

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Φαρμακολογία είναι η επιστήμη που μελετά τα φάρμακα και την επίδρασή τους στο ζωντανό οργανισμό.

1.1 Φάρμακο.

Φάρμακο είναι κάθε χημική ουσία ή μίγμα χημικών ουσιών, που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία των ασθενειών.

1.2 Προέλευση των φαρμάκων.

Οι βασικές πηγές προελεύσεως των φαρμάκων είναι:

α) Η Φύση. Σ' αυτήν περιλαμβάνονται:

- 1) Τα **φυτά**, από τα οποία έχει απομονωθεί και μελετηθεί μεγάλος αριθμός φαρμάκων, όπως η δακτυλίτιδα (σχ. 1.2), το όπιο κλπ.
- 2) Τα **ζώα**, από τα οποία λαμβάνονται κυρίως οι ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, επινεφρίνη κλπ.
- 3) Τα **ορυκτά**, όπως ο σίδηρος, το ιώδιο, το αλάτι κλπ.

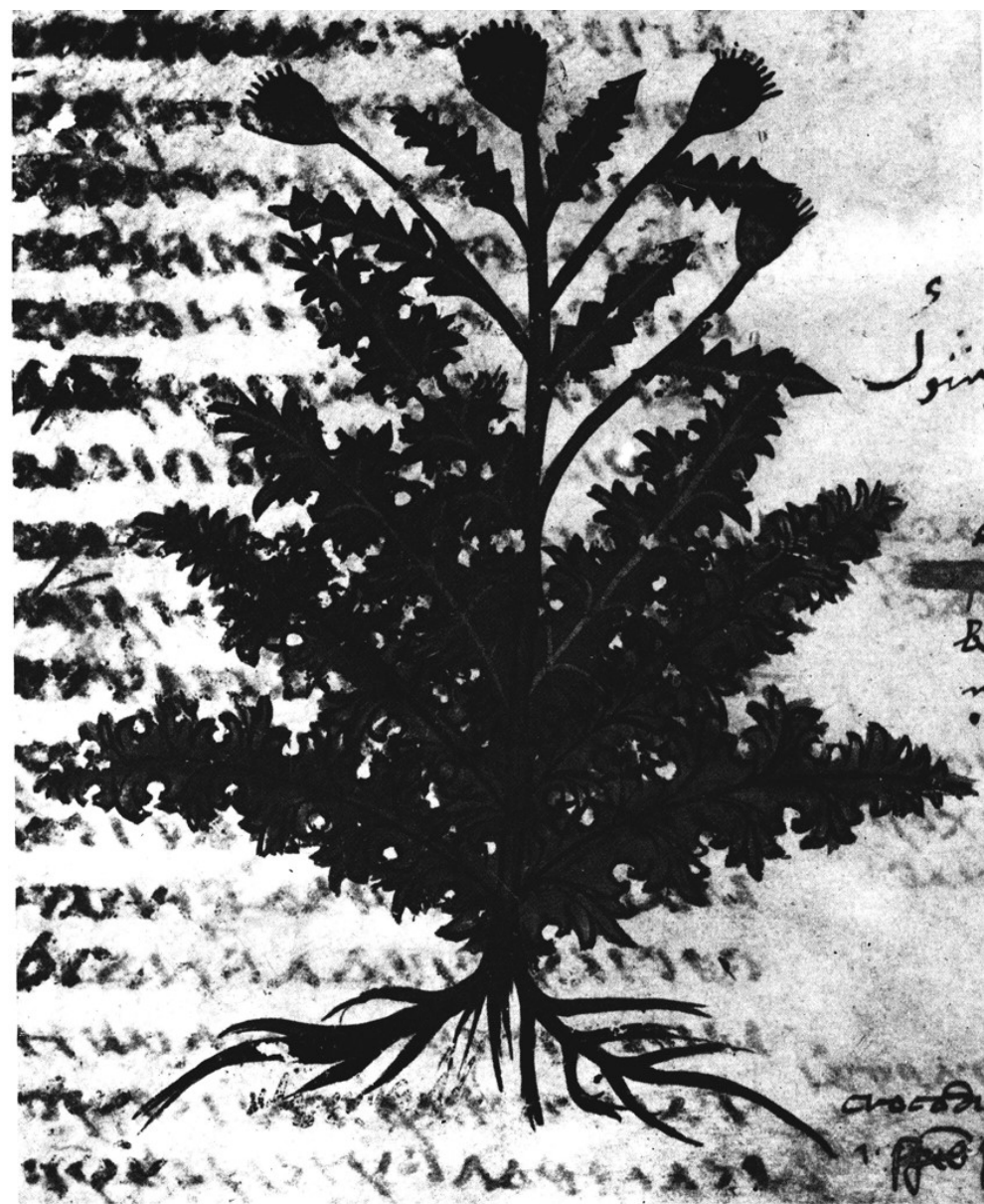
β) Οι χημικές ουσίες.

Παρασκευάζονται συνθετικά στα εργαστήρια. Από αυτές προκύπτουν ή τελείως καινούργια φάρμακα ή φάρμακα που έχουν απομονωθεί και μελετηθεί από τη Φύση, αλλά συμφέρει οικονομικά να τα συνθέσουμε στο εργαστήριο.

Συγγενικές με τη Φαρμακολογία επιστήμες, όπως η **Φαρμακογνωσία** και η **Φαρμακευτική Χημεία**, ασχολούνται με την απομόνωση, τη μελέτη της δομής και τη σύνθεση των φαρμάκων, που προέρχονται από τις παραπάνω πηγές.

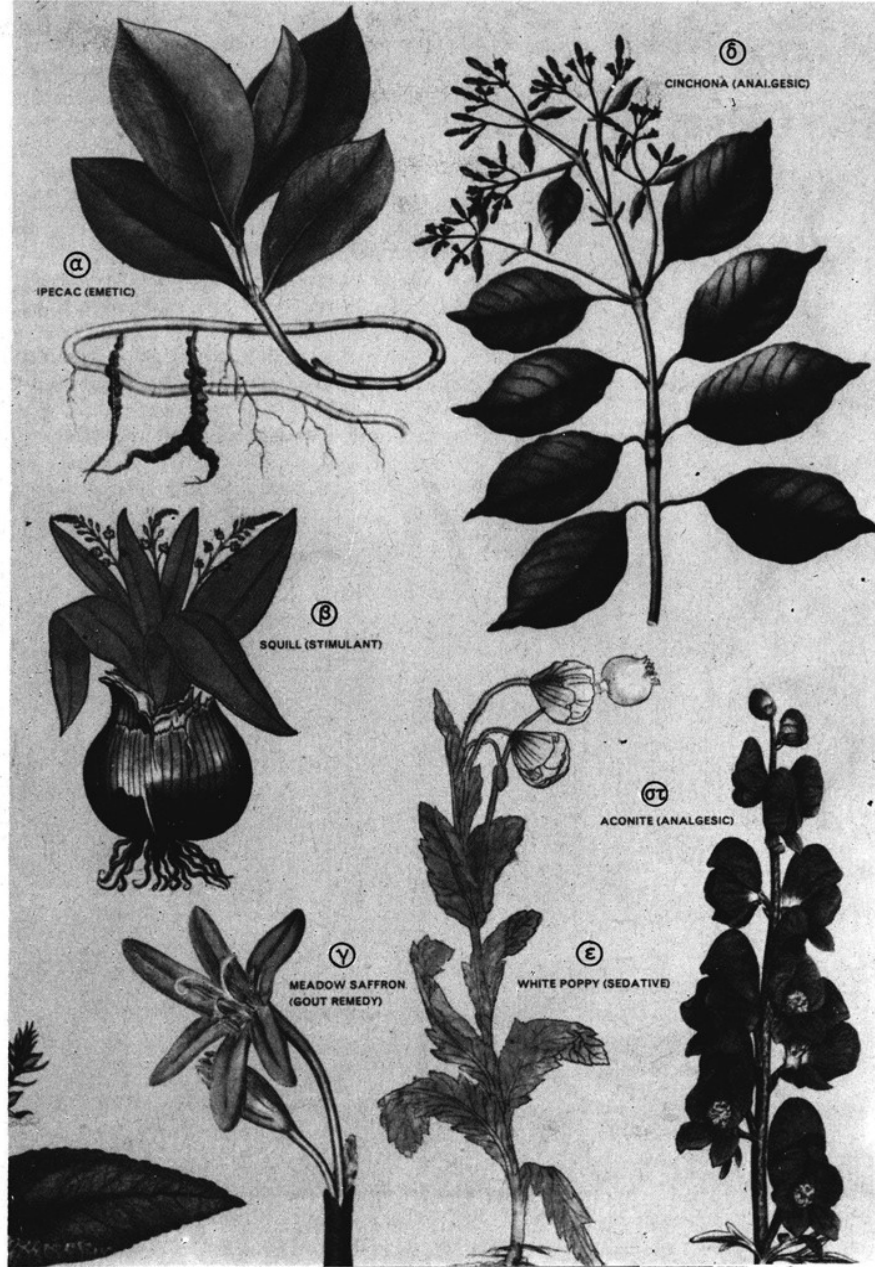
1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20

Σχ. 0.1.
Απόσπασμα από τον πάπυρο του Ebers.



Σχ. 0.3.
Εικονογραφημένο φύλλο από βυζαντινό χειρόγραφο του 9^{ου} αιώνα, που περιέχει το έργο του Διοσκουρίδη: Ιατρική Ύλη (Materia Medica).

Από το δέκατο έκτο όμως αιώνα μ.Χ. αρχίζει με την ανάπτυξη της χημείας, της φυσιολογίας, της ανατομίας κ.ά. μια ραγδαία εξέλιξη της ιατρικής και φαρμακευτικής. Έτσι φθάνομε τελικά στα μέσα του περασμένου αιώνα, που με τα πειράματα του Claude Bernard (1813-1878) πάνω στη δράση του κουρραρίου (δηλητήριο βελών των πρωτογόνων λαών) μπαίνουν οι βάσεις της φαρμακολογίας ως βασικής επιστήμης για τη μελέτη των φαρμάκων.



Σχ. 0.2.

Διάφορα φαρμακευτικά φυτά.

α) Ιπεκακουάνα (εμετικό), β) Βολβός σκίλλας (καρδιοτονωτικό), γ) Κολχικό το φθινόπωρινό (ουρική αρθρίτιδα), δ) Κιγχόνη (ανθελονοσιακό), ε) Όπιο (αναλγητικό-ναρκωτικό), στ) Ακόνιτο (αναλγητικό-δηλητήριο).



Σχ. 1.2.

Φυτό δακτυλίτιδας.

Οι Θεμελιωτές της χρήσης του placebo στις κλινικές δοκιμές των φαρμάκων



W.H.R. Rivers.

Εισήγαγε την έννοια της **Διπλά τυφλής** δοκιμής (*double blind clinical trial*) κατά την οποία ούτε ο ιατρός, ούτε ο ασθενής γνωρίζουν το ποιος λαμβάνει το πραγματικό, και ποιος το εικονικό φάρμακο (*placebo*).



Bradford Hill

Εισήγαγε την έννοια της τυχαιοποίησης (*Randomization*). Δημοσίευσε ο ίδιος την πρώτη διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη της στρεπτομυκίνης έναντι του placebo που δημοσιεύτηκε στο *British medical journal* το 1947.



