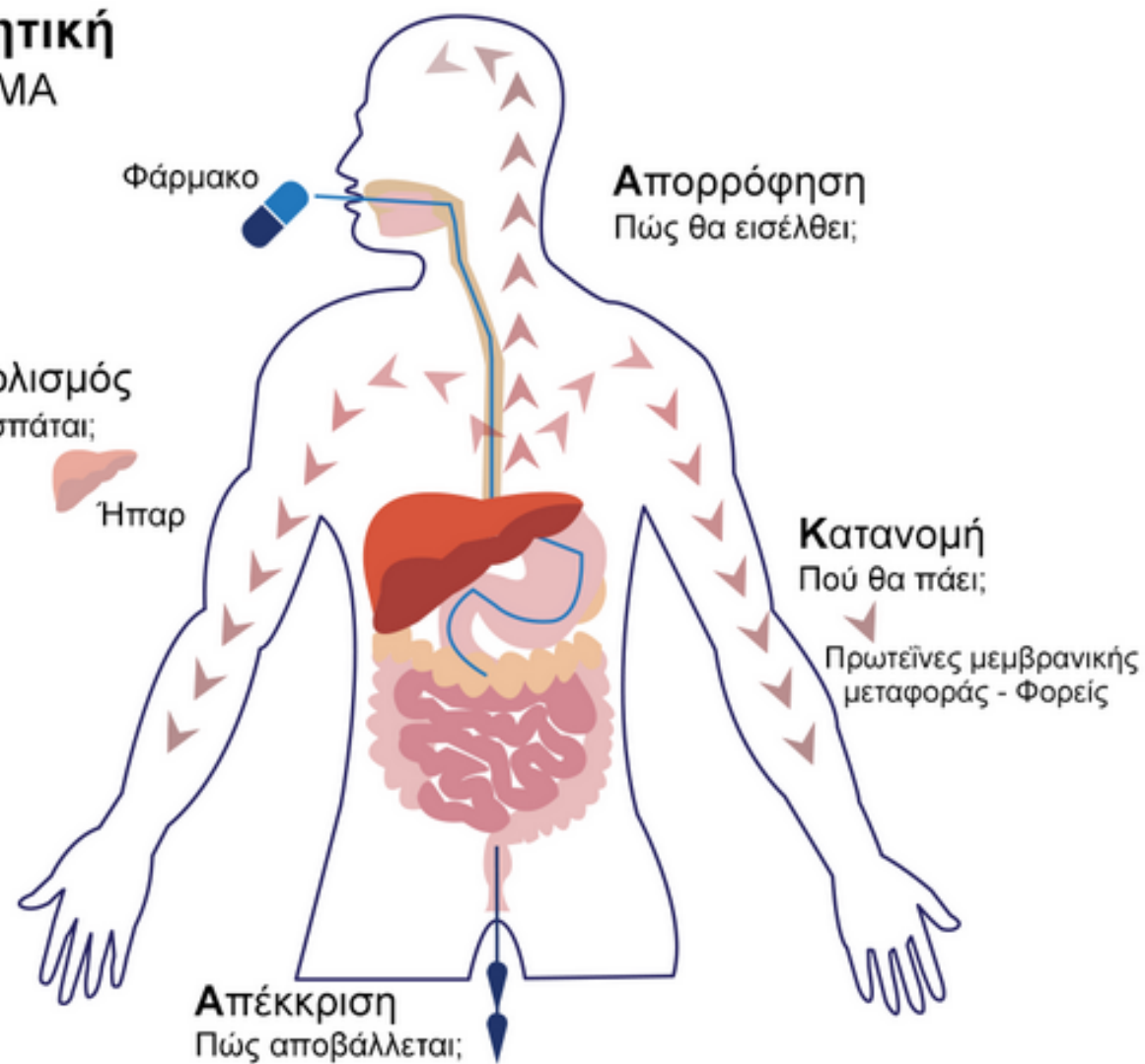




ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Φαρμακοκινητική Οι αρχές της ΑΚΜΑ



ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Το ακρωνύμιο που θα βρείτε σε κάθε εγχειρίδιο σε σχέση με τη φαρμακοκινητική είναι το ακρωνύμιο **ADME**:

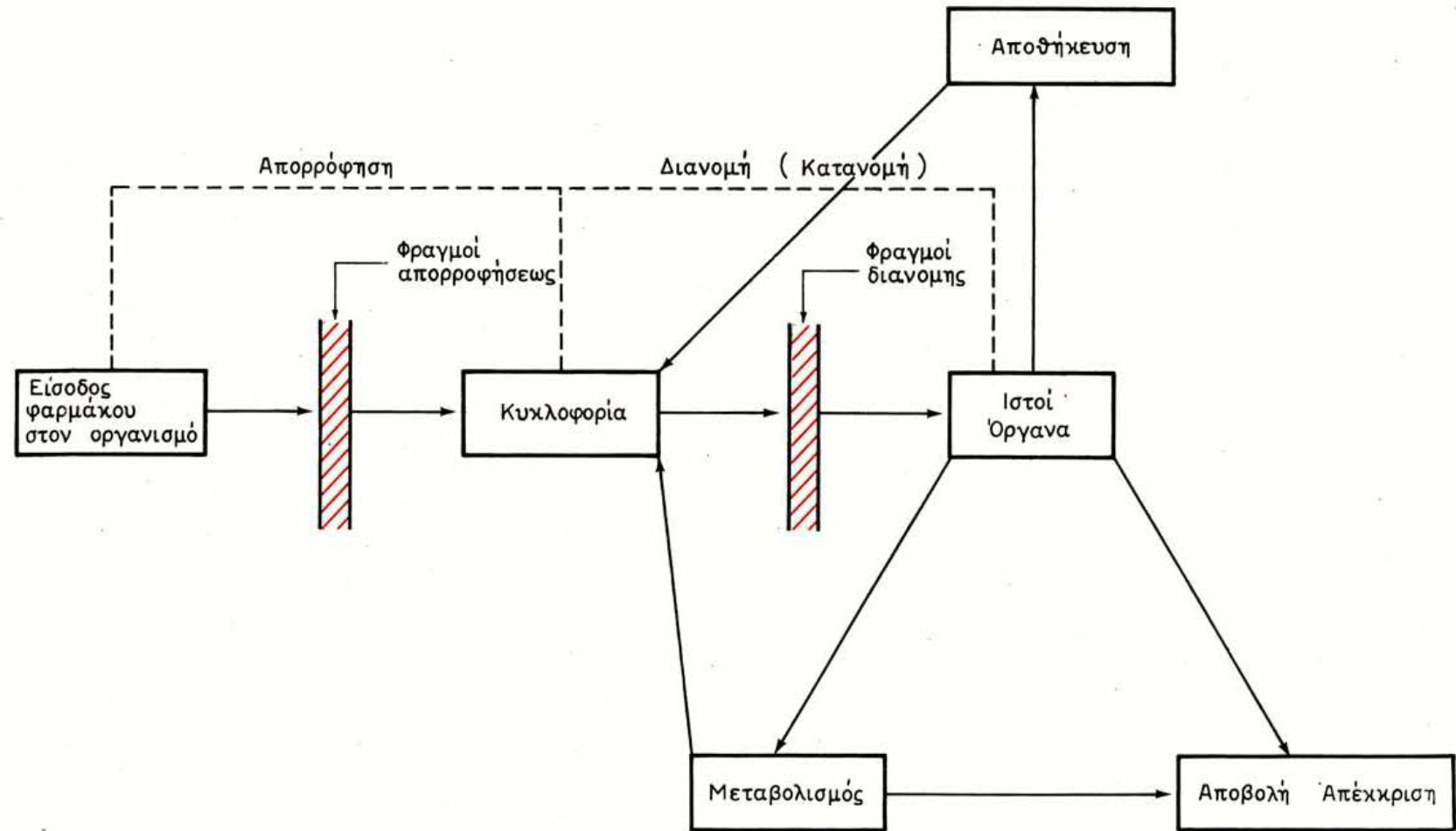
Absorption – Απορρόφηση: Πώς το φάρμακο εισέρχεται στο σώμα

Distribution – Κατανομή: Πού πηγαίνει το φάρμακο στο σώμα

Metabolism – Μεταβολισμός: Πώς το σώμα τροποποιεί χημικά το φάρμακο

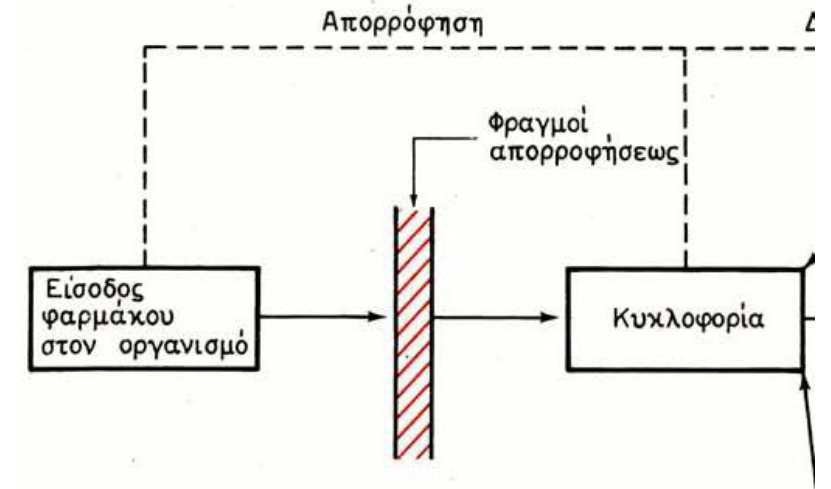
Excretion – Απέκκριση: Πώς ο οργανισμός αποβάλλει το φάρμακο

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ



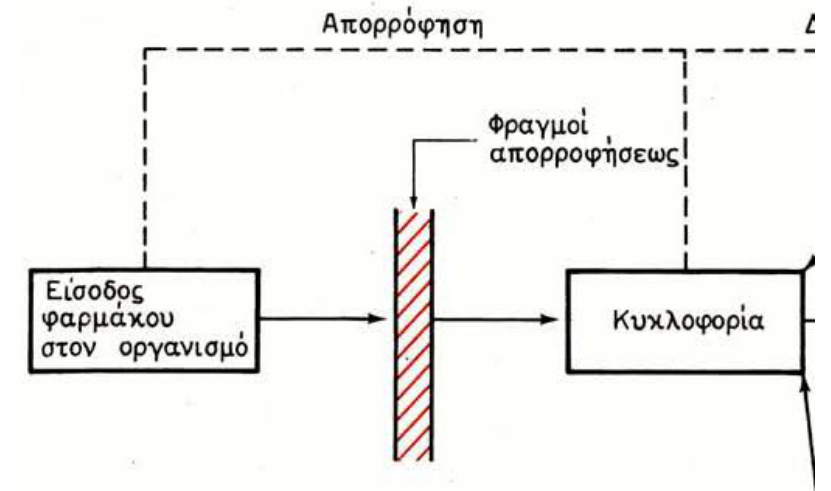
Σχ. 3.1.
Πορεία φαρμάκου στον οργανισμό.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ



- Απορρόφηση = είσοδος φαρμάκου στη γενική κυκλοφορία
- Διαχωρισμός δραστικής ουσίας από έκδοχα
- Φραγμοί απορρόφησης = εμπόδια που βάζει ο οργανισμός για να προφυλαχθεί από εξωτερικές επιδράσεις (δέρμα και βλεννογόνοι)

