



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.