H.K. Beecher

Διεξήγαγε εκατοντάδες μελέτες φαρμάκων έναντι του placebo στις οποίες κατάφερε να αποδείξει ότι το 1/5 των φαρμάκων της εποχής του δεν εμφάνιζε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα των ερευνών του οδήγησαν σε μαζικές αποσύρσεις φαρμάκων και δραστηκή

Placebo: Ψευδοφάρμακο με πίστη για ευεργετική έκβαση (θετική προσδοκία)

Nocebo: Ψευδοφάρμακο με πίστη για βλαπτική έκβαση (αρνητική προσδοκία)

Γιὰ νὰ εἰσαχθεῖ ἓνα νέο φάρμακο στὴν ἀγορὰ ἀπαιτοῦνται περίπου 10 ἕως 12 χρόνια ἔρευνας καὶ ποσὸ περίπου 200 ἐκ. €. Μία παράμετρος ποὺ δείχνει τὴ δυσκολία τῆς ἔρευνας καὶ τὸν κίνδυνο τῆς ἀποτυχίας. Ἐτσι, μόνο ἓνα ἀπὸ τὰ 10.000 ἐργαστηριακὰ προϊόντα εἰσάγεται ὡς φάρμακο στὴν ἀγορὰ. Κί' ἀπὸ τὸ συνολικὸ ἀριθμὸ φαρμάκων μιᾶς φαρμακευτικῆς βιομηχανίας, κατὰ μέσο ὄρο 3 ἕως 4 ἔχουν ἐμπορικὴ ἐπιτυχία.

Γιὰ νὰ φτάσει ἓνα φάρμακο στὸν καταναλωτὴ ἀσφαλῶς περνᾶ ἀπὸ 4 φάσεις.

Φάση 1: Ὄταν τὸ φάρμακο περάσει τὰ ἀρχικὰ στάδια, προσδιορίζεται ἡ τοξικότητά του μὲ τὴ χορήγηση σὲ ὑγιεῖς ἐθελοντές. Τὰ ἀποτελέσματα ἀξιολογοῦνται ἀκόμη περισσότερο, ἀπὸ τὴν αὐξηση τῶν ἡμερησίων δόσεων καὶ τὴν ὑπέρβαση τῆς πιθανῆς θεραπευτικῆς δοσολογίας μὲ ἔμφαση στὶς τοξικὲς ἐπιπτώσεις.

Φάση 2: Τὸ φάρμακο χορηγεῖται σὲ περιορισμένο ἀριθμὸ ἀσθενῶν ποὺ πάσχουν ἀπὸ τὴν ὑπὸ μελέτη πάθηση, χωρὶς νὰ συνυπάρχουν ἄλλες ἀσθένειες. Συγκρίνεται δὲ τὸ θεραπευτικὸ σχῆμα καὶ μὲ εἰκονικὸ φάρμακο (placebo).

Φάση 3: Τὸ φάρμακο χορηγεῖται σὲ μεγάλο ἀριθμὸ ἀσθενῶν μὲ καθορισμένη πλέον δοσολογία, σχῆμα καὶ μορφή ὥστε νὰ παρουσιαστοῦν καὶ οἱ σπάνιες ἀνεπιθύμητες παρενέργειες, ἀλλὰ καὶ ἄλλες ἐνδείξεις χρησιμοποίησης τοῦ φαρμάκου.

Φάση 4: Σὲ αὐτὴν μελετῶνται οἱ οἰκονομικὲς παράμετροι προώθησης καὶ κυκλοφορίας τοῦ φαρμάκου.

Safety Issues. The FDA classifies drugs and their effects on pregnancy into five categories. How useful are they?



CATEGORY A

Large, well-done human studies do not show an increased risk of birth defects when the medicine is used by pregnant women

EXAMPLES

Levothyroxine (thyroid hormone); **B6**, folic acid (vitamins)

FACT

Experts say there are very few drugs in this safest of categories; the FDA does not track the number of drugs in each group



CATEGORY B

Either well-conducted animal studies show no risk of birth defects, and there are no well-done human studies, or animal studies suggest an increased risk, but human studies do not

EXAMPLES

Zofran (antiemetic); **amoxicillin** (antibiotic)

FACT

When a drug shifts to over-the-counter status, the insert detailing study data is replaced by a generic warning



CATEGORY C

Either animal studies suggest an increased risk of birth defects, and there are no large well-done human studies, or there are no good animal or human studies, but the drug's benefits may be worth the potential risk

EXAMPLES

Prozac, Zoloft (antidepressants); **Tamiflu** (antiviral)

FACT

Experts say most drugs are in this category



CATEGORY D

Human studies show an increased risk of birth defects, but the drug's benefits may outweigh that risk

EXAMPLES

tetracycline (antibiotic); **Cytosan** (chemotherapy)

FACT

After 30 weeks of pregnancy, ibuprofen can cause fetal death and thus should vault to D status, but a national drug database does not note the switch



CATEGORY X

Human studies show increased rates of birth defects, or animal studies suggest an increased risk, and the risk of use outweighs the benefits

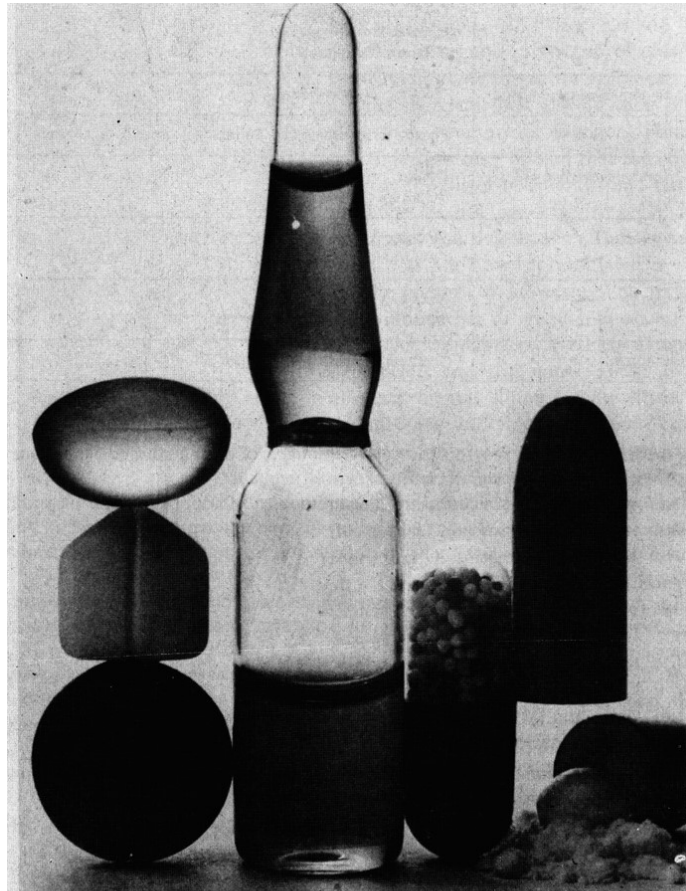
EXAMPLES

Accutane (acne treatment); **Lipitor** (cholesterol reducer)

FACT

Statins like Lipitor may have lower risk than some C or D drugs, but the risks still outweigh the drugs' benefits during pregnancy

Οι αδρανείς ουσίες, που απλώς βοηθούν για να πάρουν τα φάρμακα μια από τις παρασκευαστικές μορφές, και δεν παρουσιάζουν καμιά φαρμακολογική δράση, λέγονται **έκδοχα**.



Σχ. 1.3.
Διάφορες παρασκευαστικές μορφές φαρμάκων.

Οδοί χορηγήσεως	Μορφές
Από το στόμα (per os)	Υδατικά διαλύματα (Solutiones) Δισκία (Tabletæ) Σακχαρόπηκτα (Dragees) Δισκία με εντερικό περίβλημα (Spansules) Πηκτοκαψάκια (Capsulæ) Σιρόπια (Sirupi) Βάμματα (Tincturæ)
Από το απηυθυσμένο - κόλπο	Υπόθετα (Suppositoria)
Από τη μύτη και αυτί	Ρινικά - ωτικά διαλύματα (Solutiones) - αεροζόλες (Sprays)
Από την αναπνευστική οδό	Αέρια Αεροζόλες (Sprays)
Από το δέρμα	Αλοιφές (Unguentæ) Γαλακτώματα (Emulsiones)
Από το μάτι	Κολλύρια (Collyria) Αλοιφές οφθαλμικές (Unguentæ)
Παρεντερικά	Ενέσιμα διαλύματα (Injectiones)

Τα υδατικά **διαλύματα** περιέχουν ένα ή και περισσότερα φάρμακα διαλυμένα σε νερό και λαμβάνονται από το στόμα π.χ. σε σταγόνες.

Τα **δισκία** είναι παρασκευάσματα κονιοποιουμένων φαρμάκων, που με τη βοήθεια εκδόχων και ειδικών πιεστικών μηχανών παίρνουν τη μορφή δίσκου. Υπάρχουν διάφορα είδη δισκίων, όπως τα **σακχαρόπηκτα**, και τα δισκία **με εντερικό περίβλημα** (δισκία με «στολή»).

Τα σακχαρόπηκτα αποτελούνται από ένα κανονικό δισκίο, που περιβάλλεται με πολλά στρώματα ζάχαρης και μοιάζει με κουφέτο. Χρησιμοποιούνται κυρίως για πικρά φάρμακα.

Τα δισκία με εντερικό περίβλημα επενδύονται με ειδικές ουσίες, που τα κάνουν ανθεκτικά στο στομαχικό υγρό, αλλά διαλυτά στο εντερικό περιβάλλον, όπου και πρέπει να φθάσουν. Χρησιμοποιούνται για φάρμακα που ερεθίζουν το στομάχι ή καταστρέφονται από τα υγρά του.

Τα **πηκτοκαψάκια** είναι ειδικά περιβλήματα φαρμάκων από ζελατίνη. Με τη μορφή αυτή χορηγούνται συνήθως φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά.

Τα **σιρόπια** είναι διαλύματα φαρμάκων σε νερό και ζάχαρη και περιέχουν φάρμακα με δυσάρεστη γεύση.

Τα **βάμματα** είναι υδροαλκοολικά διαλύματα φαρμάκων που η προέλευσή τους είναι είτε φυτική είτε χημική.

Τα **υπόθετα** είναι μίγματα φαρμάκων με λιπαρές ουσίες, που λειώνουν στους 37°C. Έχουν ειδικό σχήμα και τοποθετούνται στην κοιλότητα του απηυθυσμένου και του κόλπου.

Τα **ρινικά** και **ωτικά** διαλύματα είναι διαλύματα φαρμάκων σε νερό ή λάδι, που χορηγούνται σε σταγόνες και γι' αυτό συσκευάζονται σε ειδικά σταγονομετρικά φιαλίδια.

Οι **αλοιφές** είναι μίγματα φαρμάκων με λιπαρά έκδοχα, δηλαδή έχουν σύσταση κατάλληλη για την επάλειψη των φαρμάκων στο δέρμα και στους βλεννογόνους. Προορίζονται για εξωτερική χρήση και χρησιμοποιούνται κυρίως για την πρόληψη ή τη θεραπεία δερματικών ασθενειών.