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ



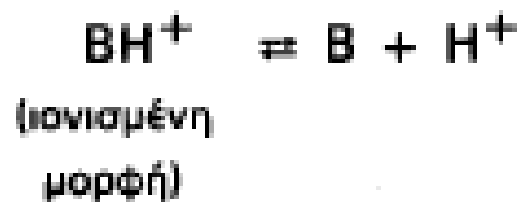
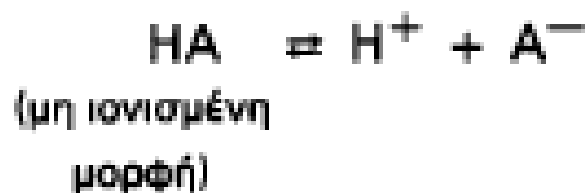
- Όσο ταχύτερα ένα φάρμακο περάσει τους παραπάνω φραγμούς και μπει στην κυκλοφορία, τόσο πιο γρήγορα θα φθάσει στον τόπο της δράσεώς του και θα εκδηλωθεί η φαρμακολογική του ενέργεια.
- Η ταχύτητα απορρόφησης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Οι κυριότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι:
 - α) Η διαλυτότητα
 - β) Ο ιονισμός
 - γ) Η οδός χορήγησης

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **Διαλυτότητα** = η ικανότητα ενός φαρμάκου να διαλύεται σε έναν φορέα
- Νερό => Υδατοδιαλυτότητα
- Λίπη => Λιποδιαλυτότητα
- Η υδατοδιαλυτότητα είναι απαραίτητη γιατί
 1. Διευκολύνεται η απελευθέρωση του φαρμάκου από τα έκδοχα
 2. Τόσο το περιεχόμενο του στομαχίου και του εντέρου όσο και του αίματος, μέσα στα οποία θα διαλυθεί το φάρμακο, αποτελούνται κυρίως από νερό.
- Η λιποδιαλυτότητα είναι απαραίτητη γιατί οι μεμβράνες των κυττάρων των διαφόρων φραγμών από τις οποίες πρέπει να περάσει το φάρμακο, αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνες και λίπη.
- Η διαλυτότητα γενικά των φαρμάκων στο νερό και στα λίπη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως π.χ. είναι:
 1. Η χημική δομή και οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες.
 2. Η φύση των εκδόχων, που χρησιμοποιούνται κάθε φορά.
 3. Η μορφή της χορηγήσεως.
 4. Ο τρόπος χορηγήσεως.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα και ασθενείς βάσεις δηλαδή ασθενείς ηλεκτρολύτες, που το πέρασμά τους από τις κυτταρικές μεμβράνες εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητά τους και το **βαθμό ιονισμού** τους.
- Οι ιονισμένες μορφές διαλύονται στο νερό, ενώ οι μη ιονισμένες, ουδέτερες μορφές, διαλύονται στα λίπη.
- Ένας από τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν το βαθμό ιονισμού των φαρμάκων είναι το pH του περιβάλλοντος, στο οποίο και βρίσκονται, δηλαδή η συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου.



- Γνωρίζοντας λοιπόν από πριν, πώς ιονίζεται ένα φάρμακο σε υδατικό περιβάλλον, μπορούμε να το κατευθύνουμε κατάλληλα στον οργανισμό (με τις διάφορες παρασκευαστικές μορφές), ώστε να απορροφηθεί γρήγορα και εύκολα.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Βιοδιαθεσιμότητα

το ποσοστό της δόσης του φαρμάκου που περνάει στη γενική κυκλοφορία (αίμα)

$$\text{Βιοδιαθεσιμότητα} = \frac{\text{δόσης φαρμάκου που εισέρχεται στην κυκλοφορία} \times 100}{\text{χορηγούμενη ποσότητα φαρμάκου}}$$

$$\text{ή} \frac{\text{AUC από το στόμα} \times 100}{\text{AUC ενδοφλεβίως}}$$

0% βιοδιαθεσιμότητα= καμία ποσότητα του φαρμάκου δεν εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία

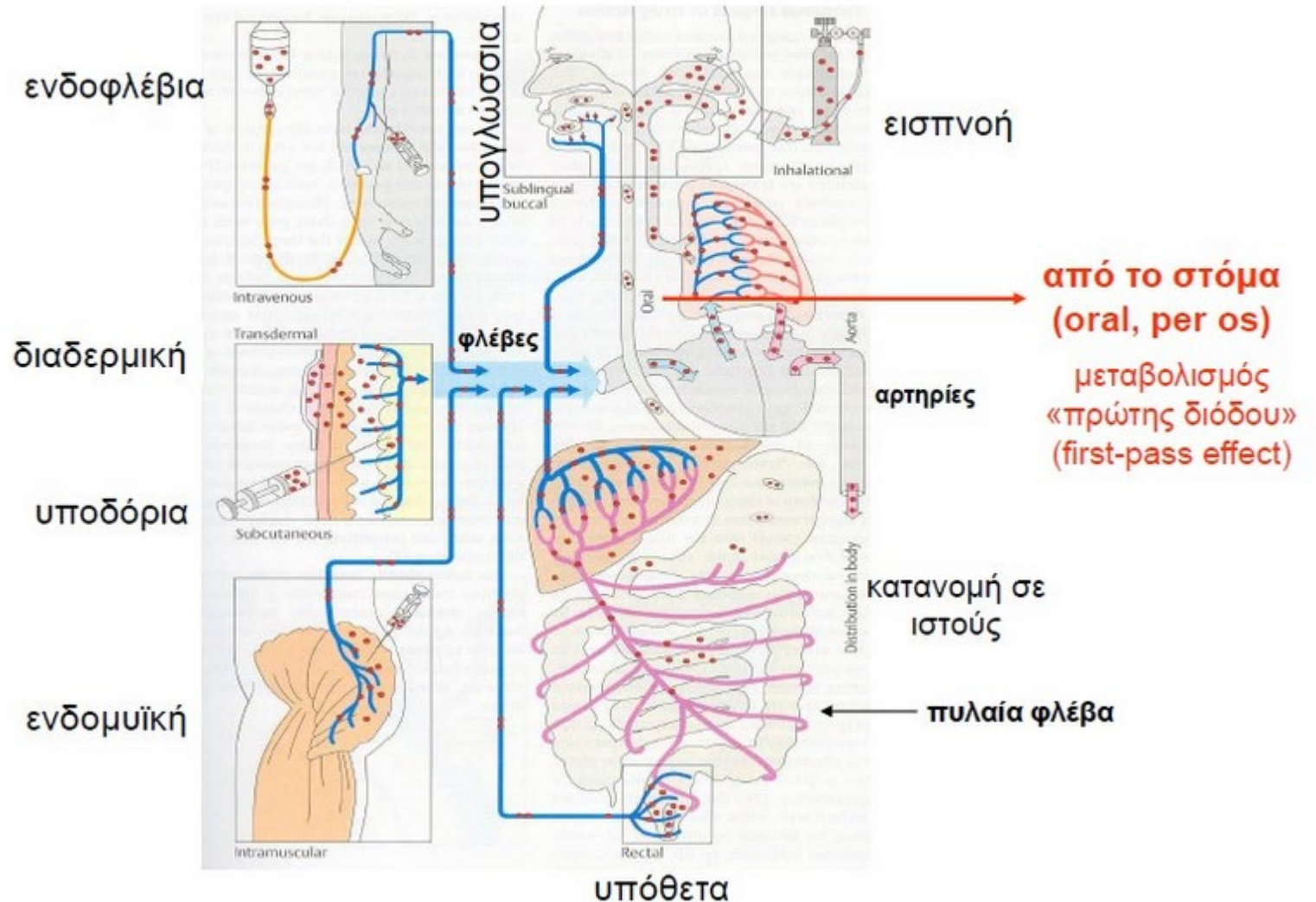
100 % βιοδιαθεσιμότητα = όλη η ποσότητα του χορηγούμενου φαρμάκου έχει εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
 - ΤΟΠΙΚΑ
 - ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ
- 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, πχ. αλοιφές, κολλύρια, ψεκασμούς κ.ά. Φραγμός η κεράτινη στοιβάδα του δέρματος και το σμήγμα.
- Συστηματική χορήγηση
 - Από στόμα
 - Παρεντερικά
- Η οδός χορήγησης καθορίζεται από τις ιδιότητες του φαρμάκου και τον θεραπευτικό στόχο.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οδοί χορήγησης φαρμάκων



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

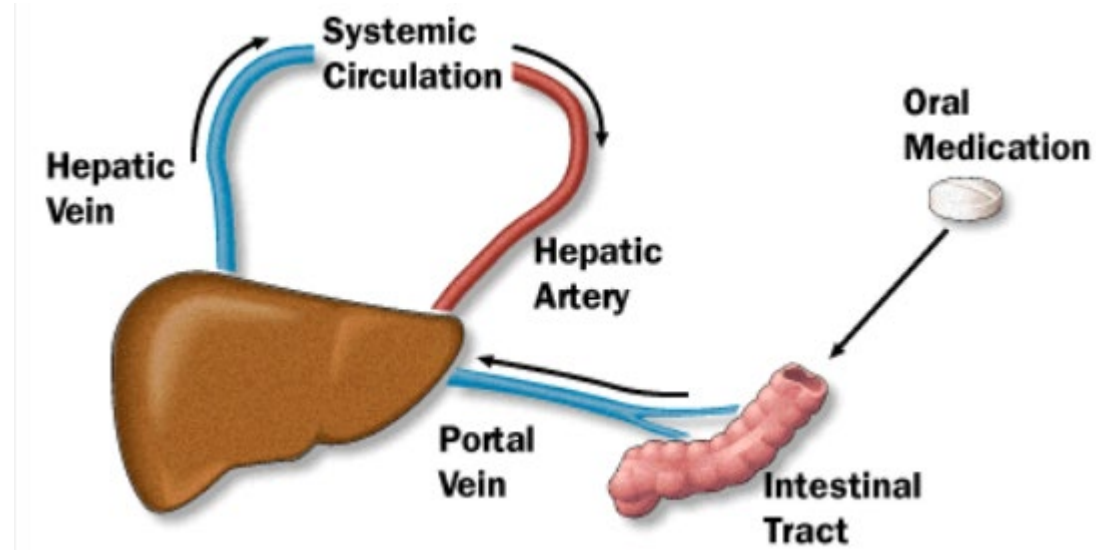
- Χορήγηση από το στόμα

- 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 απορρόφηση 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 αμέσως σε επαφή με τους βλεννογόνους.
- Αλληλεπιδράσεις χορηγούμενου φαρμάκου με τροφές



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση από το στόμα
- Μειονέκτημα το φαινόμενο πρώτης διόδου. Το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ στο οποίο φτάνει μέσω της πυλαίας φλέβας.



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Υπογλώσσια χορήγηση
 - Αμεσότερη δράση από τη χορήγηση από το στόμα
 - Το φάρμακο μέσω των τριχοειδών αγγείων που υπάρχουν στην περιοχή κάτω από τη γλώσσα, φτάνει στην κυκλοφορία.
 - Πλεονέκτημα: Δεν υπάρχει το φαινόμενο πρώτης διόδου. Παράκαμψη λεπτού εντέρου και ήπατος

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση δια εισπνοής
- Ταχεία απελευθέρωση ενός φαρμάκου σε όλη την επιφάνεια των βλεννογόνων του αναπνευστικού συστήματος, καθώς και στο επιθήλιο των πνευμόνων.
- Χρήσιμη για ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές (όπως το άσθμα ή η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), επειδή το φάρμακο κατανέμεται άμεσα στο σημείο δράσης του, ελαχιστοποιώντας έτσι τις παρενέργειες.



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Χορήγηση από το ορθό
 - Προτιμάται όταν δεν είναι εφικτή η χορήγηση από το στόμα ή ο ασθενής κάνει εμετούς.
 - Αμεσότερη δράση από τη χορήγηση από το στόμα
 - Πλεονέκτημα: Αποφεύγεται εν μέρει το φαινόμενο πρώτης διόδου.



ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Παρεντερική Χορήγηση
 - Το φάρμακο δεν περνάει από γαστροεντερική επιφάνεια.
 - Προτιμάται για ασταθή φάρμακα ή για φάρμακα που δεν απορροφώνται από το ΓΕ σωλήνα ή για φάρμακα που ερεθίζουν τον ΓΕ σωλήνα.
 - ✓ **Ενδοφλέβια χορήγηση**
 - ✓ **Ενδομυϊκή χορήγηση**
 - ✓ **Υποδόρια χορήγηση**

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **Ενδοφλέβια χορήγηση**

- Γρήγορη απορρόφηση
- 100% Βιοδιαθεσιμότητα
- Άμεση έναρξη δράσης
- Εφαρμόζεται σε άτομα που έχουν απώλεια συνείδησης
- Προτιμάται για φάρμακα που δεν απορροφούνται εύκολα από τη γαστροεντερική επιφάνεια ή που την ερεθίζουν.
- Μειονεκτήματα:
 - 1) Η χορήγηση γίνεται μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον εξαιτίας κινδύνου εμβολών.
 - 2) Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης πυρετού. Απαιτούνται άσηπτες συνθήκες κατά την παρασκευή και τη χορήγηση.



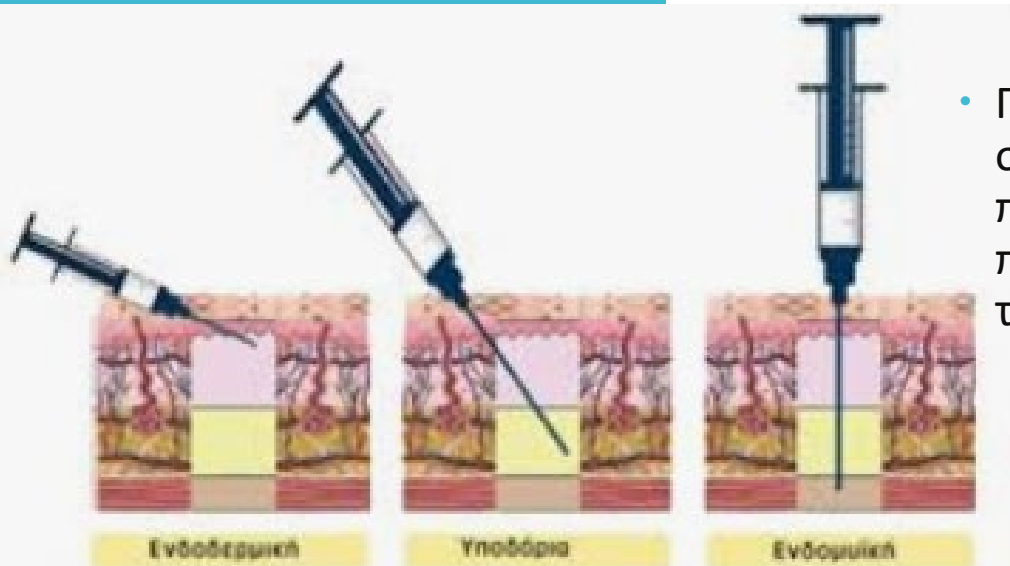
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- **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.

- **Υποδόρια χορήγηση**

- Πραγματοποιείται με υποδόρια ένεση του φαρμάκου. Γίνεται στον υποδόριο ιστό κάτω από το δέρμα. Η απορρόφηση είναι πιο αργή, σε σύγκριση με την ενδομυϊκή χορήγηση, αλλά στην περίπτωση αυτή έχουμε τη δυνατότητα να μεταβάλουμε την ταχύτητα της απορροφήσεως.



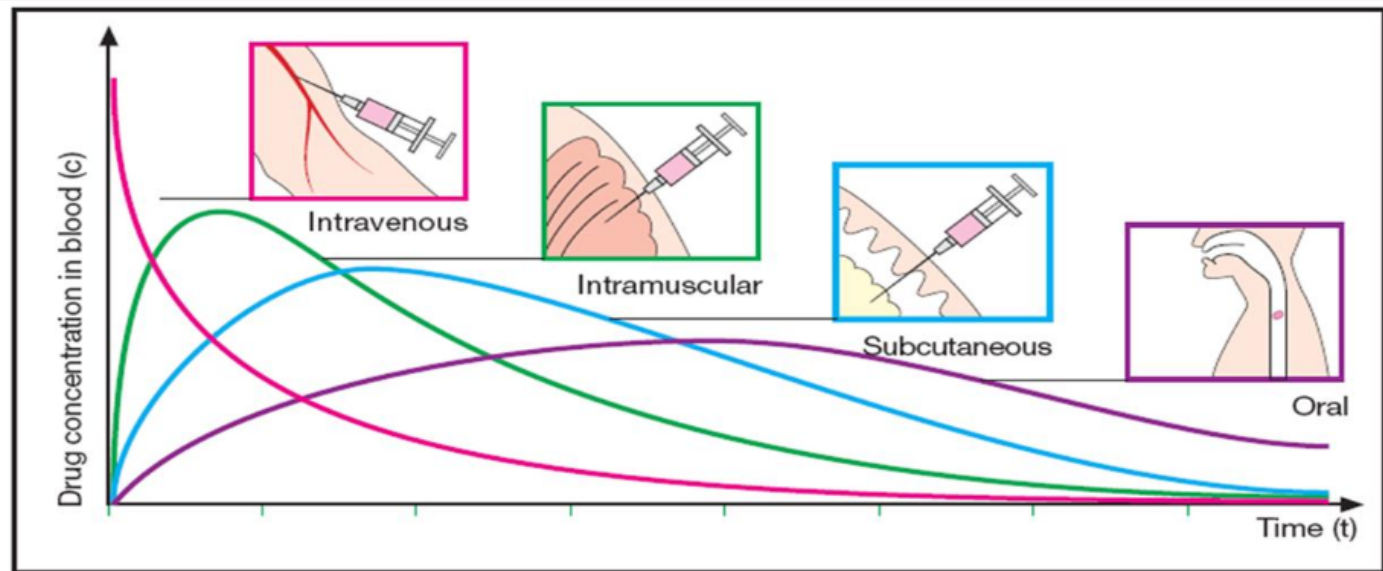
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Οδοί χορήγησης και χρόνος έως την έναρξη δράσης του φαρμάκου

	Οδός χορήγησης	Route of administration	Χρόνος έως την έναρξη δράσης
1	Ενδοφλέβια	Intravenous	30-60 δευτερόλεπτα
2	Ενδομυϊκά	Intramuscular	10-20 λεπτά
3	Υποδόρια	Subcutaneous	15-30 λεπτά
4	Κατάποση	Ingestion	30-90 λεπτά

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Καμπύλη απορρόφησης/συγκέντρωσης φαρμάκου ανάλογα με την οδό χορήγησης



B. Mode of application and time course of drug concentration

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Τα υγρά του οργανισμού διακρίνονται σε συγκεκριμένα λειτουργικά διαμερίσματα, το ενδαγγειακό, το μεσοκυττάριο και το ενδοκυττάριο Σε ένα φυσιολογικό άτομο βάρους 70kg, όλα τα υγρά του οργανισμού αποτελούν περίπου το 60% του βάρους του σώματος, δηλαδή είναι 44 λίτρα (ενδαγγειακός χώρος 3 λίτρα, μεσοκυττάριο υγρό 9 λίτρα, ενδοκυττάριο υγρό 29 λίτρα)
- Με τον όρο **κατανομή του φαρμάκου** στον οργανισμό εννοούμε τον καταμερισμό του φαρμάκου στα διαμερίσματα που προαναφέρθηκαν.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- 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.
- ΠΡΟΣΟΧΗ! Δεν φτάνει όλη η δόση του φαρμάκου στους εξειδικευμένους υποδοχείς για να δράσει. Μεγάλο μέρος του φαρμάκου συνδέεται με πρωτεΐνες πλάσματος κατά τη μεταφορά με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διαπεράσει τους φραγμούς κατανομής.
- Το φάρμακο που κυκλοφορεί ασύνδετο περνάει με ευκολία το τοίχωμα των τριχοειδών και φθάνει στα κύτταρα στόχους

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- Φραγμοί κατανομής
 - Τοιχώματα τριχοειδών αγγείων και μεμβράνες κυττάρων
 - Αιματοεγκεφαλικός
 - Αιματοπλακουντιακός
- Ελέγχουν αυστηρά την κατανομή των φαρμάκων στον εγκέφαλο και στο έμβρυο

ΚΑΤΑΝΟΜΗ

- ΔΟΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- Σημαντικό ρόλο παίζουν το επίπεδο της δόσης και η ταχύτητα απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης του φαρμάκου
- Όταν η συγκέντρωση πέσει κάτω από το ελάχιστο δραστικό επίπεδο σταματά κάθε εκδήλωση της φαρμακολογικής ενέργειας.
- Η **απλή δόση** είναι το ποσό ενός φαρμάκου που χορηγείται όλο μαζί για να δράσει για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα.
- Η **ημερήσια δόση** είναι το ποσό του φαρμάκου που χορηγείται κατά τη διάρκεια του 24ώρου, είτε σε μία εφάπαξ δόση, είτε συνήθως σε 3 ή 4 απλές δόσεις (ανά 8ωρο ή 6ωρο).
- Η συνολική δόση του φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνονται δραστικά επίπεδα στο πλάσμα ονομάζεται **αρχική δόση (δόση εφόδου ή δόση κορεσμού)**. Για τη διατήρηση αυτών των δραστικών επιπέδων του φαρμάκου χορηγείται η **δόση συντήρησης** που ισοδυναμεί με το ποσοστό της δόσης κορεσμού που καθημερινά απομακρύνεται από τον οργανισμό.
- Όταν το φάρμακο χορηγείται συχνότερα και σε μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις υπάρχει περίπτωση να προκύψει άθροιση με κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων.
- **Χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$) φαρμάκου:** Ο χρόνος που απαιτείται για να ελαττωθεί το ποσό του φαρμάκου κατά 50%.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ

- Από τη στιγμή που το φάρμακο, όπως και κάθε ξένη ουσία, εισέρχεται στον οργανισμό, αυτός ενεργοποιεί διάφορους μηχανισμούς άμυνας για την αδρανοποίηση και την απομάκρυνσή του.
- Οι μηχανισμοί αυτοί είναι βασικά τρεις:
 1. Η αποθήκευση.
 2. Ο μεταβολισμός.
 3. 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 αποθηκεύσεως 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.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- Οι ουσίες του φυσικού περιβάλλοντος του ανθρώπου που είναι ξένες προς τον ενδιάμεσο μεταβολισμό (ξеноβιοτικά) οδήγησαν στην προοδευτική ανάπτυξη πολύπλοκων ενζυμικών συστημάτων για την απομάκρυνσή τους. Σε αυτήν την κατηγορία ουσιών υπάγονται και τα φάρμακα επειδή ακριβώς δεν ενσωματώνονται στον μεταβολισμό του κυττάρου για την παραγωγή ενέργειας.
- **Το ήπαρ κατέχει κεντρική θέση στο μεταβολισμό των φαρμάκων.**
- Μία ξένη ουσία μπορεί επίσης να αδρανοποιηθεί και σε άλλους ιστούς όπως ο εντερικός βλεννογόνος, οι νεφροί, οι πνεύμονες, τα επινεφρίδια, το δέρμα, ο πλακούντας και το αίμα (λευκοκύτταρα και πλάσμα).
- Για φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα σημαντικό ρόλο μπορεί να παίξουν τα ένζυμα της εντερικής χλωρίδας.
- Ο μεταβολισμός των ξеноβιοτικών οδηγεί κατά κανόνα σε περισσότερο υδατοδιαλυτά παράγωγα από την προσθήκη ιονιζόμενων ομάδων στο μόριό τους. Εξαιτίας του γεγονότος αυτού οι μεταβολίτες χάνουν την ικανότητα να διαχέονται παθητικά μέσα από βιολογικές μεμβράνες και απεκκρίνονται περισσότερο με ενεργητικούς μηχανισμούς μεταφοράς. Οι μεταβολίτες που προκύπτουν από τη βιομετατροπή των φαρμάκων μπορεί να είναι αδρανείς ή δραστηριοί.
- Υπάρχει το ενδεχόμενο μία ουσία να είναι αδρανής όταν χορηγείται και να ενεργοποιείται μέσα στον οργανισμό από τα ένζυμα βιομετατροπής (προφάρμακο).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- 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:
 1. Οξειδώσεις
 2. Αναγωγές
 3. Υδρολύσεις
 4. Συνθέσεις.

