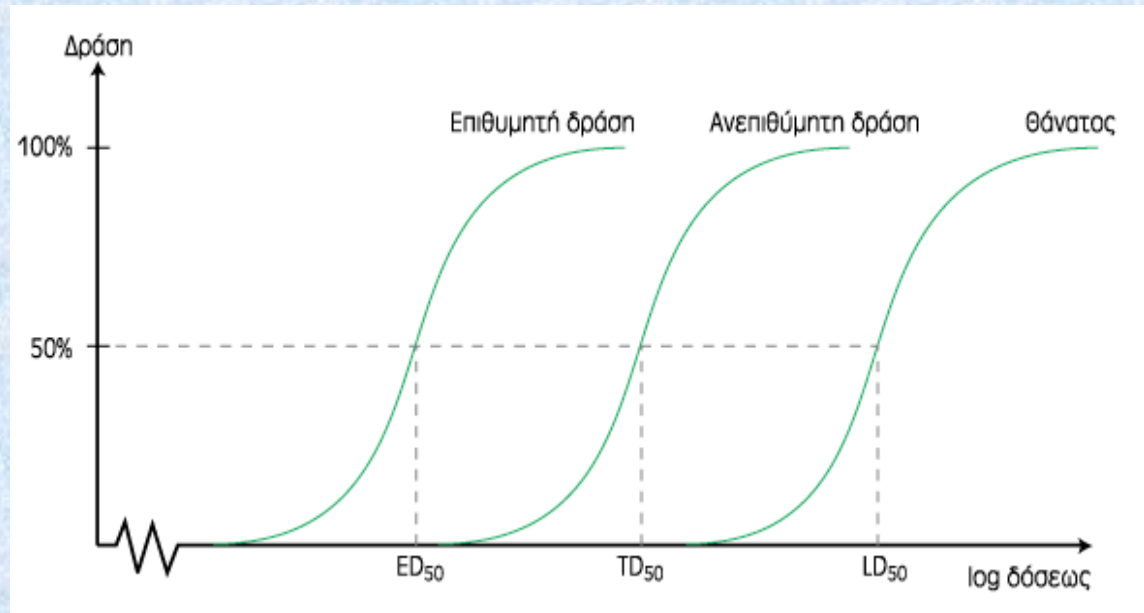
Καμπύλες δόσης-ανταπόκρισης (2)

❖ Αποτελεσματική δόση (ED_{50})

❖ Τοξική δόση (TD_{50})

❖ Θανατηφόρα δόση (LD_{50})

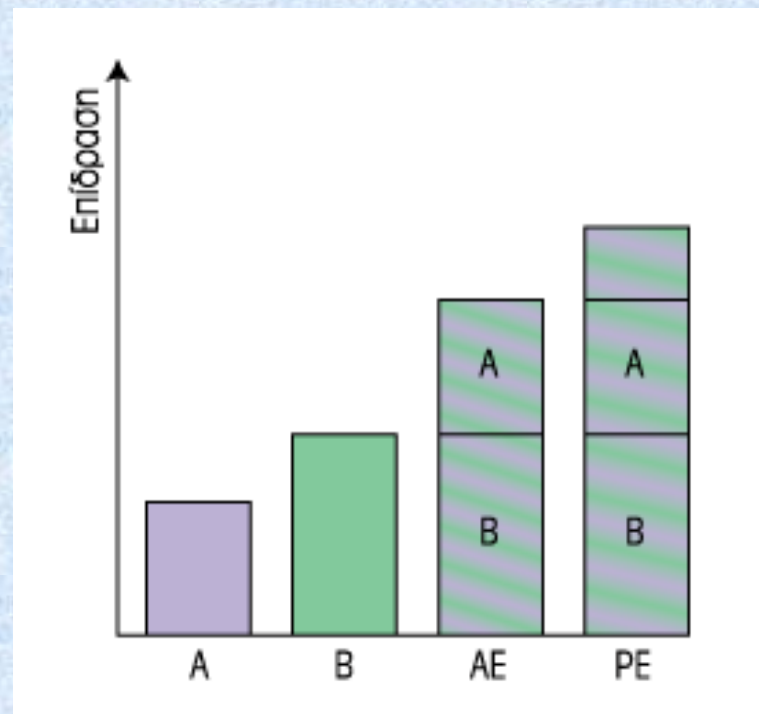
❖ Θεραπευτικός δείκτης (LD_{50}/ED_{50})



Μέτρηση της δράσης των φαρμάκων

Άθροιστική και Συνεργιστική δράση

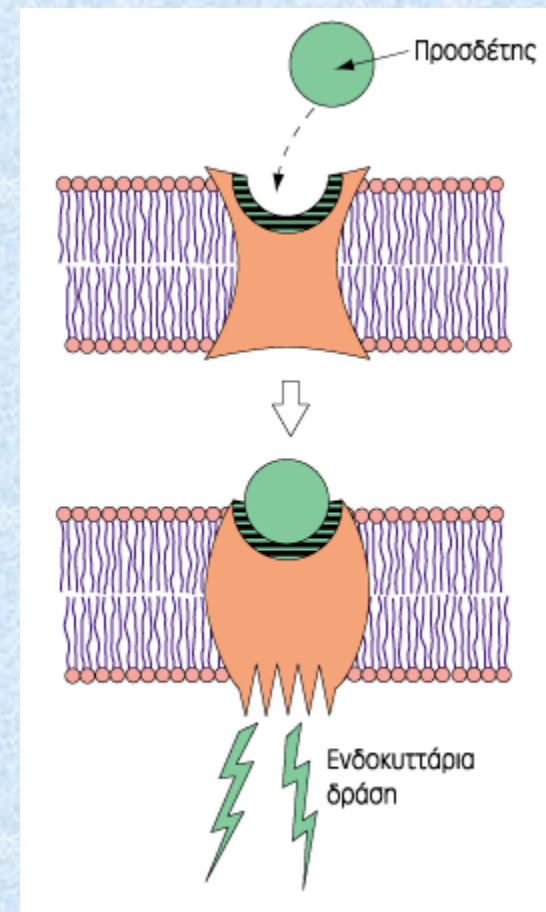
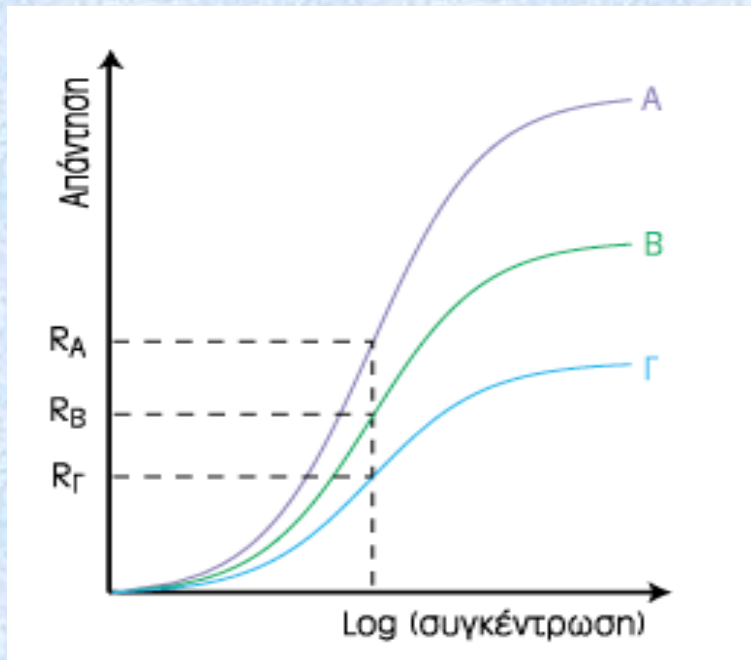
- Με το συνδυασμό δύο ή περισσότερων διαφορετικών φαρμάκων η συνολική ανταπόκριση μπορεί να αυξηθεί
- Όταν το συνολικό αποτέλεσμα είναι ίσο με το άθροισμα των επιμέρους αποκρίσεων από το κάθε φάρμακο χωριστά – άθροιστικό αποτέλεσμα (πχ. δύο διαφορετικά παυσίπονα)
- Όταν η συνολική επίδραση είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των επιμέρους επιδράσεων – συνεργιστικό αποτέλεσμα (πχ. Οπιοειδή μαζί με αλκοόλ)



Μέτρηση της δράσης των φαρμάκων

Είδη Προσδέτη (1)

- **Αγωνιστής:** ο προσδέτης που συνδέεται με υψηλή συγγένεια με τη πρωτεΐνη-στόχο (υποδοχέας) και προκαλεί ανταπόκριση
- **Μερικός αγωνιστής:** ο προσδέτης που συνδέεται με τη πρωτεΐνη στόχο και δεν προκαλεί πλήρη ανταπόκριση ακόμα και σε υψηλές συγκεντρώσεις



Μέτρηση της δράσης των φαρμάκων

Είδη Προσδέτη (2)

➤ Ανταγωνιστής: Προσδέτες που συνδέονται με μεγάλη συγγένεια με τις πρωτεΐνες-στόχους, αλλά δεν προκαλούν καμία φαρμακολογική απόκριση. Αντίθετα, έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν ή να εμποδίζουν πλήρως την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης-στόχου από αγωνιστές

➤ Συναγωνιστικός Ανταγωνιστής

➤ Μη συναγωνιστικός Ανταγωνιστής