Τα **κολλύρια** είναι διαλύματα φαρμάκων σε αποστειρωμένο νερό ή λάδι και χρησιμοποιούνται τοπικά για διάφορες οφθαλμικές παθήσεις.

Τέλος τα **ενέσιμα διαλύματα** είναι διαλύματα φαρμάκων σε αποσταγμένο και αποστειρωμένο νερό ή λάδι. Συνήθως τα ενέσιμα διαλύματα είναι μέσα σε φύσιγγες ή φιαλίδια.

1.4 Ονομασίες φαρμάκων.

Κάθε φάρμακο έχει τουλάχιστον 4 ονομασίες: τη **χημική**, την **επίσημη**, την **κοινόχρηστη** και το λιγότερο μίαν **εμπορική** ονομασία.

Η **χημική** ονομασία είναι η πολύ ακριβής περιγραφή της χημικής δομής του φαρμάκου.

Η **επίσημη** είναι εκείνη, με την οποία το φάρμακο είναι γραμμένο (περιέχεται) στις διάφορες **Φαρμακοποιίες**. [Φαρμακοποιίες είναι τα επίσημα κρατικά βιβλία, τα οποία περιγράφουν με αλφαβητική σειρά τα φάρμακα, που χρησιμοποιούνται σε κάθε χώρα (σχ. 1.4)].

Η **κοινόχρηστη** ονομασία είναι απλούστερη από τη χημική και συνήθως αναφέρεται στη χημική οικογένεια, στην οποίαν ανήκει το φάρμακο.

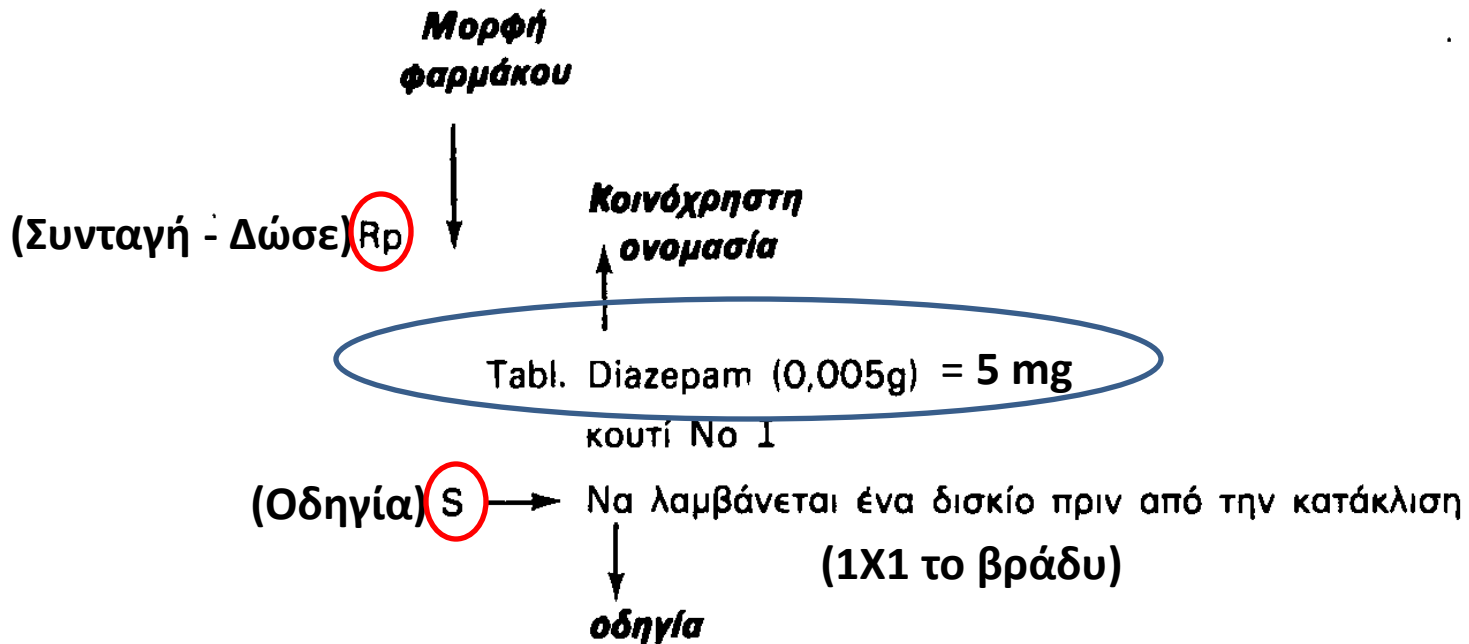
Τέλος κάθε παρασκευαστικός Οίκος φαρμάκων έχει δικαίωμα να δίνει και μια **εμπορική** ονομασία στο φάρμακο, που παρασκευάζει (ιδιο-σκεύασμα), έτσι που να διαφέρει από άλλα όμοιά του. Αυτή είναι η ονομασία του **ιδιοσκευάσματος**.

Πολλές φορές η χημική ή η κοινόχρηστη ονομασία ταυτίζονται με την επίσημη. Έτσι π.χ. ένα αντιβιοτικό έχει χημική ονομασία:

4-διμεθυλαμινο-6.μεθυλ.1,11-διοξο-2-ναφθασενεκαρβοξαμίδη

Κοινόχρηστη αλλά και επίσημη Τετρακυκλίνη, που αναφέρεται στη χημική οικογένεια του φαρμάκου, και κυκλοφορεί στο εμπόριο με διάφορα εμπορικά ονόματα, όπως Αχρωμικίνη, Πανμυσίνη, Πολυκυκλίνη, τα οποία δίνουν οι παρασκευαστικοί Οίκοι.

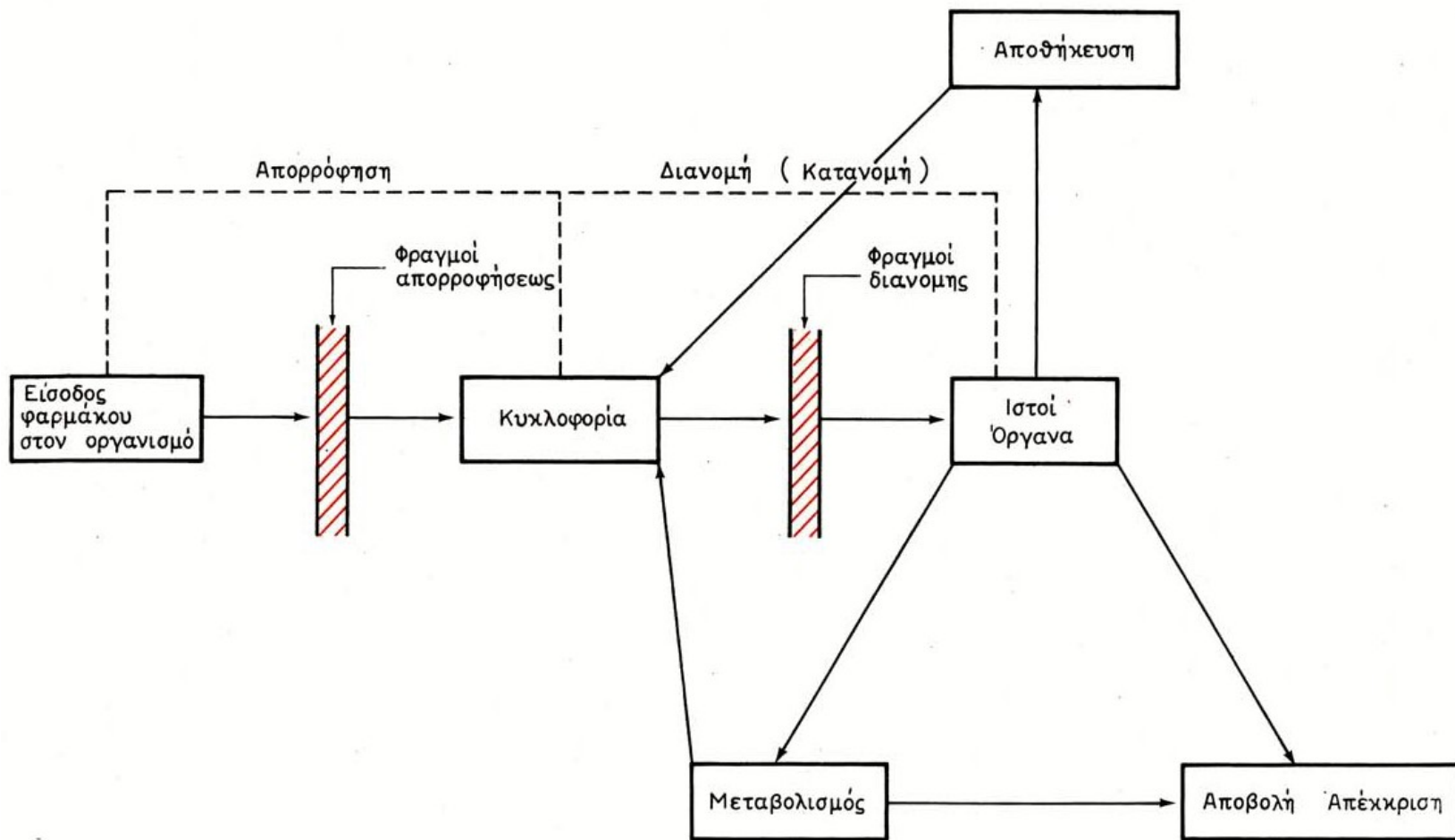
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΗ



Σχ. 1.6.
Υπόδειγμα συνταγής.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

**ΑΠΟΡΡΟΦΉΣΗ - ΔΙΑΝΟΜΗ (ΚΑΤΑΝΟΜΗ) - ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ - ΑΠΟΒΟΛΗ (ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ) ΦΑΡΜΑΚΩΝ**



Σχ. 3.1.
Πορεία φαρμάκου στον οργανισμό.

γ) Οδοί χορηγήσεως.

Ένας από τους βασικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση των φαρμάκων από τον οργανισμό είναι η οδός χορηγήσεώς τους.

Τα φάρμακα γενικά μπορούν να **εφαρμοσθούν τοπικά** ή να **χορηγηθούν συστηματικά**.

Η **τοπική εφαρμογή** έχει συνήθως ως σκοπό, η δράση του φαρμάκου να εμφανισθεί στο σημείο εφαρμογής του, χωρίς να απορροφάται ή να απορροφάται ελάχιστα από τον οργανισμό. Ως παράδειγμα τοπικής εφαρμογής φαρμάκων αναφέρουμε τα σκευάσματα, όπως τις αλοιφές, τα κολλύρια, τους ψεκασμούς της μύτης, τις σταγόνες για τ' αυτιά κ.ά.

Γενικά, όπως είπαμε, η απορρόφηση από τους φραγμούς του δέρματος είναι πολύ μικρή, γιατί το φάρμακο θα πρέπει προηγουμένως να περάσει την κεράτινη στιβάδα και το σμίγμα του δέρματος. Πολύ λίγες είναι οι ουσίες που απορροφούνται από το δέρμα και επομένως δρουν στον οργανισμό, όπως το παραθείο, η νικοτίνη κ.ά.

Η **συστηματική χορήγηση** περιλαμβάνει τρεις οδούς χορηγήσεως φαρμάκων:

- Από το στόμα (per os)
- Από το απηυθυσμένο.
- Παρεντερικά.