Μεταβολική φάση I

Μεταβολική φάση II
- 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.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- **Οξειδώσεις**

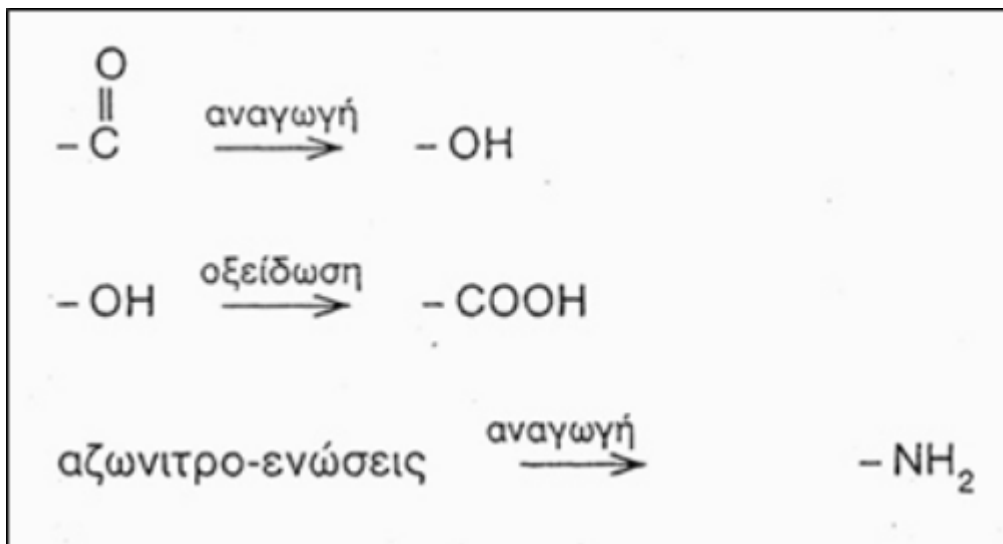
Πραγματοποιούνται συνήθως στο ήπαρ με τη βοήθεια διαφόρων ενζύμων που υπάρχουν σ' αυτό, όταν το φάρμακο φθάσει εκεί με την κυκλοφορία. Περιλαμβάνονται αρκετές χημικές αντιδράσεις, όπως απαμινώσεις, απαλκυλιώσεις, υδροξυλιώσεις αρωματικών δακτυλίων και σχηματισμός σουλφοξειδίων.

- **Αναγωγές**

Πραγματοποιούνται και αυτές κυρίως στο ήπαρ με τη βοήθεια αναλόγων ενζύμων και αναφέρονται βασικά σε αναγωγές νιτροομάδων. Πολύ λίγα φάρμακα υφίστανται τέτοιου είδους μετατροπές.

- **Υδρολύσεις**

Οι υδρολύσεις γίνονται και αυτές με τη βοήθεια ενζύμων που βρίσκονται στο αίμα, στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς και με τον τρόπο αυτό μεταβολίζονται συνήθως φάρμακα, που ο χημικός τους τύπος είναι π.χ. εστέρες.



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

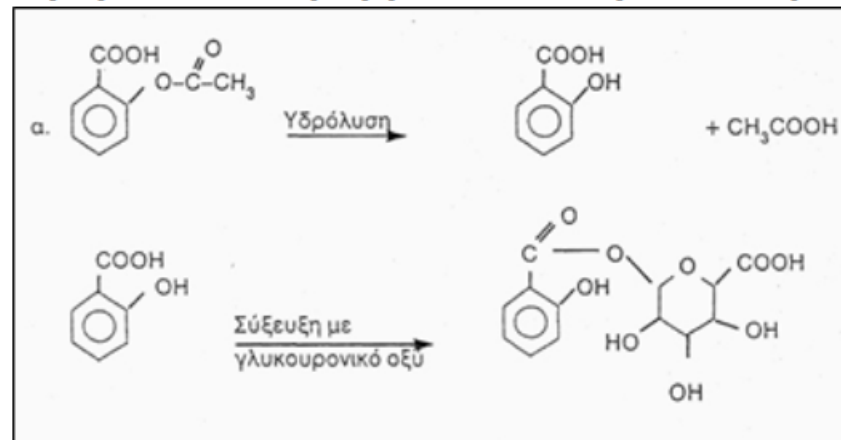
- **Συνθέσεις**

Σε πολλές περιπτώσεις η αδρανοποίηση ενός φαρμάκου προϋποθέτει και συνθετικές αντιδράσεις. Δηλαδή το φάρμακο ενώνεται με κάποιαν από τις ουσίες του οργανισμού, όπως π.χ. το γλυκουρονικό οξύ, διάφορα αμινοξέα, θειικές ρίζες, ακετύλ- ή μεθυλ ομάδες κ.ά. Δημιουργείται έτσι μια ιονίσμενη υδατοδιαλυτή ένωση χωρίς φαρμακολογική δράση, που απεκκρίνεται εύκολα από τα ούρα.

Τα ένζυμα που μεσολαβούν για να γίνουν οι συνθέσεις αυτές βρίσκονται συνήθως στο ήπαρ και στα νεφρά.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

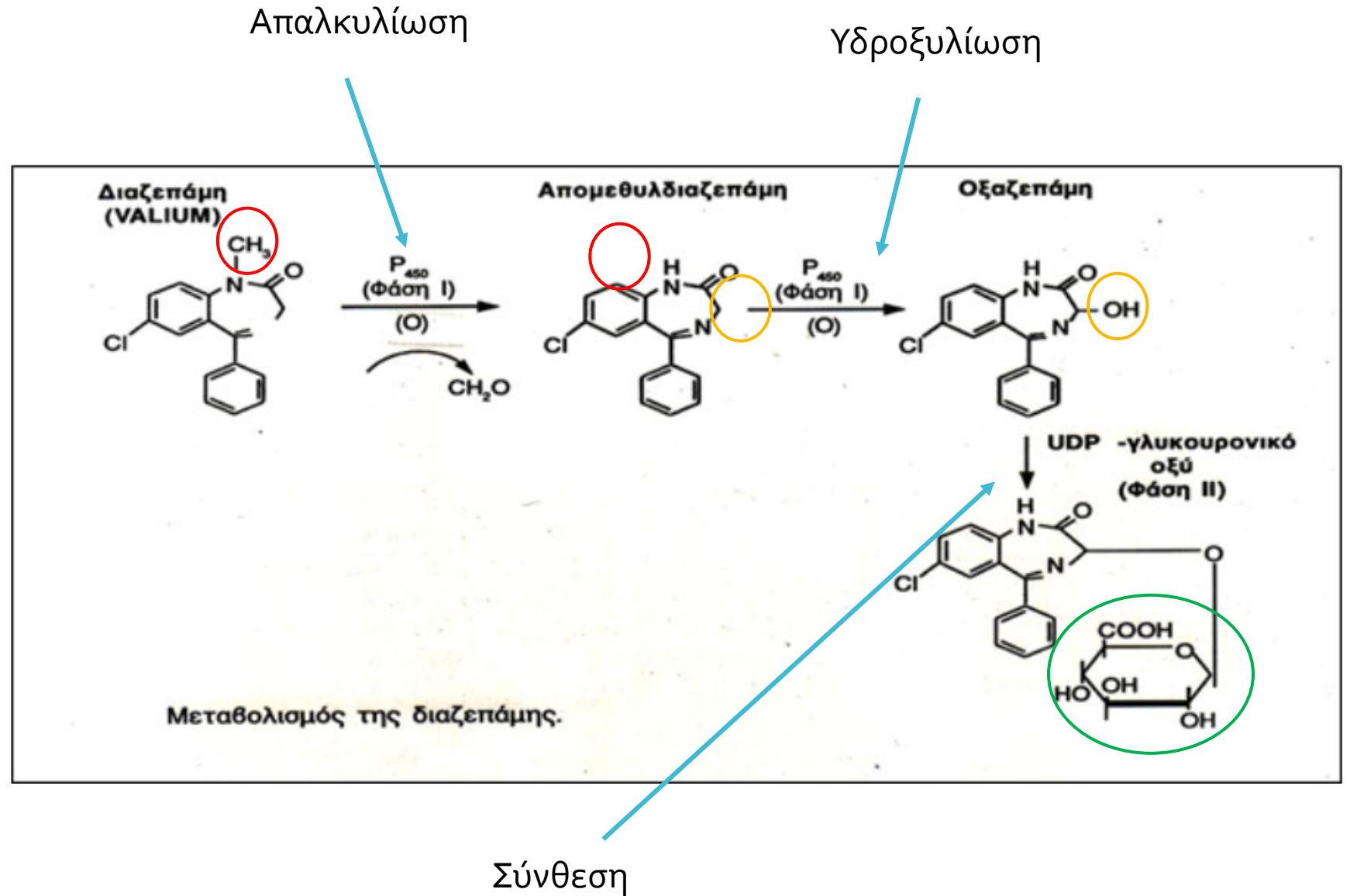
- Ο βιομετασχηματισμός μπορεί να μεταβάλλει το φάρμακο με 4 διαφορετικούς τρόπους.
1. **Μετατροπή του δραστικού φαρμάκου σε αδρανή μεταβολίτη (συνηθέστερος)**
Π.χ. Μορφίνη → Μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο
Φαινοβαρβιτάλη → υδροξυ-βαρβιτάλη.
 2. **Μετατροπή δραστικού φαρμάκου σε δραστικό μεταβολίτη.**