1) Χορήγηση από το στόμα.

Είναι ο κοινότερος τρόπος χορηγήσεως φαρμάκων και ο λιγότερο δυσάρεστος για τον ασθενή. Η απορρόφηση μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε σημείο της γαστροεντερικής επιφάνειας ανάλογα με τη φύση και τη μορφή του χορηγουμένου φαρμάκου.

Η απορόφηση δεν είναι ιδιαίτερα γρήγορη σε σύγκριση με άλλες οδούς χορηγήσεως. Πραγματοποιείται όμως γρηγορότερα, όταν στα διάφορα σημεία της γαστροεντερικής επιφάνειας (στομάχι, έντερα) δεν υπάρχουν τροφές και το φάρμακο έρχεται άμεσα σε επαφή με τους βλεννογόνους.

Αποφεύγεται η χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με γαστροεντερικές διαταραχές (έλκη, γαστρίτιδες κλπ.).

2) Χορήγηση από το απηυθυσμένο.

Το φάρμακο με τον τρόπο αυτό χορηγείται ως υπόθετο ή με υποκλυσμό (κλύσμα). Χρησιμοποιείται συνήθως ο τρόπος αυτός για ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν εύκολα φάρμακα από το στόμα, όπως π.χ. είναι οι ασθματικοί ασθενείς με αναπνευστικές δυσκολίες. Η απορρόφηση από το απηυθυσμένο γίνεται γρήγορα και εύκολα, γιατί ο βλεννογόνος του ορθού εντέρου έχει μεγάλη απορροφητική ικανότητα και το φάρμακο γρήγορα εισχωρεί στην κυκλοφορία από τις φλέβες της περιοχής.

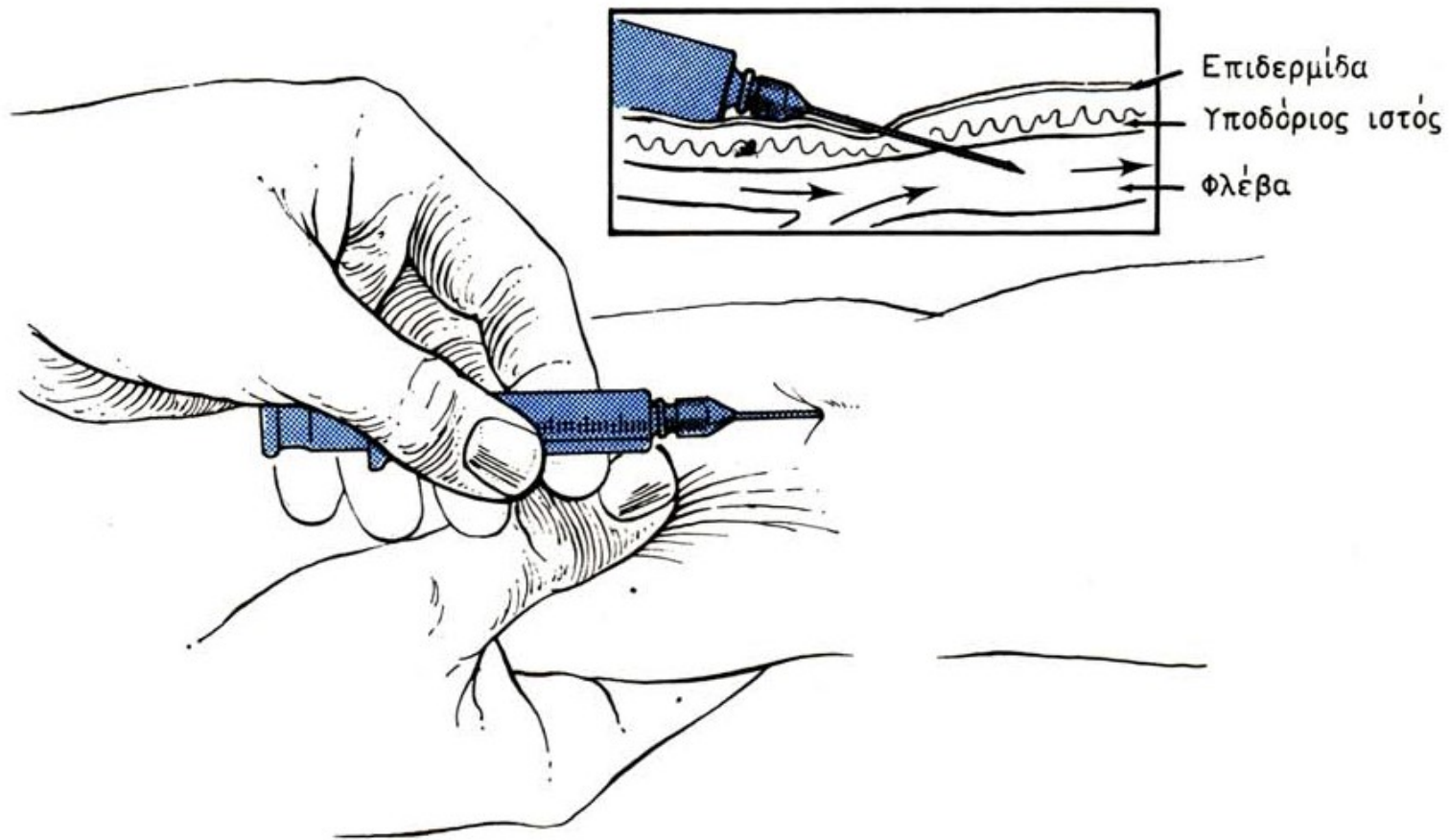
3) Παρεντερική χορήγηση.

Στο είδος αυτό της χορηγήσεως το φάρμακο δεν περνάει από γαστροεντερική επιφάνεια. Η χορήγηση αυτή γίνεται με σύριγγα και βελόνα.

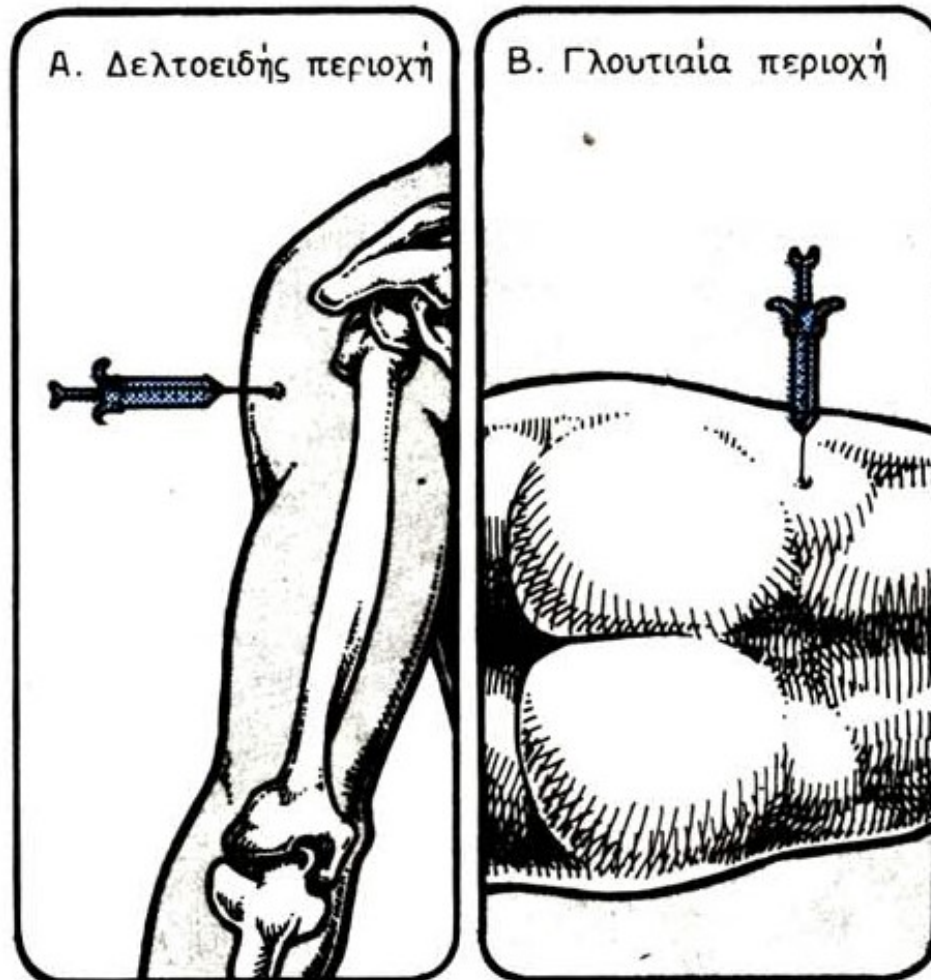
Οι κυριότεροι τρόποι παρεντερικής χορηγήσεως είναι:

— **Ενδοφλέβια χορήγηση.** Ο τρόπος αυτός χορηγήσεως είναι αρκετά κοινός και παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, όπως η γρήγορη απορρόφηση, αφού το φάρμακο εισέρχεται στην κυκλοφορία χωρίς να αναγκάζεται να περάσει από τους φραγμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο τρόπος αυτός προτιμάται για φάρμακα που δεν απορροφούνται εύκολα από τη γαστροεντερική επιφάνεια ή που την ερεθίζουν. Έχει όμως και μειονεκτήματα η χορήγηση αυτή, όπως π.χ. οι παρατηρούμενες καμιά φορά εμβολές και η αύξηση της πίεσεως των ασθενών καθώς και η εμφάνιση πυρετού, που οφείλεται σε πυρετογόνες ουσίες επειδή δεν παρασκευάσθηκε σωστά το ενέσιμο διάλυμα. Η ενδοφλέβια ένεση γίνεται συνήθως στην πρόσθια ωλένια φλέβα (σχ. 3.2β).

— **Ενδομυϊκή χορήγηση.** Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται ενδομυϊκά είναι σχετικά γρήγορη. Τα συνηθισμένα υδατικά διαλύματα φαρμάκων απορροφούνται μέσα σε 20 έως 30 λεπτά από τη στιγμή που θα γίνει η ένεση. Αντίθετα τα φάρμακα που είναι διαλυμένα σε λάδι αργούν να απορροφηθούν και γενικά η ένεση σ' αυτή την περίπτωση είναι πιο επώδυνη. Η ενδομυϊκή ένεση γίνεται συνήθως στο δελτοειδή μυ ή στην περιοχή των γλουτιαίων μυών (σχ. 3.2γ).



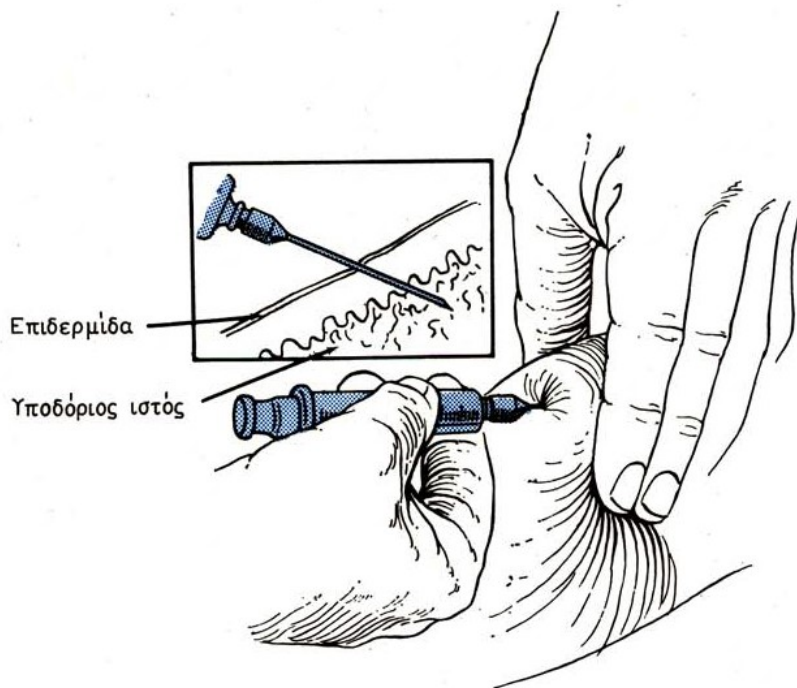
Σχ. 3.2β.
Ενδοφλέβια ένεση.



Σχ. 3.2γ.
Ενδομυϊκή ένεση.

— **Υποδόρια χορήγηση.** Πραγματοποιείται με υποδόρια ένεση του φαρμάκου. Γίνεται στον υποδόριο ιστό κάτω από το δέρμα (σχ. 3.2δ).

Η απορρόφηση με αυτόν τον τρόπο είναι πιο αργή, σε σύγκριση με την ενδομυϊκή χορήγηση, αλλά στην περίπτωση αυτή έχουμε τη δυνατότητα να μεταβάλλουμε την ταχύτητα της απορροφήσεως. Έτσι επιβράδυνση της απορροφήσεως μπορούμε να επιτύχομε με ακινητοποίηση των άκρων, τοπική ψύξη ή με την τοποθέτηση σφιγκτήρα κοντά στη θέση της ενέσεως. Αντίθετα επιτάχυνση της απορροφήσεως επιτυγχάνεται αν αυξήσουμε τη ροή του αίματος στην περιοχή με τοπική εντριβή.



Σχ. 3.2δ.
Υποδόρια ένεση.

3.3 Διανομή (κατανομή).

Αφού το φάρμακο εισαχθεί στην κυκλοφορία του αίματος μεταφέρεται σε όλα τα μέρη του οργανισμού με τη βοήθεια των τριχοειδών αγγείων και κατανέμεται στους ιστούς και στα όργανα, ανάλογα με την αιμάτωση του καθενός από αυτά. Όσο πιο πλούσια αιματώνεται μια περιοχή, τόσο και περισσότερο φάρμακο φθάνει σ' αυτήν.

Για να μπορέσει το φάρμακο να βγει από την κυκλοφορία και να κατανεμηθεί στα όργανα και τους ιστούς, πρέπει να περάσει τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων και στη συνέχεια τις μεμβράνες των κυττάρων των διαφόρων οργάνων. Θα έχει δηλαδή και εδώ να υπερπηδήσει τους **φραγμούς της διανομής**, που είναι παρόμοιοι με τους φραγμούς απορροφήσεως, αφού οι μεμβράνες των κυττάρων έχουν την ίδια σύσταση (λίπη, και πρωτεΐνες).

Τους φραγμούς αυτούς το φάρμακο, ανάλογα με τις φυσικοχημικές του ιδιότητες (διαλυτότητα, pH κ.ά.), τους διαπερνά όπως και στην απορρόφηση, είτε με διάχυση, είτε με διήθηση, είτε με διαπίδυση, είτε ακόμα και με χημική μετατροπή, που γίνεται με διάφορους ενζυματικούς μηχανισμούς.

Εκτός όμως από τους παραπάνω φραγμούς υπάρχουν δύο ειδικοί βιολογικοί φραγμοί, που ελέγχουν αυστηρά την κατανομή των φαρμάκων στον εγκέφαλο και στο έμβρυο (στην περίπτωση που η γυναίκα που παίρνει το φάρμακο είναι έγκυος). Οι φραγμοί αυτοί ονομάζονται αντίστοιχα: **αιματοεγκεφαλικός** και **αιματοπλακουντικός φραγμός**.

Με αυτούς τους ειδικούς φραγμούς ο οργανισμός θέλει να προστατεύσει τα πιο ευαίσθητα σημεία του: τον εγκέφαλο και το έμβρυο (εφ' όσον υπάρχει).

διάφορους μηχανισμούς άμυνας για την αδρανοποίηση και την απομάκρυνσή του.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι βασικά τρεις:

- Η αποθήκευση.
- Ο Μεταβολισμός.
- Η αποβολή ή η απέκκριση των φαρμάκων.

Η **αποθήκευση** είναι η πρώτη μορφή αδρανοποίησης των φαρμακολογικών ενεργειών ενός φαρμάκου. Μόλις το φάρμακο φθάσει στους ιστούς, ένα μέρος του τουλάχιστον αποθηκεύεται σε ειδικές θέσεις των ιστών τις αποθήκες, και δεν φθάνει στους υποδοχείς, ώστε να προκληθεί φαρμακολογική ενέργεια. Ένας άλλος τρόπος αποθηκείωσης του φαρμάκου είναι, όπως είδαμε κατά την πορεία της κατανομής, όταν ένα μέρος του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του αίματος και αδρανοποιείται.

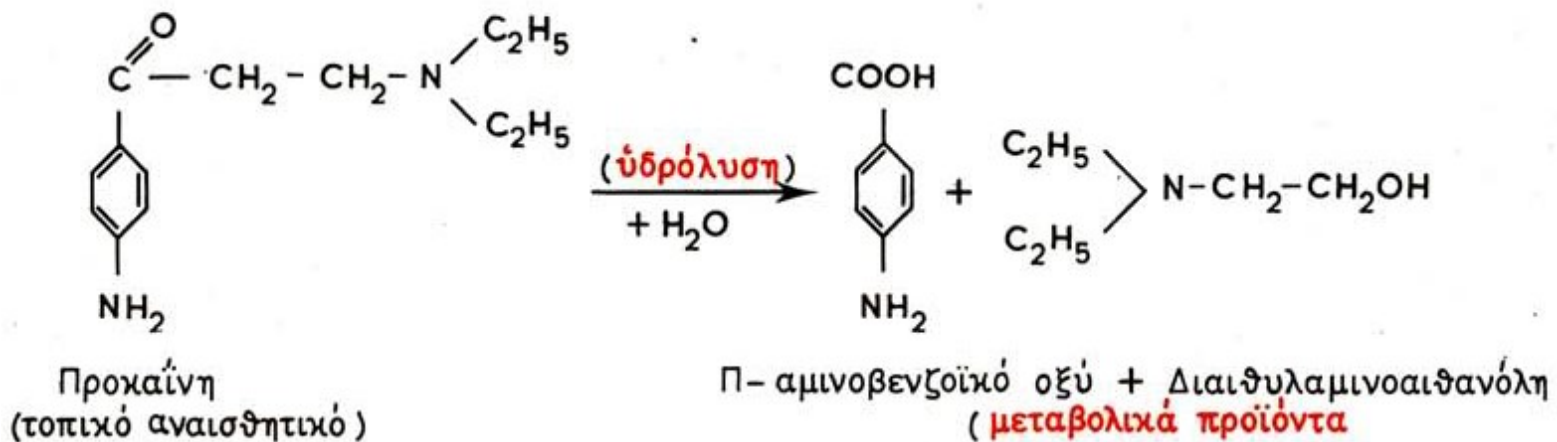
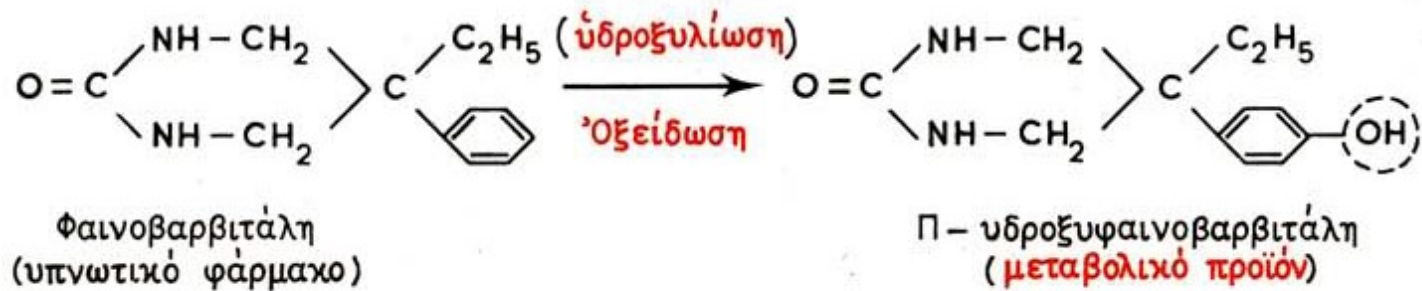
Τόσο όμως από τις αποθήκες των ιστών όσο και από τις πρωτεΐνες του αίματος το φάρμακο μπορεί σε κάποια στιγμή να απελευθερωθεί και με την κυκλοφορία του αίματος να κατανεμηθεί και να δράσει και πάλι.

3.5 Μεταβολισμός.

Κάθε φάρμακο που εισάγεται στον οργανισμό υφίσταται χημικές μετατροπές, δηλαδή **μεταβολίζεται**. Ο οργανισμός επιτυγχάνει τις μετατροπές αυτές με τη βοήθεια **ενζύμων** (βιολογικοί καταλύτες). Οι σπουδαιότερες χημικές μεταβολές που υφίσταται ένα φάρμακο είναι: Οξειδώσεις, Αναγωγές, Υδρολύσεις και Συνθέσεις.