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

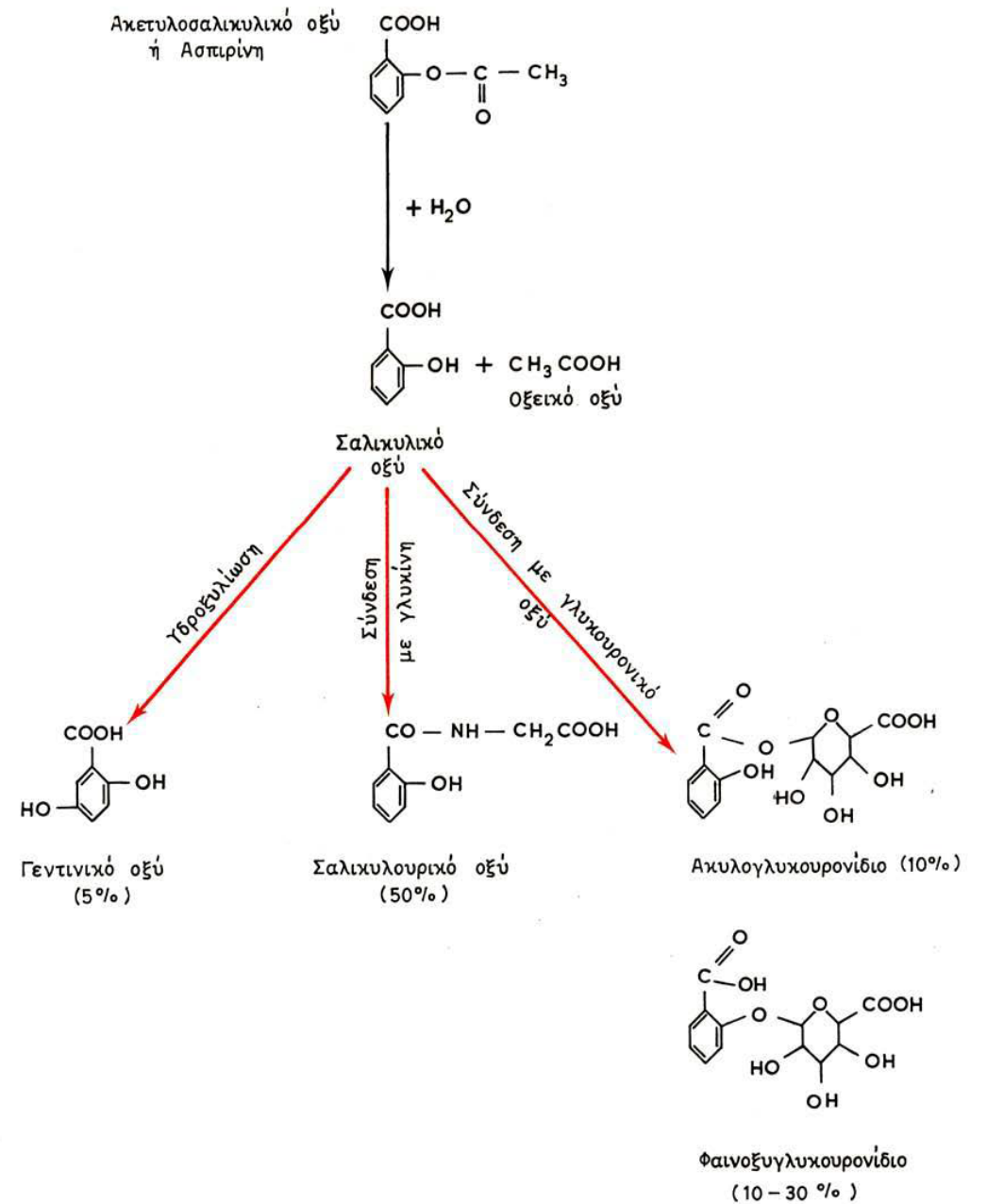
3. **Μετατροπή αδρανούς ουσίας σε δραστικό μεταβολίτη**
Κυκλοφωσφαμίδη, δίνει 4-υδροξυφωσφαμίδη, αλδοφωσφαμίδη και ακρολεΐνη.
Η Πριμιδόνη με οξείδωση δίνει φαινοβαρβιτάλη.
4. **Μετατροπή δραστικού φαρμάκου σε τοξικό μεταβολίτη**
Ακεταμινοφαίνη → N-υδροξυ-ακεταμινοφαίνη.
Η οξείδωση του τελευταίου δίνει ενδιάμεσο προϊόν που καταστρέφει τα ηπατικά κύτταρα.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

- Η **χημική δομή** καθορίζει την πιθανότερη μεταβολική οδό καθώς και το βαθμό αδρανοποίησης και αποβολής. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ίδια ουσία μπορεί να ακολουθήσει περισσότερες από μία μεταβολικές οδούς. Το ίδιο ισχύει επίσης και για τους μεταβολίτες που θα προκύψουν κατά την πορεία της βιομετατροπής.
- Η **δόση και η συχνότητα χορήγησης** του φαρμάκου εμπεριέχουν τη δυνητική πρόκληση κορεσμού των μεταβολικών οδών με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή των ενεχομένων ενζύμων.
- Η **οδός χορήγησης** δηλαδή το πέρασμα από τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ, που έχουν μεγάλη μεταβολική ικανότητα, φαινόμενο αρχικής διάβασης.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

- **Ατομικοί παράγοντες, όπως:**

1. Γενετικοί (πχ. η συγγενής έλλειψη ενός ενζύμου)
2. Ασθένειες (ηπατοπάθεια, νεφροπάθεια, ορμονικές διαταραχές)
3. Εγκυμοσύνη (υπερπαραγωγή ενδογενών ορμονών που μεταβολίζονται στις ίδιες οδούς)
4. Ηλικία (σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα τα ενζυμικά συστήματα ανεπαρκούν)
5. Το γένος (σε πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί πως τα θηλυκά ζώα υστερούν στην αδρανοποίηση ορισμένων φαρμάκων)
6. Εντερική χλωρίδα (που καθορίζεται, μεταξύ των άλλων, και από τις συνήθειες διατροφής)

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

- Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως:

1. Ποιότητα τροφής και γενική θρέψη του ατόμου
2. Επιβάρυνση του οργανισμού με ξένες ουσίες (φάρμακα - ναρκωτικά - περιβαλλοντικοί ρύποι - πιθανή αντίδραση στη φάση της απορρόφησης, της κατανομής και του μεταβολισμού)
3. Προηγούμενη αναστολή ή επαγωγή των κυριότερων ενζύμων που προδιαθέτουν σε σοβαρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

- Επειδή το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην πρωτεϊνοσύνθεση όσο και στο μεταβολισμό φαρμάκων ανεπάρκεια αυτού του οργάνου οδηγεί κατά κανόνα σε μειωμένο μεταβολισμό των φαρμάκων. Σε ανάλογο αποτέλεσμα οδηγεί και ο υποσιτισμός όπου όλες οι φυσιολογικές ηπατικές λειτουργίες επιβραδύνονται.
- Παραδείγματα:
 - ❖ Δισουλφιράμη (αναστέλλει την αλδεϋδική αφυδρογονάση, στη θεραπεία των χρόνιων αλκοολικών)
 - ❖ Αλλοπουρινόλη
 - ❖ Ισονιαζίδη
 - ❖ Σιμετιδίνη
 - ❖ Χλωραμφαινικόλη

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

- ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

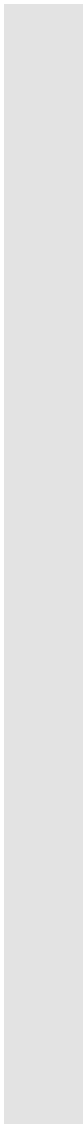
- Αρκετά ξενοβιοτικά προκαλούν αύξηση της μικροσωματικής ενζυμικής δραστηριότητας.
- Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί κυρίως στο ήπαρ αλλά υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι συμβαίνει και σε εξωηπατικούς ιστούς που διαθέτουν τα ανάλογα ένζυμα.
- Ουσίες που προκαλούν αύξηση των μικροσωματικών ενζύμων μπορεί να είναι φάρμακα, εντομοκτόνα, προσθετικά των τροφίμων, καλλυντικά, καρκινογόνα ή άλλες τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος.
- Κοινή ιδιότητα αυτών των χημικών ενώσεων είναι η μεγάλη λιποδιαλυτότητα.
- Η αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας οφείλεται σε σύνθεση των αντιστοίχων ενζύμων.
- Παραδείγματα:
 - ❖ Φαινοβαρβιτάλη
 - ❖ Φαινυτοΐνη
 - ❖ Σπειρονολακτόνη

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

- Η απέκκριση από τους νεφρούς, το χοληφόρο σύστημα, το έντερο και τους πνεύμονες, συμβάλλει στην απομάκρυνση των περισσότερων φαρμάκων.
- Από αυτές τις οδούς κυριότερη είναι η νεφρική, η οποία επιτελείται με διήθηση στο μαλπιγγιανό σπείραμα ή με ενεργητική απέκκριση στα ουροφόρα σωληνάρια.
- Το ποσοστό του φαρμάκου που αποβάλλεται στα ούρα είναι το τελικό συνολικό αποτέλεσμα τριών λειτουργιών:
 - της πειραματικής διήθησης (σημαντικό ρόλο παίζει το επίπεδο του αδέσμευτου φαρμάκου στο πλάσμα)
 - της σωληναριακής απέκκρισης και
 - της σωληναριακής επαναρρόφησης
- Εκτός από τους νεφρούς, ένα φάρμακο μπορεί να απεκκριθεί από τα ηπατοκύτταρα στα χοληφόρα τριχοειδή και να καταλήξει έτσι στον εντερικό αυλό. Εάν οι ιδιότητες του μορίου είναι τέτοιες ώστε να ευνοείται η εντερική απορρόφηση, το φάρμακο θα εισέλθει στην εντεροηπατική κυκλοφορία, όπου η ηπατική απέκκριση και η εντερική επαναρρόφησης του θα συνεχισθούν μέχρι να μεταβολισθεί ή να απομακρυνθεί με τα ούρα.
- Οι πνεύμονες είναι η κύρια οδός αποβολής ουσιών που είναι πτητικές στη θερμοκρασία του σώματος, πχ. αιθυλική αλκοόλη στον εκπνεόμενο αέρα αποτελεί τη βάση για τον πρόχειρο έλεγχο του βαθμού μέθης των οδηγών.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ
ΑΠΟΡΙΕΣ





ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΓΕΝΙΚΑ

- Ατομική ευαισθησία
- Φαρμακογενετική και ιδιοσυγκρασία στα φάρμακα
- Ηλικία και βάρος
- Συνύπαρξη άλλης ασθένειας
- Ποιοτικά ανώμαλες αντιδράσεις – αντιδράσεις υπερευαισθησίας
- Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων: συνεργισμός και ανταγωνισμός
- Αντοχή στα φάρμακα
- Φαρμακευτική εξάρτηση

ΑΤΟΜΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

- 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 (ED50), 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 (LD50). Δηλαδή τη δόση εκείνη, που μπορεί να προκαλέσει λειτουργικές βλάβες (τοξικές ενέργειες) που οδηγούν στο θάνατο τα 50 από τα 100 πειραματόζωα.

ΑΤΟΜΙΚΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

- Η γνώση των δυο αυτών τιμών (δόσεων) είναι απαραίτητη για κάθε φάρμακο.
- Για να έχουμε θεραπευτικό αποτέλεσμα χρησιμοποιούμε συνήθως τη μέση δραστική δόση.
- Όταν για ένα φάρμακο το ποσό της θεραπευτικής δόσεως πλησιάζει πολύ στο ποσό της τοξικής δόσης (μέση θανατηφόρα) τότε λέμε ότι το φάρμακο αυτό έχει **μικρό θεραπευτικό εύρος**. Σ' αυτή την περίπτωση θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στη χορήγηση του φαρμάκου, γιατί μικρή διαφορά στη δόση μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στον οργανισμό του ασθενή.

ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- 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.

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ

- Έχει παρατηρηθεί ότι οι πολύ νέοι άνθρωποι, όπως και οι πολύ ηλικιωμένοι, είναι πιο ευαίσθητοι στα φάρμακα, από τους ενήλικες.
- Η ευαισθησία αυτή των νέων οργανισμών οφείλεται βασικά στην έλλειψη ενζύμων, που όπως είδαμε βοηθούν να μεταβολισθεί το φάρμακο. Τα ένζυμα αυτά, που σχεδόν δεν υπάρχουν στα βρέφη, δημιουργούνται με τον καιρό στα νεαρά άτομα.
- Το αποτέλεσμα είναι, όταν μερικά φάρμακα χορηγούνται σε πολύ νέα άτομα, να μη μεταβολίζονται και επομένως να μην εξουδετερώνεται η δράση τους, οπότε βέβαια προκαλούνται τοξικές ενέργειες. Το ίδιο ισχύει και για φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γυναικολογία και που στη μητέρα δεν προκαλούν καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια, στο έμβρυο όμως, στο οποίο δεν έχουν σχηματισθεί ακόμη αυτά τα ένζυμα, προκαλούν δραματικές παρενέργειες, πχ. χλωραμφαινικόλη και φαιό σύνδρομο στα βρέφη (κυάνωση, αναπνευστικά προβλήματα και θάνατος).