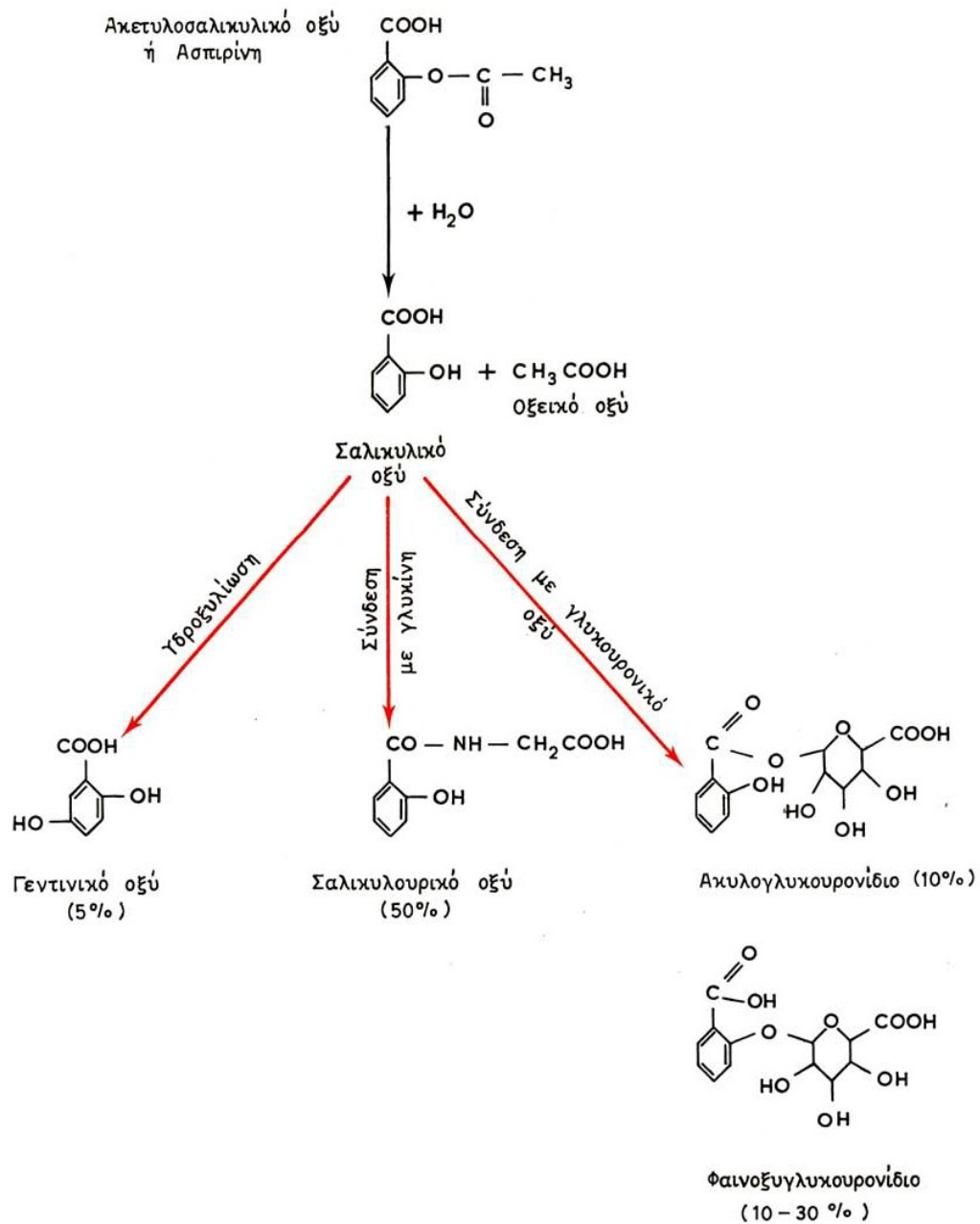
Ο σκοπός αυτών των χημικών μεταβολών είναι, όπως και στην αποθήκευση, η εξουδετέρωση των φαρμακολογικών ενεργειών του φαρμάκου που μεταβολιζόμενο, μετατρέπεται σε αδρανή μεταβολικά προϊόντα που αποβάλλονται στη συνέχεια.

Στα σχήματα 3.5α και 3.5β υπάρχουν παραδείγματα μεταβολισμού φαρμάκων.



Σχ. 3.5α.

Μεταβολικές αντιδράσεις φαρμάκων.



Σχ. 3.5β.
Παράδειγμα μεταβολισμού φαρμάκου μέσα στον οργανισμό.

3.6 Αποβολή (απέκκριση).

Οι κυριότεροι δρόμοι από τους οποίους απομακρύνονται τα φάρμακα και τα μεταβολικά τους προϊόντα από τον οργανισμό είναι τα νεφρά, οι πνεύμονες και ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Η αποβολή των φαρμάκων από τα νεφρά γίνεται με δύο τρόπους: Με τη διήθηση του πλάσματος σ' αυτά ή με ενεργητικό πέρασμα των φαρμάκων στους νεφρούς.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακολογική ενέργεια αλλά και τη θεραπευτική δράση των φαρμάκων είναι:

- Η ατομική ευαισθησία.
- Η ιδιοσυγκρασία.
- Η υπερευαισθησία.
- Η ηλικία και το βάρος.
- Η συνύπαρξη άλλης ασθένειας.
- Η συνέργεια.
- Η αντοχή.
- Η εξάρτηση.

4.2 Ατομική ευαισθησία.

Ατομική ευαισθησία είναι ένα γενικό βιολογικό φαινόμενο. Ένας πληθυσμός μπορεί να αποτελείται από άτομα με κοινά χαρακτηριστικά ποτέ όμως τελείως ίδια.

Έτσι, όταν χορηγούμε ένα φάρμακο σε διαφορετικά άτομα, πολλές φορές παρατηρούμε διαφορετικές βιολογικές ανταποκρίσεις, που οφείλονται ακριβώς σ' αυτή τη βιολογική ατομική διαφοροποίηση.

Γι' αυτό, όταν πρέπει να καθορίσουμε τη θεραπευτική δόση ενός νέου φαρμάκου, πειραματιζόμαστε σ' ένα πληθυσμό 100 πειραματοζώων. Θεωρούμε δε ως **μέση δραστική δόση** του φαρμάκου, που παριστάνεται διεθνώς (ED_{50}), αυτή που προκάλεσε το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα στα μισά τουλάχιστον πειραματόζωα.

Με τον ίδιο τρόπο προσδιορίζουμε και την **τοξική ή μέση θανατηφόρα δόση** του φαρμάκου που παριστάνεται διεθνώς (LD_{50}). Δηλαδή τη δόση εκείνη, που μπορεί να προκαλέσει λειτουργικές βλάβες (τοξικές ενέργειες) που οδηγούν στο θάνατο τα 50 από τα 100 πειραματόζωα.

4.3 Ιδιοσυγκρασία.

Όταν ορισμένα άτομα αντιδρούν σ' ένα φάρμακο ποιοτικά ανώμαλα σε σχέση με τη φαρμακολογική του δράση, δηλαδή το χορηγούμενο φάρμακο δεν εμφανίζει τα αναμενόμενα από τη σύστασή του φαρμακολογικά αποτελέσματα, τότε λέμε ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μια **ιδιοσυγκρασία** στο φάρμακο. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της χορηγήσεως βαρβιτουρικών, που, ενώ είναι ισχυρά υπνωτικά φάρμακα, διεγείρουν ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς.

Οι ιδιόρυθμες αυτές αντιδράσεις διαφόρων ασθενών σε ορισμένα φάρμακα δεν είναι ένα φαινόμενο που έχει εξηγηθεί τελείως.

Μπορεί να οφείλονται π.χ. σε κάποια γενετική ανωμαλία του ασθενη. Έτσι, ύστερα από διάφορες μελέτες βρέθηκε ότι άτομα που δεν έχουν εκ γενετής ένα ένζυμο, την γλυκοζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση, εμφανίζουν ιδιοσυγκρασία σε ορισμένα φάρμακα όπως οι σουλφοναμίδες κ.ά.

4.4 Υπερευαισθησία (αλλεργία).

Εκτός από την ιδιοσυγκρασία ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ενέργεια ενός φαρμάκου είναι και η **υπερευαισθησία ή αλλεργία**.

Η υπερευαισθησία μοιάζει πολλές φορές με την ιδιοσυγκρασία χωρίς όμως και να πρόκειται για το ίδιο φαινόμενο.

Είναι και αυτή μια ποιοτικά ανώμαλη αντίδραση διαφόρων ασθενών σε σχέση με τη φαρμακολογική ενέργεια ενός φαρμάκου. Έχουμε δηλαδή την εμφάνιση και μιας άλλης ενέργειας (**αλλεργία**) εκτός από αυτή που περιμένουμε.

Πολλές φορές αυτή η άλλη φαρμακολογική ενέργεια είναι πάρα πολύ έντονη και εμφανίζεται τόσο γρήγορα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου που, ή δεν προλαβαίνει να εκδηλωθεί η κανονική φαρμακολογική δράση του, ή καλύπτεται από τα έντονα αποτελέσματα της άλλης αυτής ενέργειας.

Εμφανίζεται σε άτομα που έχουν έρθει σε πρώτη επαφή με το φάρμακο, δηλαδή έχουν ευαισθητοποιηθεί. Η επανάληψη λοιπόν έστω και μιας πολύ μικρής δόσεως του φάρμακου (που στην προκειμένη περίπτωση λέγεται **αλλεργιογόνο**) μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση, **αντίδραση υπερευαισθησίας**, που μπορεί να είναι από ελαφρά μέχρι και θανατηφόρα.

Το φαινόμενο της υπερευαισθησίας εκδηλώνεται με διάφορες δερματικές αντιδράσεις, όπως κοκκινίλα, κνησμός, εξανθήματα, έκζεμα, αλλά και πολύ σοβαρότερα, όπως με βρογχικό άσθμα ή σοκ (shock) που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Έτσι το φαινόμενο αυτό είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα που επηρεάζει την εφαρμογή των φαρμάκων.

Η αλλεργία μπορεί να εκδηλωθεί σε δευτερόλεπτα από τη στιγμή που θα έρθει σε επαφή ο ασθενής με το **αλλεργιογόνο φάρμακο** ή μετά από ώρες ή και μέρες. Πολλά φάρμακα μπορούν να δράσουν σαν αλλεργιογόνα. Τα κυριότερα απ' αυτά είναι οι πενικιλίνες, τα τοπικά αναισθητικά, οι οροί, τα εμβόλια, τα υδραργυρούχα, η θειαμίνη και η ασπιρίνη. Η υπερευαισθησία όπως και η ιδιοσυγκρασία δεν έχει τελείως εξηγηθεί, έχει όμως μελετηθεί πάρα πολύ. Έτσι φαίνεται ότι τα φάρμακα που παρουσιάζουν αυτό το φαινόμενο έχουν την ιδιότητα να αντιδρούν με πρωτεΐνες του οργανισμού μ' ένα πολύπλοκο μηχανισμό που θα τον μελετήσουμε στη συστηματική φαρμακολογία.

4.7 Αθροιστική-Δυναμική-Συνέργεια φαρμάκων.

Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων φαρμάκων στον οργανισμό, μπορεί να επηρεάσει τις φαρμακολογικές τους ενέργειες (πολλές φορές μπορεί να παρουσιάσει και ιδιαίτερα τοξικές αντιδράσεις).

Όταν δύο ή περισσότερα φάρμακα με παρόμοια φαρμακολογική δράση χορηγούνται ταυτόχρονα και προκληθεί αύξηση της εντάσεως της φαρμακολογικής τους ενέργειας, τότε λέμε ότι τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν **συνέργεια**.

Όταν τα δύο ή περισσότερα αυτά φάρμακα, που εμφανίζουν συνέργεια, αθροίζουν απλά τις ενέργειές τους τότε λέμε ότι έχουμε **αθροιστική συνέργεια**, π.χ. αν χορηγήσουμε βαρβιτουρικά (υπνωτικά) και οινόπνευμα η αντίδραση που θα προκληθεί μπορεί να παρασταθεί με την εξίσωση: $1 + 1 \simeq 2$.

Το άθροισμα βέβαια αυτό των ενεργειών μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο, αφού στην πραγματικότητα σημαίνει ότι χορηγούμε το ένα από τα φάρμακα σε πάρα πολύ μεγάλη δόση.

Όταν τα φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα δυναμώνουν το ένα τις ενέργειες του άλλου τότε λέμε, ότι έχουμε **δυναμική συνέργεια**, δηλαδή $1 + 1 > 2$.

Η προμεθαζίνη (αντισταμινικό φάρμακο) π.χ. αυξάνει τη δράση της μορφίνης και των συγγενικών της ουσιών. Έτσι, αν για κάποιο τυχαίο λόγο πρέπει να χορηγηθεί μορφίνη σ' έναν ασθενή που παίρνει συγχρόνως προμεθαζίνη, η δόση της μορφίνης πρέπει να ελαττωθεί κατά το ένα τέταρτο για να μην έχουμε τοξικές ενέργειες. Τέλος, όπως είδαμε στο κεφάλαιο του ανταγωνισμού, ένα φάρμακο μπορεί να εξουδετερώσει την ενέργεια ενός άλλου φαρμάκου και τότε: $1 + 1 < 2 \rightarrow 0$.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη στη θεραπευτική αγωγή των ασθενών. Ιδιαίτερα επικίνδυνο είναι όταν οι ίδιοι οι ασθενείς παίρνουν μόνοι τους δύο ή περισσότερα φάρμακα χωρίς να συμβουλευθούν το γιατρό. Όπως είδαμε, το άθροισμα των ενεργειών των φαρμάκων μπορεί να είναι $1 + 1 + 1 \dots =$ θάνατος ή τίποτα. Και στη δεύτερη περίπτωση όμως, αφού δεν θεραπεύεται η ασθένεια, πάλι μπορεί να σημαίνει θάνατο.

4.8 Αντοχή.

Πολλές φορές, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα πειραματόζωα, για να έχουμε την ίδια θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου ύστερα από επανειλημμένη χορήγησή του, χρειάζεται να αυξάνομε συνεχώς την δόση του. Το φαινόμενο αυτό λέγεται αντοχή (ανθεκτικότητα) στο φάρμακο και παρουσιάζεται συνήθως με τα νιτρώδη, τα όπιοϋχα και το οινόπνευμα. Έτσι ασθενείς που παίρνουν επανειλημμένα νιτρώδη, για τη θεραπεία της στηθάγχης, χρειάζεται να αυξάνουν τη δόση γιατί δημιουργείται αντοχή. Επίσης η αναλγητική δράση της μορφίνης συνεχώς ελαττώνεται με τη χρήση της. Γι' αυτό σε καρκινοπαθείς, που γίνεται χρόνια χορήγηση μορφίνης, αυξάνεται προοδευτικά η δόση της.

4.9 Εξάρτηση (εθισμός).

Όταν ο ασθενής παρουσιάζει οργανικές ή και ψυχικές μεταβολές, μόλις σταματάει να παίρνει ένα φάρμακο, που έπερνε επανειλημμένα, τότε λέμε ότι ο ασθενής αυτός εμφανίζει εξάρτηση ή εθισμό στο συγκεκριμένο φάρμακο.

Το φαινόμενο της εξαρτήσεως πολλές φορές συνυπάρχει με το φαινόμενο της αντοχής.

Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν εξάρτηση είναι τα οπιούχα, τα βαρβιτουρικά, διάφορα διεγερτικά, το οινόπνευμα κ.ά.

Η εξάρτηση, που μπορεί να εμφανίσουν άτομα στα διάφορα φάρμακα είναι δύο ειδών:

- α) Η φυσική ή σωματική εξάρτηση.
- β) Η ψυχική εξάρτηση.

Πολλά φάρμακα βέβαια προκαλούν και τα δύο είδη εξαρτήσεως σε ένα άτομο.

α) Φυσική εξάρτηση.

Τα άτομα που εμφανίζουν αυτήν την εξάρτηση, όταν στερηθούν το φάρμακο που την προκαλεί, παρουσιάζουν συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται με το γενικό όρο **σύνδρομο στέρησης**.

Τα συμπτώματα αυτά εκδηλώνονται με διάφορες παθολογικές διαταραχές στον οργανισμό, όπως τάση για εμετό, επιληπτικές κρίσεις, διέγερση, διαταραχή της κινητικότητας, διαταραχή της θερμορυθμίσεως, παράλυση της αναπνοής κ.ά. Οι παθολογικές αυτές μεταβολές στην περίπτωση της φυσικής εξαρτήσεως δεν έχουν βέβαια εξηγηθεί τελείως. Φαίνεται πάντως ότι ορισμένα φάρμακα, όπως η μορφίνη και τα βαρβιτουρικά, περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο. Οι μεταβολές των υποδοχέων αυτών στη συνέχεια προκαλούν πολλά από τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης.

β) Ψυχική εξάρτηση.

Με ορισμένα φάρμακα μπορεί να αναπτυχθεί μόνο ψυχική εξάρτηση του ανθρώπου, δηλαδή ψυχικός εξαναγκασμός για κατάχρηση του φαρμάκου, χωρίς να συνοδεύεται και από οργανικά συμπτώματα. Τέτοια φάρμακα είναι η νικοτίνη και η καφεΐνη. Οι καπνιστές όταν σταματήσουν το κάπνισμα αισθάνονται ψυχικά άσχημα αλλά δεν παρουσιάζουν σύνδρομο στέρησης. Ένα καθημερινό παράδειγμα εξαρτήσεως και συνδρόμου στέρησης είναι οι **τοξικομανείς**.

Τα ναρκωτικά και τα παραισθησιογόνα φάρμακα προκαλούν όταν χορηγηθούν ευφορία. Η ευφορία αυτή ακριβώς έχει ως αποτέλεσμα την επανειλημμένη λήψη τους, οπότε αναπτύσσεται η αντοχή και η εξάρτηση του ατόμου από αυτά.

Τελικά ο τοξικομανής χρειάζεται όλο και μεγαλύτερη δόση για να προκαλέσει την ίδια ευφορία. Δεν μπορεί όμως και να διακόψει τη χορήγηση ναρκωτικού εξ αιτίας της εξαρτήσεώς του από αυτό και του συνδρόμου στέρησης, που ενδεχόμενα θα εμφανισθεί μόλις διακοπεί η χορήγηση. Έτσι βρίσκεται πάντοτε στη διάθεση των λαθρεμπόρων ναρκωτικών, αφού τα φάρμακα αυτά, επειδή ακριβώς προκαλούν εξάρτηση, απαγορεύεται να κυκλοφορούν ελεύθερα. Μ' αυτό τον τρόπο ο τοξικομανής έχει ως κύρια ασχολία του την προσπάθεια να προμηθευθεί το ναρκωτικό του και έτσι απομακρύνεται από το κοινωνικό πλαίσιο. Στο τέλος, με τις μεγάλες και συχνές δόσεις του ναρκωτικού που παίρνει, εμφανίζει τοξικά φαινόμενα, δηλαδή δηλητηριάζεται ο οργανισμός του και καταλήγει φυσικά στο θάνατο.

9

How to choose route of administration and formulation

Figure 9.1 Different routes of administration.

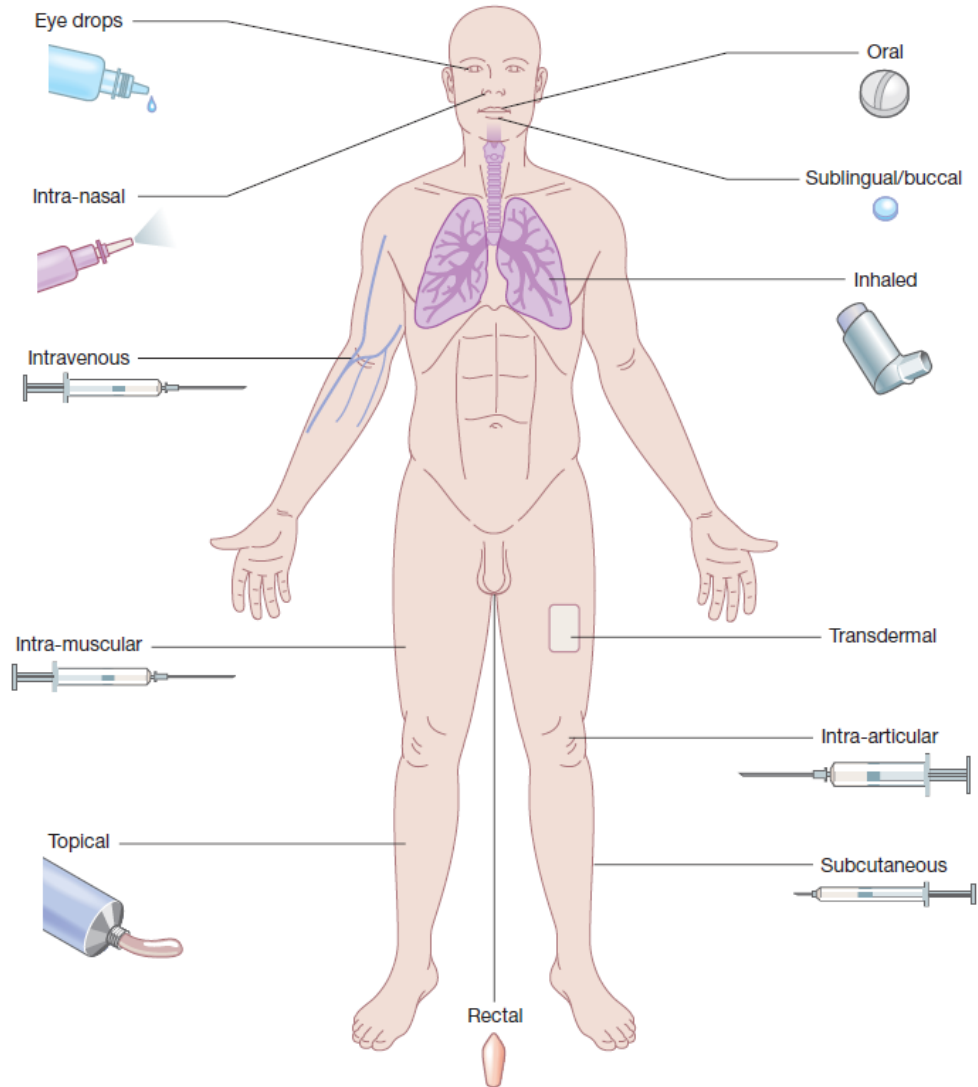
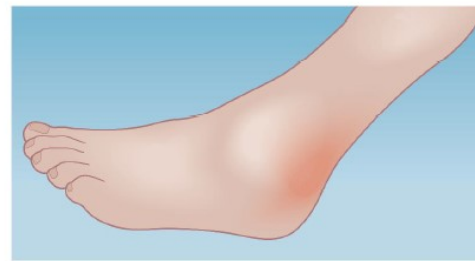


Figure 12.1

A 35-year-old man attends the Accident and Emergency (A&E) department complaining of a swollen, painful left ankle following a game of football. A simple sprain is diagnosed and he is discharged with analgesia.

What would be appropriate analgesia?



Step 1 Define the treatment goal

The aim of treatment in this situation is pain relief and reduction of inflammation.

Step 2 Compare drug classes for ideal treatment

A list like this can be created:

- Paracetamol
- Non-steroidal anti-inflammatories (NSAIDs)
- Weak opioids
- Strong opioids.



Next, compare these on safety, efficacy, general suitability and cost for this indication to produce a table like this:

Drug class	Safety	Efficacy	Suitability	Cost
Paracetamol	+++	++	++++	++++
NSAIDs	++	+++	++	++++
Weak opioids	+++	+ (better in combination)	++++	++++
Strong opioids	++	++	+++	++ to ++++

From this, the ideal drug class would be NSAIDs as these have anti-inflammatory action as well as analgesic effect. Another way of looking at this would be to consult a guideline such as the WHO pain ladder. This would support starting with paracetamol, but also allows for suitable adjuncts such as NSAIDs where appropriate.