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ

- Αντίθετα η ευαισθησία των πολύ ηλικιωμένων στα φάρμακα οφείλεται στο ότι τα βασικά όργανα αδρανοποιήσεως και αποβολής των φαρμάκων, δηλαδή το ήπαρ και τα νεφρά, έχουν αρχίσει εξαιτίας της ηλικίας να μη λειτουργούν σωστά. Έτσι ο μεταβολισμός και η απέκκριση των φαρμάκων, εμποδίζονται σε κάποιο βαθμό, με αποτέλεσμα να έχουμε εμφάνιση τοξικών ενεργειών.

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ

- Εκτός όμως από την ηλικία, σημαντικοί παράγοντες για την ενέργεια του φαρμάκου είναι ιδιαίτερα το **βάρος** και η **επιφάνεια του σώματος**. Όπως είδαμε στη φαρμακοκινητική (διανομή), το φάρμακο κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό και πολύ μικρή ποσότητα φθάνει στους υποδοχείς για να εκδηλωθεί η φαρμακολογική του ενέργεια. Εύκολα λοιπόν αντιλαμβάνεται κανείς ότι, όσο μεγαλύτερο βάρος έχει ένα άτομο, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου πρέπει να χορηγηθεί για να μπορεί να φθάσει στους υποδοχείς η ποσότητα που είναι απαραίτητη, ώστε να προκληθεί η ενέργεια που αναμένουμε.
- Έτσι οι θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων προσδιορίζονται συνήθως για κάθε κιλό βάρους (kg) του σώματος. Όταν λοιπόν λέμε ότι η δόση ενός φαρμάκου είναι 5 mg/kg εννοούμε ότι ένα άτομο 60 kg πρέπει να πάρει $5 \times 60 = 300$ mg από το φάρμακο, για να έχουμε φαρμακολογική ενέργεια.

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ

- Η συνηθισμένη δοσολογία των φαρμάκων είναι υπολογισμένη για ενήλικα άτομα σωματικού βάρους περίπου 70kg.
- Για άτομα που το σωματικό βάρος τους διαφέρει πολύ από αυτή την τιμή, η δόση πρέπει να υπολογίζεται ανά kg. Αυτό συμβαίνει π.χ. για πολύ αδύνατα άτομα ή για παιδιά.
- Όταν τα φάρμακα είναι πολύ τοξικά, όπως π.χ. τα κυτταροστατικά, λαμβάνεται υπόψη η επιφάνεια του σώματος σε συνδυασμό με το βάρος (με τη βοήθεια ειδικών πινάκων). Για ένα άτομο μέσης σωματικής διάπλασης (ύψος 1,75m και βάρος 70kg), η επιφάνεια σώματος είναι 1,85m².

ΗΛΙΚΙΑ ΚΑΙ ΒΑΡΟΣ

- Για να καθορίσουμε τις δόσεις των φαρμάκων που χορηγούνται στα παιδιά, λαμβάνουμε υπόψη την ηλικία, το βάρος και την επιφάνεια του σώματος και υπολογίζουμε τη δόση με τη βοήθεια ειδικών πινάκων.
- Ο απλούστερος τρόπος υπολογισμού της παιδικής δόσης ενός φαρμάκου δίνεται από τον τύπο του Clark:

$$\text{Παιδική δόση} = \frac{\text{βάρος σε kg}}{70} \times \text{δόση ενήλικα}$$

ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΑΛΛΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

- Ένας άλλος παράγοντας, που επηρεάζει την ενέργεια ενός φαρμάκου που χορηγείται για τη θεραπεία μιας ασθένειας, είναι η συνύπαρξη κάποιας άλλης νοσηρής κατάστασης. Έτσι, αν ένας ασθενής π.χ. προσβληθεί από ένα μικρόβιο και συγχρόνως έχει κάποια λειτουργική διαταραχή των νεφρών, χορηγώντας του κάποιο αντιβιοτικό, η φαρμακολογική του ενέργεια θα είναι διαφορετική από εκείνη που θα προκαλούσε, αν το φάρμακο αυτό το έπαιρνε ένας ασθενής χωρίς νεφρικές βλάβες. Αυτό συμβαίνει γιατί η αποβολή του φαρμάκου δεν θα γίνει φυσιολογικά, αφού δεν λειτουργούν φυσιολογικά οι νεφροί, με αποτέλεσμα το φάρμακο να επανέρχεται στην κυκλοφορία, να αθροίζεται η ενέργειά του και τελικά να παρουσιασθούν τοξικά φαινόμενα. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να προσαρμόζεται η δόση αναλόγως (μικρότερη δόση από τη συνηθισμένη)
- Τοξικά φαινόμενα μπορεί να εμφανισθούν και αν χορηγήσουμε ένα φάρμακο σε άτομο, που δεν πάσχει από καμιά ασθένεια. Έτσι αν χορηγήσουμε θυροξίνη (ορμόνη) σε έναν ασθενή που πάσχει από υποθυρεοειδισμό, θα τον ανακουφίσουμε, ενώ αντίθετα σ' ένα φυσιολογικό άτομο το ίδιο φάρμακο μπορεί να προκαλέσει σοβαρότατες αντιδράσεις.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

- Η υπερευαισθησία (αλλεργία) είναι 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 φαρμάκου (που στην προκειμένη περίπτωση λέγεται αλλεργιογόνο) μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση (αντίδραση υπερευαισθησίας), που μπορεί να είναι από ελαφρά μέχρι και θανατηφόρα.
- Εκδηλώνεται σε δευτερόλεπτα ή μετά από ώρες ή και μέρες, 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.
- Πολλά φάρμακα μπορούν να δράσουν σαν αλλεργιογόνα, πχ. οι πενικιλλίνες, τα τοπικά αναισθητικά, οι οροί, τα εμβόλια, τα υδραργυρούχα, η θειαμίνη και η ασπιρίνη.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Αρκετά συχνά, μία αναμενόμενη φαρμακολογική ενέργεια τροποποιείται από την παρουσία ενός άλλου φαρμάκου, από την οποία προκύπτει κάποια αλληλεπίδραση. Εκτός από άλλα φάρμακα, αλληλεπιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν επίσης από διάφορες χημικές ουσίες που εισέρχονται στον οργανισμό ως συστατικά της τροφής, ως περιβαλλοντικοί ρύποι κλπ.
- Συνήθως είναι εφικτή η αποτροπή κάποιας αλληλεπίδρασης με την απλή αλλαγή ενός ή περισσότερων από τα ενεχόμενα φάρμακα. Προβλήματα θα εμφανισθούν όταν πρόκειται για απαραίτητα στον ασθενή φάρμακα που δεν είναι δυνατόν να αντικατασταθούν χωρίς να επηρεασθεί η θεραπευτική αγωγή. Αυτό αφορά κυρίως στα φάρμακα εκείνα που χορηγούνται χρονίως και έχουν χαμηλό δείκτη ασφαλείας έτσι ώστε να εμφανίζεται τοξικότητα και με μικρές ακόμη παρεκκλίσεις από τα επιτρεπτά επίπεδα στο αίμα, (π.χ. καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια και κουμαρινικά αντιπηκτικά).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Οι αλληλεπιδράσεις επιτελούνται κυρίως με φαρμακοκινητικούς μηχανισμούς.
- Ενδέχεται να επηρεασθεί η απορρόφηση ενός φαρμάκου (χημική εξουδετέρωση κατά τη χορήγηση ή αλλαγή των πεπτικών λειτουργιών και του περισταλτισμού), η κατανομή (παρεκτόπιση από τα πρωτεϊνικά σημεία σύνδεσης), ο μεταβολισμός (επιτάχυνση ή Επιβράδυνση) και η απέκκριση (μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης του pH των ούρων και της ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης).
- Σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο ενδέχεται να υπάρξουν επίσης σοβαρές αλληλεπιδράσεις όταν υπάρχουν προϋποθέσεις για εμφάνιση συνέργειας ή ανταγωνισμού είτε σε επίπεδο κύριας ενέργειας είτε σε επίπεδο παρενεργειών.

ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- 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 αυξάνουμε συνεχώς την δόση του. Το φαινόμενο αυτό λέγεται **αντοχή (ανθεκτικότητα) στο φάρμακο** και παρουσιάζεται συνήθως με τα νιτρώδη, τα οπιούχα 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.

ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- Το φαινόμενο της αντοχής μπορεί να εξηγηθεί με δύο τρόπους:
 1. Κάποια από τις διεργασίες της φαρμακοκινητικής του φαρμάκου μπορεί να μεταβληθεί. Μπορεί π.χ. να ελαττωθεί η απορρόφηση του φαρμάκου από τον οργανισμό, ή στην πορεία της διανομής το φάρμακο να μην περνάει τις μεμβράνες για να φθάσει στον τόπο δράσης του, ή να αυξηθεί ο ρυθμός του μεταβολισμού ή ένα μεγάλο ποσό φαρμάκου να συνδεθεί μέσα στον οργανισμό και να σχηματισθεί κάποια ένωση χωρίς φαρμακολογική δράση.
 2. Ο οργανισμός ενεργοποιεί διάφορους μηχανισμούς και ανταγωνίζεται τη δράση του φαρμάκου.
- Για την αποφυγή ανάπτυξης αντοχής πρέπει ένα φάρμακο να δίνεται κατά διαλείμματα διακεκομμένη χορήγηση και να συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που ασκούν παραπλήσιες ενέργειες. Η ανάπτυξη αντοχής συνδυάζεται πολύ συχνά με παράλληλη εγκατάσταση σωματικής και ψυχολογικής εξάρτησης.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ

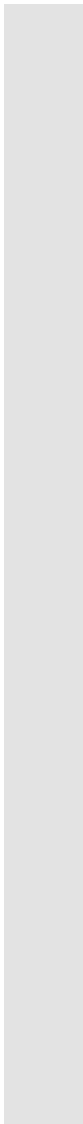
- Τα φάρμακα που προκαλούν εξάρτηση επενεργούν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) και προδιαθέτουν σε κατάχρηση επειδή η χρήση τους βιώνεται ως μία ευχάριστη εμπειρία (*ψυχολογική εξάρτηση*).
- Όταν η μακροχρόνια λήψη τους συνοδεύεται από την εγκατάσταση αντοχής απαιτείται συνεχής αύξηση των δόσεων. Στην περίπτωση αυτή η απότομη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης (*φυσική ή σωματική εξάρτηση*).
- Η εξάρτηση αποτελεί μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ενδέχεται να δημιουργήσει πρακτικά προβλήματα στην κλινική εφαρμογή πολύ χρήσιμων φαρμάκων, όπως είναι τα οπιούχα ναρκωτικά αναλγητικά.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ

- Η ψυχολογική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από έντονη επιθυμία χρήσης ενός φαρμάκου, αλλά υπάρχει πολύ μικρή τάση για αύξηση των δόσεων. Η ένταση της ψυχολογικής εξάρτησης ποικίλλει ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική ουσία και την προσωπικότητα του ατόμου. Σε μερικές περιπτώσεις, η επιθυμία για τη «δόση» είναι τόσο ισχυρή ώστε μπορεί να οδηγήσει το άτομο σε αντικοινωνική συμπεριφορά.
- Η σωματική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από έντονη ψυχαναγκαστική επιθυμία για την με κάθε δυνατό τρόπο λήψη του φαρμάκου, από σταθερή τάση για συνεχή αύξηση των δόσεων σε μέγεθος και συχνότητα λήψης και από έντονα στερητικά συμπτώματα όταν δεν είναι δυνατή η λήψη του φαρμάκου.
- Το σύνδρομο στέρησης χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και από ψυχικές και κινητικές διαταραχές.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ

- Οι εξαρτησιογόνες ουσίες παρουσιάζουν ορισμένες κοινές ιδιότητες, βάσει των οποίων κατατάσσονται σε τέσσερις κατηγορίες με κύριο γνώμονα τα χαρακτηριστικά της εξάρτησης:
- 1. **Κατασταλτικά του ΚΝΣ:** αιθανόλη, αιθέρας, βαρβιτουρικά (σεκοβαρβιτάλη, πεντοβαρβιτάλη, αμοβαρβιτάλη, φαινοβαρβιτάλη), γλουταιθιμίδη, ένυδρος χλωράλη, εθακαλόνη, εθυπρυλόνη, επροβαμάτη, παραλδευδη, χλωροδιαζεποξείδη, εισπνεόμενες οργανικές ενώσεις κ.ά. Η κατηγορία αυτή αναπτύσσει έντονη ψυχολογική και σωματική εξάρτηση. Το σύνδρομο στέρησης έχει πολύ έντονη κλινική εικόνα και μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του πρώην χρήστη.
- 2. **Ναρκωτικά αναλγητικά:** διυδρομορφινόνη, ηρωίνη, κωδεΐνη, λεβαλλορφάνη, λεβορφανόλη, μεθαδόνη, εθυλδιυδρομορφινόνη, μορφίνη, πεθιδίνη, πενταζοκίνη, προποξυφαίνη, φαιναζοκίνη, δεξτραμεθορφάνη κ.ά. Αποτελούν μία σχετικά ομοιογενή ομάδα φαρμακευτικών ουσιών με έντονη ψυχολογική εξάρτηση και με ταχέως εγκαθιστάμενη σωματική εξάρτηση. Το σύνδρομο στέρησης είναι πολύ δριμύ και παρατεταμένο (5-7 ημέρες), αλλά σπανίως θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του πρώην χρήστη.
- 3. **Διεγερτικά του ΚΝΣ:** αμφεταμίνες (αμφεταμίνη, δεξτραμφεταμίνη, μεθαμφεταμίνη), διαιθυλοπροπιόνη, κοκαΐνη, εθυλοφαινιδάτη, εφαιντερμίνη, φαινομετραζίνη κ.ά. Πρόκειται για ουσίες με έντονη ψυχολογική εξάρτηση αλλά με σχετικά ήπιο σύνδρομο στέρησης που εκδηλώνεται κυρίως με υπνηλία.
- 4. **Άλλες ουσίες:** διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD), κανναβινοειδή, χασίς, νικοτίνη κ.ά. Κοινή ιδιότητα αυτών των ουσιών είναι η ψυχολογική εξάρτηση. Σύνδρομο στέρησης δεν παρατηρείται τουλάχιστον σε κάποιο αξιοσημείωτο βαθμό.



ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Ο όρος «αλληλεπίδραση» χρησιμοποιείται για να δηλώσει, ότι η χορήγηση μιας ουσίας ή η έκθεση σε μια ουσία τροποποιεί την ανταπόκριση του ασθενούς σε ένα φάρμακο. Η ουσία μπορεί να είναι φάρμακο (**drug-drug interactions**), τρόφιμο (**drug-food interactions**) ή άλλη ουσία, όπως ο καπνός ή το οινόπνευμα. (Russell, Pharmacotherapy).
- Αποτέλεσμα της συνύπαρξης του φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο ή ουσία είναι η μεταβολή των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη μεταβολή της αναμενόμενης ανταπόκρισης.
- Το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μπορεί να είναι δυσάρεστο ή ευνοϊκό για τον ασθενή.
- Οι ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις, χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπευτική.
- Στην περίπτωση, όμως, των δυσάρεστων αλληλεπιδράσεων, το φάρμακο είτε παύει να είναι αποτελεσματικό, οπότε αποτυγχάνει η φαρμακοθεραπεία, είτε χάνει την ασφάλειά του, οπότε εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες ή/και φαινόμενα τοξικότητας.
- Η συχνότητα των αλληλεπιδράσεων κυμαίνεται από 3 μέχρι 5% σε ασθενείς που παίρνουν λίγα φάρμακα και φθάνει το 20%, σε ασθενείς που παίρνουν 10-20 φάρμακα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Τύποι Αλληλεπιδράσεων Φαρμάκων**
- **Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις**
 - Ανάμειξη φαρμάκων-εκδόχων
 - Φυσικοχημικές ασυμβασίες από αντίδραση με περιέκτες
- **Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις**
 - Απορρόφηση
 - Κατανομή
 - Μεταβολισμός
 - Αποβολή
- **Φαρμακοδυναμικές Αλληλεπιδράσεις**
 - Αλληλεπίδραση στους υποδοχείς
 - Ανταγωνισμός ή συνεργισμός στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις**
- **Απορρόφηση:**
 - Ορισμένα φάρμακα ή τροφές μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση άλλων φαρμάκων (π.χ., τετρακυκλίνες + αντιόξινα ή Ca^{2+}).
- **Κατανομή:**
 - Ανταγωνισμός σε σύνδεση με πρωτεΐνες πλάσματος λόγω μεγαλύτερης χημικής συγγένειας (π.χ. διγιτοξίνη, διαζεπάμη, μεθοτρεξάτη, προπρανολόλη, βαρφαρίνη)
- **Μεταβολισμός:**
 - Ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί από φάρμακα ή ουσίες (επαγωγείς) ή να ελαττωθεί από αναστολείς των ενζύμων του μεταβολισμού, με αποτέλεσμα τη μεταβολή των επιπέδων του στο αίμα (βιοδιαθεσιμότητα) και του χρόνου ημιζωής του. (π.χ. χυμός γκρειπφρουτ)
- **Αποβολή:**
 - Επίδραση στη νεφρική απέκκριση (π.χ., φάρμακα που επηρεάζουν την γλυκουρονιδίωση ή την σωληναριακή απορρόφηση).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Φαρμακοδυναμικές Αλληλεπιδράσεις**
- Τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα μπορούν
 1. να δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς,
 2. να συναγωνίζονται για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα ή
 3. να μεταβάλλουν το περιβάλλον στο οποίο δρα το άλλο φάρμακο.
- Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση συνεργικών ή ανταγωνιστικών ενεργειών, άλλοτε επιθυμητών και άλλοτε ανεπιθύμητων.
- **Συνεργισμός:**
- Όταν δύο φάρμακα δρουν από κοινού για να ενισχύσουν την επίδραση τους (π.χ., συνδυασμός αντιβιοτικών).
- **Ανταγωνισμός:**
- Όταν δύο φάρμακα ανταγωνίζονται για τους ίδιους υποδοχείς ή μηχανισμούς (π.χ., ανταγωνιστές των β-υποδοχέων και βήτα-αγωνιστές).

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Πίνακας 7: Αθροιστική και δυναμική συνέργεια φαρμάκων, η οποία ενισχύει την τοξικότητα		
Συνδυασμός Φαρμάκων		Αποτέλεσμα
Αντιχολινεργικά +	Φαινοθειαζίνες Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά Αντιισταμινικά Αντιπαρκινσονικά	Θερμοπληξία (θερμές & υγρές συνθήκες), παραλυτικός εϊλεός, επίσχεση ούρων, ψυχώσεις, επιδείνωση γλαυκώματος
Αντιυπερτασικά +	Αντιστηθαγικά Αγγειοδιασταλτικά Φαινοθειαζίνες	Ορθοστατική υπόταση
Κατασταλτικά ΚΝΣ +	Αιθανόλη Αντιισταμινικά Υπνωτικά	Υπνηλία, αναπνευστική καταστολή, κόμα, θάνατος
Φάρμακα, που παρατείνουν το διάστημα QT (αμιοδαρόνη) +	Δισοπυραμίδη	Αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης επικίνδυνων κοιλιακών αρρυθμιών
Γενταμικίνη +	Κεφαλοσπορίνες	Αθροιστική νεφροτοξικότητα
Μυοχαλαρωτικά +	Αμινογλυκοσίδες	Αυξημένος νευρομυϊκός αποκλεισμός, πρόβλημα στην ανάνηψη, άπνοια
Μεθοτρεξάτη +	Κοτριμοξαζόλη	Ενίσχυση μυελοτοξικότητας
MAOIs +	Πεθιδίνη SSRIs	Σύνδρομο σεροτονίνης (σύγχυση, μανία, εφίδρωση, διάρροια, ρίγη, πυρετός, μυοκλονία, τρόμος, κόμα)
Συμπαθομιμητικές αμίνες (έμμεσες) +	MAOIs Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά β-αναστολείς	Υπερτασική κρίση
	Τοπικά αναισθητικά (Αδρεναλίνη)	

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Πίνακας 9: Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, που οδηγούν σε ανταγωνισμό		
Συνδυασμός Φαρμάκων		Αποτέλεσμα
Κατηγορία 1	+ Κατηγορία 2	
Αντιδιαβητικά per os	Κορτικοστεροειδή Θειαζιδικά διουρητικά	Αύξηση σακχάρου στο αίμα
Αντιπηκτικά	Βιταμίνη Κ	Ελαττωμένη αντιπηκτική δράση
Υπνωτικά	Καφεΐνη	Αϋπνία
L-dopa	Αντιψυχωσικά	Ελαττωμένη αντιπαρκινσονική δράση
β-αναστολείς	β-διεγέρτες	Βρογχόσπασμος
	Αντιδιαβητικά per os	Υπογλυκαιμία

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Πίνακας 10: Αλληλεπιδράσεις της αιθυλικής αλκοόλης με φάρμακα

Φάρμακα	Αποτέλεσμα
 Βαρβιτουρικά (2)*  Παραλδεύδη-Χλωράλη-Μεπροβαμάτη (2)  Βενζοδιαζεπίνες (2)  Βουτυροφαινόνες  Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (2)  Αντισταμινικά (2)  Οπιοειδή αναλγητικά (2)	Ενίσχυση καταστολής (Σημαντική διαταραχή προσοχής - επικίνδυνη η οδήγηση οχήματος)
 Υπογλυκαιμικά per os (1)  Φαινυτοΐνη (2)  Αντιπηκτικά per os (3)	Ενίσχυση της δράσης των φαρμάκων. Σε αλκοολισμό, εξασθένηση δράσης
Νεότερες κεφαλοσπορίνες (κεφαμανδόλη, κεφαπεραζόνη) Νιτροφουράνια (νιτροφουραντοΐνη, φουραζολιδόνη) Νιτροϊμιδαζόλια (μετρονιδαζόλη, κινιδαζόλη) Χλωραμφενικόλη Σουλφονυλουρίες (χλωροπροπαμίδη, τολβουταμίδη) Προκαρβαζίνη (1 ή 2)	Αντίδραση δισουλφιράμης (κεφαλαλγία, εφίδρωση, ερυθρότητα προσώπου, υπόταση)
 Ασπιρίνη  και λοιπά αντιφλεγμονώδη αναλγητικά (2)	Ενίσχυση της βλάβης του γαστρικού βλεννογόνου - υπνηλία
 Παρακεταμόλη  Μεθοτρεξάτη	Βαριά ηπατική βλάβη σε αλκοολισμό
 Αντιυπερτασικά (2 ή 3)	Υπόταση
* Ο αριθμός στην παρένθεση δηλώνει τη σοβαρότητα της αλληλεπίδρασης	

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ**
- Με το κάπνισμα παράγονται πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες που ενισχύουν τη δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την αύξηση του μεταβολισμού πολλών φαρμάκων, όπως η θεοφυλλίνη, η προπρανολόλη, τα οιστρογόνα, οι βενζοδιαζεπίνες και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.
- Διακοπή καπνίσματος: Ελαττώνεται σημαντικά ο ρυθμός μεταβολισμού των φαρμάκων και υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας, από τη συσσώρευσή τους στον οργανισμό.
- Το κάπνισμα, επίσης, αυξάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα, στις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια.
- Μια, ακόμη, συνέπεια του καπνίσματος είναι και η ελάττωση της ανοχής στον πόνο.
- Οι διαβητικοί καπνιστές, από την άλλη, χρειάζονται περισσότερη ινσουλίνη, προκειμένου να επιτευχθεί η ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου τους στο αίμα.
- Τέλος, καπνιστές με έλκος στομάχου, που λαμβάνουν Η₂-ανταγωνιστές, εμφανίζουν μειωμένη ανταπόκριση στα φάρμακα αυτά και περισσότερες υποτροπές. Σε αυτούς πρέπει να χορηγούνται άλλα, εναλλακτικά φάρμακα, όπως η σουκραλφάτη, και να γίνεται προσπάθεια, ώστε να διακοπεί το κάπνισμα, που επιβαρύνει σημαντικά τη νόσο.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ**

- Ορισμένα φάρμακα μειώνουν τη στάθμη των αντισυλληπτικών στον οργανισμό της γυναίκας, επιταχύνοντας το μεταβολισμό τους. Τέτοια φάρμακα είναι η ριφαμπικίνη, τα αντιεπιληπτικά και άλλοι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων.
- Το ίδιο αποτέλεσμα, αλλά με διαφορετικό μηχανισμό (διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου των αντισυλληπτικών, λόγω καταστροφής της χλωρίδας του εντέρου), όπως έχει προαναφερθεί, παρατηρείται κι όταν οι γυναίκες λαμβάνουν ταυτόχρονα ορισμένα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, όπως τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, αμπικιλλίνη, αμοξυκιλλίνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις οι γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται, ώστε να επιλέγεται άλλη μέθοδος αντισύλληψης, για την αποφυγή ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης. Σταγόνες αίματος ή ενδιάμεσες αιμορραγίες μπορεί να σημαίνουν πτώση της αντισυλληπτικής προστασίας.
- Παράλληλα, τα αντισυλληπτικά ανταγωνίζονται τη δράση των per os λαμβανομένων αντιπηκτικών φαρμάκων και, συνεπώς, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης θρομβώσεων. Σε άτομα με ιστορικό θρομβοφλεβίτιδας, προδιαθεσικούς παράγοντες θρομβοεμβολικής νόσου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, η χορήγηση αντισυλληπτικών αποτελεί απόλυτη αντένδειξη.
- Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί, ότι τα αντισυλληπτικά ανταγωνίζονται την αντιυπερτασική δράση των ΑΜΕΑ, των β-αποκλειστών και των διουρητικών φαρμάκων, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν τη συνταγογράφηση αντισυλληπτικών, σε υπερτασικές γυναίκες.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Παράγοντες που Επηρεάζουν τις Αλληλεπιδράσεις
- Η συχνότητα εμφάνισης μιας αλληλεπίδρασης, καθώς και η σοβαρότητά της, εξαρτώνται από παράγοντες καθοριζόμενους και από το φάρμακο, (π.χ. οδός χορήγησης, μορφή, δόση και χρόνος χορήγησης του φαρμάκου, διάρκεια θεραπείας), αλλά και από τον ίδιο τον ασθενή (παρουσία άλλης νόσου, νεφρική και ηπατική λειτουργία, ηλικία, διαιτητικοί, φαρμακογενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες).

**Πίνακας 1: Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο
εμφάνισης αλληλεπιδράσεων**

Χρήση φαρμάκων που συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

Χρήση από του στόματος ουσιών με χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, λόγω του φαινομένου πρώτης διόδου

Χρήση φαρμάκων με μικρό θεραπευτικό εύρος

Χορήγηση ουσιών σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα

Χορήγηση φαρμάκων σε άτομα με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια

Χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά

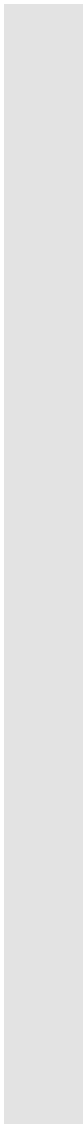
Χρήση φαρμάκων που απεκκρίνονται αργά, σε μακροχρόνιες θεραπείες

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **Αλληλεπιδράσεις σε ηλικιωμένους**
- Η πολυνοσηρότητα, που παρουσιάζουν τα ηλικιωμένα άτομα, οδηγεί συχνά σε πολυφαρμακία.
- Όσο περισσότερα φάρμακα λαμβάνει κάποιος τόσο αυξάνονται οι πιθανότητες να αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους.
- Στους ηλικιωμένους, η πιθανότητα εμφάνισης αλληλεπιδράσεων, από την ταυτόχρονη λήψη 2 φαρμάκων είναι 6%, αυξάνεται στο 50% από τη λήψη 5 φαρμάκων και καταλήγει στο 100% (σίγουρη εμφάνιση αλληλεπίδρασης) από τη σύγχρονη λήψη 8 φαρμάκων.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- **ΠΡΟΛΗΨΗ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ**
- Αποφυγή των πολυσύνθετων θεραπευτικών σχημάτων
- Περιορισμός της συνταγογράφησης μόνο στους απαραίτητους συνδυασμούς φαρμακευτικών ουσιών.
- Χορήγηση των φαρμάκων σε διαφορετικούς χρόνους
- Χρήση διαφορετικών οδών χορήγησης
- Έλεγχος επιπέδων φαρμάκου με στενό θεραπευτικό εύρος
- Έλεγχος σημαντικών παραμέτρων (χρόνος προθρομβίνης, σάκχαρο αίματος, ηλεκτρολύτες, αρτηριακή πίεση)
- Εξατομίκευση δοσολογικού σχήματος φαρμακοθεραπείας
- Χορήγηση εναλλακτικού φαρμάκου, εάν υπάρχει
- Στενή παρακολούθηση ασθενούς
- Αποφυγή του συγκεκριμένου συνδυασμού φαρμάκων, εάν δεν είναι απολύτως απαραίτητος



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- Ορισμός Κλινικής Μελέτης
- **Κλινική Μελέτη:** Επιστημονική έρευνα που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα, ασφάλεια ή άλλες πτυχές θεραπευτικών παρεμβάσεων στον άνθρωπο.
- **Σκοπός:** Επιβεβαίωση ή απόρριψη υποθέσεων σχετικά με την υγεία, θεραπείες ή φάρμακα.

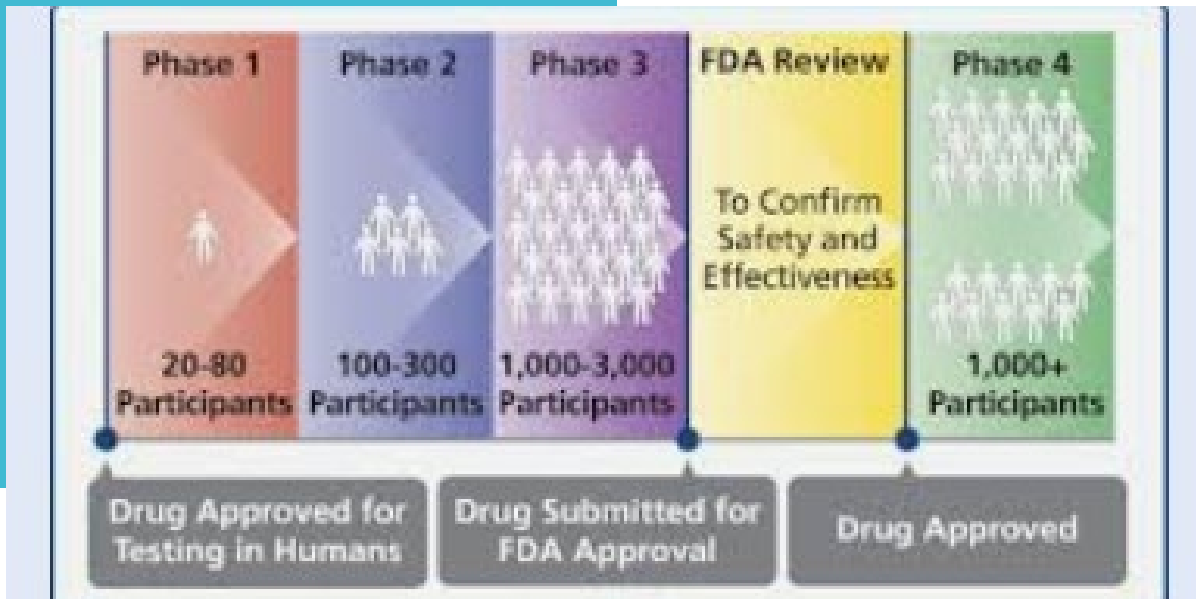
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- **Κατηγορίες Κλινικών Μελετών**
- **Εξελικτικές (Interventional):** Οι συμμετέχοντες λαμβάνουν μια παρέμβαση (π.χ. φάρμακο ή θεραπεία).
- **Παρατηρητικές (Observational):** Παρακολούθηση συμμετεχόντων χωρίς παρέμβαση.
- **Προοπτικές (Prospective):** Ανάλυση δεδομένων που συλλέγονται στο μέλλον.
- **Αναδρομικές (Retrospective):** Χρήση δεδομένων που έχουν ήδη συλλεχθεί.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- **Σχεδίαση Κλινικών Μελετών**
- **Τυφλή Μελέτη:** Οι συμμετέχοντες δεν γνωρίζουν αν λαμβάνουν το φάρμακο ή πλάσέμπο.
- **Διπλά Τυφλή Μελέτη:** Ούτε οι συμμετέχοντες ούτε οι ερευνητές γνωρίζουν ποιοι λαμβάνουν το φάρμακο ή το πλάσέμπο.
- **Μελέτη Πλάσέμπο:** Σκοπός είναι η σύγκριση του φαρμάκου με ένα ουδέτερο υποκατάστατο (πλάσέμπο).
- **Τυχαιοποιημένη Μελέτη (Randomized Controlled Trial - RCT):** Οι συμμετέχοντες τυχαία κατανέμονται σε ομάδες, συνήθως σε πειραματική και ομάδα ελέγχου.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



- **Στάδια Κλινικής Μελέτης**
- **Φάση I:** Αξιολόγηση της ασφάλειας, της δόσης και της φαρμακοκινητικής σε μικρό αριθμό υγιών συμμετεχόντων.
- **Φάση II:** Δοκιμή της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.
- **Φάση III:** Συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, με τη χρήση ελέγχου και τυχαιοποίησης.
- **Φάση IV:** Παρακολούθηση μετά την έγκριση του φαρμάκου για να διαπιστωθούν σπάνιες ή μακροπρόθεσμες παρενέργειες.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- **Ηθικά Ζητήματα και Κώδικες Δεοντολογίας**
- **Συναίνεση του Ασθενούς:** Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί πλήρως για τη μελέτη και να δώσει τη συγκατάθεσή του.
- **Απόρρητο και Προστασία Δεδομένων:** Η προστασία των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων.
- **Ηθική Επιτροπή:** Οποιαδήποτε κλινική μελέτη απαιτεί έγκριση από επιτροπή ηθικής.



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



- **Σημαντικότητα Κλινικών Μελετών**
- **Ανάπτυξη Νέων Θεραπειών:** Οι κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και θεραπειών.
- **Ασφάλεια των Ασθενών:** Σκοπός είναι να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος και να διασφαλιστεί η αποτελεσματικότητα των θεραπειών.
- **Επιστημονική Εξέλιξη:** Οι κλινικές μελέτες προσφέρουν δεδομένα για την κατανόηση των παθήσεων και της θεραπείας τους.