The best option might be paracetamol and an NSAID.

Step 3 Compare individual drugs in chosen class

A wide range of NSAIDs are available; however, in any one A&E department, there are likely to be a smaller range to choose from.

A similar table can be constructed to compare individual drugs. This table might reflect the availability of NSAIDs within one particular hospital:

Based on this analysis, naproxen would be a good choice.

Drug	Safety	Efficacy	Suitability	Cost
Ibuprofen	+++	++	++	++++
Diclofenac	++	+++	++	++++
Naproxen	+++	+++	++	++++
Celecoxib	+++	+++	++	+

Step 4 Suitability of chosen drug for patient

- Is there anything about this choice of paracetamol and naproxen that is unsuitable for the patient?
- Contraindications would include a history of asthma, renal impairment or gastrointestinal bleeding. Other issues include heart disease or hypertension, allergy to NSAIDs or bleeding disorders.
- If the patient was pregnant, breast feeding, elderly or very young, these would also need to be taken into consideration.

None of these should be a problem.

Step 5 Choose dose, frequency, route

- An oral route is usually best if the drug is available in a suitable formulation and if the patient is able to take it. There is no indication in this case to use any other route.
- The standard dose of paracetamol is 1 g (unless the patient is under 50 kg).
- The BNF states that the dose of naproxen should be 500 mg for the first dose and 250 mg 6- to 8-hourly as required. It is usually sensible to start treatment at the lower end of any range.
- It would be reasonable to suggest regular dosing in the first few days to maximize the benefits of the treatment.

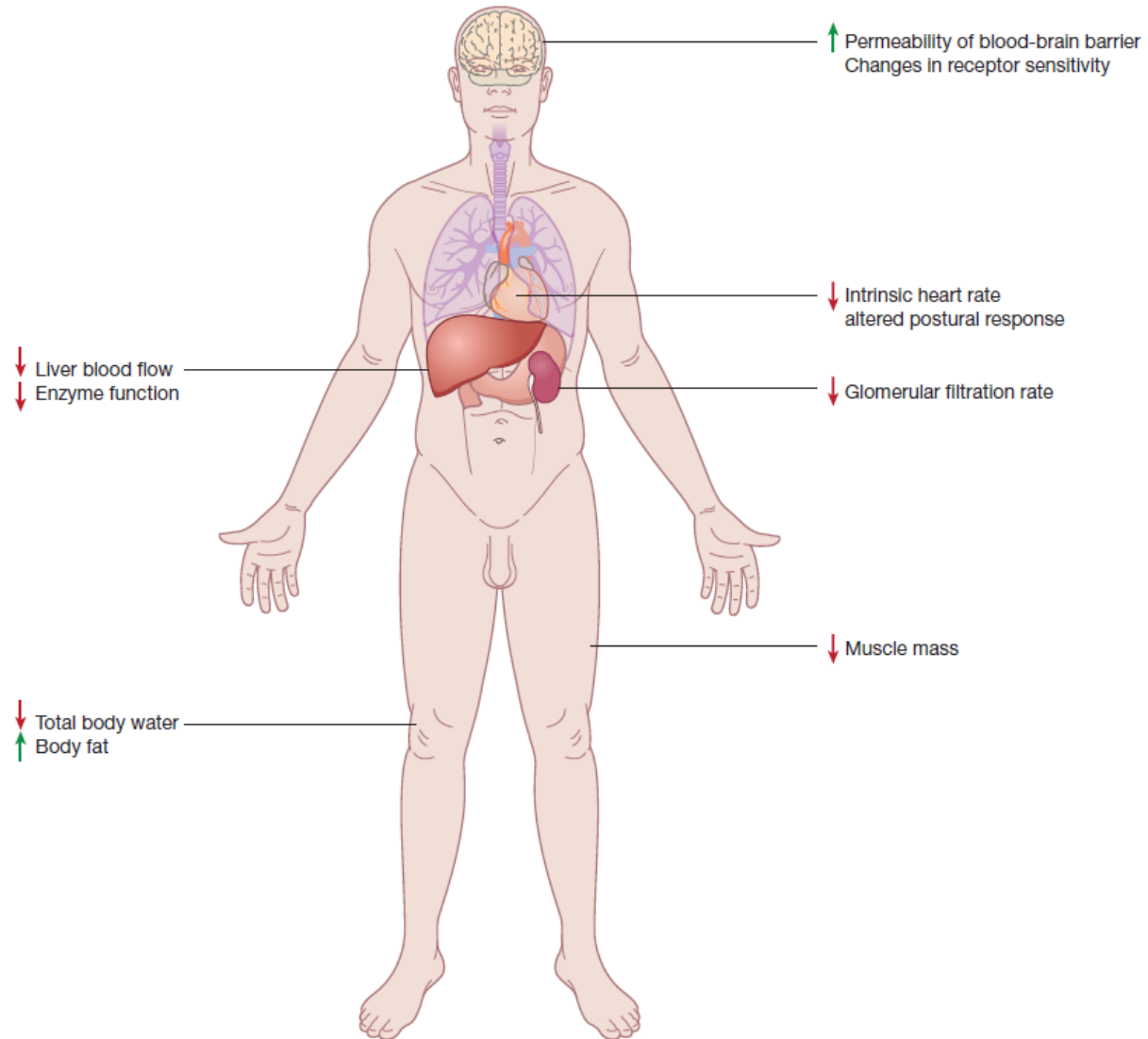
The prescription could be for:

- Paracetamol 1 g four times a day for 1 week
- Naproxen 250 mg three times a day for 1 week

Step 6 Monitor effects

- The main method of monitoring whether the treatment is working is to ask the patient about pain and swelling of the ankle. It is unlikely that a routine appointment will be needed, so the patient should be asked to attend his GP if the pain does not settle and more than 1 week of treatment is needed.
- The patient should be warned about likely side effects, in this case gastrointestinal upset.
- As treatment is for a short course only, other monitoring is not needed in this patient who is at low risk of serious adverse effects.

Figure 17.1 Physiological changes that occur with ageing that can impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics.

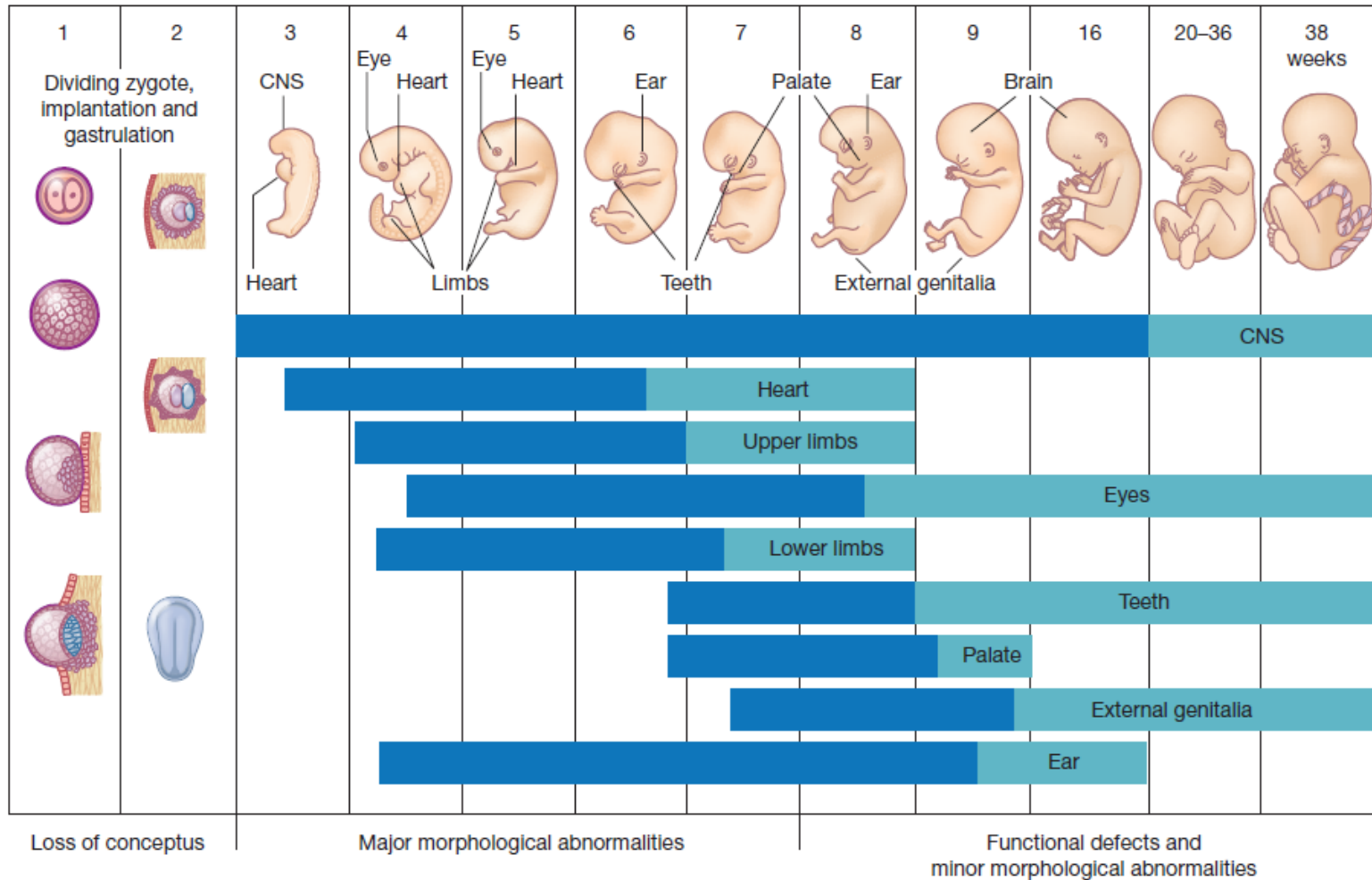


18

Prescribing in pregnancy and breast feeding

Figure 18.1 Stage of pregnancy and type of harm.

Note: Blue bars indicate time periods when major morphological abnormalities can occur, whereas light blue bars correspond to periods at risk for minor abnormalities and function defects. CNS, central nervous system



Avoiding drug interactions (drugs, food and alternative medicines)

Table 23.1 Interactions with cytochrome P450

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Inducers				
Smoking	Rifampicin		St John's Wort Phenytoin Rifampicin	Carbamazepine
Inhibitors				
Ciprofloxacin Ofloxacin Levofloxacin Amiodarone	Amiodarone Fluconazole Isoniazide	Fluoxetine Omeprazole Lansoprazole Ketoconazole Chlorphenamine Clomipramine Ritonavir	Duloxetine Fluoxetine Paroxetine Amiodarone Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Diltiazem Verapamil	Indinavir Ritonavir Clarithromycin Erythromycin

Box 23.1 Drugs commonly targets for interactions

- Warfarin
- Theophylline
- Gentamicin
- Digoxin
- Lithium
- Phenytoin

Box 23.1 Drugs commonly involved in interactions

- Antibacterials, particularly macrolides, quinolones, antifungals
- Anticonvulsants, particularly phenytoin, carbamazepine, valproate
- Drugs that reduce glomerular filtration rate, particularly angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers, diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs