

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ Ι

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ



ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1998



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000037131

1320/99



615.1

MAR

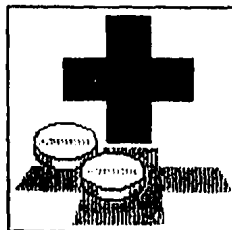


**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ**

ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ I



ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1998



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Μ. ΜΑΥΡΕΑΔΕ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Ι. ΜΑΥΡΑΜ-Ι
ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

1320/99



ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ



ΕΠΕΤΕΣΙΑΣ 1999



ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ Ι

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ - Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 1998

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΕΛΙΔΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΥΠΟΔΙΑΙΡΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ.....	2
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	4
Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ.....	5
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ.....	7
A. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ.....	7
A1. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	8
A2. ΚΑΤΑΝΟΜΗ.....	19
A3. ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ.....	27
A4. Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ.....	33
ΣΥΝΟΥΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΑΡΧΩΝ.....	38
A4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ.....	45
B. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ.....	61
I. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ - ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ.....	61
II. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ.....	62
III. ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ.....	64
IV. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ.....	67
V. Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ.....	69
VI. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	72
Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.....	77
Γ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	83
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	83
II. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ Ή ΟΡΓΑΝΑ.....	86
III. ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	89
IV. ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	93
V. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ.....	97
VI. ΓΟΝΟΤΟΞΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ.....	102
Δ. ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΙΣ ΑΚΡΑΙΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ.....	107
1. Τερατογένεση - Εμβρυοτοξικότητα.....	107
2. Περιγεννητική Φαρμακολογία.....	110
3. Νεογνική ηλικία.....	112
4. Γεροντική ηλικία.....	117
Ε. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	123
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	125
ΣΤ. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ.....	128
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	133



ИЛТИН Ф.И.А.К.О.В.И.А.И

М.И.А.П.И.Л.О.В. - М.И.А.М.А.М.А.З.

ЗЕЛЕНАЯ

ЗЕЛЕНАЯ

ЗЕЛЕНАЯ

1. ...
2. ...
3. ...
4. ...
5. ...
6. ...
7. ...
8. ...
9. ...
10. ...
11. ...
12. ...
13. ...
14. ...
15. ...
16. ...
17. ...
18. ...
19. ...
20. ...
21. ...
22. ...
23. ...
24. ...
25. ...
26. ...
27. ...
28. ...
29. ...
30. ...
31. ...
32. ...
33. ...
34. ...
35. ...
36. ...
37. ...
38. ...
39. ...
40. ...
41. ...
42. ...
43. ...
44. ...
45. ...
46. ...
47. ...
48. ...
49. ...
50. ...
51. ...
52. ...
53. ...
54. ...
55. ...
56. ...
57. ...
58. ...
59. ...
60. ...
61. ...
62. ...
63. ...
64. ...
65. ...
66. ...
67. ...
68. ...
69. ...
70. ...
71. ...
72. ...
73. ...
74. ...
75. ...
76. ...
77. ...
78. ...
79. ...
80. ...
81. ...
82. ...
83. ...
84. ...
85. ...
86. ...
87. ...
88. ...
89. ...
90. ...
91. ...
92. ...
93. ...
94. ...
95. ...
96. ...
97. ...
98. ...
99. ...
100. ...



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**ΣΕΛΙΔΑ**

2. ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	135
ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	137
Α. ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΟΘΗΤΙΚΟΥ.....	139
Ι. ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	139
ΙΙ. ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	151
ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ.....	165
Β. ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΕΣ ΣΥΝΑΨΕΙΣ.....	169
ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	177
3. ΑΥΤΟΧΘΟΝΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ.....	203
Α. ΙΣΤΑΜΙΝΗ.....	203
Α 1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ.....	204
Β. ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ.....	212
Β 1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ.....	212
Γ. ΚΙΝΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ.....	219
Γ1. ΚΙΝΙΝΕΣ.....	219
Γ2. ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ.....	223
4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΝΣ.....	227
Α. ΑΝΤΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	229
Β. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ	236
Γ. ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ	238
Δ. ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΝΣ	241
ΥΠΝΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	242
ΑΙΘΑΝΟΛΗ.....	244
Ε. ΨΥΧΟΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	250
ΣΤ. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	255
5. ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ	263
6. ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ.....	275
Α. ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ.....	275
Β. ΜΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ.....	293
ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ.....	311
ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ.....	313



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ περιλαμβάνει τα χρησιμοποιούμενα στη Θεραπευτική φάρμακα, ταξινομημένα ανάλογα με τη κύρια δράση τους, κατά συστήματα ή νόσους.

Στο κεφάλαιο 1. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ, αναπτύσσονται πρακτικού ενδιαφέροντος θέματα, χρήσιμα για τη κατανόηση της πορείας και της δράσης των φαρμάκων καθώς και την αλληλεπίδραση τους στον ανθρώπινο οργανισμό, και κατά συνέπεια απαραίτητα για τη σωστή χρήση των φαρμάκων από το γιατρό. Οι γνώσεις αυτές δεν διδάσκονται, τουλάχιστον τόσο αναλυτικά, σε κανένα άλλο γνωστικό αντικείμενο αλλά ούτε και στη κλινική πράξη.

Στη συνέχεια τα κυριότερα φάρμακα κάθε κατηγορίας αναπτύσσονται επαρκώς, ενώ ορισμένα τα οποία αναλύονται εκτενέστερα έχουν ένα αστερίσκο (*) μπροστά από το όνομα τους. Πριν τη περιγραφή ενός φαρμάκου ή κατηγορίας φαρμάκων υπάρχει συνήθως μια εισαγωγή για τη καλύτερη κατανόηση τους.

Στο τέλος του βιβλίου επεξηγούνται ορισμένες καταστάσεις ή νοσήματα η γνώση των οποίων διευκολύνει το φοιτητή στη κατανόηση της δράσης και των παρενεργειών ορισμένων φαρμάκων.

Στη συγγραφή του βιβλίου "ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ" χρησιμοποιήθηκαν σύγχρονα βιβλία Φαρμακολογίας, Παθολογίας, Θεραπευτικής, Συνταγολογία καθώς και Ιατρικά περιοδικά διεθνούς κύρους.

Τα κεφάλαια 1 μέχρι και 4 έχουν γραφεί από το καθηγητή της Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων Μ. Μαρσέλο και τα κεφάλαια 5 μέχρι και 20 από τον επίκουρο καθηγητή της Φαρμακολογίας Μ. Μάλαμα.

Μ. ΜΑΡΣΕΛΟΣ
Καθηγητής Φαρμακολογίας

Μ. ΜΑΛΑΜΑΣ
Επίκ. Καθηγητής Φαρμακολογίας

ΙΩΑΝΝΙΝΑ
Σεπτέμβριος 1998



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι χημικές ενώσεις δεν συμβάλλουν μόνο στη δομή και τις ενεργειακές ανάγκες των ζωντανών οργανισμών, αλλά ρυθμίζουν και τις φυσιολογικές τους λειτουργίες. Οι αντιδράσεις ανάμεσα σε βιολογικά δραστικές ουσίες και σε οργανισμούς μας βοηθούν να καταλάβουμε τις διεργασίες της ζωής, και επί πλέον παρέχουν αποτελεσματικές μεθόδους για τη θεραπεία, τη πρόληψη και τη διάγνωση πολλών ασθενειών. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται γι' αυτούς τους σκοπούς ονομάζονται φάρμακα και οι επιδράσεις τους στα βιολογικά συστήματα φαρμακολογικές ενέργειες.

Η Φαρμακολογία πραγματεύεται τις ιδιότητες και τις επιδράσεις των φαρμάκων ή, κατά μία γενικότερη έννοια, τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ χημικών ουσιών και βιολογικών συστημάτων. Αποτελεί κλάδο της Βιολογίας, πολύ στενά συνδεδεμένο με τους κλάδους της Φυσιολογίας και της Βιοχημείας.

Παρά τη σημαντική επικάλυψη που παρατηρείται ανάμεσα στις βιολογικές επιστήμες, η Φαρμακολογία ασχολείται κυρίως με τους μηχανισμούς δράσης των βιολογικά δραστικών ουσιών.

Ο κύριος στόχος της Φαρμακολογίας είναι ο καθορισμός της βιολογικής δραστηρότητας των φαρμάκων, αλλά η επιστήμη αυτή συμβάλλει επίσης πολύ και στην κατανόηση των φυσιολογικών λειτουργιών του ανθρώπου. Αυτό έχει μεγάλη αξία για τις βιολογικές επιστήμες, γενικά, και ιδιαίτερα για την Ιατρική. Η γνώση των φαρμάκων είναι αναγκαία για τη διάγνωση, την πρόληψη και την θεραπεία των ασθενών. Υπάρχουν, όμως, και πλευρές της Φαρμακολογίας που δεν συνδέονται άμεσα με την Ιατρική. Για να δοθεί έμφαση σε αυτή τη διάκριση, εκλέξαμε γι' αυτό το βιβλίο τον τίτλο Ιατρική Φαρμακολογία.



ΥΠΟΔΙΑΙΡΕΣΕΙΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

Υπάρχουν πολλοί επιστημονικοί κλάδοι που θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως υποδιαίρεσεις της Φαρμακολογίας.

Η **Φαρμακοδυναμική** μελετά το μηχανισμό δράσης και τις φαρμακολογικές ενέργειες των χημικών ενώσεων που χρησιμοποιούνται ή πρόκειται να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα.

Η **Φαρμακοκινητική** εξετάζει την κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό, τον τυχόν μεταβολισμό του και την απέκκρισή του. Αυτοί οι τομείς αποτελούν τους δύο ακρογωνιαίους λίθους της Φαρμακολογίας είναι πλησιέστερα προς τις βασικές επιστήμες.

Η ιδιαίτερη έμφαση στο μηχανισμό δράσης των φαρμάκων διακρίνει τη Φαρμακολογία από τις άλλες βασικές ιατρικές επιστήμες. Όπως χρησιμοποιείται στην Ιατρική, ο όρος Φαρμακολογία είναι ουσιαστικά συνώνυμος με τη φαρμακοδυναμική.

Η **Χημειοθεραπεία**, σύμφωνα με τον ορισμό που διατύπωσε πρώτος ο Paul Ehrlich μελετά τα φάρμακα που εμφανίζουν εκλεκτική τοξικότητα για διάφορους μικροοργανισμούς.

Η **Θεραπευτική** είναι η τέχνη της θεραπείας των ασθενών. Η **Φαρμακοθεραπευτική** εξετάζει το τμήμα της θεραπευτικής που ασκείται με φάρμακα.

Η **Κλινική Φαρμακολογία** μελετά την επίδραση των φαρμάκων ειδικά στον άνθρωπο και όχι γενικά σε οποιοδήποτε βιολογικό υπόστρωμα. Ο κλάδος αυτός παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον για πολλούς λόγους. Οι φαρμακολογικές μελέτες με πειραματόζωα δεν είναι πάντοτε εφαρμόσιμες στον άνθρωπο, που μπορεί να απαντά με άλλο τρόπο σε ένα φάρμακο ή σε κάποιο μεταβολίτη του. Η Κλινική Φαρμακολογία παρέχει επίσης επιστημονικές μεθόδους για τον προσδιορισμό της χρησιμότητας, της ισχύος και της τοξικότητας διάφορων νέων φαρμάκων στον άνθρωπο. Αυτό έχει μεγάλη πρακτική σημασία σήμερα, που υπάρχει η τάση να γίνει επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας όλων των φαρμάκων. Η σωστή ιατρική εξάσκηση δεν βασίζεται μόνο στην Κλινική Φαρμακολογία αλλά και στις έννοιες και τις αρχές της Γενικής Φαρμακολογίας. Μόνο με τα ερευνητικά δεδομένα από πειραματόζωα, καλλιέργειες κυττάρων, και διάφορες άλλες πειραματικές διατάξεις, είναι δυνατή η εμπεριστατωμένη κατανόηση των ποικίλων τοξικοφαρμακολογικών ενεργειών και η ορθολογική θεραπευτική αξιοποίηση των φαρμάκων.

Η **Εθνοφαρμακολογία** ασχολείται με την παραδοσιακή εμπειρική χρήση φαρμάκων και άλλων θεραπευτικών μέσων, από πρωτόγονους λαούς ή από διάφορες πληθυσμιακές υποομάδες της σύγχρονης κοινωνίας.



Η Κοινωνική Φαρμακολογία εξετάζει την εμπειρική χρήση και την κατάχρηση ορισμένων φαρμακευτικών ουσιών, καθώς και τις επιπτώσεις της στη δημόσια υγεία, στο κοινωνικό σύνολο ή στην οικονομία. Βασικό αντικείμενο μελέτης της Κοινωνικής Φαρμακολογίας είναι η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών.

Η Φαρμακευτική ασχολείται με την παρασκευή και τη διάθεση των φαρμάκων. Σήμερα, ο φαρμακοποιός σπάνια παρασκευάζει ο ίδιος φάρμακα, δεδομένου όλα τα ιδιοσκευάσματα ετοιμάζονται σε επίπεδο μαζικής βιομηχανικής κλίμακας. Η σύμβολή του φαρμακοποιού έγκειται στις ειδικές φαρμακοτεχνικές γνώσεις που μπορεί προσφέρει για τη δημιουργία των ιδιοσκευασμάτων, καθώς και η συμμετοχή του στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, όπου μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό συμβουλευτικό ρόλο για τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Η τυποποίηση των πρώτων υλών για την παρασκευή των φαρμάκων περιγράφεται διεξοδικά στην Εθνική Φαρμακοποιία κάθε χώρας. Σήμερα, έχει δημιουργηθεί η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, με σκοπό την ενιαία τυποποίηση των φαρμακευτικών προϊόντων στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Η Τοξικολογία μελετά τα δηλητήρια και τις δηλητηριάσεις. Αν και η Τοξικολογία είναι γνωσιολογικά αναπόσπαστο τμήμα της Φαρμακολογίας, έχει αναπτυχθεί σε ξεχωριστή επιστήμη για ποικίλους λόγους. Η Ιατροδικαστική, η Υγιεινή του Περιβάλλοντος και η Ιατρική της Εργασίας απαιτούν τις ειδικές γνώσεις των τοξικολόγων για τον ποσοτικό προσδιορισμό των τοξικών ουσιών και τον έλεγχο της ρύπανσης.



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Η ιστορία της Φαρμακολογίας μπορεί να διακριθεί σε δύο περιόδους. Η πρώτη περίοδος ξεκινά από την αρχαιότητα και χαρακτηρίζεται από εμπειρικές παρατηρήσεις στη χρήση φυσικών φαρμάκων. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός πως ακόμη και πρωτόγονοι λαοί μπορούσαν να εξάγουν συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα ορισμένων ουσιών σε αρρώστους. Η χρήση φαρμάκων προεξάρχει σε όλη τη πορεία της ιστορίας, ώστε δικαιολογημένα ο Sir William Osler είπε (1894) ότι η "αναζήτηση φαρμακευτικών ουσιών είναι έμφυτη στον άνθρωπο".

Σε αντίθεση με τη πρώτη αυτή περίοδο, η σύγχρονη Φαρμακολογία βασίζεται σε πειραματικά δεδομένα που αφορούν το σημείο και τον τρόπο δράσης των φαρμάκων. Η εφαρμογή της επιστημονικής μεθοδολογίας στη Φαρμακολογία αναπτύχθηκε στη Γαλλία από τον Francois Magendie και κυρίως από το μαθητή του Claude Bernard (1813-1878). Ο Oswald Schmiedeberg (1838-1921) ανέπτυξε τη πειραματική Φαρμακολογία στη Γερμανία, και ο John Jacob Abel (1857-1938) στις Η.Π.Α.

Η ανάπτυξη της Φαρμακολογίας βοηθήθηκε πολύ από την πρόοδο στη συνθετική οργανική χημεία, που παρείχε συνεχώς νέες ενώσεις και φάρμακα. Η πρόοδος, όμως, αυτή δημιούργησε και αρκετά προβλήματα. Η επιτυχία στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών παραγόντων δεν συνοδευόταν πάντοτε από την ανάλογη πείρα στην εκτίμηση κλινικών και τοξικών παραμέτρων. Πέραν αυτού, ο πρακτικός γιατρός δεν ήταν πάντοτε ενημερωμένος για τους βασικούς μηχανισμούς που υπεισέρχονται κατά τη κλινική δοκιμασία των νέων φαρμάκων. Παρ' όλα αυτά, η πρόσφατη ιστορία της Φαρμακολογίας παρουσιάζει τόσες επιτυχίες που κατά πολύ υπερφαλαγγίζουν τα τυχόν αναφερόμενα προβλήματα.



Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Η Φαρμακολογία είναι μια βασική ιατρική επιστήμη με όλο και αυξανόμενη σπουδαιότητα. Κατά την εξάσκηση της Ιατρικής χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός φαρμάκων. Η σωστή και ακίνδυνη χρήση αυτών των φαρμάκων απαιτεί επαρκείς γνώσεις για το μηχανισμό δράσης, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, την τοξικότητα και τον μεταβολισμό τους. Δεδομένου ότι συνεχώς εισάγονται στη πρακτική νέα ισχυρά φάρμακα, η καλή γνώση των γενικών αρχών της Φαρμακολογίας γίνεται επιτακτική για το γιατρό. Όροι και έννοιες της Φαρμακολογίας χρησιμοποιούνται τόσο συχνά στα ιατρικά περιοδικά, ώστε ο γιατρός που δεν έχει γερές βάσεις Φαρμακολογίας να μη μπορεί να διαβάσει εύκολα τη τρέχουσα ιατρική βιβλιογραφία.

Ως βασική επιστήμη, η Φαρμακολογία συμβάλλει σημαντικά στη κατανόηση πολλών φυσιολογικών και παθολογικών μηχανισμών. Πολλά φάρμακα χρησιμοποιούνται ως ερευνητικά μέσα για την κατανόηση βασικών μηχανισμών, καθώς επίσης και ως διαγνωστικά μέσα στη κλινική πράξη.

Η Φαρμακολογία είναι επίσης σημαντική στην Ιατρική, λόγω των εμπορικών επιρροών που ασκούνται στους γιατρούς κατά την εκλογή των φαρμάκων. Η καλή γνώση των αρχών της Φαρμακολογίας αναπτύσσει την κριτική ικανότητα του γιατρού στην εκτίμηση των νέων φαρμακευτικώνσκευασμάτων.

Τέλος, αναγνωρίζεται διαρκώς και περισσότερο το γεγονός ότι πολλές φυσιολογικές λειτουργίες ελέγχονται μέσω ειδικών υποδοχέων από διάφορες ενδογενείς ουσίες. Εκτός από τις ορμόνες, τέτοιες ενδογενείς ρυθμιστικές ουσίες είναι η ακετυλχολίνη, η νοραδρεναλίνη, η ισταμίνη, η σεροτονίνη, η ηπαρίνη, οι προσταγλανδίνες, οι κινίνες, οι ιντερφερόνες και οι ιντερλευκίνες. Πολλά φάρμακα μιμούνται ή ανταγωνίζονται τις ενέργειες αυτών των "ιστικών ορμονών". Η παραδοχή ότι πολλές φυσιολογικές λειτουργίες ρυθμίζονται με κάποια φαρμακολογική ενέργεια παρουσιάζει ενδιαφέρουσες προεκτάσεις. Μέσα από αυτό το πρίσμα, η Φαρμακολογία πέρα από πειραματική επιστήμη της θεραπευτικής γίνεται και η βασική βιολογική επιστήμη που εξετάζει τις δραστικές ουσίες που αντιδρούν με υποδοχείς και επηρεάζουν πολλές φυσιολογικές και βιοχημικές λειτουργίες.



NOTED THE FOLLOWING INFORMATION

[illegible]

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Ορισμένες αρχές της Φαρμακολογίας αποτελούν χρήσιμο πλαίσιο αναφοράς για την κατανόηση των βασικών φαρμακολογικών και τοξικολογικών ιδιοτήτων των χημικών εκείνων ενώσεων που χρησιμοποιούνται ως φάρμακα.

Η Φαρμακοκινητική μελετά την απορρόφηση, την κατανομή και την απέκκριση των φαρμάκων, βασισμένη σε γνώσεις Φυσικοχημείας, Φαρμακευτικής Χημείας και Βιοχημείας.

Η Φαρμακοδυναμική εξετάζει το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων, δανειζόμενη επιστημονικές έννοιες από τη Φυσιολογία, τη Βιοχημεία, τη Βιολογία και τη Γενετική.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν, επιχειρείται μία συνοπτική παρουσίαση του περιεχομένου της Φαρμακοκινητικής και της Φαρμακοδυναμικής, με σκοπό την κάλυψη χρήσιμων και πρακτικών γνώσεων.

Α. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Με εξαίρεση τα φάρμακα που προορίζονται για τοπική εφαρμογή, η διάλυση και η απορρόφηση των δραστικών συστατικών ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την εμφάνιση κάποιας συστηματικής φαρμακολογικής δράσης. Ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης, η τελική είσοδος του φαρμάκου στην κυκλοφορία (βιοδιαθεσιμότητα) καθορίζεται από τη διάβαση ποικίλων φραγμών, με την μορφή κυρίως βιολογικών μεμβρανών. Το ίδιο ισχύει και για την ενεργητική ή παθητική απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό. Γνωρίζοντας την λιποειδική φύση και τη δομή των κυτταρικών μεμβρανών, γίνεται κατανοητό το γεγονός ότι οι λιποδιαλυτές ουσίες διακινούνται ευκολότερα μέσα στον οργανισμό, ενώ οι υδατοδιαλυτές και μεγαλομοριακές συναντούν δυσκολία.



A1. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- I. Μηχανισμοί διέλευσης των μεμβρανών
- II. Τρόποι χορήγησης φαρμάκων
- III. Φαρμακοτεχνικές μορφές

I. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΕΛΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

Οι μηχανισμοί διέλευσης των μεμβρανών διακρίνονται σε ενεργητικούς και παθητικούς. Στους ενεργητικούς μηχανισμούς ανήκουν η διευκολυνόμενη διάχυση, η ενεργητική μεταφορά και η ενδοκύττωση. Παθητικοί μηχανισμοί είναι η διάχυση και η διήθηση.

A. ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1. Διευκολυνόμενη διάχυση: Ο μηχανισμός αυτός αφορά κυρίως υδατάνθρακες ή αμινοξέα, καθώς και φάρμακα που είναι παράγωγα των προηγούμενων.

2. Ενεργητική μεταφορά: Είναι λειτουργία που απαιτεί ενέργεια, επειδή μπορεί να γίνει αντίθετα προς το πρηνές συγκέντρωσης. Για την πραγματοποίησή της προϋποτίθεται η ύπαρξη λιποδιαλυτού μορίου στη μεμβράνη, που δρα ως υποδοχέας και ως φορέας για το φάρμακο. Μετά τη μεταφορά στην εσωτερική επιφάνεια του κυττάρου, ο ελεύθερος φορέας ξαναγυρίζει στην εξωτερική επιφάνεια, παραλαμβάνει νέο μόριο φαρμάκου, κ.ο.κ.

Η ενεργητική μεταφορά είναι ιδιαίτερα σημαντικός μηχανισμός για την απορρόφηση υδατοδιαλυτών φαρμάκων στο εντερικό επιθήλιο και για την απέκκρισή τους στη χολή και στα ούρα.

3. Ενδοκύττωση (πινοκύττωση ή φαγοκύττωση): Είναι μηχανισμοί πολύπλοκοι που απαιτούν ενέργεια. Η συμμετοχή τους στην απορρόφηση, και γενικά στη διακίνηση των φαρμάκων, αμφισβητείται από πολλούς ερευνητές. Φαίνεται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην απορρόφηση ορισμένων ουσιών και κυρίως των πρωτεϊνικών μορίων.



Β. ΠΑΘΗΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

1. **Διήθηση:** Ο φραγμός των βιολογικών μεμβρανών έχει το χαρακτήρα της βασικής λιποειδικής δομής, όπου συνυπάρχουν πόροι με υδρόφιλο τοίχωμα. Κατά τη διήθηση, οι υδατοδιαλυτές ουσίες περνούν μέσα από αυτούς τους πόρους, λόγω πρηνούς υδροστατικής ή οσμωτικής πίεσης. Τέτοιο παράδειγμα διήθησης αποτελεί το τοίχωμα του νεφρικού σπειράματος, όπου διαπερνούν μεταξύ των άλλων, νερό, ουρία, λευκοματίνη (κατά ένα μέρος), και πολλά φάρμακα.

2. **Διάχυση:** Αποτελεί τον πιο κοινό τρόπο διακίνησης μορίων μέσω κυτταρικών μεμβρανών. Δεν απαιτεί ενέργεια, και ακολουθεί τον "νόμο του Fick":

$$D = K \frac{A (C_1 - C_2)}{d}$$

D = ο βαθμός διάχυσης

A = η επιφάνεια της μεμβράνης που συμμετέχει στη διάχυση

C₁ - C₂ = η διαφορά συγκέντρωσης της ουσίας στα από τη μεμβράνη οριζόμενα διαμερίσματα

d = το πάχος της μεμβράνης.

K = η σταθερά διάχυσης της ουσίας, που εξαρτάται

α. από το μοριακό βάρος και τη μοριακή δομή

β. από τη λιποδιαλυτότητα (ευθέως ανάλογη προς αυτή)

γ. από το βαθμό ιονισμού (αντιστρόφως ανάλογη προς το βαθμό διάστασης του μορίου)

α. Το μοριακό βάρος και η μοριακή δομή (χωροδιάταξη) της ουσίας μπορούν να εμποδίσουν τη διάχυσή της, με μηχανικό τρόπο. Έχει υπολογισθεί πως M.B. 1.000 είναι το όριο μετά το οποίο μια ουσία πολύ δύσκολα μπορεί να διαχυθεί. Το μεγαλύτερο μέρος των φαρμάκων, έχει M.B. μέχρι 500, γι' αυτό και σπάνια ο παράγοντας M.B. γίνεται περιοριστικός στη διάχυση φαρμάκων, εκτός αν πρόκειται για πρωτεϊνικά μεγαλομόρια. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια τάση σύνθεσης μεγαλομοριακών φαρμακευτικών ουσιών.

β. Η λιποδιαλυτότητα εξαρτάται από τη δομή του μορίου και συγκεκριμένα από το ποσό των υδρόφιλων και λιπόφιλων ομάδων. Έχει παρατηρηθεί ότι:

- Οι αλειφατικές ενώσεις γίνονται περισσότερο λιποδιαλυτές όσο αυξάνει το μήκος του μορίου.
- Ομάδες που περιέχουν θεικές ρίζες, αλογόνα, φαινύλιο, αρύλιο και προπύλιο αυξάνουν τη λιποδιαλυτότητα της ουσίας.
- Ενώσεις, που περιέχουν ομάδες ικανές να σχηματίσουν γέφυρες H με το νερό, είναι υδατοδιαλυτές.



- Οι ηλεκτρολύτες, τα οξέα και οι βάσεις, ανήκουν στις υδατοδιαλυτές ουσίες.

Η λιποδιαλυτότητα μιας ουσίας καθορίζεται με το "ισοδύναμο κατανομής μεταξύ ελαίου και ύδατος". Πειραματικά, μετά από ισχυρή ανάδευση μέσα σε διφασικό διάλυμα ελαίου και ύδατος, μπορεί να μετρηθεί το ποσό που διαλύθηκε σε κάθε μια φάση χωριστά. Το πηλίκο των συγκεντρώσεων του φαρμάκου μέσα στις δύο αυτές φάσεις δίνει με ακρίβεια το ισοδύναμο κατανομής.

γ. Ο ιονισμός της ουσίας. Οι βιολογικές μεμβράνες, λόγω της πολικότητας του λιπιδιού τους τμήματος, μπορούν να διαπεραστούν μόνο από μη ιονισμένες ουσίες. Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις, δηλαδή ουσίες που μπορεί να βρίσκονται σε ιονισμένη μορφή. Ο βαθμός ιονισμού ενός οξέος ή μιας βάσης εξαρτάται από το pH του περιβάλλοντος, και έχει βρεθεί ότι υπάρχει δυναμική ισορροπία μεταξύ του ποσού της ουσίας που είναι ιονισμένο, με εκείνο που δεν ιονίζεται. Η ακριβής τιμή της σχέσης των δύο μορφών καθορίζεται από την "εξίσωση των Henderson-Hasselbach", που είναι:

α. για τα οξέα: $pKa = pH + \log \frac{[μη\ ιονισμένο]}{[ιονισμένο]}$	β. για τις βάσεις $pKa = pH + \log \frac{[ιονισμένο]}{[μη\ ιονισμένο]}$

Ο όρος pKa σημαίνει τον αρνητικό λογάριθμο της σταθεράς διάστασης μιας ουσίας. Εάν το pH ισούται με το pKa, όπως προκύπτει από τις παραπάνω εξισώσεις, η ουσία θα είναι ιονισμένη κατά 50%. Επειδή τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα ή βάσεις, η τιμή pKa είναι συνήθως πολύ κοντά στο ουδέτερο pH.

Η σχέση της μη ιονισμένης και της ιονισμένης ουσίας εξαρτάται εκθετικά από τη τιμή (pKa-pH). Αυτό σημαίνει πως απότομες μεταβολές της σχέσης αυτής συμβαίνουν ακριβώς για τιμές του pH που πλησιάζουν το pKa της συγκεκριμένης ουσίας, οπότε και η διαφορά pKa-pH τείνει προς το μηδέν.

α. για τα οξέα: $\frac{[μη\ ιονισμένο]}{[ιονισμένο]} = 10^{(pKa-pH)}$	β. για τις βάσεις $\frac{[ιονισμένο]}{[μη\ ιονισμένο]} = 10^{(pKa-pH)}$



Από τα προηγούμενα βγαίνουν τα εξής συμπεράσματα:

- Ένα οξύ θα έχει μικρότερο βαθμό ιονισμού καθώς η τιμή του pH κατεβαίνει.
- Όσο ισχυρότερο είναι ένα οξύ, τόσο πιθανότερο είναι να βρίσκεται ιονισμένο σε μια συγκεκριμένη τιμή pH.
- Μια βάση θα έχει μικρότερο βαθμό ιονισμού καθώς η τιμή του pH ανεβαίνει.
- Όσο ισχυρότερη είναι μία βάση, τόσο πιθανότερο είναι να βρίσκεται ιονισμένη σε μια συγκεκριμένη τιμή pH.

Ο ιονισμός είναι, από άποψη σπουδαιότητας για τη διάχυση, ο δεύτερος κατά σειρά σημαντικός παράγοντας μετά τη λιποδιαλυτότητα. Άλλωστε, αυτές οι ιδιότητες έχουν κάποια συσχέτιση, δεδομένου ότι οι ιονισμένες ουσίες είναι πολικές, δημιουργούν εύκολα γέφυρες υδρογόνου με τα δίπολα των μορίων του νερού, και γίνονται έτσι υδατοδιαλυτές.

Οι τιμές του pH από τις δύο πλευρές μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης έχουν πολύ μεγάλη σημασία για την πορεία της διάχυσης, επειδή συντηρούν ένα διαρκές πρηνές συγκέντρωσης για τη μη ιονισμένη ουσία, ενώ η ολική συγκέντρωση μπορεί να είναι παρ' όλα αυτά πολλαπλάσια. Αυτό συμβαίνει γιατί η διάχυση δεν επηρεάζεται από το πρηνές της ολικής συγκέντρωσης της ουσίας, αλλά ακολουθεί μόνον το πρηνές συγκέντρωσης των μη ιονισμένων μορίων.

Για την απορρόφηση και την απέκκριση των φαρμάκων είναι σημαντικό να θυμάται κανείς ότι για υψηλές τιμές pH οι βάσεις γενικώς διαπερνούν τις βιολογικές μεμβράνες ευκολότερα από τα οξέα, και αντιστρόφως.

Στα περισσότερα τμήματα του οργανισμού η τιμή του pH είναι ουδέτερη. Για φάρμακα που χορηγούνται από το στόματος, δεν πρέπει να ξεχνάμε την τεράστια διαφορά μεταξύ του pH του γαστρικού περιεχομένου και του pH του πλάσματος. Μια ουσία που θα παρουσιάζει μεγάλες διαφορές στον βαθμό διάστασης ανάμεσα στα δύο αυτά pH θα έχει την τάση ή να απορροφάται πολύ από το στομάχι ή να απεκκρίνεται πολύ από το πλάσμα προς το στομάχι.



II. ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Για την εκλογή του τρόπου χορήγησης ενός φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι φυσικοχημικές ιδιότητες του δραστικού συστατικού, η απορροφητικότητα του από διάφορα σημεία εφαρμογής, καθώς και η επιθυμητή φαρμακολογική ενέργεια. Για την επιλογή του κατάλληλου ιδιοσκευάσματος, σημασία έχει η ταχύτητα εμφάνισης φαρμακολογικού αποτελέσματος, καθώς και η συνολική διάρκεια δράσης. Εάν δεν μεταβάλλεται σημαντικά το προσδοκώμενο αποτέλεσμα, είναι γενικά προτιμότεροι οι ανώδυνοι τρόποι χορήγησης.

Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης είναι από το πεπτικό σύστημα, με σκοπό την εντερική απορρόφηση (από του στόματος, *per os*, *p.o.*), ή την απ' ευθείας είσοδο στην κυκλοφορία του αίματος από τον βλεννογόνο του στόματος (υπογλώσσια δισκία, *s.l.*) ή τον βλεννογόνο του ορθού (υπόθετα, *supp.*). Με τον τρόπο αυτό χορηγούνται και φάρμακα που προορίζονται για τοπική δράση στο στόμα, το πεπτικό σύστημα και το ορθό.

Η παρεντερική χορήγηση φαρμάκων αφορά συνήθως την ενδομυϊκή (*i.m.*), την ενδοφλέβια (*i.v.*) και την υποδόρια (*s.c.*) ένεση. Σπανίως, υπάρχει ανάγκη ενδοδερμικής, ενδορραχιαίας, ενδοπλευρικής, ενδαρθρικής, ή ενδαρτηριακής ένεσης. Ως παρεντερική χορήγηση θεωρείται και η τοπική εφαρμογή φαρμάκων στο δέρμα και τους βλεννογόνους (πλην του πεπτικού συστήματος). Ειδική περίπτωση χορήγησης αποτελούν οι εισπνοές, που αφορούν φάρμακα προοριζόμενα για τοπική δράση στο πνευμονικό παρέγχυμα ή για συστηματική απορρόφηση. Τέλος, ορισμένα φάρμακα χορηγούνται με ειδική επικολλητική ταινία, με σκοπό να δράσουν στους εν τω βάθει ιστούς, όπως συμβαίνει με τις ειδικές διαδερμικές φαρμακοτεχνικές μορφές της νιτρογλυκερίνης (για την πρόληψη των στηθαγχικών κρίσεων), ή της σκοπολαμίνης (για την πρόληψη της ναυτίας).



A. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αποτελεί τον παλαιότερο και τον συνηθέστερο τρόπο χορήγησης φαρμάκων.

Πλεονεκτήματα:

- Είναι ανώδυνη και εύκολη.
- Η διάλυση του φαρμάκου διευκολύνεται λόγω των άφθονων πεπτικών εκκρίσεων.
- Κατά μήκος της πεπτικής οδού μεταβάλλεται το pH έτσι, ώστε παρέχεται κατάλληλο περιβάλλον για απορρόφηση σχεδόν σε όλα τα φάρμακα.
- Η μεγάλη κινητικότητα, η μεγάλη επιφάνεια και η άφθονη αιμάτωση του πεπτικού βλεννογόνου, διευκολύνουν πολύ την απορρόφηση.
- Ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή (ευκολία αποσάθρωσης δισκίων, διαλυτότητα του περιβλήματος της κάψουλας, μέγεθος των κοκκίων που περιέχει η κάψουλα, κ.α.).
- Η σχετικά αργή απορρόφηση από το πεπτικό (το γρηγορότερο που μπορεί να αρχίσει να απορροφάται μια ουσία είναι 20-30 min μετά τη χορήγηση). Έτσι, σε περίπτωση λάθους υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης επέμβασης.
- Η απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων από τη στοματική κοιλότητα, ή από το ορθό,
- παρέχει τη δυνατότητα της απ' ευθείας εισόδου στη μεγάλη κυκλοφορία, παρακάμπτοντας τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ, που θα μπορούσαν να μεταβολίσουν και να αδρανοποιήσουν το φάρμακο ("φαινόμενο αρχικής διάβασης").
- Έχει χαμηλό κόστος, επειδή δεν απαιτούνται στείρες συνθήκες κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του φαρμάκου.

Μειονεκτήματα:

- Πολλές ουσίες διασπώνται από τα πεπτικά υγρά, όπως οι πρωτεΐνες, η αδρεναλίνη και η ισταμίνη.
- Η μεταβολική αδρανοποίηση της ουσίας στο επιθήλιο του εντέρου και στο ήπαρ.
- Η τροφή μπορεί να επιβραδύνει την απορρόφηση ή και να την εμποδίσει ολοσχερώς.
- Είναι πιθανόν να δημιουργηθούν τοξικοί μεταβολίτες από την επίδραση των ενζύμων του εντερικού βλεννογόνου και της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του εντερικού αυλού.
- Η παράλληλη χορήγηση άλλων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε τοπική αντίδραση και αναστολή της απορρόφησης (π.χ. ο σίδηρος εμποδίζει την απορρόφηση των τετρακυκλινών).



- Επηρεάζεται από τη γενική κατάσταση του ασθενούς (αχλωρυδρία, υποχλωρυδρία, εμετοί, διάρροιες, μεταβολές στη κυκλοφορία του πεπτικού), καθώς και από φάρμακα που επιδρούν στην πεπτική λειτουργία.

Από όλα τα παραπάνω βγαίνει το γενικό συμπέρασμα ότι δεν είναι δυνατή η ακριβής δοσολογία, όταν μια ουσία δίνεται από το πεπτικό. Αυτό αποτελεί το μεγαλύτερο μειονέκτημα της χορήγησης από το στόμα.

Β. ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

1. Ενδοφλέβια: Πλεονεκτήματα της ενδοφλέβιας χορήγησης είναι η ακρίβεια της δοσολογίας και η δυνατότητα της παρατεταμένης έγχυσης, που επιτρέπει τη διατήρηση σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. Η ενδοφλέβια χορήγηση αποτελεί την ιδανική λύση, όταν πρέπει να αντιμετωπισθούν οξεία περιστατικά, ή όταν τα φάρμακα καταστρέφονται από τα πεπτικά υγρά. Σε αντίθεση προς την ενδομυϊκή και την υποδόρια ένεση, η ενδοφλέβια χορήγηση συνήθως δεν προκαλεί τοπικό ερεθισμό. Για να δημιουργηθεί πρόβλημα ομοιοστασίας στο αίμα από την ενδοφλέβια ένεση, πρέπει ένα ασύμβατο διάλυμα (ως προς το pH και την ωσμωτικότητα) να δοθεί γρήγορα σε ποσότητα μεγαλύτερη από 250 ml. Στην πράξη, αυτό δεν γίνεται ποτέ.

Η διάρκεια της ένεσης πρέπει να είναι τουλάχιστον ένα λεπτό, ούτως ώστε να υπάρχει η δυνατότητα να αναμιχθεί το φάρμακο με τον ολικό όγκο αίματος. Ακόμη και στιγμιαία πρόκληση υπερσυγκέντρωσης του φαρμάκου στην κυκλοφορία μπορεί να έχει δυσάρεστα επακόλουθα από τον ερεθισμό των χημειούποδοχέων των μεγάλων αρτηριών. Διαταραχές μπορούν να προκύψουν επίσης και με την αργή ενδοφλέβια χορήγηση ("στάγδην έγχυση"), ιδιαίτερα σε καρδιοπαθείς και νεφροπαθείς, όταν παραφορτωθεί η κυκλοφορία με υγρά, με αποτέλεσμα να ερεθιστούν οι τασεούποδοχείς. Υπάρχει, επίσης, ο κίνδυνος της εμβολής, ιδιαίτερα όταν ενεθεί ενδοφλεβίως υγρό που προορίζεται για ενδομυϊκή χορήγηση, ή χαλασμένα παλαιά διαλύματα φαρμάκων, που καθιζάνουν όταν μουν στην κυκλοφορία. Κατά την διάρκεια έγχυσης, στο σημείο της βελόνας ή του φλεβοκαθετήρα μπορεί να δημιουργηθεί θρόμβος, κυρίως λόγω του τραυματισμού του αγγειακού τοιχώματος.

Η εφαρμογή των βελόνων μιας χρήσης, έχει απομακρύνει τον κίνδυνο της μετάδοσης ιογενούς ηπατίτιδας ή μικροβιακών πυρετογόνων. Η αλλεργική αντίδραση, παρ' όλα αυτά, είναι ένας διαρκής παράγοντας κινδύνου για τον ασθενή, ιδιαίτερα όταν το φάρμακο δοθεί ενδοφλεβίως. Για την πρόληψη εμφάνισης αναφυλακτικού shock, καλό είναι να δίνεται



αρχικά πολύ μικρή ποσότητα του φαρμάκου (περίπου 0.1 ml) και να παρακολουθείται ο ασθενής για μισό περίπου λεπτό, πριν ενεθεί όλο το περιεχόμενο της σύριγγας.

2. Ενδομυϊκή: Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, η απορρόφηση του φαρμάκου γίνεται σε 10-30 min. Παράγοντες που επιδρούν στην απορρόφηση είναι η αιμάτωση στο σημείο της ένεσης, οι φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου (λιποδιαλυτότητα, βαθμός ιονισμού και M.B.) καθώς και ο όγκος και η ωσμωτικότητα του διαλύματος. Τα μικρά μόρια εισέρχονται αμέσως στα τριχοειδή του αίματος, ενώ οι μεγαλομοριακές ενώσεις (π.χ. πρωτεΐνες) περνούν στο αίμα μέσω των λεμφαγγείων. Για λόγους σκοπιμότητας, είναι δυνατό να δοθεί το φάρμακο σε τέτοια μορφή (εναιώρημα κρυστάλλων) ώστε η απορρόφησή του να διαρκεί για μέρες. Πλεονέκτημα είναι επίσης το γεγονός ότι ενδομυϊκώς μπορούν να δοθούν ουσίες που διασπώνται στο πεπτικό, ή καθιζάνουν στο αίμα.

Μειονεκτήματά της ενδομυϊκής χορήγησης είναι ο πόνος, ο περιορισμένος όγκος της ένεσης και ο πιθανός κίνδυνος τοπικού ερεθισμού ή τοπικής μόλυνσης (δημιουργία αποστήματος). Επίσης, χρειάζεται μεγάλη προσοχή, ώστε διαλύματα που προορίζονται για ενδομυϊκή χορήγηση να μην ενίενται κατά λάθος ενδοφλεβίως.

3. Υποδόρια: Η απορρόφηση είναι περίπου το ίδιο γρήγορη και εξαρτάται από τους ίδιους παράγοντες όπως και στην ενδομυϊκή χορήγηση. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα είναι επίσης τα ίδια. Διαλύματα με αλκαλικό pH προκαλούν έντονο τοπικό ερεθισμό. Ο όγκος του ενιέμενου φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί με τη προσθήκη υαλουρονιδάσης, ενός ενζύμου που λύει το συνδετικό ιστό υποδοριώς και διευκολύνει την εξάπλωση του φαρμάκου σε μεγαλύτερη ιστική επιφάνεια. Αυτός ο τρόπος έχει χρησιμοποιηθεί σε βρέφη για τη χορήγηση μεγάλων όγκων υγρών, επειδή στις περιπτώσεις αυτές είναι δύσκολο να διατηρηθεί η αργή ενδοφλέβια έγχυση για μακρύ χρονικό διάστημα.

Η εμφύτευση ειδικών υποδορίων δισκίων έχει χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες για τη μακροχρόνια χορήγηση κάποιου φαρμάκου (π.χ. ορισμένες στεροειδείς ορμόνες). Μεταβάλλοντας το σχήμα του υποδορίου δισκίου, μπορεί να τροποποιηθεί η ταχύτητα απελευθέρωσης του δραστικού συστατικού και ο ρυθμός εισόδου στην κυκλοφορία.

4. Τοπική εφαρμογή: Το δέρμα λειτουργεί όπως και οι άλλες λιποβριθείς μεμβράνες του οργανισμού, αλλά οι επάλληλες στιβάδες του καθιστούν βραδύτερη την απορρόφηση φαρμάκων. Ο κύριος φραγμός είναι οι επιφανειακές στιβάδες της κερατίνης που διαθέτει η επιδερμίδα. Η διαπερατότητα του δέρματος ποικίλλει από άτομο σε άτομο, καθώς και από περιοχή σε περιοχή του σώματος στο ίδιο άτομο. Η διείσδυση μιας ουσίας στο δέρμα διευκολύνεται από την παρουσία λιποδιαλυτών εκδόχων. Σκευάσματα που απλώνονται στην



επιφάνεια της επιδερμίδας προορίζονται για τοπική δράση. Δεν πρέπει, παρ' όλα αυτά, να ξεχνάμε πως είναι δυνατή και η απορρόφησή τους, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για πολύ λιποδιαλυτές ουσίες, ή όταν το δέρμα είναι τραυματισμένο και λείπουν οι επιφανειακές στιβάδες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η τοπική σε βάθος διείσδυση είναι επιθυμητή, όπως συμβαίνει με αρκετά αντιστηθαγγχικά φάρμακα, που εφαρμόζονται στην προκάρδια περιοχή με τη φαρμακοτεχνική μορφή αλοιφής ή εμποτισμένης αυτοκόλλητης ταινίας.

Για τους βλεννογόνους, ισχύουν όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως για την επιδερμική εφαρμογή. Ωστόσο, οι βλεννογόνοι δεν αποτελούν τόσο σημαντικό φραγμό για τις υδατοδιαλυτές ουσίες όπως το δέρμα.

5. Εισπνοές: Τα φάρμακα που χορηγούνται με εισπνοές προορίζονται είτε για τοπική δράση στο αναπνευστικό σύστημα (αντιασθματικά), είτε για συστηματική δράση στον οργανισμό (γενικά αναισθητικά). Όταν ένα φάρμακο χρησιμοποιείται με τη μορφή ψεκασμών, πρέπει το μέγεθος των σταγονιδίων να μη υπερβαίνει το 1 μ σε διάμετρο, γιατί διαφορετικά εγκλωβίζεται στο βρογχικό δέντρο και δεν μπορεί να φτάσει μέχρι τις κυψελίδες. Εκτός από αυτόν τον τεχνικό περιορισμό, ένα άλλο μειονέκτημα των εισπνοών είναι η πιθανότητα να καταλήξει στην κυκλοφορία και να δράσει συστηματικά ένα φάρμακο που προορίζεται για τοπική δράση. Αυτό είναι συνηθισμένο με τα αντιασθματικά φάρμακα, όπου ο ασθενής πολύ συχνά ξεπερνά τον επιτρεπόμενο αριθμό εισπνοών. Το ίδιο πρόβλημα ακριβούς δοσολογίας υπάρχει και για τα γενικά αναισθητικά, διότι η απορρόφησή τους εξαρτάται κατά πολύ από την ιστολογική υφή και την λειτουργικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος.

Σημαντικό μειονέκτημα πολλών εισπνεομένων ιδιοσκευασμάτων είναι η τοξικότητα των προωθητικών αερίων που περιέχουν, η οποία εκδηλώνεται κυρίως με καρδιακές αρρυθμίες. Για το λόγο αυτόν, ορισμένα εισπνεόμενα διατίθεται με λεπτοκοκκιώδη στερεή μορφή, μέσα σε ειδικές κάψουλες που θραύονται και εισπνέονται.



III. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Τα περισσότερα φάρμακα κυκλοφορούν στο εμπόριο με τη μορφή μιγμάτων δραστικών συστατικών και αδρανών εκδόχων, που ονομάζονται φαρμακοτεχνικά σκευάσματα. Το ίδιο δραστικό συστατικό μπορεί να κυκλοφορεί με πληθώρα παρόμοιων εμπορικών μορφών, που ονομάζονται ιδιοσκευάσματα.

Αρκετά συχνά, κάποιο δραστικό συστατικό διατίθεται με πολλά εμπορικά ιδιοσκευάσματα μιας συγκεκριμένης φαρμακοτεχνικής μορφής (π.χ. δισκία), ή πολλών διαφορετικών μορφών (π.χ. δισκία και σιρόπι). Στις περιπτώσεις αυτές, έχει μεγάλη πρακτική σημασία η ομοιότητα της βιοδιαθεσιμότητας όλων των ιδιοσκευασμάτων (βιοϊσοδυναμία). Η φαρμακοτεχνική μορφή, όπως και τα έκδοχα, έχει ως στόχο να καταστήσει το φάρμακο περισσότερο εύληπτο και αποτελεσματικό, δηλαδή να βελτιώσει τις οργανοληπτικές του ιδιότητες.

Οι συνηθέστερες φαρμακοτεχνικές μορφές είναι:

1. **Δισκία (χάπια).** Προορίζονται για p.o. λήψη. Εκτός από τα δραστικά συστατικά, συχνά επιβάλλεται η παρουσία εκδόχων που αυξάνουν τον όγκο (άμυλο) ή βελτιώνουν τη γεύση (γαλακτοσάκχαρο). Όταν το φάρμακο ερεθίζει το στομάχι, ή αδρανοποιείται από τα γαστρικά υγρά, χρησιμοποιούνται ειδικά έκδοχα επικάλυψης (εντεροδιαλυτό περίβλημα), που επιτρέπουν τη διάλυση του δισκίου μόνο μέσα στον εντερικό αυλό. Μερικά δισκία προορίζονται για απορρόφηση από το στοματικό βλεννογόνο (υπογλώσσια), ή από το υποδόριο λίπος (μετά από εμφύτευση). Υπάρχουν επίσης ειδικά δισκία που προορίζονται για τοπική μόνο δράση (κολπικά και οφθαλμικά).

2. **Κάψουλες (καψάκια).** Η δραστική ουσία περιέχεται σε ειδικό περίβλημα από ζελατίνη, το οποίο επικαλύπτει τυχόν δυσάρεστη γεύση και επιτρέπει βαθμιαία διάλυση μέσα στα πεπτικά υγρά ή μόνο μέσα στα εντερικά υγρά (εντεροδιαλυτό περίβλημα). Όταν επιδιώκεται παρατεταμένη ενέργεια, το περιεχόμενο παρασκευάζεται σε μεγαλοκοκκώδη μορφή.

3. **Υπόθετα.** Προορίζονται συνήθως για συστηματική απορρόφηση, οπότε τοποθετούνται στο ορθό για την αποφυγή του φαινομένου της αρχικής διάβασης. Σπανιότερα, επιδιώκεται τοπική δράση στο ορθό ή στον κόλπο.

4. **Εναιωρήματα.** Προκύπτουν από αδιάλυτα δραστικά συστατικά και πρέπει να ανακατεύονται καλά, πριν από κάθε χρήση. Συνήθως προορίζονται για εσωτερική λήψη.

5. **Απλά διαλύματα.** Εφαρμόζονται τοπικά για πλύσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, ή προορίζονται για συστηματική χορήγηση (σιρόπια, κ.α.).



6. Βάμματα. Είναι απλά διαλύματα, στα οποία οι δραστικές ουσίες διαλύονται ή εκχυλίζονται μέσα σε αιθανόλη. Ως βάμματα, συνήθως χρησιμοποιούνται τα αντισηπτικά διαλύματα για το δέρμα και τους βλεννογόνους. Τα σύνθετα βάμματα, που προορίζονται για εσωτερική λήψη, μπορεί να περιέχουν σακχαρόζη και άλλα βελτιωτικά της γεύσης, οπότε ονομάζονται "ελιξίρια".

7. Ενέσιμα διαλύματα. Διατίθενται σε αμπούλες (φύσιγγες), οι οποίες εκτός από τις δραστικές ενώσεις περιέχουν κατάλληλες αποστειρωτικές ή αντιοξειδωτικές ουσίες. Ως έκδοχα χρησιμοποιούνται απεσταγμένο νερό, ισότονα διαλύματα γλυκόζης (5%) ή χλωριούχου νατρίου (0.9%) και φυτικά έλαια (για παρατεταμένη δράση μετά από ενδομυϊκή χορήγηση).

8. Οφθαλμικά διαλύματα. Είναι διαλύματα στείρα μικροβίων και ισότονα με τα δάκρυα. Διατίθενται σε ειδικά φιαλίδια, για ενστάλαξη στους επιπεφυκότες. Ονομάζονται και κολλύρια.

9. Αλοιφές. Προκύπτουν από ανάμειξη των δραστικών συστατικών με κατάλληλα ημίρρευστα έκδοχα (βαζελίνη). Όταν τα έκδοχα είναι υδρόφιλες ουσίες, χαρακτηρίζονται ως κρέμες. Προορίζονται για τοπικές επαλείψεις στο δέρμα, και τους βλεννογόνους.

10. Εισπνεόμενα. Οι δραστικές ουσίες εισπνέονται, προκειμένου να δράσουν στο αναπνευστικό δένδρο ή να απορροφηθούν για κάποια συστηματική ενέργεια. Ουσίες που δεν είναι πτητικές χορηγούνται μαζί με κάποιο προωθητικό αέριο, με την βοήθεια ειδικού δοσιμετρικού ψεκαστήρα. Ορισμένες συσκευές εισπνοών απελευθερώνουν το δραστικό συστατικό σε στερεή λεπτοκοκκιώδη μορφή. Με τη χρήση ψεκαστήρων και άλλων εισπνευστικών συσκευών είναι δυνατή η εκτόξευση συγκεκριμένης και προκαθοριζόμενης ποσότητας φαρμάκου ("εκνέφωμα"). Όταν ο ασθενής νοσηλεύεται στο Νοσοκομείο με παρατεταμένη δύσπνοια, μπορεί να απαιτηθεί συνεχής χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων με ειδικό ατμιστήρα, είτε μαζί με οξυγόνο είτε μαζί με ατμοσφαιρικό αέρα.

Βλέπε και ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΑΙΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ II).



A2. ΚΑΤΑΝΟΜΗ

I. Γενικές αρχές

II. Πρωτεϊνική σύνδεση φαρμάκων

III. Φραγμοί

α. Τριχοειδικός

β. Αιματοεγκεφαλικός

γ. Αιματοπλακουντιακός

δ. Αιματομαζικός

I. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Τα περισσότερα φάρμακα κατανέμονται στον οργανισμό μεταφερόμενα μέσα στην υδάτινη φάση του πλάσματος του αίματος. Για να δράσει συστηματικά ένα φάρμακο, πρέπει προηγουμένως να εισέλθει στο αίμα. Με αυτόν τον τρόπο θα φτάσει στους ιστούς με μια ταχύτητα που καθορίζεται από την αιμάτωση κάθε οργάνου και από την ευκολία με την οποία το φάρμακο θα περάσει το τοίχωμα των τριχοειδών και τις πλασματικές μεμβράνες των κυττάρων.

Μέσα στο πλάσμα του αίματος, άλλοτε άλλο ποσό φαρμάκου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να διαχυθεί ελεύθερα προς τους ιστούς. Ως γενικός κανόνας, ισχύει η αρχή, πως το ποσό κάθε φαρμάκου στους ιστούς όπου δρα είναι ένα μικρό μόνο κλάσμα του ολικού ποσού του φαρμάκου στον οργανισμό.

Το μεγαλύτερο μέρος παραμένει στα διάφορα διαμερίσματα υγρών του οργανισμού, ή διαλύεται μέσα στο λίπος των λιπαροθηκών. Ακόμη και μέσα στα κύτταρα-στόχους, το μεγαλύτερο μέρος των μορίων του φαρμάκου συνδέεται με μεγαλομοριακές ενώσεις που δεν έχουν καμία σχέση με την εμφάνιση κάποιας επιθυμητής φαρμακολογικής δράσης (μη ειδικοί ή αδρανείς υποδοχείς).

Όπως είναι γνωστό, τα υγρά του οργανισμού διακρίνονται σε συγκεκριμένα λειτουργικά διαμερίσματα, το ενδαγγειακό, το μεσοκυττάριο και το ενδοκυττάριο.

Σε ένα φυσιολογικό άτομο βάρους 70 Kg, όλα τα υγρά του οργανισμού αποτελούν περίπου τα 60% του βάρους του σώματος, δηλαδή είναι περίπου 44 λίτρα.



Το υγρό του πλάσματος είναι 4% του βάρους (περίπου 3 λίτρα). Ο ολικός όγκος του αίματος, όπου περιλαμβάνεται και το ενδοκυττάριο νερό των ερυθροκυττάρων, είναι περίπου διπλάσιος (δηλαδή 6 λίτρα).

Το μεσοκυττάριο υγρό είναι περίπου το 13% του βάρους του σώματος (δηλαδή 9 λίτρα) και το ενδοκυττάριο υγρό είναι το 41% (δηλαδή 29 λίτρα).

Με τον όρο **κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό** εννοούμε ακριβώς τον καταμερισμό του φαρμάκου στα διαμερίσματα που προαναφέρθηκαν. Η κατανομή στους διάφορους ιστούς διακρίνεται σε πρωτογενή και δευτερογενή.

- Κατά την πρωτογενή κατανομή, το φάρμακο μεταφέρεται στα όργανα με το αίμα, και κατά συνέπεια η διασπορά του στον οργανισμό εξαρτάται από την κατά λεπτό αιμάτωση των ιστών.
- Η δευτερογενής κατανομή αναφέρεται στο ποσό του φαρμάκου που ανακατανέμεται στα διάφορα όργανα σαν συνέπεια της χημικής του συγγένειας προς τους ιστούς. Το ενδοφλέβιο αναισθητικό θειοπεντάλη, π.χ., έχει τόσο μεγάλη λιποδιαλυτότητα, ώστε να ανακατανέμεται ταχύτατα στον οργανισμό για να καταλήξει στο λιπώδη ιστό.

Η κατανομή επηρεάζεται σημαντικά από το ποσό του φαρμάκου που είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες. Η πρωτεϊνική σύνδεση εμποδίζει την έξοδο του φαρμάκου από τον ενδαγγειακό στον μεσοκυττάριο χώρο. Η κατανομή επηρεάζεται επίσης σημαντικά από την ιστολογική υφή των τριχοειδών ενός οργάνου, τα οποία μπορεί να εμφανίζουν μικρότερη ή μεγαλύτερη διαβατότητα. Σε μερικές περιπτώσεις η διαβατότητα είναι πολύ περιορισμένη, οπότε μιλάμε για φραγμούς (αιματοεγκεφαλικός, αιματοπλακουντιακός και αιματομαζικός φραγμός).

Μετά τη χορήγηση ενός φαρμάκου, η κατανομή του μπορεί να περιοριστεί μόνο στον ενδαγγειακό και μεσοκυττάριο χώρο ή να συμπεριλάβει και τον ενδοκυττάριο χώρο. Ο βαθμός επέκτασης στα διάφορα διαμερίσματα υγρών, σε συνδυασμό με τους παράγοντες που αναφέρθηκαν, εξαρτάται και από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του μορίου του φαρμάκου.

Με τον όρο "**φαινομενικός όγκος κατανομής**" (V_d) εννοούμε τον όγκο των υγρών μέσα στον οποίο φαινομενικά έχει κατανεμηθεί το φάρμακο. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μπορεί να προσδιορισθεί ως εξής: μια γνωστή ποσότητα του φαρμάκου ενίεται ενδοφλεβίως και μετά από αρκετά λεπτά, όταν το φάρμακο έχει κατανεμηθεί πλέον στον οργανισμό,



παίρνονται δείγματα αίματος και γίνεται μέτρηση της πυκνότητας του φαρμάκου. Με ιδανικές συνθήκες κατανομής, ο φαινομενικός όγκος θα είναι:

$$Vd = \frac{x}{c}$$

όπου x = το ποσό της ουσίας που χορηγήθηκε, και
c = η πυκνότητα στο αίμα μετά την κατανομή στον οργανισμό

Κατά τέτοιο ιδανικό τρόπο συμπεριφέρεται η χρωστική ουσία κυανού του Evans, που κατανέμεται μόνο στον ενδαγγειακό χώρο, λόγω της μεγάλης σύνδεσης που εμφανίζει με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μέσα σε λίγα λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, η χρωστική αυτή θα έχει κατανεμηθεί μέσα στον όγκο του πλάσματος (δηλαδή μέσα σε 3 λίτρα) και θα εμφανίζει την εικόνα "πλατό" (σταθερά επίπεδα πυκνότητας). Τα Na⁺ κατανέμονται εκτός από το πλάσμα και στο μεσοκυττάριο χώρο, γι' αυτό και η κατανομή τους εμφανίζει δύο "πλατό": την αρχική κατανομή μόνο στον όγκο του πλάσματος και την αμέσως ακολουθούσα κατανομή στον ενδαγγειακό και στο μεσοκυττάριο χώρο. Δηλαδή με τη χορήγηση ραδιενεργού νατρίου, επειδή ακριβώς η είσοδος των ιόντων μέσα στα κύτταρα είναι αμελητέα, ο φαινομενικός όγκος κατανομής θα αντιστοιχεί στον όγκο του εξωκυττάριου υγρού (ενδαγγειακό και μεσοκυττάριο υγρό, που είναι περίπου 12 λίτρα).

Τέλος, μετά από χορήγηση βαρέως ύδατος (D₂O), σταθερό επίπεδο συγκέντρωσης στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά περίπου μία ώρα, όταν το βαρύ ύδωρ θα έχει κατανεμηθεί στον ολικό όγκο ύδατος του οργανισμού (περίπου 44 λίτρα).

Τα περισσότερα φάρμακα, όμως, δεν συμπεριφέρονται με ιδανικό τρόπο, και πρακτικώς δεν επιτυγχάνεται ποτέ "πλατό" συγκέντρωσης μετά από χορήγησή τους. Αυτό οφείλεται στο ότι συνδέονται με πρωτεΐνες του οργανισμού, εναποθηκεύονται σε διάφορους ιστούς, μεταβολίζονται και απεκκρίνονται. Κατά συνέπεια, ο προσδιορισμός του όγκου κατανομής είναι ιδιαίτερα δύσκολος και μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο κατ' εκτίμηση.

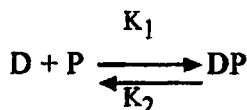


II. ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όπως πολλές φυσιολογικές ουσίες, έτσι και τα φάρμακα μπορούν να συνδεθούν με πρωτεΐνες κατά την είσοδό τους στον ενδαγγειακό χώρο. Αυτό επιδρά στην κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκρισή τους. Από την άποψη της ικανότητας σύνδεσης φαρμάκων, το σπουδαιότερο πρωτεϊνικό κλάσμα του πλάσματος είναι οι λευκωματίνες, που αντιστοιχούν περίπου στο 50% του ολικού ποσού πρωτεϊνών.

Το μόριο της λευκωματίνης έχει σημεία με θετική και αρνητική φόρτιση, αλλά στο pH του αίματος (7.4) υπερτερούν τα αρνητικά φορτία. Παρά το μεγάλο αριθμό ηλεκτρικά φορτισμένων ομάδων σε κάθε μόριο λευκωματίνης, το τελικό ποσό μορίων φαρμάκου που μπορεί να μεταφερθεί είναι πολύ μικρό (1 ή 2). Τα ηλεκτρικά φορτισμένα σημεία αντιστοιχούν σε ιονισμένες πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αμινομάδες, καθώς και σε καρβοξύλια και σουλφωδρύλια των πλαγίων αλυσίδων του πρωτεϊνικού μορίου. Οι δυνάμεις που αναπτύσσονται με τα ιονισμένα μόρια του φαρμάκου είναι ασθενείς και έχουν τον χαρακτήρα του ετεροπολικού δεσμού, της γέφυρας υδρογόνου, ή των δυνάμεων Van der Waals. Η σύνδεση είναι αναστρέψιμη, αρκεί το πρωτεϊνικό μόριο να είναι άθικτο όσον αφορά την τριτοταγή του δομή. Κατά συνέπεια, όταν κατά τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα προηγείται μετουσίωση των πρωτεϊνών (με αλκοόλες ή οξέα), το τελικό αποτέλεσμα εκφράζει την ολική συγκέντρωση του φαρμάκου (δηλαδή εκτός από το ελεύθερο κλάσμα, και εκείνο που συνδεόταν με πρωτεΐνες).

Λόγω του αναστρέψιμου της σύνδεσης, το ελεύθερο και συνδεδεμένο κλάσμα του φαρμάκου βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία:



Η σταθερά σύνδεσης ($K = K_1 / K_2$) εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου, δηλαδή από τη μοριακή δομή των ηλεκτροχημικά δραστικών σημείων του μορίου του.

Το ποσοστό του φαρμάκου που βρίσκεται συνδεδεμένο με πρωτεΐνες (DP) εξαρτάται:

- α) από τη χημική συγγένεια που έχει προς τις πρωτεΐνες,
- β) από το ολικό ποσό του φαρμάκου, και
- γ) από το ποσό και το είδος των πρωτεϊνών (έλλειψη πρωτεϊνών, ή διαφορές στη μοριακή τους δομή λόγω γενετικών παραγόντων).



Όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου αυξάνεται, τα σημεία σύνδεσης των πρωτεϊνών κορέννυνται και ταυτοχρόνως επιτυγχάνεται η μέγιστη σύνδεση του φαρμάκου. Σε αυτή την περίπτωση το ποσοστό του συνδεδεμένου φαρμάκου ελαττώνεται σε σχέση με το ολικό ποσό. Αντίθετα, όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου ελαττώνεται, το ποσοστό του συνδεδεμένου φαρμάκου αυξάνεται. Αυτή η αύξηση είναι ευθέως ανάλογη της χημικής συγγένειας που υπάρχει ανάμεσα στις πρωτεΐνες και το φάρμακο. Όταν η χημική συγγένεια είναι πολύ μεγάλη, τότε πρακτικώς όλο το ποσό του φαρμάκου που κυκλοφορεί στο αίμα είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες.

Η σύνδεση των φαρμάκων με πρωτεΐνες έχει τα εξής αποτελέσματα:

1. Διευκολύνει την απορρόφηση των φαρμάκων εκείνων που απορροφώνται με διάχυση, γιατί η σύνδεση με πρωτεΐνες διατηρεί σταθερή τη διαφορά συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου μεταξύ του σημείου εφαρμογής και του πλάσματος.
2. Οδηγεί σε δυνητική εμφάνιση αλληλεπίδρασης, όταν δύο ή περισσότερα φάρμακα, ή και φυσιολογικές ενδογενείς ουσίες (π.χ. ορμόνες), ανταγωνίζονται για τα ίδια σημεία σύνδεσης του πρωτεϊνικού μορίου (π.χ. η σουλφισοξαζόλη και η βιταμίνη Κ μπορεί να εκτοπίσουν τη χολερυθρίνη από τα πρωτεϊνικά σημεία σύνδεσης, με αποτέλεσμα να αυξάνει το ποσό της που βρίσκεται ελεύθερο. Αυτό έχει σημασία στα νεογνά, όπου το ήδη αυξημένο ποσό της χολερυθρίνης εκτοπιζόμενο από τις πρωτεΐνες εναποτίθεται στους ιστούς, και ιδιαίτερα στο Κ.Ν.Σ., όπου μπορεί να δημιουργήσει πυρηνικό ίκτερο).
3. Μεταβάλλει τη δευτερογενή κατανομή στους, επειδή η συνδεδεμένη ουσία δεν διαπερνά το ενδοθηλιακό τοίχωμα των τριχοειδών. Έτσι, ελαττώνεται η φαρμακολογική αποτελεσματικότητα μιας συγκεκριμένης δόσης, και η ενέργεια του φαρμάκου γίνεται σταθερότερη και αυξάνεται σε διάρκεια.
4. Επηρεάζει την απομάκρυνση του φαρμάκου από το οργανισμό, επειδή επιβραδύνεται ο μεταβολισμός του και η νεφρική του απέκκριση. Όταν η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι ισχυρή, δημιουργείται κίνδυνος τοξικής άθροισης του φαρμάκου.



III. ΦΡΑΓΜΟΙ

α. Τριχοειδικός φραγμός

Μετά την πρωτογενή κατανομή στον οργανισμό, βασική προϋπόθεση για την πιο πέρα διείσδυση του φαρμάκου στα κύτταρα-στόχους είναι η ικανότητα να περνά το ενδοθηλιακό τοίχωμα των τριχοειδών. Το τριχοειδικό τοίχωμα αποτελείται από τα ενδοθήλια και τη βασική μεμβράνη, η οποία είναι αραιός συνδετικός ιστός και δεν αποτελεί φραγμό στη διέλευση ουσιών. Οι φυσιολογικές ιδιότητες των τριχοειδών, όσον αφορά στη διαβατότητα ουσιών, καθορίζονται από τη λιποειδική φύση των ενδοθηλιακών κυττάρων και από πόρους με υδρόφιλο τοίχωμα, των οποίων το πέρασμα απαιτεί διάμετρο μορίου μικρότερη των 30 Å (M.B. περίπου 60.000). Το πέρασμα του τοιχώματος των τριχοειδών μπορεί να συμβεί με 1) διήθηση λόγω υδροστατικής πίεσης, 2) διάχυση, και 3) ενδοκύττωση.

Με τη βοήθεια της υδροστατικής πίεσης διαπερνούν το τοίχωμα οι σχετικά μεγαλομοριακές λιποδιαλυτές ή υδατοδιαλυτές ουσίες. Με διάχυση διαπερνούν το τοίχωμα οι λιποδιαλυτές και οι μικρομοριακές υδατοδιαλυτές ουσίες. Με την ενδοκύττωση διαπερνούν το τοίχωμα οι μεγαλομοριακές υδατοδιαλυτές ουσίες, όπως οι λευκωματίνες του πλάσματος που βγαίνουν ως προς ένα βαθμό στο πρόουρο και από εκεί ξαναγυρίζουν στην κυκλοφορία με ενδοκύττωση από τα επιθηλιακά κύτταρα των ουροφόρων σωληναρίων. Γενικώς, η διαβατότητα των τριχοειδών για τις υδατοδιαλυτές ουσίες εξαρτάται κυρίως από το μοριακό βάρος και τη μοριακή δομή, ενώ για τις λιποδιαλυτές ουσίες ισχύουν οι κανόνες της διάχυσης.

Οι φυσιολογικές ιδιότητες των τριχοειδών διαφέρουν από ιστό σε ιστό. Στα μαλπιγγιανά σπειράματα π.χ., το τοίχωμα εμφανίζει μεγαλύτερη διαβατότητα από ό,τι τα τριχοειδή άλλων οργάνων του σώματος. Από την άλλη μεριά, το τοίχωμα των φλεβωδών ηπατικών κόλπων έχει τόσο μεγάλους πόρους, που είναι σαν να μην υπάρχει. Άλλο ακραίο παράδειγμα είναι τα τριχοειδή του εγκεφάλου, όπου το τοίχωμα γίνεται σχεδόν αδιαπέραστο καθώς ενισχύεται από προσεκβολές κυττάρων γλοίας. Η διαβατότητα των τριχοειδών εξαρτάται επίσης από τη φυσιολογική κατάσταση του ιστού. Η φλεγμονή αυξάνει τη διαβατότητα. Έτσι, ενώ π.χ. η πενικιλίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό υπό φυσιολογικές συνθήκες, τον διαπερνά κατά τη διάρκεια μηνιγγίτιδας.

Ορισμένα φάρμακα ή φυσιολογικές ουσίες μπορούν επίσης να μεταβάλουν τις ιδιότητες του τριχοειδικού τοιχώματος, όπως π.χ. η ισταμίνη και η αδρεναλίνη. Η ισταμίνη αυξάνει το εύρος των τριχοειδών και ανεβάζει έτσι την υδροστατική πίεση με αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού διήθησης ουσιών. Η αδρεναλίνη ασκεί την αντίθετη δράση.



β. Αιματεγκεφαλικός φραγμός

Παρά το γεγονός ότι ο εγκέφαλος παίρνει συγκριτικά με το βάρος του, το μεγαλύτερο μέρος του κατά λεπτό όγκου αίματος (Κ.Λ.Ο.Α.) (16% του Κ.Λ.Ο.Α., ενώ αποτελεί μόλις το 2% του σωματικού βάρους), αρκετές ουσίες διαπερνούν πολύ δύσκολα ή και καθόλου το τοίχωμα των τριχοειδών του. Αυτό οφείλεται στον ονομαζόμενο "αιματεγκεφαλικό φραγμό", που βασίζεται τόσο στη ειδική διάταξη της κυκλοφορίας του εγκεφάλου, όσο και στην ειδική ενίσχυση του τοιχώματος των τριχοειδών. Τα φάρμακα μπορούν να φθάσουν τα εγκεφαλικά κύτταρα είτε μέσω των τριχοειδών, είτε μέσω του χοριοειδούς πλέγματος των κοιλιών. Στη δεύτερη περίπτωση, η διάχυση της ουσίας στο μεσοκυττάριο χώρο θα γίνει με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Έτσι, παρατηρείται περιορισμένη διείσδυση στα κύτταρα στόχους, επειδή ένα μεγάλο μέρος της ουσίας θα προσληφθεί κατά την πορεία της από τα επενδυματικά κύτταρα των κοιλιών και από τα άφθονα νευρογλοιακά κύτταρα που περιβάλλουν προστατευτικά τους νευρώνες.

Τα εγκεφαλικά τριχοειδή εμφανίζουν στεγανότερο τοίχωμα, σε σύγκριση με τα άλλα όργανα. Το γεγονός αυτό αποδίδεται κατ' αρχήν στα ενδοθηλιακά κύτταρα του τοιχώματος που έχουν υδρόφιλους πόρους με διάμετρο μόλις 8Å (σε σύγκριση με τα 30Å των άλλων), έτσι ώστε να περιορίζεται η διήθηση ενός μεγάλου μέρους των υδατοδιαλυτών ουσιών. Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που περιορίζει τη διαβατότητα των τριχοειδών είναι τα αστροκύτταρα που τα περιβάλλουν. Η γειτνίαση αστροκυττάρων και τριχοειδών είναι τόσο στενή, ώστε μεταξύ τους δεν καταλείπεται σχεδόν καθόλου μεσοκυττάριος χώρος.

Ο αιματεγκεφαλικός φραγμός αποτελείται επομένως από το συνδυασμό τριχοειδικού και κυτταρικού τοιχώματος. Η διαφορά από τους άλλους βιολογικούς φραγμούς είναι περισσότερο ποσοτική, παρά ποιοτική. Με αυτόν τον τρόπο, μόνον οι λιποδιαλυτές και οι μη ιονισμένες μικρομοριακές υδατοδιαλυτές ενώσεις μπορούν να περάσουν από την κυκλοφορία στον εγκέφαλο.

γ. Αιματοπλακουντιακός φραγμός

Αν και ο πλακούντας αποτελεί φραγμό μεγάλης φυσιολογικής σημασίας, η αποτελεσματικότητά του δεν είναι το ίδιο μεγάλη όσο του αιματεγκεφαλικού φραγμού. Η βασική μεμβράνη που χωρίζει την κυκλοφορία μητέρας και εμβρύου λεπταίνει προοδευτικά κατά τη διάρκεια της κύησης (25 μ στην αρχή και 2 μ στο τέλος της κύησης), και είναι ιδιαίτερα πλούσια σε λιποειδή. Οι λιποδιαλυτές ουσίες διαπερνούν εύκολα τον πλακούντα με διάχυση, ενώ οι υδατοδιαλυτές και οι μεγαλομοριακές ενώσεις συναντούν σημαντική



δυσκολία. Αρκετές ουσίες με κάποιο βιολογικό ρόλο διαπερνούν τον πλακούντα με διευκολυνόμενη διάχυση (π.χ. γλυκόζη), με ενεργητική μεταφορά (π.χ. αμινοξέα), ή και με πινοκύτωση (π.χ. αντισώματα). Προκειμένου για φάρμακα, ο βασικός μηχανισμός είναι μόνον η διάχυση, η οποία εξαρτάται από:

- 1) Το πάχος της βασικής μεμβράνης του πλακούντα,
- 2) Την αργή και πλούσια αιμάτωση του πλακούντα, που διευκολύνει την εξίσωση των συγκεντρώσεων στις δύο πλευρές,
- 3) Τις φυσιολογικές ιδιότητες του φαρμάκου (σταθερά διάχυσης), και
- 4) Τη σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες. Ο πλακούντας παρουσιάζει μοναδικό ενδιαφέρον δεδομένου ότι και από τις δύο πλευρές υπάρχει αφθονία πρωτεϊνών. Μία ουσία που περνά προς το αίμα του εμβρύου συνδέεται με πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να διατηρείται η διαφορά συγκέντρωσης του μη συνδεδεμένου κλάσματος του φαρμάκου και να διευκολύνεται η διάχυση.

Στην έννοια του αιματοπλακουντιακού φραγμού συμβάλλει και το γεγονός ότι ο πλακούντας είναι ιδιαίτερα πλούσιος σε ένζυμα (π.χ. μονοαμινοξειδάση, χολινεστεράση κ.α.) που μπορούν να αδρανοποιήσουν διάφορες βιολογικώς δραστικές ουσίες. Έχει βρεθεί, πως μέρος των ενζύμων υδροξυλίωσης αυξάνεται σε ποσότητα (επαγωγή), όταν η γυναίκα καπνίζει κατά τη διάρκεια της κύησης.

Τα φάρμακα εκείνα που διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, κατά μείζονα λόγο, μπορούν να περάσουν στην κυκλοφορία του εμβρύου. Γι' αυτό, η χρήση φαρμάκων με κεντρική αναλγητική ή με ηρεμιστική δράση πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγεται, τόσο κατά την αρχή της κύησης (κίνδυνος τερατογένεσης) όσο και κατά το τέλος (κίνδυνος λειτουργικής βλάβης του εγκεφάλου, παροδικής ή μόνιμης). Άλλωστε, πρέπει να γίνεται προσπάθεια αποφυγής των φαρμάκων γενικότερα κατά την διάρκεια της κύησης.

δ. Αιματομαζικός φραγμός

Ακόμη μικρότερη προστασία παρέχει ο φραγμός μεταξύ αίματος και γάλατος στο μαζικό αδένα, ιδιαίτερα για φάρμακα με μεγάλη λιποδιαλυτότητα. Επομένως η χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της γαλουχίας μπορεί να επηρεάσει το βρέφος, και άρα πρέπει να αποφεύγεται. Όπως περιγράφεται παρακάτω, η απομάκρυνση ορισμένων ουσιών με μεγάλη λιποδιαλυτότητα γίνεται κυρίως από τον μαζικό αδένα.

Σχετικά με τον αιματοπλακουντιακό και τον αιματομαζικό φραγμό είναι και τα κεφάλαια που αναφέρονται στη Γονοτοξικότητα και την Εμβρυοτοξικότητα.



A3. ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ

ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Ο μεταβολισμός, η εναποθήκευση και η αποβολή είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα απομακρύνονται τελικώς από το σημείο όπου δρουν. Η εναποθήκευση φαρμάκων στο λιπώδη ιστό, στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και στα οστά, παίζει σημαντικό ρόλο για την απομάκρυνση και την κυκλοφορία των λιποδιαλυτών ουσιών, των κολλοειδών και των βαρέων μετάλλων, αντίστοιχα.

Η απέκκριση από τους νεφρούς, το χοληφόρο σύστημα, το έντερο και τους πνεύμονες, συμβάλλει στην απομάκρυνση των περισσότερων φαρμάκων. Από τις οδούς που αναφέρθηκαν, η κυριότερη είναι η νεφρική απέκκριση.

I. ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Ο νεφρός έχει πολύ πλούσια αιμάτωση που αντιστοιχεί στο 25% του Κ.Α.Ο.Α., δηλαδή είναι περίπου 130 ml/min. Από το ποσό αυτό, εκείνο που μας ενδιαφέρει από φαρμακολογική άποψη είναι η συμμετοχή του πλάσματος (περίπου 650 ml/min, από το οποίο το 1/5, δηλαδή περίπου 130 ml/min, διηθείται στο μαλλιγγιανό σπείραμα).

Η σπειραματική διήθηση γίνεται από τους πόρους του ενδοθηλίου που είναι αρκετά μεγαλύτεροι από ότι στα υπόλοιπα τριχοειδή του σώματος. Είναι γνωστό, ότι ένα μικρό μέρος της λευκωματίνης εμφανίζεται στο υπερδιήθημα (που όμως επαναρροφάται αργότερα). Τα περισσότερα φάρμακα έχουν μικρότερο Μ.Β. από 69.000 (το Μ.Β. των λευκωματινών), και επομένως διηθούνται με μεγάλη ευκολία στα ούρα. Ο μόνος περιοριστικός παράγοντας για τη διήθηση των φαρμάκων στο πρόουρο είναι η σύνδεσή τους με πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η διατήρηση του ύδατος του οργανισμού γίνεται με επαναρρόφιση Na^+ από τα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια, που ακολουθείται από παθητική διάχυση ύδατος. Αυτό οδηγεί στη δημιουργία πρηνούς συγκέντρωσης και για τα φάρμακα, έτσι ώστε ένα μέρος από το ποσό που βρίσκεται στο πρόουρο θα επαναρροφηθεί με παθητική διάχυση ανάλογα με τη λιποδιαλυτότητα του μορίου, το βαθμό ιονισμού και το μοριακό βάρος. Στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το pH του πρόουρου είναι περίπου ίδιο με του πλάσματος. Στα άπω εσπειραμένα και τα αθροιστικά σωληνάρια, όμως, το pH μπορεί να κυμαίνεται από 4.5 έως



8.0, ανάλογα με το ποσό H^+ που απεκκρίθηκε και HCO_3^- που επανααρροφήθηκε. Συνήθως το τελικό pH του προσύρου είναι περισσότερο όξινο από το πλάσμα, και έτσι οι ασθενείς βάσεις είναι κυρίως ιονισμένες και εμποδίζεται η διάχυσή τους προς το μεσοκυττάριο χώρο. Αντίθετα, προκειμένου για ασθενή οξέα, το μεγαλύτερο μέρος των μορίων δεν θα είναι ιονισμένα με αποτέλεσμα να διαχέονται και να επανααρροφώνται. Επειδή ακριβώς η τιμή του pH του προσύρου είναι καθοριστική για την απέκκριση πολλών ασθενών οξέων και βάσεων, μετατροπές του pH μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη κλινική πράξη σε περίπτωση δηλητηριάσεων. Με την χορήγηση διττανθρακικού νατρίου, π.χ., η αλκαλοποίηση των ούρων διευκολύνει την απέκκριση της φαινοβαρβιτάλης, που είναι ένα ασθενές οξύ.

Τα νεφρικά σωληνάρια διαθέτουν επίσης μηχανισμούς ενεργητικής μεταφοράς ουσιών από το πρόουρο προς το μεσοκυττάριο υγρό του νεφρού, και αντίστροφα. Για τις φυσιολογικές ουσίες, η ενεργητική απέκκριση προς το πρόουρο είναι μάλλον περιορισμένη, σε αντίθεση με την απορρόφηση. Προκειμένου όμως για ουσίες ξένες για τον οργανισμό, όπως τα φάρμακα, οι μηχανισμοί ενεργητικής μεταφοράς επιστρατεύονται κυρίως για την απέκκριση. Η σωληναριακή απέκκριση αφορά τα φάρμακα εκείνα που είναι οξέα (πενικιλίνη, σαλικυλικό οξύ, κ.α.), ή βάσεις (κινίνη, τεταρτογενείς βάσεις αμμωνίου, κ.α.). Επειδή υπάρχουν μόνον αυτά τα δύο συστήματα μεταφοράς, η ύπαρξη πολλών ανιόντων ή κατιόντων οδηγεί σε ανταγωνισμό μεταξύ τους για την κατάληψη του φορέα. Το σύστημα αυτό απέκκρισης εμφανίζει εκλεκτικότητα, μέγιστη ικανότητα (T_m) και ευαισθησία σε μεταβολικούς αναστολείς. Έχει δηλαδή όλες εκείνες τις ιδιότητες που χαρακτηρίζουν την ενεργητική μεταφορά. Ο ανταγωνισμός μεταξύ των οξέων ή βάσεων για τον ίδιο φορέα έχει και πρακτική αξία, όπως π.χ. με την προβενεσίδη, που επειδή είναι οξύ παρεμποδίζει την απέκκριση της πενικιλίνης. Είναι αυτονόητο, πως τα ανιόντα ή κατιόντα που μεταφέρονται με ενεργητική απέκκριση στο πρόουρο θα αποβληθούν τελικώς με τα ούρα εφ' όσον παραμείνουν ιονισμένα. Σε αντίθετη περίπτωση, θα επανααρροφηθούν με παθητική διάχυση.

Στα νεογνά, και ιδιαίτερα στα πρόωρα, τόσο η σπειραματική διήθηση όσο και η σωληναριακή απέκκριση είναι ανεπαρκείς. Η κάθαρση της ινουλίνης του πλάσματος (που απεικονίζει τη σπειραματική διήθηση) είναι μόνο το 1/3 της τιμής του ενήλικα, και η απέκκριση του π-αμινοϊππουρικού οξέος (δείκτης κυρίως της σωληναριακής απέκκρισης) είναι μόνο το 1/4 της τιμής του ενήλικα. Δεν είναι επακριβώς γνωστό ποιοι λόγοι συμβάλλουν σε αυτή τη νεφρική δυσπραγία. Δεδομένου, όμως, ότι και ο μεταβολισμός των φαρμάκων στο ήπαρ είναι ανεπαρκής στα πρόωρα, υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος τοξικής άθροισης.



Ρυθμός νεφρικής απέκκρισης

Το ποσοστό του φαρμάκου που αποβάλλεται στα ούρα είναι το τελικό συνολικό αποτέλεσμα τριών λειτουργιών: της σπειραματικής διήθησης, της σωληναριακής απέκκρισης και της σωληναριακής επαναρρόφησης.

Για τη σπειραματική διήθηση, σημαντικό ρόλο παίζει το επίπεδο του αδέσμευτου φαρμάκου στο πλάσμα, επειδή το μαλπιγιανό σπείραμα δεν είναι πολύ διαπερατό στις πρωτεΐνες. Αντίθετα, επειδή η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αναστρέψιμη, δεν εμποδίζει την ενεργητική σωληναριακή απέκκριση του φαρμάκου στο πρόουρο. Καθώς το ελεύθερο κλάσμα μεταφέρεται στον αυλό του σωληναρίου, αντικαθίσταται προοδευτικά από μόρια που αποσυνδέονται από τις πρωτεΐνες. Επομένως, για τη σπειραματική απέκκριση σημαντικό ρόλο παίζει το συνολικό επίπεδο του φαρμάκου στο πλάσμα.

Για την επαναρρόφηση από το σωληναριακό αυλό προς τον μεσοκυττάριο χώρο (διάχυση), σημαντικό ρόλο παίζει η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πρόουρο, η λιποδιαλυτότητά του και ο βαθμός ιονισμού.

Νεφρική κάθαρση

Ως γνωστό, η νεφρική λειτουργία εκτιμάται ποσοτικά με τη μελέτη της κάθαρσης μιας ουσίας από το πλάσμα. Με τον όρο 'νεφρική κάθαρση του πλάσματος' (clearance), εννοούμε τον όγκο του πλάσματος που περιέχει το ποσό εκείνο της ουσίας που αποβάλλεται στα ούρα σε ένα λεπτό.

Ο υπολογισμός της κάθαρσης γίνεται με τον τύπο:

$$\text{Κάθαρση (ml/min)} = \frac{K \times V}{P}$$

όπου K είναι η συγκέντρωση της ουσίας που μελετάμε στα ούρα,

V είναι ο όγκος των ούρων που απεκκρίνεται σε ένα λεπτό και

P είναι η συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα.

Ινουλίνη. Για μία ουσία που δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν επαναρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια και δεν απεκκρίνεται ενεργητικά, η τιμή της κάθαρσης θα αντιστοιχεί στο ποσό της σπειραματικής διήθησης (130 ml/min). Τους όρους αυτούς πληροί ο πολυσακχαρίτης ινουλίνη, ο οποίος χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για την εκτίμηση της επάρκειας των μαλπιγιανών σωληναρίων.



π-Αμινοϊππουρικό οξύ. Για μια ουσία που απεκκρίνεται ενεργητικά από τα επιθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων, η τιμή της κάθαρσης θα αντιστοιχεί στο ποσό της ροής πλάσματος δια μέσου των νεφρών (650 ml/min), με την προϋπόθεση ότι δεν έχει δοθεί σε τόσο μεγάλη ποσότητα ώστε να κορεσθούν οι φορείς της ενεργητικής μεταφοράς. Παράδειγμα τέτοιας ιονισμένης ουσίας, που απεκκρίνεται ενεργητικά χωρίς να επαναρροφάται σε σημαντικό βαθμό, είναι το π-αμινοϊππουρικό οξύ.

Για την εκτίμηση του μηχανισμού έκκρισης ενός φαρμάκου από τους νεφρούς χρήσιμες πληροφορίες δίνει το καλούμενο "πηλίκo έκκρισης".

$$\text{πηλίκo έκκρισης} = \frac{\text{νεφρική κάθαρση του φαρμάκου (ml/min)}}{\text{φυσιολογική μαλπιγγιανή διήθηση (ml/min)}}$$

Στον προσδιορισμό της νεφρικής κάθαρσης του φαρμάκου λαμβάνεται υπ' όψη η τιμή της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα. Το πηλίκo έκκρισης είναι μικρότερο από τη μονάδα, όταν το φάρμακο διηθείται (ή ίσως ακόμη και απεκκρίνεται ενεργητικά) και κατόπιν επαναρροφάται κατά ένα ποσοστό. Μία ουσία που επαναρροφάται πλήρως, ή δεν διηθείται καθόλου, θα δώσει πηλίκo έκκρισης μηδέν. Τέλος, μία τιμή μεγαλύτερη της μονάδας σημαίνει πως εκτός από τη διήθηση, το φάρμακο απεκκρίνεται ενεργητικά στα σωληνάρια.

Τεχνητός νεφρός. Η λήψη τοξικών δόσεων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα την κακή αιμάτωση και την ανεπαρκή λειτουργία των νεφρών. Η κατάσταση αυτή επιδεινώνει τα τοξικά συμπτώματα, επειδή καταργείται η κυριότερη οδός απέκκρισης για το φάρμακο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ενδείκνυται απολύτως η χρήση τεχνητού νεφρού. Η αρχή λειτουργίας του τεχνητού νεφρού βασίζεται στην απλή διάχυση των μικρομοριακών ουσιών του πλάσματος μέσα από ημιδιαπερατές μεμβράνες (σελοφάν), αφού προηγηθεί σύνδεση του ασθενούς με εξωσωματική κυκλοφορία. Καλά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με βαρβιτουρικά και σαλικυλικά άλατα. Εάν η χρήση τεχνητού νεφρού δεν είναι δυνατή, τότε εξ ίσου καλά αποτελέσματα μπορεί να έχουμε με περιτοναϊκή διάλυση.



II. ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ

Ένα φάρμακο μπορεί να εκκριθεί 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 επαναρρόφησή του θα συνεχισθούν μέχρι να μεταβολισθεί ή να απομακρυνθεί με τα ούρα. Η χοληφόρος οδός έχει σημασία για την απέκκριση των φαρμάκων εκείνων που ιονίζονται στο pH του εντερικού αυλού και έτσι "παγιδεύονται" και αποβάλλονται.

Η έκκριση φαρμάκων στη χολή γίνεται με κατανάλωση ενέργειας όπως φαίνεται από τα χαρακτηριστικά στοιχεία του ανταγωνισμού, της μέγιστης ικανότητας μεταφοράς (Tm), και της απέκκρισης ενάντια στο πρηνές συγκέντρωσης της ουσίας (η σχέση συγκέντρωσης μεταξύ χολής και πλάσματος μπορεί να ξεπεράσει τη τιμή 50/1).

Τα συστήματα μεταφοράς αφορούν ασθενή οξέα, ασθενείς βάσεις και ουσίες με ουδέτερο ηλεκτρικό φορτίο. Τα μόρια εκείνα που εμφανίζουν πολικότητα και έχουν M.B. μεγαλύτερο από 300 θα αποβληθούν σχεδόν αποκλειστικά από τη χολή.

Όπως συμβαίνει και με την νεφρική σωληναριακή απέκκριση, η ηπατική απέκκριση δεν επηρεάζεται από τη σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες, εάν η σύνδεση αυτή είναι αναστρέψιμη. Η ενεργητική απέκκριση στη χολή περιλαμβάνει εκτός από φάρμακα και πολλά φυσιολογικά συστατικά του οργανισμού (χολικά οξέα, χολερυθρίνη, θυροξίνη, στεροειδή, κ.α.).

Η ηπατική απεκκριτική ικανότητα αντανακλά τη φυσιολογική ή μη λειτουργία του ήπατος, και μπορεί να ελεγχθεί παρακολουθώντας την κινητική διαφόρων ουσιών που είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται μόνο από τη χολή. Για το σκοπό αυτόν, χρησιμοποιείται συνήθως η χρωστική βρωμοσουλφοφθαλείνη. Στα φυσιολογικά άτομα, μετά από ενδοφλέβια δόση 5 mg/Kg, το 90-100% της ουσίας απομακρύνεται από το αίμα μέσα σε 30 λεπτά.

III. ΆΛΛΕΣ ΟΔΟΙ ΑΠΟΒΟΛΗΣ

Οι πνεύμονες είναι η κύρια οδός αποβολής ουσιών που είναι πτητικές στη θερμοκρασία του σώματος. Ο βαθμός πτητικότητας αυτών των ουσιών καθορίζει και το ποσοστό που τελικώς θα αποβληθεί με τον εκπνεόμενο αέρα. Παράδειγμα τέτοιας ουσίας είναι η παραλδεύδη, που η χρήση της ως υπνωτικό φάρμακο έχει περιορισθεί λόγω της δυσοσμίας της. Επίσης, η



αποβολή της αιθιλικής αλκοόλης στον εκπνεόμενο αέρα αποτελεί τη βάση για ένα πρόχειρο έλεγχο του βαθμού μέθης των οδηγών.

Οδό αποβολής αποτελούν και όλες οι εκκρίσεις του σώματος, όπως ο ιδρώτας, τα δάκρυα, ο σίελος, οι ρινικές εκκρίσεις και το γάλα. Η συμβολή όμως των οδών αυτών στην αποβολή ενός φαρμάκου είναι ελάχιστη και στερείται πρακτικής σημασίας με εξαίρεση, ίσως, το γάλα. Σε αυτή την περίπτωση, ακόμη και ένα πολύ μικρό ποσό φαρμάκου μπορεί να έχει κάποια σημαντική επίπτωση στο νεογνό. Ουσίες με μεγάλη λιποδιαλυτότητα, όπως το DDT και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (περιβαλλοντικοί ρύποι), διασπώνται με εξαιρετική βραδύτητα και καθελώνονται τελικώς στο λιπώδη ιστό, όπου και έχουν ανιχνευθεί σε μεγάλο ποσοστό νεκροτομικών δειγμάτων. Έχει αποδειχθεί, ότι το γάλα, λόγω της περιεκτικότητάς του σε λιπίδια, αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης αυτών των ουσιών, η οποία αν και αμελητέα μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές τοξικές εκδηλώσεις από το βρέφος. Παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Yusho (βαριά όψιμη εγκεφαλοπάθεια), που παρατηρήθηκε στην Ιαπωνία, σε περιοχές με χρόνια περιβαλλοντική ρύπανση από πολυαλογονωμένα διφαινύλια.

Γενικώς, κατά την διάρκεια της γαλουχίας η μητέρα χάνει συνήθως περιττά κιλά που απέκτησε στην κύηση. Παρατηρείται, δηλαδή, κινητοποίηση του λιπώδους ιστού, με συνέπεια την απελευθέρωση των εναποθηκευμένων εκεί ουσιών.

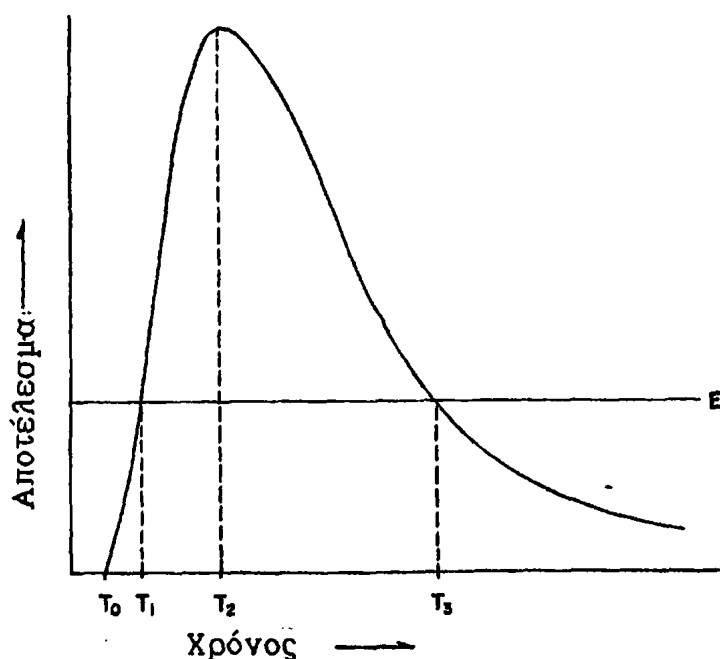
Μία ακόμη οδός αποβολής φαρμάκων είναι οι εκκρίσεις κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα. Η ποσοτική συμβολή της οδού αυτής, όπως στην περίπτωση της χολής, εξαρτάται από την επαναρρόφηση ή όχι της απεκκρινόμενης ουσίας.



Α4. Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ

Η διάρκεια μιας φαρμακολογικής ενέργειας καθορίζεται από τον χρόνο που διατηρούνται δραστικά τα επίπεδα ενός φαρμάκου μετά τη χορήγησή του. Όταν η συγκέντρωση στο πλάσμα υπερβεί το ελάχιστο δραστικό επίπεδο, εμφανίζονται τα πρώτα αντιληπτά αποτελέσματα της αντίστοιχης φαρμακολογικής ενέργειας.

Η διάρκεια της δράσης ενός φαρμάκου καθορίζεται από το επίπεδο της δόσης και από την ταχύτητα απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης. Όταν η συγκέντρωση κατέβει κάτω από το ελάχιστο δραστικό επίπεδο, σταματά κάθε εκδήλωση της φαρμακολογικής ενέργειας (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, ως συνάρτηση του χρόνου. Η χορήγηση του φαρμάκου έγινε στο χρόνο T_0 . Η ελάχιστη δραστική στάθμη του φαρμάκου στο αίμα παρίσταται με E . Διάστημα T_0 με T_1 : χρόνος εμφάνισης φαρμακολογικού αποτελέσματος. Διάστημα T_0 με T_2 : χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης τιμής πλάσματος. Διάστημα T_1 με T_3 : διάρκεια δράσης [Levine 1983].



Τα περισσότερα φάρμακα απορροφώνται με ρυθμό που είναι ανάλογος του ολικού ποσού στο σημείο εφαρμογής. Στη μονάδα του χρόνου απορροφάται ένα σταθερό ποσοστό του ολικού ποσού του φαρμάκου, δηλαδή η κινητική της απορρόφησης είναι εκθετικού τύπου. Σε σπάνιες περιπτώσεις, απορροφάται στη μονάδα του χρόνου ένα σταθερό ποσό από το ολικό ποσό του φαρμάκου (κινητική γραμμικού τύπου), όπως συμβαίνει με τα σκεύασματα βραδείας απελευθέρωσης, όπου η διάλυση της δραστικής ουσίας αποτελεί τον περιοριστικό παράγοντα για την απορρόφηση.

Γενικώς, για την απορρόφηση και την φαρμακολογική ενέργεια ισχύουν οι εξής αρχές:

- α. Η ταχύτητα εμφάνισης φαρμακολογικής ενέργειας είναι ανάλογη του ρυθμού απορρόφησης.
- β. Όσο περισσότερο υπερσχύει ο ρυθμός απορρόφησης του ρυθμού αποβολής, τόσο γρηγορότερα φθάνει η συγκέντρωση στη μέγιστη τιμή της.
- γ. Όταν ο ρυθμός απορρόφησης είναι συγκεκριμένος, η έναρξη της φαρμακολογικής δράσης, η μέγιστη τιμή συγκέντρωσης και η διάρκεια της φαρμακολογικής ενέργειας είναι ανάλογες της δόσης.

Ο ρυθμός απορρόφησης ενός φαρμάκου εξαρτάται από τις φυσικοχημικές του ιδιότητες και από το ποσό και ποιόν των βιολογικών φραγμών που θα συναντήσει μέχρι να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, η απορρόφηση των διαφόρων φαρμάκων ποικίλλει, ακόμη και στην περίπτωση που χρησιμοποιείται η ίδια οδός χορήγησης. Από την άλλη μεριά, για το ίδιο φάρμακο ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να ποικίλει εφ' όσον χρησιμοποιούνται διαφορετικές οδοί χορήγησης, διαφορετικά φαρμακευτικά προϊόντα, ή διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές. Βιοϊσοδυναμία δύο ή περισσότερων ιδιοσκευασμάτων σημαίνει ότι τα φάρμακα αυτά έχουν παραπλήσια βιοδιαθεσιμότητα, όταν χορηγούνται από την ίδια οδό και με την ίδια ακριβώς μορφή. Συνήθως, η από του στόματος χορήγηση οδηγεί σε χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα, αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου δεν παρουσιάζει μεγάλες αυξομειώσεις.

Ο ρυθμός απομάκρυνσης ενός φαρμάκου από το πλάσμα είναι ανάλογος του ολικού ποσού του φαρμάκου μέσα στον οργανισμό, δηλαδή ακολουθεί κινητική εκθετικού τύπου, επειδή και όλοι οι βασικοί μηχανισμοί απομάκρυνσης (ανακατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση) ακολουθούν κινητική πρώτης τάξης. Αυτό ισχύει κατά κανόνα για την ανακατανομή στους ιστούς και τη διήθηση στο νεφρικό σπείραμα, που εξαρτώνται από την ολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και από την αιμάτωση.



Όσον αφορά την ενεργητική νεφρική απέκκριση και τον ηπατικό μεταβολισμό των φαρμάκων, η απομάκρυνση από το πλάσμα μπορεί να ακολουθήσει κινητική γραμμικού τύπου (μηδενικής τάξης). Αυτό θα συμβεί, όταν το φάρμακο υπάρχει σε μεγαλύτερη πυκνότητα, οπότε επέρχεται κορεσμός αυτών των βιολογικών συστημάτων με αποτέλεσμα την απομάκρυνση μόνον ενός ορισμένου ποσού φαρμάκου στη μονάδα του χρόνου. Το ποσό αυτό αντιστοιχεί στη μέγιστη ικανότητα μεταβολισμού ή ενεργητικής απέκκρισης, και είναι σταθερό ανεξάρτητα από το ολικό ποσό του φαρμάκου. Κορεσμός των μεταβολικών ενζύμων συμβαίνει σπάνια, αλλά αξίζει να σημειωθεί πως εμφανίζεται κατά την απομάκρυνση της αιθανόλης και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ακόμη και με μικρές δόσεις αυτών των ουσιών.

Ο ρυθμός της ενεργητικής νεφρικής απέκκρισης εξαρτάται από την πυκνότητα του φαρμάκου στο πλάσμα. Ο ρυθμός της μαλπιγγιανής διήθησης εξαρτάται επί πλέον από το ποσό του φαρμάκου που δεν είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες. Το ολικό ποσό του φαρμάκου που διηθείται ή απεκκρίνεται καθορίζεται από το φαινομενικό όγκο κατανομής, και είναι αντιστρόφως ανάλογο προς αυτόν. Αυτό συμβαίνει επειδή η πυκνότητα του φαρμάκου στο πλάσμα, δηλαδή το ποσό που προσφέρεται στους νεφρούς για απέκκριση, είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τον όγκο κατανομής.

Χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$),

Ο ρυθμός απομάκρυνσης ενός φαρμάκου από τον οργανισμό αντανakλάται από τον καλούμενο "χρόνο ημιζωής" ($T_{1/2}$), που σημαίνει το χρόνο που απαιτείται για να ελαττωθεί το ποσό του φαρμάκου κατά 50%. Ο χρόνος ημιζωής πρέπει να προσδιορισθεί μετά από την πλήρη απορρόφηση από το σημείο χορήγησης, που κατόπιν ακολουθείται από προοδευτική πτώση του επιπέδου του στο πλάσμα. Πρακτικώς, ο προσδιορισμός του χρόνου ημιζωής ενός φαρμάκου γίνεται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, οπότε οι μετρήσεις αρχίζουν με τη μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα. Ανάλογα με τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων, οι χρόνοι ημιζωής κυμαίνονται από λίγα λεπτά μέχρι πολλές ημέρες.

Η απομάκρυνση με κινητική πρώτη τάξης (σταθερό ποσοστό του ολικού ποσού του φαρμάκου στον οργανισμό) σημαίνει πως το 94% του αρχικού ποσού θα έχει απομακρυνθεί μετά από παρέλευση 4 χρόνων ημιζωής. Στην περίπτωση αυτή, ο διπλασιασμός της δόσης δεν διπλασιάζει και τη διάρκεια ενέργειας του φαρμάκου, αλλά απλώς αυξάνει την αρχική στάθμη του στο αίμα. Επομένως, για φάρμακα με εκθετική κινητική απομάκρυνσης, η αύξηση της δόσης δεν αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης τοξικών εκδηλώσεων.

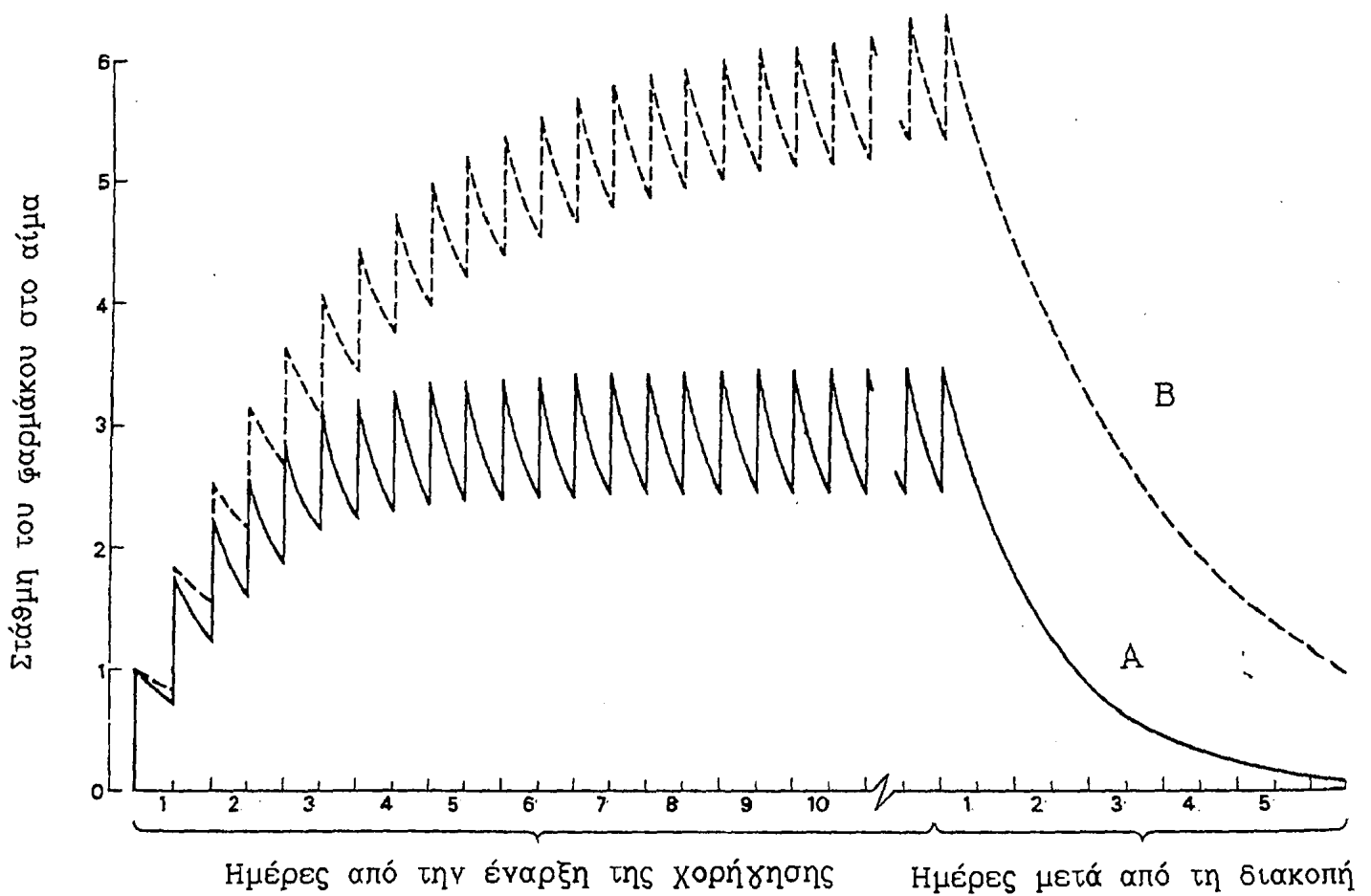


Για φάρμακα που απομακρύνονται με ένα σταθερό ποσό στη μονάδα του χρόνου (κινητική μηδενικής τάξης), ο διπλασιασμός της δόσης θα οδηγήσει και σε διπλασιασμό της διάρκειας δράσης.

Κατά την χορήγηση ενός φαρμάκου, πρέπει να επιδιώκεται η διατήρηση ατοξικών δραστικών επιπέδων στο πλάσμα. Η "απλή δόση" είναι το ποσό ενός φαρμάκου που χορηγείται όλο μαζί, για να δράσει για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα. Τα συνηθισμένα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα κάθε φαρμάκου (δισκία, φύσιγγες, υπόθετα κ.λ.π.) περιέχουν μία απλή δόση. Η "ημερήσια δόση" είναι το ποσό του φαρμάκου που χορηγείται κατά την διάρκεια του 24ώρου, είτε σε μία εφ' άπαξ 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", ή "δόση εφόδου" ή "δόση κορεσμού". Για την 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 έχει μεγάλο $T_{1/2}$, η συχνή χορήγηση του θα οδηγήσει σε "άθροιση", με κατά κανόνα τοξικές συνέπειες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η δόση συντήρησης πρέπει να υπολογίζεται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Φάρμακα που εμφανίζουν συχνά τοξικές εκδηλώσεις άθροισης είναι τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια (τοξικός δακτυλιδισμός), η σωστή χρησιμοποίηση των οποίων απαιτεί εργαστηριακό προσδιορισμό του επιπέδου τους στο πλάσμα.

Όταν η δοσολογία διατηρείται σταθερή, ο $T_{1/2}$ καθορίζει την χρονική διάρκεια που απαιτείται για την επίτευξη συνθηκών ισορροπίας του επιπέδου του φαρμάκου στο αίμα ("πλατό"). Επειδή συνήθως η άθροιση υπακούει σε κανόνες εκθετικής συνάρτησης, απόλυτη ισορροπία δεν επιτυγχάνεται ποτέ. Ο χρόνος για την επίτευξη ισορροπίας κατά 95% ισούται με το γινόμενο $4.3 \times T_{1/2}$. Στο χρονικό αυτό διάστημα, πρέπει να χορηγούνται σταθερές δόσεις του φαρμάκου, σε μεσοδιαστήματα που είναι ίσα ή μικρότερα από τον $T_{1/2}$ (Σχήμα 2). Είναι αυτονόητο, ότι σε επείγοντα περιστατικά μπορεί να απαιτείται ταχύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση, που επιτυγχάνεται με την αρχική δόση κορεσμού και διατηρείται με την επαναλαμβανόμενη δόση συντήρησης.





Σχήμα 2. Η κινητική άθροισης και απομάκρυνσης δύο φαρμάκων, τα οποία χορηγούνται ανά 12ωρο στην ίδια δόση. Ο $T_{1/2}$ είναι 24 hr για το A και 48 hr για το B [τροποποιημένο από Bowman & Rand 1980].

ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΑΡΧΩΝ

Στην κλινική χρήση φαρμάκων, σημαντικές παράμετροι είναι η βιοδιαθεσιμότητα, ο χρόνος ημιζωής, ο όγκος κατανομής και η κάθαρση.

Η βιοδιαθεσιμότητα (B) καθορίζει το ποσό του φαρμάκου που θα εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα είναι 100%. Οι άλλες οδοί χορήγησης παρέχουν ατελή βιοδιαθεσιμότητα ($B < 1.0$). Κάθε φαρμακοτεχνικό προϊόν χαρακτηρίζεται από την δική του βιοδιαθεσιμότητα, η οποία κυμαίνεται ανάμεσα σε κάποια ανεκτά όρια. Η γνώση των ορίων αυτών βοηθά τον κλινικό γιατρό στον ακριβέστερο καθορισμό του δοσολογικού επιπέδου.

Ο χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$) αποτελεί τον πλέον χαρακτηριστικό φαρμακοκινητικό όρο. Στην πραγματικότητα, ο $T_{1/2}$ εξαρτάται από τον όγκο κατανομής και από την νεφρική ή ηπατική κάθαρση ενός φαρμάκου, δηλαδή αποτελεί έμμεσο δείκτη των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων μίας ουσίας.

Ο $T_{1/2}$ είναι κατ' αρχήν μία ένδειξη του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την επίτευξη σταθερού επιπέδου συγκέντρωσης ("πλατό") του φαρμάκου στο αίμα. Συνήθως αρκούν 4-5 $T_{1/2}$, για να φθάσει η συγκέντρωση του φαρμάκου σε σταθερό επίπεδο. Για την ακρίβεια, μετά από χορήγηση ενός φαρμάκου για χρονικό διάστημα του αντιστοιχεί σε 4 $T_{1/2}$, το επίπεδό του στο αίμα θα αντιστοιχεί στο 94% του "πλατό". Έτσι, για τη διγοξίνη που έχει $T_{1/2}=36$ hr σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η επίτευξη σταθερού επιπέδου στο πλάσμα θα απαιτήσει περίπου μία εβδομάδα. Κατ' αναλογία, κάθε μεταβολή στις δόσεις - είτε αύξηση, είτε μείωση - θα απαιτήσει εκ νέου μία εβδομάδα για την εξισορρόπηση του νέου "πλατό". Επιπροσθέτως, τυχόν μεταβολή στον $T_{1/2}$, που μπορεί να οφείλεται σε κάποια αλλαγή στην πορεία της ασθένειας, θα οδηγήσει σε δημιουργία νέου "πλατό".

Το εύρος της διακύμανσης του επιπέδου του φαρμάκου στο πλάσμα εξαρτάται από τον $T_{1/2}$, το μέγεθος της δόσης και την οδό χορήγησης. Φάρμακα με βραχύ $T_{1/2}$ παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση συγκέντρωσης, επειδή στα μεσοδιαστήματα των δόσεων το επίπεδό τους μειώνεται σημαντικά. Για τα φάρμακα αυτά, η διατήρηση δραστικών επιπέδων απαιτεί ημερήσια χορήγηση σχετικά μεγάλων δόσεων.

Η γνώση των θεραπευτικών συνθηκών για ένα συγκεκριμένο ασθενή βασίζεται στις πληροφορίες για την παρουσία ή μη φαρμακευτικού "πλατό". Επίσης, τυχόν αλλαγή του



θεραπευτικού σχήματος μπορεί να έχει δυσάρεστα ή και τοξικά επακόλουθα, εάν δεν έχει προηγουμένως ληφθεί υπόψη η φαρμακοκινητική αυτή παράμετρος.

Ο όγκος κατανομής (V_d) ενός φαρμάκου δίνει την συσχέτιση ανάμεσα στην συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και την δόση που χορηγήθηκε (Συγκέντρωση στο πλάσμα = Δόση/ V_d). Ο όγκος κατανομής είναι, επομένως, μία παράμετρος που συνάγεται εμμέσως από άλλα δεδομένα. Στην κλινική πράξη, ο V_d χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της δόσης εφόδου που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί ένα επιθυμητό αρχικό επίπεδο του φαρμάκου στο πλάσμα.

Για παράδειγμα, εάν το φάρμακο έχει $V_d=100$ Lt και απαιτείται μία αρχική συγκέντρωση $10 \mu\text{g/Lt}$, η δόση εφόδου οφείλει να είναι 1000 mg , όταν γνωρίζουμε ότι ο όγκος κατανομής είναι 100 Lt :

$$10 \mu\text{g/ml} = \frac{\text{Δόση εφόδου}}{100.000 \text{ ml}}$$

Ο υπολογισμός αυτός δεν εξαρτάται από την κάθαρση ή τον χρόνο ημιζωής. Ορισμένες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να μεταβάλουν τον όγκο κατανομής και να οδηγήσουν έτσι σε μεταβολή της απαιτούμενης δόσης εφόδου.

Στο προηγούμενο παράδειγμα, εάν ο όγκος κατανομής έχει περιορισθεί στα 50 Lt και ο ασθενής λάβει την ίδια δόση εφόδου (1000 mg), η συγκέντρωση στο πλάσμα θα είναι $1000/50$, ή $20 \mu\text{g/ml}$, δηλαδή μπορεί να φθάσει σε τοξικά επίπεδα.

Η δόση εφόδου εξασφαλίζει την ταχεία επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. Η εναλλακτική λύση είναι να χορηγείται το φάρμακο επί 4-5 χρόνους ημιζωής, προκειμένου να επέλθει κατάσταση ισορροπίας ("πλατό").

Η κάθαρση (Cl) μπορεί να αναφέρεται στο αίμα, στο πλάσμα ή στον ορό, ανάλογα με τις συνθήκες μέτρησης. Ως κάθαρση ορίζεται ο όγκος εκείνος των υγρών που απαλλάσσονται από το φάρμακο στην μονάδα του χρόνου. Δηλαδή, κάθαρση ορού ίση προς 100 ml/min σημαίνει ότι σε 1 λεπτό το φάρμακο αποκαθαίρεται από 100 ml ορού. Οι μηχανισμοί που παρεμβαίνουν μπορεί να σχετίζονται με την κατανομή στους ιστούς, με τον μεταβολισμό ή με την απέκκριση.

Στην κλινική πράξη, η κάθαρση είναι σημαντική παράμετρος επειδή προσδιορίζει το ποσό του φαρμάκου που απαιτείται για την διατήρηση του "πλατό".

Εξ ορισμού, στην κατάσταση ισορροπίας: Εισροή φαρμάκου = Εκροή φαρμάκου

Η εισροή του φαρμάκου είναι συνάρτηση της χορηγηθείσας δόσης, του κλάσματος (K_L) που απορροφάται μετά από p.o. ή i.m. χορήγηση, και το μεσοδιάστημα των δόσεων:



$$\text{Εισροή} = \text{Κλ} \times \text{Δόση} / \text{Μεσοδιάστημα Δόσεων}$$

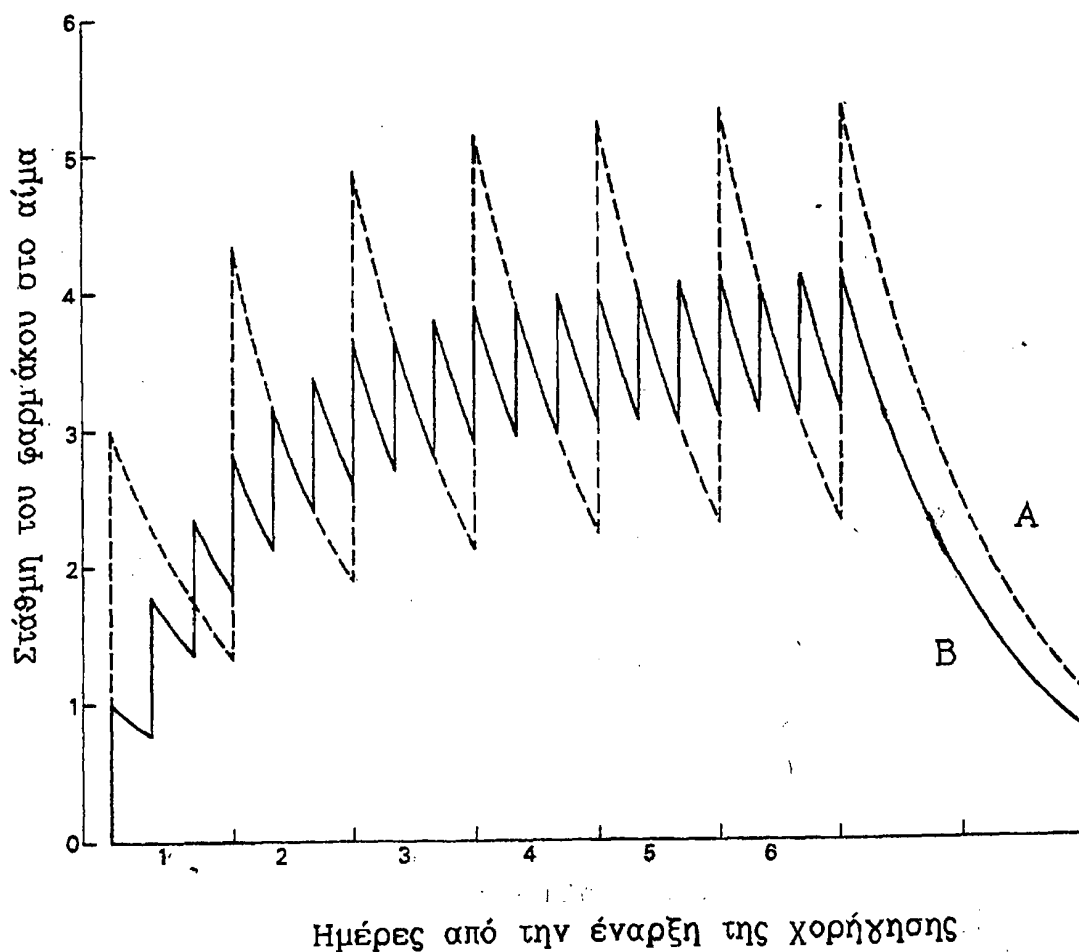
Η εκροή του φαρμάκου είναι συνάρτηση της συγκέντρωσης στο "πλατό" (Cπλ) και της κάθαρσης (Cl): $\text{Εκροή} = \text{Cπλ} \times \text{Cl}$

Δηλαδή, σε κατάσταση ισορροπίας: $\text{Κλ} \times \text{Δόση} / \text{Μεσοδιάστημα δόσεων} = \text{Cπλ} \times \text{Cl}$

και με την αναπροσαρμογή της εξίσωσης:

$$\text{Cπλ} = \frac{\text{Κλ} \times \text{Δόση}}{\text{Μεσοδιάστημα δόσεων} \times \text{Cl}}$$

Από την σχέση αυτή, προκύπτει ότι μεταβολές ή ατομικές διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα, στο δοσολογικό σχήμα (δόση και μεσοδιάστημα δόσεων) και στην κάθαρση, μπορούν να επηρεάσουν την κατάσταση ισορροπίας του φαρμάκου στο πλάσμα. Τυχόν παθολογικές καταστάσεις που επιδρούν στην κάθαρση πρέπει να αντιμετωπίζονται με μεταβολές στο δοσολογικό σχήμα, δηλαδή το ύψος των δόσεων, την συχνότητα χορήγησης, ή και τα δύο.



Σχήμα 3. Η κινητική άθροισης και απομάκρυνσης ενός φαρμάκου από τον οργανισμό, το οποίο έχει $T_{1/2}$ 20 hr. Έχει χρησιμοποιηθεί η ίδια ημερήσια δοσολογία, είτε εφ'άπαξ (A) είτε σε τρεις δόσεις ανά 8ωρο (B). Εάν υποθεθεί ότι η ελάχιστη δραστική στάθμη είναι 2.5, στην περίπτωση A η θεραπεία είναι αναποτελεσματική για αρκετές ώρες κάθε 24ωρο [τροποποιημένο από Bowman & Rand 1983].

Με δεδομένη την εξάρτηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα από την φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι το δοσολογικό σχήμα μπορεί να παραλλάσσει σημαντικά όταν συνυπάρχουν παθολογικές καταστάσεις που μεταβάλλουν τις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες μίας ουσίας. Η ακριβής γνώση του τυχόν παθολογικού υποστρώματος του ασθενούς θα καθορίσει το δοσολογικό σχήμα, η συνέχιση του οποίου θα βασισθεί σε κριτήρια κλινικής αποτελεσματικότητας και στον εργαστηριακό προσδιορισμό του φαρμάκου στο πλάσμα.

Επομένως, ο όγκος κατανομής καθορίζει την δόση εφόδου, η κάθαρση την δόση συντήρησης, και ο χρόνος ημιζωής το χρονικό διάστημα που θα απαιτηθεί για την επίτευξη "πλατό". Μεταβολές στον όγκο κατανομής, ή στην κάθαρση, επηρεάζουν τον $T_{1/2}$. Η απλή πληροφορία ότι ο $T_{1/2}$ έχει αλλάξει δεν αρκεί, εάν δεν γνωρίζουμε ότι αυτό οφείλεται σε κάποια μεταβολή του όγκου κατανομής ή της κάθαρσης.

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι βασικές φαρμακοκινητικές αρχές.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Μέγιστο αρχικό επίπεδο στο πλάσμα =	$\frac{\text{Δόση εφόδου}}{\text{Όγκος κατανομής}}$
Σταθερό "πλατό" =	$\frac{\text{Ποσοστό απορρόφησης} \times \text{Δόση συντήρησης}}{\text{Μεσοδιάστημα δόσεων} \times \text{Κάθαρση}}$

Η μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής και της απέκκρισης των φαρμάκων βασίζεται στην γενική αρχή ότι ο οργανισμός συμπεριφέρεται ως ένα πολύχωρο σύστημα. Η μετακίνηση του φαρμάκου από τον ένα χώρο στον άλλο είναι ευθέως ανάλογη του πρσανούς συγκέντρωσης και γίνεται με εκθετικό τρόπο. Στην μονάδα του χρόνου, μετακινείται ένα σταθερό ποσοστό του φαρμάκου και όχι ένα σταθερό ποσό. Με άλλα λόγια, τα περισσότερα φάρμακα παρουσιάζουν κινητική "πρώτης τάξης", και όχι "μηδενικής τάξης" όπως περιγράφεται για τα βιολογικά συστήματα κορεσμού (χαρακτηριστικό παράδειγμα κινητικής κορεσμού είναι οι ενζυμικές αντιδράσεις, που περιγράφονται με τις συναρτήσεις "μηδενικής τάξης" των Michaelis-Menten). Για λόγους απλούστευσης, μπορούμε να δεχθούμε ότι το φάρμακο κατανέμεται ομοιόμορφα μέσα σε ολόκληρο τον οργανισμό, ο οποίος συμπεριφέρεται ως ένα μεγάλο μονόχωρο σύστημα.

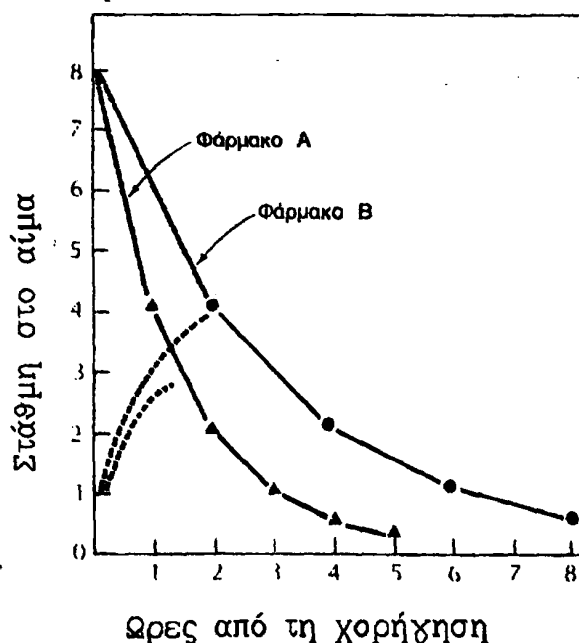
Μία τυπική εκθετική καμπύλη απομάκρυνσης παρουσιάζεται σχηματικά στο Σχήμα 4, για δύο φάρμακα με $T_{1/2}$ 1 hr (A) και 2 hr (B).



Η νοητική προέκταση της κάθε καμπύλης προς τον κάθετο άξονα δίνει το θεωρητικό μέγιστο επίπεδο του φαρμάκου, σε περίπτωση που θα είχε χορηγηθεί i.v. και θα είχε κατανεμηθεί ταχύτατα σε ολόκληρο τον οργανισμό. Αυτή η θεωρητική μέγιστη συγκέντρωση χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του φαινομενικού όγκου κατανομής (Vd).

Ο χώρος της γραφικής απεικόνισης που καταλείπεται κάτω από την καμπύλη απομάκρυνσης είναι γνωστός ως AUC (area under the curve), και μπορεί να προσδιορισθεί ως εμβαδόν ενός θεωρητικού τραπεζίου. Η AUC εκφράζεται σε μικτές μονάδες συγκέντρωσης και χρόνου (mg/ml/hr). Το πηλίκο της δόσης που χορηγήθηκε για την συγκεκριμένη καμπύλη προς την τιμή AUC μας δίνει την κάθαρση (Cl) του φαρμάκου. Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, και όπως φαίνεται και στην γραφική απεικόνιση, ο $T_{1/2}$ είναι σταθερός και δεν εξαρτάται από το επίπεδο της δόσης.

Γιά ορισμένα φάρμακα, η απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξης, δηλαδή στη μονάδα του χρόνου απομακρύνεται ένα σταθερό ποσό του φαρμάκου. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί η αιθανόλη, που ακολουθεί κινητική μηδενικής τάξης εξ αιτίας του κορεσμού των ηπατικών ενζύμων που την μεταβολίζουν. Γιά ορισμένα άλλα φάρμακα, η κινητική απομάκρυνσης εξαρτάται από τη δόση. Η ασπιρίνη και η φαινυτοΐνη, π.χ., έχουν κινητική πρώτης τάξης όταν χορηγούνται σε μικρές δόσεις, και μηδενικής τάξης όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις.



Σχήμα 4. Απομάκρυνση δύο φαρμάκων, με χρόνους υποδιπλασιασμού 1 hr (Α) και 2 hr (Β), τα οποία χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως. Η στική απεικόνιση της καμπύλης υποδηλώνει την πιθανή κινητική μετά από του στόματος χορήγηση [τροποποιημένο από Goth 1988].

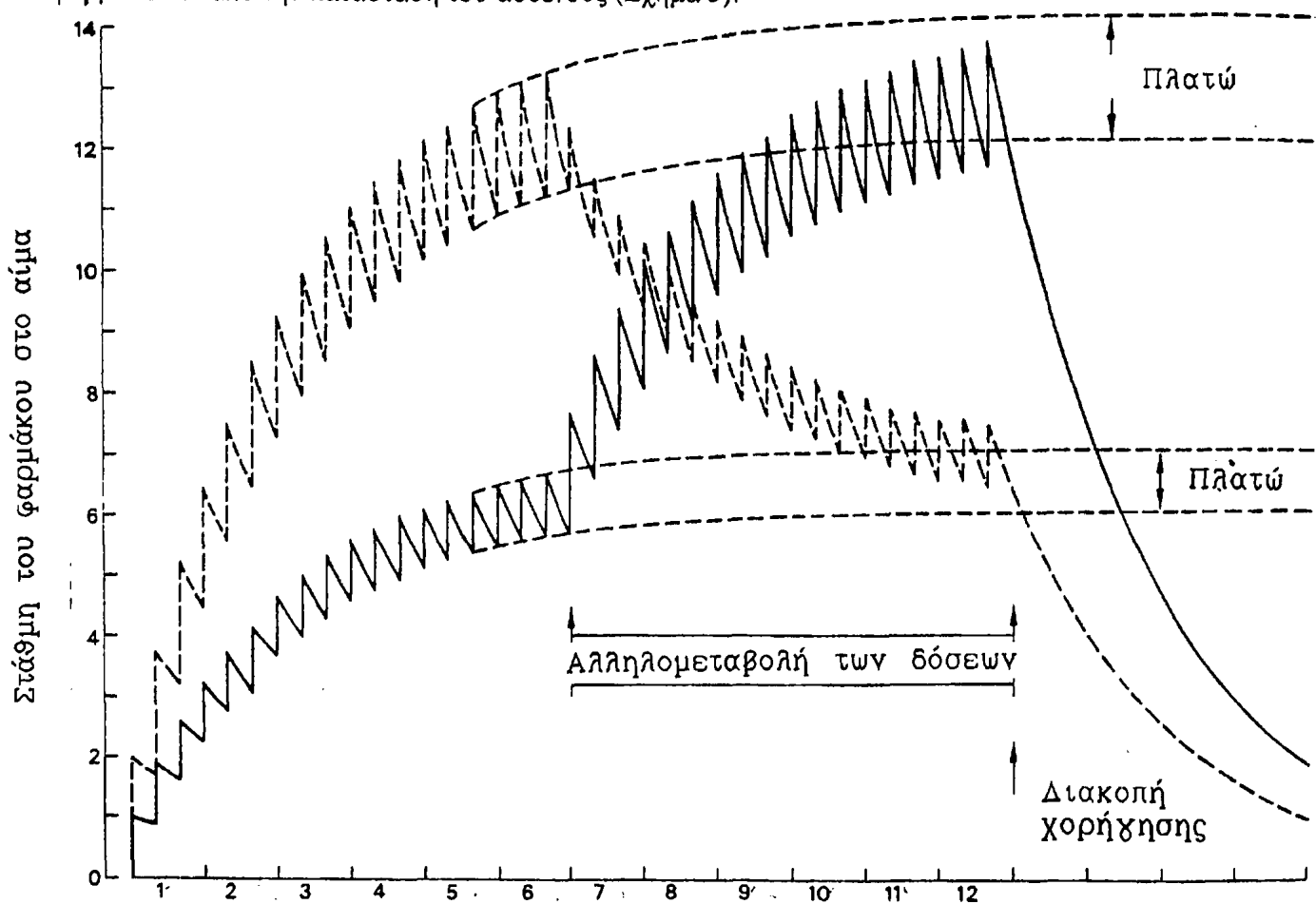
Κλινικές συνέπειες της εκθετικής διακίνησης των φαρμάκων

Ο χρόνος ημιζωής ενός φαρμάκου καθορίζει την συχνότητα χορήγησής του, για να επιτευχθεί ένα σταθερό επίπεδο στο πλάσμα. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η χορήγηση σουλφοναμιδών. Η συχνότητα με την οποία χορηγούνται οι διάφορες σουλφοναμίδες εξαρτάται από το βιολογικό χρόνο ημιζωής τους. Ο $T_{1/2}$ της σουλφισοξαζόλης είναι 8 ώρες, ενώ της σουλφαμεθοξυπυριδαζίνης είναι 34 ώρες. Δεν είναι επομένως παράδοξο ότι η μεν πρώτη χορηγείται κάθε 4 hr, ενώ η δεύτερη κάθε 24. Η καθυστέρηση της απορρόφησης μετά από χορήγηση από το στόμα είναι η βασική αιτία που τα φάρμακα αυτά χορηγούνται συχνότερα από ό,τι επιβάλλει ο χρόνος ημιζωής τους.

Πολλές φορές είναι επιθυμητή μία προοδευτική αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου μέχρι ένα ορισμένο επίπεδο. Η κινιδίνη μπορεί να δοθεί ανά μία ώρα επί αρκετό χρονικό διάστημα μέχρι να καταστείλει μία κολπική μαρμαρυγή. Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός προκαλεί άθροιση του φαρμάκου δίνοντάς το σε δόσεις και συχνότητα που δεν δικαιολογούνται από το χρόνο ημιζωής.

Η επαναληπτική χορήγηση ενός φαρμάκου σε μεσοδιαστήματα βραχύτερα από το χρόνο που απαιτείται για την απομάκρυνσή του θα οδηγήσει σε άθροιση μέσα στον οργανισμό.

Η πρακτική σημασία των αυξομειώσεων της συγκέντρωσης στο πλάσμα εξαρτάται από το φάρμακο και από την κατάσταση του ασθενούς (Σχήμα 5).



Ημέρες από την έναρξη της χορήγησης (3 φορές ημερησίως)

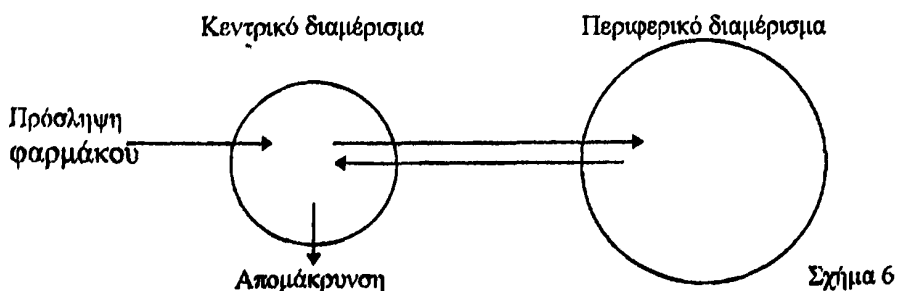
Σχήμα 5. Ένα φάρμακο με $T_{1/2}$ 36 hr χορηγείται 3 φορές ημερησίως, σε δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (η συνολική ημερήσια δόση είναι στη μία περίπτωση διπλάσια της άλλης). Και με τα δύο σχήματα, οι συνθήκες ισορροπίας (πλάτω) επιτυγχάνονται μετά από παρέλευση περίπου 5 ημερών χορήγησης. Μετά την 6η ημέρα, οι δόσεις διπλασιάζονται ή υποδιπλασιάζονται αντιστοίχως. Προσέξτε ότι μετά από παρέλευση 5 ημερών, έχουν και πάλι αποκατασταθεί συνθήκες ισορροπίας [τροποποιημένο από Bowman & Rand 1983].

Γιά μερικά φάρμακα, όπως η πενικιλίνη, ακόμη και μεγάλες αυξομειώσεις στερούνται σημασίας, ενώ αντίθετα οι σουλφοναμίδες έχουν θεραπευτικό αποτέλεσμα μόνον όταν η συγκέντρωσή τους διατηρείται σε σταθερά υψηλό επίπεδο. Οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη δοσολογία φαρμάκων που απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει είτε να ελαττώνεται η δόση του φαρμάκου ή να παρατείνονται τα μεσοδιαστήματα χορήγησης. Γενικά, όταν πρόκειται για φάρμακα με βραχύ χρόνο ημιζωής, υπάρχουν οι ακόλουθοι μέθοδοι για να παραταθεί η ενέργειά τους:

1. Συχνή χορήγηση. Πολλά φάρμακα χορηγούνται κάθε 4 hr.
2. Επιβράδυνση της απορρόφησης. Συνήθως με τροποποιήσεις στο σκεύασμα, όπως είναι το εντεροδιαλυτό περίβλημα.
3. Παρεμπόδιση της νεφρικής απέκκρισης. Η προβενεσίδη αναστέλλει την ενεργητική απέκκριση πενικιλίνης.
4. Αναστολή του μεταβολισμού φαρμάκων. Η αλλοπουρινόλη αναπτύχθηκε αρχικά ως αναστολέας του μεταβολισμού της μερκαπτοπουρίνης.

Ανοικτό δίχωρο σύστημα

Το μοντέλο του μονόχωρου συστήματος προϋποθέτει ταχύτατη και ομοιογενή κατανομή του φαρμάκου σε όλον τον οργανισμό. Αυτό, όμως, αποτελεί μία υπεραπλούστευση. Το μοντέλο του δίχωρου ανοικτού συστήματος περιγράφει επαρκέστερα τις μεταβολές στη συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στον οργανισμό. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει δύο χώρους, έναν μικρό κεντρικό και έναν ευρύτερο περιφερικό. Οι χώροι αυτοί δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένα ανατομικά στοιχεία. Θεωρείται, όμως, πως ο κεντρικός χώρος αντιστοιχεί στο αίμα και στον εξωκυττάριο χώρο ιστών με πλούσια αιμάτωση, και ο περιφερικός χώρος σε ιστούς με φτωχότερη αιμάτωση, όπως το δέρμα, ο λιπώδης ιστός, και οι μύες. Επίσης, θεωρείται πως η είσοδος και η απομάκρυνση των φαρμάκων γίνεται κατ' εξοχήν από το κεντρικό διαμέρισμα. Υπάρχει, όμως, και μία αμφίδρομη διακίνηση προς το περιφερικό διαμέρισμα, που λειτουργεί ως αποθηκευτικός χώρος (σχήμα 6).



A4. 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. Η αδρανοποίηση και η απομάκρυνση των φαρμάκων από τον οργανισμό ανήκουν στους μηχανισμούς άμυνας, που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης. Οι μηχανισμοί αυτοί παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην απέκκριση ορισμένων φυσιολογικών ουσιών, όπως η χολερυθρίνη και οι ορμόνες.

Από άποψη σπουδαιότητας, το ήπαρ έχει κεντρική θέση στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Άλλοι ιστοί στους οποίους μπορεί επίσης να αδρανοποιηθεί μια ξένη ουσία είναι ο εντερικός βλεννογόνος, οι νεφροί, οι πνεύμονες, το δέρμα, ο πλακούντας, και το αίμα (το πλάσμα και τα λευκοκύτταρα). Για φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα, σημαντικό ρόλο μπορεί να παίξει και η εντερική χλωρίδα. Ο μεταβολισμός των ξеноβιοτικών οδηγεί κατά κανόνα σε περισσότερο υδατοδιαλυτά παράγωγα, από την προσθήκη ιονιζόμενων ομάδων στο μόριό τους. Εξ αιτίας του γεγονότος αυτού οι μεταβολίτες χάνουν την ικανότητα να διαχέονται παθητικά μέσα από βιολογικές μεμβράνες και απεκκρίνονται περισσότερο με ενεργητικούς μηχανισμούς μεταφοράς.

I. Μεταβολικές αντιδράσεις

Οι μεταβολικές αντιδράσεις διακρίνονται σε δύο ομάδες:

- 1) Οξειδώσεις, αναγωγές και υδρολύσεις (μεταβολική φάση I).
- 2) Συζεύξεις ή συνθέσεις (μεταβολική φάση II).

Το ηπατικό λείο ενδοπλασματικό δίκτυο (μικροσώματα) είναι το σημείο όπου επιτελούνται οι σημαντικότερες αντιδράσεις οξείδωσης και σύζευξης. Αυτό οφείλεται κυρίως στη λιποειδική φύση των μεμβρανών του δικτύου, όπου και εγκλωβίζονται όλες οι λιποδιαλυτές ουσίες κατά την διέλευσή τους από το ήπαρ. Ένα σημαντικό μέρος των αντιδράσεων επιτελείται επίσης στο ηπατικό κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια.



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΦΑΣΗ Ι.

1. **Οξείδωση:** Η μικροσωματική οξείδωση απαιτεί την παρουσία NADP, οξυγόνου, καθώς και του κυτοχρώματος P-450, μίας αιμοπρωτεΐνης ενσωματωμένης στο τοίχωμα του λείου ενδοπλασματικού δικτύου. Το κυτόχρωμα P-450 και τα ένζυμα και συνένζυμα που το περιβάλλουν ονομάζονται συλλογικά "ένζυμικό σύστημα μικροσωματικής υδροξυλίωσης". Οι αντιδράσεις που καταλύονται είναι ποικίλες, και περιλαμβάνουν υδροξυλίωση αρωματικού δακτυλίου, υδροξυλίωση αλειφατικής αλυσίδας, N-, O- και S-απαλκυλίωση (δηλαδή την απομάκρυνση μεθυλικής ή αιθυλικής ομάδας από ένα άτομο αζώτου, οξυγόνου ή θείου). Με αυτές τις αντιδράσεις δημιουργείται και το αντίστοιχο αλδεϋδικό παράγωγο (φορμαλδεϋδη, ή ακεταλδεϋδη).

Στην ίδια ομάδα ανήκουν επίσης ο σχηματισμός αζω-οξειδίων και άζω-υδροξυλίων, ο σχηματισμός σουλφοξειδίων, η οξειδωτική απαμίνωση και η οξειδωτική αποσουλφούρωση.

Η μη μικροσωματική οξείδωση δεν παρουσιάζει τόσο μεγάλη ποικιλία και γίνεται με ένζυμα που προορίζονται κυρίως για τον μεταβολισμό φυσιολογικών ουσιών. Η οξείδωση των αλκοολών γίνεται από την αλκοολική αφυδρογονάση και οι προκύπτουσες αλδεϋδες μεταβολίζονται κατόπιν από την αλδεϋδική αφυδρογονάση. Οι δύο αυτές αφυδρογονάσες απαιτούν NAD ως συνένζυμο, και εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων. Με ανάλογο τρόπο, μεταβολίζονται οι αμίνες αδρεναλίνη, ισταμίνη και ισοπροτερενόλη στις αντίστοιχες αλδεϋδες από τα ένζυμα μονοαμινοξειδάση και διαμινοξειδάση των μιτοχονδρίων. Επίσης, η ξανθινοξειδάση, που μετατρέπει τις πουρίνες σε ουρικό οξύ, μπορεί να μεταβολίσει την καφεΐνη και άλλες ξανθίνες.

2. **Αναγωγή:** Δεν αποτελεί πολύ συχνό τρόπο μεταβολισμού ξένων ουσιών. Περιλαμβάνει την νιτρο-αναγωγή, την αζω-αναγωγή και την αναγωγή με τη δράση του ενζύμου αλκοολική αφυδρογονάση.

3. **Υδρόλυση:** Αφορά μόνο στα φάρμακα που περιέχουν στο μόριό τους εστερικό ή αμιδικό δεσμό. Όταν ένας εστέρας υδρολύεται από μία εστεράση, τα προϊόντα διάσπασης είναι αλκοόλη και οξύ. Όταν ένα αμίδιο διασπάται από μία αμιδάση, προς αμίνη και οξύ. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) αποτελεί τέτοιο παράδειγμα εστέρα, και η προκαϊναμίδη παράδειγμα αμιδίου.

Οι αντιδράσεις της πρώτης μεταβολικής φάσης (Πίνακας 2) επιφέρουν μετατροπές στα μόρια των ξενοβιοτικών, ανάλογες με τη δομή τους. Υπάρχουν φάρμακα που δεν μεταβολίζονται καθόλου από αυτές τις αντιδράσεις και εισέρχονται κατ' ευθείαν στη δεύτερη

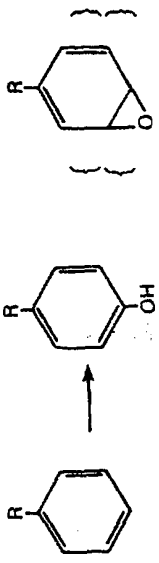


μεταβολική φάση. Άλλωστε, ένα πολύ μικρό μέρος των φαρμάκων αποβάλλεται αναλλοίωτο από τον οργανισμό. Κατά την πρώτη μεταβολική φάση, το φάρμακο μετατρέπεται κατά κανόνα σε βιολογικώς αδρανή μορφή (μεταβολίτη) και έτσι τερματίζεται η δράση του στον οργανισμό. Υπάρχει όμως και το ενδεχόμενο, ένα φάρμακο να μετατραπεί σε κάποιον εξ ίσου δραστικό ή και δραστικότερο μεταβολίτη. Αυτό συμβαίνει π.χ. με τη φαινακετίνη που μετατρέπεται σε ακεταμινοφαίνη (παρακεταμόλη), μια ουσία εξ ίσου δραστική. Τέλος, υπάρχει το ενδεχόμενο μία αρχικώς αδρανής ουσία ("προφάρμακο") να μετατραπεί σε δραστικό μεταβολικό προϊόν. Η ένυδρος χλωράλη, π.χ., είναι κατ' αρχήν αδρανής, αλλά αποκτά υπνωτικές ιδιότητες όταν αναχθεί σε τριχλωροαιθανόλη.

Από τα παραδείγματα αυτά, βγαίνει το συμπέρασμα πως η πρώτη φάση των αντιδράσεων δεν οδηγεί πάντοτε σε αδρανοποίηση ενός φαρμάκου. Πραγματική εξουδετέρωση ενός φαρμάκου γίνεται μόνον με τις αντιδράσεις σύζευξης, που περιγράφονται παρακάτω.



Πίνακας 2. Αντιδράσεις μεταβολισμού φαρμάκων της Φάσης I.

Είδος αντίδρασης	Βιομετατροπή	Φάρμακα-υποστρώματα
ΟΞΕΙΔΩΣΕΙΣ Με το κυτ. Ρ-450 Αρωματική Υδροξυλίωση Εποξείδωση (ασταθής ένωση)		Προπρανολόλη, Φαινοβαρβιτάλη
Αλκυλατική Υδροξυλίωση	$\begin{array}{l} \text{RCH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{RCH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow \text{RCHCH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{OH} \end{array}$	Ιβουπροφαίνη, Διχιτοξίνη
N-Απαλκυλίωση	$\text{RNHCH}_3 \longrightarrow \text{RNH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$	Μορφίνη
O-Απαλκυλίωση	$\text{ROCH}_3 \longrightarrow \text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$	Κωδεΐνη
S-Απαλκυλίωση	$\text{RSCH}_3 \longrightarrow \text{RSH} + \text{CH}_2\text{O}$	Μεθιτουράλη
N-Οξείδωση Πρωτοταχείς Αμίνες	$\text{RNH}_2 \longrightarrow \text{RNHOH}$	Χλωροφαινιτερμίνη
Δευτεροταχείς Αμίνες	$\begin{array}{ccc} \text{R}_1 & \text{R}_1 & \\ \text{NH} \longrightarrow & & \text{N-OH} \\ \text{R}_2 & \text{R}_2 & \end{array}$	Ακεταμινοφαίνη
Τριτοταχείς Αμίνες	$\begin{array}{ccc} \text{R}_1 & \text{R}_1 & \\ \text{R}_2 \cdots \text{N} \longrightarrow & \text{R}_2 \cdots \text{N} \longrightarrow & \text{O} \\ \text{R}_3 & \text{R}_3 & \end{array}$	Νικοτίνη, Μεθακαλόνη
S-Οξείδωση	$\begin{array}{ccc} \text{R}_1 & \text{R}_1 & \\ \text{S} \cdots \longrightarrow & \text{S} \cdots \longrightarrow & \text{S=O} \\ \text{R}_2 & \text{R}_2 & \end{array}$	Σιμετιδίνη, Χλωροπρομαζίνη

Απαμίνωση	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{RCHCH}_3 \text{---} \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 \text{---} \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 + \text{NH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{NH}_2 \quad \text{NH}_2 \quad \text{O} \end{array} $	Αμφοταμίνη (βλ. και Σχήμα 7)
Αποσουλφουρίωση	$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \quad \text{R}_1 \quad \text{C}=\text{S} \\ \text{C}=\text{S} \text{---} \text{R}_2 \quad \text{R}_2 \end{array} $	Θειολεντάλη
Αποχλωρίωση	$\text{CCl}_4 \text{---} [\text{CCl}_3] \text{---} \text{CHCl}_3$	Τετραχλωράνθρακας
Χωρίς το κυτ. Ρ-450 Αμινική οξείδωση	$\text{RCH}_2\text{NH}_2 \text{---} \text{RCHO} + \text{N}_2$	Αδρεναλίνη
Αφυδροχονώσεις	$\text{RCH}_2\text{OH} \text{---} \text{RCHO}$	Αιθανόλη
ΑΝΑΓΩΓΕΣ Αζω-αναγωγές	$ \begin{array}{c} \text{RN}=\text{NR}_1 \text{---} \text{RNH}-\text{NHR}_1 \text{---} \\ \text{---} \text{RNH}_2 + \text{R}_1\text{NH}_2 \end{array} $	Προντοσίλη
Νιτρο-αναγωγές	$\text{RNO}_2 \text{---} \text{RNO} \text{---} \text{RNHOH} \text{---} \text{RNH}_2$	Χλωραμφαινικόλη
Καρβονυλ-αναγωγές	$ \begin{array}{c} \text{RCR}' \text{---} \text{RCHR}' \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array} $	Μεθαδόνη, Ναλοξόνη
ΥΔΡΟΛΥΣΕΙΣ Εστέρων	$\text{R}_1\text{COOR}_2 \text{---} \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$	Προκαΐνη, Ασπιρίνη
Αμιδών	$\text{RCONHR}_1 \text{---} \text{RCOOH} + \text{R}_1\text{NH}_2$	Προκαΐνιμίδη, Ινδομεθακίνη

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΦΑΣΗ II - ΣΥΖΕΥΞΕΙΣ

Η δεύτερη μεταβολική φάση των φαρμάκων περιλαμβάνει τις αντιδράσεις εκείνες που οδηγούν στην προσθήκη κάποιου φυσιολογικού υδατοδιαλυτού μορίου. Εκτός από τη φαρμακολογική αδρανιοποίηση, η προσθήκη αυτή καθιστά το φάρμακο λιγότερο λιποδιαλυτό, δηλαδή επιταχύνει την απομάκρυνσή του από τον οργανισμό. Στις αντιδράσεις σύζευξης υπάγεται η προσθήκη γλυκουρονικού οξέος, θειικού οξέος, αμινοξέων, γλουταθειόνης, ακετυλίου και μεθυλίου (Πίνακας 3). Η σύζευξη με κάποια από αυτές τις φυσιολογικές ενώσεις θα γίνει, εάν το μόριο του φαρμάκου περιέχει μία από τις ακόλουθες ομάδες: υδροξύλιο, καρβοξύλιο, πρωτοταγή ή δευτεροταγή αμινομάδα και σουλφυδρύλιο. Όπως είναι ευνόητο, φάρμακα που περιέχουν μία ή περισσότερες από αυτές τις ομάδες μπορούν να εισέλθουν κατ' ευθείαν στη δεύτερη μεταβολική φάση, χωρίς να προηγηθεί η πρώτη.

1. Σύνδεση με γλυκουρονικό οξύ (γλυκουρονιδοποίηση):

Αποτελεί τον κοινότερο τύπο συνθετικών αντιδράσεων και γίνεται με το γλυκουρονικό οξύ (προϊόν του μεταβολισμού της γλυκόζης που απαντά σε μεγάλες ποσότητες μέσα στο ηπατοκύτταρο). Δότης γλυκουρονικού οξέος είναι το ενεργοποιημένο μόριο ουριδινωδιφωσφορο-γλυκουρονικό οξύ (UDPGA). Η σύνδεση γίνεται στα μικροσώματα με την κατάλυση της γλυκουρονυλτρανσφεράσης, ενός ενζύμου με λιποπρωτεϊνική φύση. Το γλυκουρονικό οξύ μπορεί να συνδεθεί με -OH και να σχηματίσει αιθερικό δεσμό ή με -COOH και να σχηματίσει εστερικό δεσμό. Γλυκουρονίδια αυτού του τύπου ονομάζονται Ο-γλυκουρονίδια. Όταν η σύνδεση γίνεται με αμινομάδα, σχηματίζονται Ν-γλυκουρονίδια (π.χ. σουλφοναμίδες) και όταν γίνεται με σουλφυδρύλιο (-SH), S-γλυκουρονίδια (π.χ. δισουλφιράμη). Τα γλυκουρονίδια ιονίζονται σε μεγάλο βαθμό, κι έτσι απομακρύνονται γρήγορα με τα ούρα. Ένα μέρος αποβάλλεται με τη χολή, αλλά λόγω της παρουσίας του ενζύμου β-γλυκουρονιδάση των εντερικών μικροβίων, η οδός αυτή είναι πιο αργή. Αυτό οφείλεται στη διάσπαση των γλυκουρονιδίων μέσα στον εντερικό αυλό και την είσοδο του ελεύθερου φαρμάκου στην κυκλοφορία.

2. Σύνδεση με αμινοξέα: Πολλά αμινοξέα μπορούν να συνδεθούν με φάρμακα, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει στο μόριο του φαρμάκου καρβοξύλιο. Στον άνθρωπο, τα αμινοξέα που συζεύγνυνται με ξένες ουσίες είναι κυρίως η γλυκίνη και η γλουταμίνη. Όπως και τα γλυκουρονίδια, τα προϊόντα της σύζευξης είναι περισσότερο υδατοδιαλυτά, κι έτσι αποβάλλονται εύκολα στα ούρα. Αποβολή στη χολή δεν συμβαίνει σε σημαντικό βαθμό.



Αντίθετα με ότι συμβαίνει γενικά στις αντιδράσεις σύζευξης η σύνθεση παραγώγων με αμινοξέα απαιτεί την "ενεργοποίηση" της ξένης ουσίας και όχι του αμινοξέος.

Η ενεργοποίηση αυτή γίνεται με το συνένζυμο Α.

3. Ακετυλίωση: Απαραίτητη προϋπόθεση για την ακετυλίωση είναι η ύπαρξη αμινομάδας στο μόριο της ξένης ουσίας. Δότης του ακετυλίου είναι το οξικό οξύ, αφού προηγουμένως ενεργοποιηθεί από το συνένζυμο Α.

Η προσθήκη ακετυλίου στη σουλφανιλαμίδα, παρ' όλα αυτά, δεν κάνει το μόριο περισσότερο υδατοδιαλυτό. Απεναντίας, το κάνει λιγότερο υδατοδιαλυτό, και μάλιστα όταν το pH είναι όξινο. Αυτός είναι ο λόγος που η ακετυλοσουλφανιλαμίδα μπορεί να καθιζήσει στους νεφρούς και να προκαλέσει απόφραξη των ουροφόρων σωληναρίων. Η περίπτωση αυτή αποτελεί παράδειγμα προσθήκης ιονιζόμενης ομάδας που δεν αυξάνει την υδατοδιαλυτότητα ενός μορίου.

4. Σύνδεση με θειικό οξύ: Ο δότης του θειικού οξέος είναι η 5-φωσφοθειική-3-φωσφαδενοσίνη (PAPS) και η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο σουλφοκινάση. Με αυτόν τον τρόπο μεταβολίζονται ορισμένα στεροειδή και αρωματικές αμίνες. Ένα μέρος από αυτά τα προϊόντα σύζευξης μπορούν να διασπασθούν από το ένζυμο σουλφατάση.

5. Μεθυλίωση: Ο δότης του μεθυλίου είναι η ενεργός μορφή της μεθειονίνης (S-αδενοσυλομεθειονίνη) και η μεταφορά γίνεται με την παρουσία του ενζύμου μεθυλ-τρανσφεράση. Ανάλογα με το άτομο-δέκτη στο σημείο σύζευξης (άζωτο, οξυγόνο ή θείο), η αντίδραση ονομάζεται N-, O-, ή S-μεθυλίωση αντίστοιχα. Από φυσιολογική άποψη, η μεθυλίωση είναι σημαντική αντίδραση για το μεταβολισμό των κατεχολαμινών (σύνθεση αδρεναλίνης και μετانهφρίνης). Η προσθήκη γίνεται σε φαινολικό υδροξύλιο ή σε άτομο αζώτου (αμινομάδας ή δακτυλίου).

6. Σύνδεση με γλουταθειόνη: Η γλουταθειόνη λειτουργεί ως ενδογενές αδρανοποιητικό μόριο και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την δέσμευση ξενοβιοτικών που περιέχουν αλογόνα και νιτρο-ομάδες. Με την αλληλοδιαδοχή ποικίλων αντιδράσεων, τελικώς προκύπτουν μερκαπτουρικά οξέα. Δεν αποτελεί συνήθη οδό αδρανοποίησης για τον άνθρωπο, αλλά π.χ. τα θειολικά παράγωγα των αντιστηθαγχικών νιτρικών ενώσεων είναι τα τελικά αγγειοδιασταλτικά προϊόντα. Άλλωστε, η σύνδεση με γλουταθειόνη διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αποτροπή των ηπατοτοξικών επιδράσεων της παρακεταμόλης (ακεταμινοφαίνης).

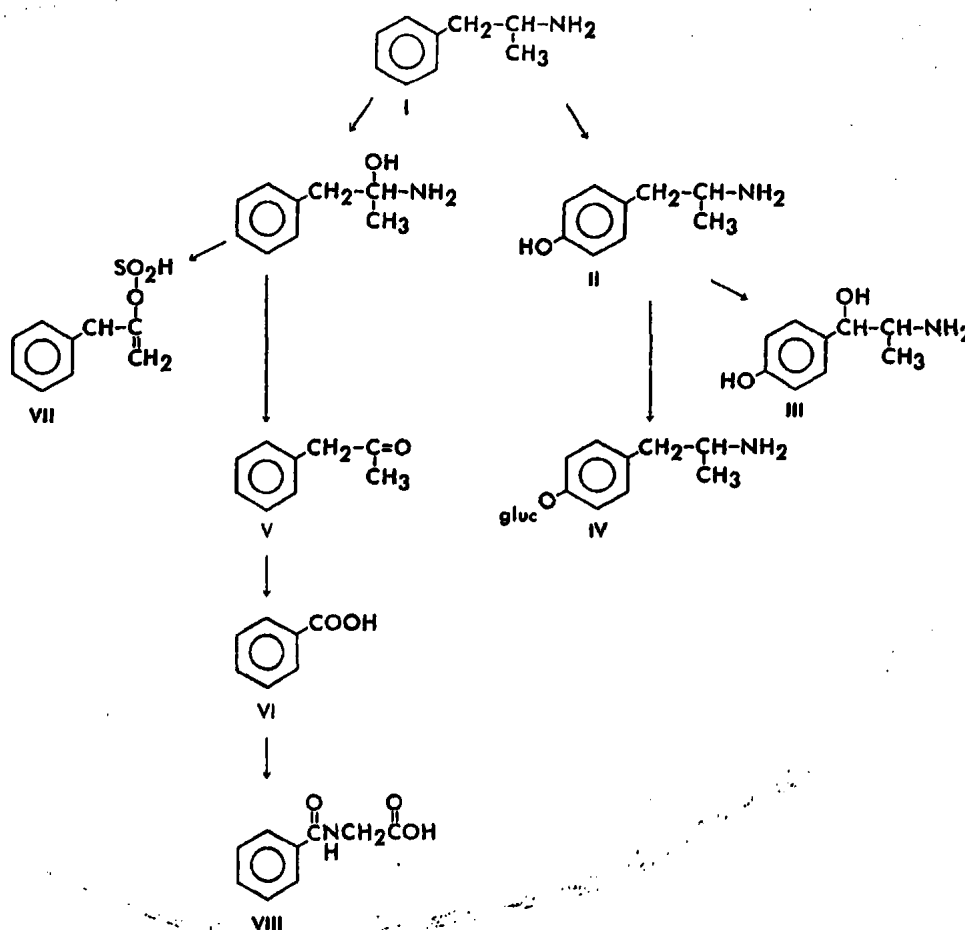


Πίνακας 3. Οι συνθετικές αντιδράσεις του μεταβολισμού φαρμάκων (φάση II).

<i>Αντίδραση</i>	<i>Ενδογενής ένωση</i>	<i>Ενζυμο</i>	<i>Παραδείγματα</i>
Γλυκουρο- νιδοποίηση	UDP-Γλυκουρονικό οξύ	UDP-Γλυκουρονυλ- τρανσφεράση (μικροσωμάτια)	Ακεταμινοφαίνη Μορφίνη
Ακετυλίωση	Ακετυλο-CoA	N-Ακετυλο-τρανσφεράση (κυτταρόπλασμα)	Ισονιαζίδη Μεσκαλίνη Σουλφοναμίδες
Σύζευξη με γλουταθειόνη	Γλουταθειόνη	Τρανσφεράση της γλουταθειόνης (κυτταρόπλασμα, μικροσωμάτια)	Αιθακρυνικό οξύ
Σύζευξη με γλυκίνη	Γλυκίνη	Τρανσφεράση της Ακετυλο-CoA-γλυκίνης (μιτοχόνδρια)	Νικοτινικό οξύ Σαλικυλικό οξύ Χολικό οξύ
Σύζευξη με θεικές ρίζες	Φωσφοαδενοσυλικό - φωσφοσυλφίδιο	Θειοτρανσφεράση (κυτταρόπλασμα)	Ακεταμινοφαίνη Μεθυλ-ντόπα
Μεθυλίωση	S-Αδενοσυλ- μεθειόνη	Τρανσμεθυλάσες (κυτταρόπλασμα)	Αδρεναλίνη Θειουρακίλη Ισταμίνη

II. Παράγοντες που επηρεάζουν το μεταβολισμό των φαρμάκων

1. 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 (Σχήμα 7).



Σχήμα 7. Η αμφεταμίνη ως χαρακτηριστικό δείγμα πολυπλοκότητας στις αντιδράσεις βιομετατροπής των φαρμάκων. Υδροξυλίωση μπορεί να γίνει στο αλειφατικό (I) ή στο αρωματικό (II) τμήμα του μορίου. Επιπρόσθετη υδροξυλίωση είναι δυνατόν να ακολουθήσει (III). Σύζευξη γίνεται με γλυκουρονικό οξύ (IV), με θειικό οξύ (VII), ή με γλυκίνη (VIII). Με απαμίνωση (V) προκύπτει η κετόνη, που με περαιτέρω οξείδωση μεταπίπτει σε βενζοϊκό οξύ (VI) (Bevan 1976).

2. Η δόση και η συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου εμπεριέχουν τη δυνητική πρόκληση κορεσμού των μεταβολικών οδών, με τελικό αποτέλεσμα την επαγωγή των ενεχομένων ενζύμων.

3. Η οδός χορήγησης, δηλαδή το πέρασμα από τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ, που έχουν μεγάλη μεταβολική ικανότητα (φαινόμενο αρχικής διάβασης).

4. Ατομικοί παράγοντες

- α. Γενετικοί (π.χ. η συγγενής έλλειψη ενός ενζύμου)
- β. Ασθένειες (ηπατοπάθεια, νεφροπάθεια, ορμονικές διαταραχές)
- γ. Εγκυμοσύνη (υπερπαραγωγή ενδογενών ορμονών που μεταβολίζονται στις ίδιες οδούς)
- δ. Ηλικία (σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα, τα ενζυμικά συστήματα ανεπαρκούν)
- ε. Το γένος (σε πειραματόζωα, έχει παρατηρηθεί πως τα θηλυκά ζώα υστερούν στην αδρανοποίηση ορισμένων φαρμάκων)
- στ. Εντερική χλωρίδα (που καθορίζεται, μεταξύ των άλλων, και από τις συνήθειες διατροφής).

5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- α. Ποιότητα τροφής και γενική θρέψη του ατόμου
- β. Επιβάρυνση του οργανισμού με ξένες ουσίες (φάρμακα - ναρκωτικά - περιβαλλοντικοί ρύποι) - πιθανή αντίδραση στη φάση της απορρόφησης, της κατανομής και του μεταβολισμού
- γ. Προηγούμενη αναστολή ή επαγωγή των κυριότερων ενζύμων.

II α. Αναστολή του μεταβολισμού φαρμάκων

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ρυθμός σύνθεσης ενός ενζύμου είναι ανάλογος με το ρυθμό του καταβολισμού του. Υπάρχουν, όμως, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μία γενική ελάττωση της πρωτεϊνοσύνθεσης, έτσι ώστε τελικά να προκύπτει και ελαττωμένη διαθεσιμότητα των πρωτεϊνών εκείνων που έχουν ενζυμική δραστηριότητα. 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.



Απαραίτητη προϋπόθεση για την κατάλυση μιας ενζυμικής αντίδρασης είναι η δυνατότητα σύνδεσης του ενζύμου με το υπόστρωμα. Επομένως, κάθε παράγοντας που παρεμβαίνει σε αυτή τη σύνδεση οδηγεί επίσης και σε ελάττωση του ρυθμού της ενζυμικής αντίδρασης.

Η ελάττωση του ρυθμού της ενζυμικής αντίδρασης ονομάζεται συναγωνιστική αναστολή όταν ο παράγοντας που παρεμβαίνει

1. είναι μία ουσία που μπορεί η ίδια να αποτελέσει υπόστρωμα ενζυμικής αντίδρασης (π.χ. η μεταχολίνη ανταγωνίζεται την ακετυλχολίνη για το δραστικό κέντρο της χολινεστεράσης).
2. είναι μία ουσία που δεν μεταβολίζεται από το ένζυμο, αλλά παρ' όλα αυτά λόγω της χημικής της δομής συνδέεται με το δραστικό κέντρο του ενζύμου (π.χ. η αμφεταμίνη συνδέεται με τη μονοαμινοξειδάση, αν και δεν μεταβολίζεται από αυτό το ένζυμο).

Η συναγωνιστική αναστολή μπορεί να καταργηθεί, επειδή η σύνδεση του αναστολέα με το ένζυμο είναι αναστρέψιμη. Μία αρκετά μεγάλη συγκέντρωση του υποστρώματος θα απομακρύνει τον αναστολέα βάσει του νόμου δράσης των μαζών.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο αναστολέας δεν μοιάζει με το υπόστρωμα, και γι' αυτό συνδέεται με το ενζυμικό μόριο σε σημείο άλλο από το δραστικό κέντρο. Η σύνδεση αυτή προκαλεί μη συναγωνιστική αναστολή. Πολλά βαρέα μέταλλα, όπως ο υδράργυρος, ο μόλυβδος και το αρσενικό, καθώς και τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, είναι τυπικοί αναστολείς αυτής της κατηγορίας. Επειδή ακριβώς ο αναστολέας και το φυσικό υπόστρωμα συνδέονται με διαφορετικά σημεία του πρωτεϊνικού μορίου, περίσσεια του υποστρώματος δεν μπορεί να απομακρύνει τον αναστολέα. Η μη συναγωνιστική αναστολή μπορεί να είναι αντιστρεπτή ή όχι. Στην δεύτερη περίπτωση, η ενζυμική δραστηριότητα θα αποκατασταθεί στο φυσιολογικό επίπεδο μόνο εφ' όσον συντεθεί νέο ποσό ενζυμικής πρωτεΐνης.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ένζυμα του μεταβολισμού των φαρμάκων είναι κυρίως λιποπρωτεΐνες ενσωματωμένες μέσα στο μεμβρανικό τοίχωμα του λείου ενδοπλασματικού δικτύου. Προϋπόθεση για την εμφάνιση ενζυμικής δραστηριότητας είναι η πρόσβαση του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο των ενζύμων. Ουσίες που μεταβάλλουν τη ρευστότητα και γενικά τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μικροσωματικής μεμβράνης μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα το μεταβολισμό των ξένων ουσιών. Με αυτόν το τρόπο δρα η προαδιφαίνη (SKF 525A ή β-δισουλφιδρο-αιθυλο-διφαινυλο-προπυλοξείδιο), η οποία αναστέλλει όλες σχεδόν τις αντιδράσεις που καταλύονται από τα μικροσωματικά ένζυμα.

Ένας άλλος σημαντικός αναστολέας του μεταβολισμού φαρμάκων είναι η δισουλφιράμη, που επειδή αναστέλλει την αλδεϋδική αφυδρογονάση έχει εισαχθεί στη θεραπεία των χρόνιων αλκοολικών. Η αναστολή οφείλεται στον ανταγωνισμό της δισουλφιράμης με το NAD που



είναι συνένζυμο της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης. Εκτός από αυτή την ειδική δράση, η δισουλφιράμη επηρεάζει και τα μικροσωματικά ένζυμα, προφανώς λόγω των φυσικοχημικών μεταβολών που επιφέρει στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου. Άλλες ουσίες με γνωστή ανασταλτική επίδραση στα ηπατικά ενζυμικά συστήματα του ανθρώπου που μεταβολίζουν ξενοβιοτικά είναι η αλλοπουρινόλη, η ισονιαζίδη, η σιμετιδίνη και η χλωραμφαινικόλη (βλέπε και κεφάλαιο φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων).

Η ενζυμική αναστολή έχει φαρμακολογική σημασία και για άλλα ένζυμα, εκτός από εκείνα που μεταβολίζουν φάρμακα και εν γένει ξενοβιοτικά. Σε μερικές παθολογικές καταστάσεις, η αναστολή συγκεκριμένων ενζυμικών αντιδράσεων έχει ευεργετικό αποτέλεσμα και ο αναστολέας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο. Ο υποδοχέας του θα είναι ένα ένζυμο, και όχι κάποιο υποθετικό μεγαλομόριο των ιστών. Στην πράξη, χρησιμοποιούνται σήμερα διάφοροι αναστολείς της χολινεστεράσης, της μονοαμινοξειδάσης, της καρβονικής ανυδράσης, της ξανθινοξειδάσης, κ.α.

II β. Επιτάχυνση του μεταβολισμού των φαρμάκων

Αρκετά ξενοβιοτικά προκαλούν αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας των μικροσωμάτων, που σχετίζεται με το μεταβολισμό ξένων ουσιών. 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. Προς το παρόν, δεν φαίνεται να υπάρχει καμία συσχέτιση ανάμεσα στις φαρμακολογικές και χημικές ιδιότητες των ουσιών αυτών, και στην ικανότητά τους να διεγείρουν τον μικροσωματικό μεταβολισμό. Η μόνη ίσως κοινή ιδιότητα που έχουν είναι η μεγάλη λιποδιαλυτότητα, η οποία είναι μάλλον αναμενόμενη δεδομένης της λιποειδικής φύσης των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου.

Η αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας πιστεύεται πως οφείλεται σε "de novo" σύνθεση των αντιστοιχών ενζύμων, δηλαδή είναι γνήσια επαγωγή. Αν και ο κατάλογος των επαγωγέων είναι ατελείωτος, οι ερευνητές έχουν ασχοληθεί περισσότερο με τη φαινοβαρβιτάλη και τους καρκινογόνους πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες του τύπου του βενζοπυρενίου. Το βενζοπυρένιο προκαλεί κυρίως αύξηση του κυτοχρώματος P-450 και κατά συνέπεια επιταχύνει όλες τις αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Η φαινοβαρβιτάλη και οι άλλοι επαγωγοί της ομάδας αυτής, εκτός από τις αντιδράσεις υδροξυλίωσης, αυξάνουν σημαντικά όλα τα στάδια



των φάσεων I και II. Επίσης, προκαλούν υπερτροφία των ηπατοκυττάρων, υπερπλασία του λείου ενδοπλασματικού δικτύου, καθώς και αύξηση της παραγωγής και έκκρισης χολής.

Οι μεταβολές αυτές δείχνουν ότι αυξάνεται συνολικά η πρωτεϊνοσύνθεση στο ήπαρ. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από την παρατήρηση πως η δράση της φαινοβαρβιτάλης αναστέλλεται με ταυτόχρονη χορήγηση πουρομυκίνης (αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης σε επίπεδο ριβοσωμάτων) ή ακτινομυκίνης (αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης σε επίπεδο μεταγραφής του DNA από την RNA-πολυμεράση). Επίσης οι αναστολές δεν έχουν καμία επίδραση σε ομογενοποιημένα *in vitro*, αλλά απαιτούν άθικτο πειραματόζωο.

Ο χρόνος που περνάει από την χορήγηση του επαγωγέα μέχρι την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων ενζύμων ανταποκρίνεται στις χρονικές απαιτήσεις για την έναρξη σύνθεσης νέων πρωτεϊνικών μορίων (2-3 hr). Εκτός από τη φαινοβαρβιτάλη, άλλα φάρμακα με γνωστές επαγωγικές ιδιότητες για τον άνθρωπο είναι η φαινυτοΐνη, η σπειρονολακτόνη, η γκριζεοφουλβίνη, η ριφαμπικίνη και η χλωροκυκλίζίνη (βλέπε και κεφάλαιο φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων).

Ο ακριβής μηχανισμός της επαγωγής δεν είναι γνωστός. Φαίνεται πως πρόκειται για κάποια μη ειδική απάντηση του οργανισμού, δεδομένης της τεράστιας ποικιλίας των επαγωγέων από άποψη χημικής δομής. Αν και άλλες εκδοχές δεν μπορούν ακόμη να αποκλεισθούν, είναι πιθανό ότι οι επαγωγείς δρουν απ' ευθείας στο ήπαρ ή στα άλλα όργανα που εμφανίζουν ενζυμική αύξηση. Η επαγωγική δράση διατηρείται ακόμη και σε υποφυσεκτομηθέντα και επανεφριδεκτομηθέντα ζώα, καθώς και σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων, παρατηρήσεις που υποδηλώνουν ότι το φαινόμενο της επαγωγής δεν απαιτεί παρουσία ορμονών.

Όταν η χορήγηση του επαγωγέα διακοπεί, τα επίπεδα των ενζύμων επιστρέφουν σιγά-σιγά στις φυσιολογικές τους τιμές. Το φαινόμενο αυτό εξαρτάται από τη φύση του επαγωγέα και συνήθως απαιτεί 3-4 24ωρα. Όταν πρόκειται όμως, για πολύ λιποδιαλυτή ουσία που εναποτίθεται στο λιπώδη ιστό, η επίδρασή της μπορεί να ασκείται ακόμη και για εβδομάδες, καθώς μικρά ποσά ελευθερώνονται και κυκλοφορούν στο αίμα.

Αυτό έχει παρατηρηθεί, π.χ., με εντομοκτόνα όπως το DDT, που είναι αλογονωμένοι υδρογονάνθρακες με μεγάλη λιποδιαλυτότητα.

Η επαγωγή των ηπατικών ενζύμων έχει και πρακτική σημασία, δεδομένου ότι η ταυτόχρονη χορήγηση πολλών και διαφόρων φαρμάκων ("πολυφαρμακία") είναι συνηθισμένη στην καθημερινή πράξη. Για παράδειγμα, η φαινοβαρβιτάλη επηρεάζει σημαντικά τον μεταβολισμό της δικουμαρόλης (αντιπηκτικό). Η απαιτούμενη δόση δικουμαρόλης για τη



διατήρηση του χρόνου προθρομβίνης σε σχετικά υψηλά επίπεδα αυξάνεται αν χορηγείται ταυτόχρονα και φαινοβαρβιτάλη. Στη συνέχεια, η διακοπή της φαινοβαρβιτάλης θα οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, επειδή και το επίπεδο της δικουμαρόλης στο πλάσμα θα είναι πολύ υψηλό. Αυτός ο ανταγωνισμός στο επίπεδο του μικροσωματικού μεταβολισμού μπορεί να προκαλέσει ακόμη και το θάνατο από εσωτερική αιμορραγία, εάν διακοπεί η χορήγηση της φαινοβαρβιτάλης και εξακολουθήσει η αγωγή με το ίδιο δοσολογικό σχήμα δικουμαρόλης.

Άλλωστε, για φάρμακα που η ενέργεια ή η τοξικότητά τους εξαρτάται από την δημιουργία κάποιου μεταβολίτη, η επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων μπορεί να αυξήσει την ενέργειά τους ή την τοξικότητά τους.

Εκτός από τα φάρμακα, διάφορες περιβαλλοντικές ουσίες μπορούν να επιδράσουν στον μεταβολισμό των μικροσωμάτων. Οι χρόνιοι αλκοολικοί έχουν ανάπτυγμένη ανοχή σε πολλά φάρμακα (αντιδιαβητικά, ηρεμιστικά, κ.α.), γεγονός που αποδίδεται στην επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων από την αιθανόλη.

Ο καπνός τσιγάρων περιέχει, εκτός από την νικοτίνη, και διάφορους πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες (βενζοπυρένιο κ.α.). Στα πειραματόζωα, όλες αυτές οι ουσίες επιτείνουν τον μεταβολισμό τους, καθώς και τον μεταβολισμό διαφόρων φαρμάκων. Στον άνθρωπο, έχει βρεθεί πως προκαλούν επαγωγή των ενζύμων υδροξυλίωσης του πλακούντα, καθώς επίσης και ορισμένων ενζύμων του ήπατος.

Η επίδραση των διαφόρων επαγωγέων στα ηπατικά ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου δεν είναι άμοιρη συνεπειών και για τις διάφορες ενδογενείς ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ίδια ένζυμα. Έχει βρεθεί πως επηρεάζεται σημαντικά ο μεταβολισμός των στεροειδών ορμονών, της χολερυθρίνης, της χοληστερόλης, της θυροξίνης, των πουρινών, κ.α. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις έχουν γίνει προσπάθειες θεραπευτικής αντιμετώπισης ορισμένων παθολογικών καταστάσεων με απλή επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχε η χορήγηση φαινοβαρβιτάλης στην ελάττωση της υπερχολερυθριναιμίας που παρατηρείται κατά τον αιμολυτικό ίκτερο των νεογνών, ιδιαίτερα όταν το φάρμακο δινόταν στη μητέρα κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Πρέπει να τονισθεί πως οι προσπάθειες αυτές βρίσκονται ακόμη στο θεωρητικό επίπεδο, επειδή δεν γνωρίζουμε τους δυνητικούς κινδύνους που ενέχει η χρήση των φαρμάκων ως επαγωγέων.



Έλεγχος της παρουσίας ή μη επαγωγής

Ο προσδιορισμός της επαγωγικής ικανότητας ενός φαρμάκου, ή μίας ξένης ουσίας γενικότερα, μπορεί να γίνει με απλό τρόπο στα πειραματόζωα. Μετά τη χορήγηση της ελεγχόμενης ουσίας, μετριέται το επίπεδο των ηπατικών ή άλλων ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Για τον άνθρωπο, έχει χρησιμοποιηθεί η ηπατική βιοψία για τον ίδιο σκοπό. Αυτή μπορεί να γίνει εξωτερικά (με βελόνα αναρρόφησης) ή εσωτερικά (λήψη μικρού τμήματος ηπατικού παρεγχύματος κατά την διάρκεια εγχείρησης). Επειδή η ηπατική βιοψία περικλείει αρκετούς κινδύνους, έχουν προταθεί διάφορες άλλες έμμεσες μέθοδοι:

1. **Χρόνος υποδιπλασιασμού της αντιτυρίνης:** Η αντιτυρίνη είναι ένα φάρμακο με ομοιογενή κατανομή στον οργανισμό, που δεν συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με πρωτεΐνες. Ο χημικός προσδιορισμός της στο πλάσμα είναι σχετικά απλός και δίνει μία καλή εικόνα της μεταβολικής ικανότητας του ήπατος, επειδή ελάχιστο μόνο μέρος του φαρμάκου απεκκρίνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς.

2. **6β-Υδροξυκορτιζόλη:** Τα φάρμακα που διεγείρουν τον μεταβολισμό ξένων ουσιών στο ήπαρ, διεγείρουν επίσης και την υδροξυλίωση των στεροειδών ορμονών. Σε περιπτώσεις επαγωγής, το υδροξυλιωμένο παράγωγο της κορτιζόλης (6β-υδροξυκορτιζόλη) εκκρίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό στα ούρα. Η εκτίμηση γίνεται σε συσχέτισμό με το ολικό εκκρινόμενο ποσό των 17 υδροξυκορτικοστεροειδών, που δεν μεταβάλλεται μετά από τυχόν χορήγηση επαγωγέων.

3. **D-Γλυκαρικό οξύ:** Αποτελεί τελικό προϊόν στο μεταβολισμό του γλυκουρονικού οξέος. Σε περίπτωση επαγωγής, το ποσό του στα ούρα 24ώρου μπορεί να τετραπλασιασθεί. Αυτό υποδηλώνει αυξημένη ροή μέσω της γλυκουρονικής οδού, και συνεπώς αυξημένη γλυκουρονιδοποίηση. Επί πλέον, αντανakλά και το επίπεδο του κυτοχρώματος P-450, επειδή τα φάρμακα εκείνα που επάγουν την γλυκουρονιδοποίηση ασκούν κατά κανόνα την ίδια επίδραση και στα ένζυμα υδροξυλίωσης.

4. **Αλδεϋδική αφυδρογονάση:** Η ηπατική αλδεϋδική αφυδρογονάση του κυτταροπλάσματος, αυξάνεται σημαντικά μετά από χορήγηση επαγωγέων. Επειδή πρόκειται για διαλυτό κυτταροπλασματικό ένζυμο, ένα μέρος περνά στο πλάσμα όπου μπορεί και να ανιχνευθεί με ευαίσθητες φθοριοφωτομετρικές μεθόδους.

5. **γ-Γλουταμική τρανσπεπτιδάση:** Ο ρόλος του ενζύμου αυτού στο μεταβολισμό ξένων ουσιών δεν είναι σαφής. Το επίπεδό του, παρ' όλα αυτά, αυξάνεται και στο ήπαρ και στο πλάσμα μετά από χορήγηση επαγωγέων.



Όλες αυτές οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν υστερούν σημαντικά, κυρίως από άποψη ευαισθησίας στους διάφορους επαγωγείς. Δυστυχώς, δεν υπάρχει ακόμη κάποια αξιόπιστη έμμεση μέθοδος που να καθορίζει με ακρίβεια τον βαθμό επαγωγής του μεταβολισμού φαρμάκων στον άνθρωπο.



Β. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Η Φαρμακοδυναμική είναι ταυτόσημη με τη θεωρητική Φαρμακολογία, επειδή ασχολείται με τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων και με τις ενέργειες - επιθυμητές ή ανεπιθύμητες - που αυτά εμφανίζουν.

Ι. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ - ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ

Η ενέργεια ενός φαρμάκου μπορεί να αναγνωριστεί μόνον ως μία μεταβολή σε κάποια φυσιολογική λειτουργία ενός ζωντανού οργανισμού. Συνήθως τα φάρμακα επιτείνουν ή καταστέλλουν κάποια φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων και δεν είναι σε θέση να οδηγήσουν στην εμφάνιση νέων λειτουργιών. Οι επιδράσεις επομένως, των φαρμάκων είναι ποσοτικές και όχι ποιοτικές. Η φαρμακολογική ενέργεια θα είναι πάντοτε συνάρτηση της φυσιολογικής κατάστασης του οργανισμού, κατά τη στιγμή της χορήγησης του φαρμάκου.

Μία φαρμακολογική ενέργεια ονομάζεται ειδική όταν απορρέει από κάποια συγκεκριμένη και εκλεκτική δράση στο βιολογικό υπόστρωμα, και μη ειδική όταν συμβαίνει να επηρεάζει κάποια λειτουργία κατά τρόπο μη εκλεκτικό. Η κινίνη, π.χ., ασκεί μία ειδική ενέργεια εναντίον του πλασμωδίου της ελονοσίας και μία μη ειδική ενέργεια που είναι αντυπυρετική και οφείλεται στη δράση της στο θερμορυθμιστικό κέντρο.

Είναι φανερό, πως για να κατανοήσουμε την ενέργεια ενός φαρμάκου και το μηχανισμό που απαιτεί, πρέπει προηγουμένως να έχουμε ακριβή γνώση του βιολογικού υποστρώματος πάνω στο οποίο επιδρά το φάρμακο. Συνήθως συνυπάρχουν πολλές ενέργειες, που μπορούν να διακριθούν σε κύριες και δευτερεύουσες. Η έννοια της κύριας ενέργειας ταυτίζεται με την επιθυμητή, ενώ οι δευτερεύουσες ενέργειες μπορεί να είναι είτε επιθυμητές είτε ανεπιθύμητες (παρενέργειες).

Το μέρος του σώματος (όργανο, ιστός ή κύτταρο), όπου αρχίζει η δράση ενός φαρμάκου για να εκδηλωθεί η τελική φαρμακολογική ενέργεια ονομάζεται σημείο δράσης του φαρμάκου. Για την κινίνη, το σημείο δράσης μπορεί να είναι το πλασμώδιο (ανθελονοσιακή ενέργεια) ή το θερμορυθμιστικό κέντρο (αντυπυρετική ενέργεια).



Πρέπει να σημειωθεί πως η τελική φαρμακολογική ενέργεια μπορεί να ασκηθεί με μία ποικιλία τρόπων και με τη συμμετοχή διαφορετικών κάθε φορά σημείων δράσης. Η τοπική εφαρμογή π.χ. ενός διαλύματος ατροπίνης στον επιπεφυκότα θα οδηγήσει σε μυδρίαση (διεύρυνση της κόρης του ματιού). Η τοπική εφαρμογή μορφίνης στο μάτι δεν πρόκειται να επιφέρει καμία μεταβολή στο εύρος της κόρης. Όταν, όμως, η μορφίνη χορηγηθεί συστηματικά προκαλεί μύση (ελάττωση του εύρους της κόρης). Παρά το γεγονός ότι η ενέργεια των φαρμάκων αυτών ασκείται στους μυς της ίριδας, το σημείο δράσης διαφέρει. Η ατροπίνη έχει ως σημείο δράσης τους μυς αυτούς καθ' εαυτούς, ενώ η μορφίνη ασκεί την αρχική της δράση σε παρασυμπαθητικούς πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους. Όσο περισσότερο πολύπλοκη είναι μία φυσιολογική λειτουργία, τόσο περισσότερα θα είναι και τα σημεία δράσης των διαφόρων φαρμάκων που μπορούν να την επηρεάσουν. Η αρτηριακή πίεση π.χ. ενός φυσιολογικού ατόμου ρυθμίζεται από τη διάμετρο των αγγείων, από το ρυθμό της καρδιακής λειτουργίας και τον όγκο παλμού, καθώς επίσης και από τον νευρογενή τόνο των διαφόρων καρδιαγγειακών κέντρων του προμήκη. Επομένως, μια ουσία μπορεί να ελαττώσει την αρτηριακή πίεση επιδρώντας είτε στο λείο μυϊκό τοίχωμα των αγγείων, είτε στο μυοκάρδιο, είτε στους νευρώνες που στέλνουν ώσεις στην καρδιά και τα αγγεία, είτε τέλος στους νεφρούς (διούρηση).

II. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Το σημείο δράσης ενός φαρμάκου μερικές φορές είναι προφανές, ενώ άλλοτε παραμένει σκοτεινό, και το μόνο που μπορούμε να πούμε είναι ότι εντοπίζεται αόριστα σε κάποιο όργανο ή ιστό. Αυτό συμβαίνει, π.χ., με την ενέργεια της μορφίνης στους μυς της ίριδας. Μία από τις βασικές επιδιώξεις της φαρμακοδυναμικής είναι ο ακριβής προσδιορισμός του σημείου δράσης ενός φαρμάκου. Δηλαδή, δεν αρκεί μόνο να γνωρίζουμε τον ιστό στον οποίο ασκείται μία φαρμακολογική δράση, αλλά αν είναι δυνατό και το είδος των κυττάρων που επηρεάζονται περισσότερο. Σε κυτταρικό επίπεδο, η έρευνα προχωρεί σε ενδοκυττάρια οργανίδια ή στη δομή της κυτταρικής μεμβράνης, με σκοπό την κατανόηση των λεπτών μηχανισμών που οδηγούν στην εκδήλωση της τελικής φαρμακολογικής ενέργειας.

Γενικώς, μπορούμε να διακρίνουμε τις φαρμακολογικές δράσεις σε εξωκυτταρικές και κυτταρικές.



α. Εξωκυτταρική δράση

Το απλούστερο παράδειγμα εξωκυτταρικής δράσης είναι η εξουδετέρωση του γαστρικού υγρού από τα αντιόξινα φάρμακα. Πρόκειται για χημική αντίδραση, όπου μία βάση, όπως το διττανθρακικό νάτριο, εξουδετερώνει το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου. Ένας ανάλογος εξωκυτταρικός μηχανισμός αποτελεί την προϋπόθεση για την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης. Η ηπαρίνη είναι ένα μεγαλομοριακό πολυμερές που περιλαμβάνει πολλές ρίζες θειϊκού οξέος, έτσι ώστε να έχει τελικά μεγάλο ηλεκτραρνητικό φορτίο. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, η ηπαρίνη είναι σε θέση να αντιδρά με άλλα μεγαλομόρια που έχουν ηλεκτροθετικό φορτίο, όπως π.χ. πολλές πρωτεΐνες του πλάσματος. Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης οφείλεται στην αντίδρασή της με παράγοντες της πήξης. Οι εξωκυτταρικοί μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων είναι σχετικά εύκολο να μελετηθούν, επειδή τα ενεχόμενα φυσιολογικά συστατικά μπορούν να προσδιορισθούν με ακρίβεια.

β. Κυτταρική δράση

Το μεγαλύτερο μέρος των φαρμάκων ασκούν την επίδρασή τους στους ιστούς, αντιδρώντας με ενδοκυτταρικά συστατικά.

Τα οργανίδια των κυττάρων μπορούν να μελετηθούν μετά από ομογενοποίηση και φυγοκέντρωση, που επιτρέπουν τη λήψη καθαρών κλασμάτων (π.χ. μεμβράνες, πυρήνες, μιτοχόνδρια, ενδοπλασματικό δίκτυο, κ.α.). Αναλυτικότερη κλασματοποίηση των ενδοκυτταρικών μεγαλομορίων (πρωτεΐνες, πυρηνικά οξέα, φωσφολιπίδια, κ.α.) είναι επίσης εφικτή με ειδικές τεχνικές. Η βιοχημική έρευνα έχει φωτίσει πολλές πτυχές της λειτουργίας των οργανιδίων αφ' ενός, και των επιδράσεων που υφίστανται από τα φάρμακα αφ' ετέρου. Όταν βρεθεί ότι ένα φάρμακο δρα σε ενδοκυτταρικό επίπεδο, είναι συνήθως δυνατό να προσδιοριστούν και οι συγκεκριμένες μεταβολές που επιφέρει σε διάφορες ζωτικές λειτουργίες, όπως η κατανάλωση οξυγόνου ή ο καταβολισμός των υδρογονανθράκων. Το επόμενο βήμα είναι η απομόνωση του συστατικού εκείνου πάνω στο οποίο ασκείται η πρωταρχική δράση.

Προκειμένου για φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία διαφόρων μολυσματικών νόσων, η αναζήτηση του ακριβούς σημείου δράσης είναι απλούστερη, επειδή το βιολογικό υπόστρωμα αποτελείται από μονοκύτταρους μικροοργανισμούς (μικρόβια). Η αντίστοιχη έρευνα γίνεται ιδιαίτερα δύσκολη όταν η δράση ασκείται σε κάποιο συγκεκριμένο όργανο ή ιστό με μεγάλο βαθμό λειτουργικής οργάνωσης των κυττάρων. Η ομογενοποίηση, π.χ., του μυοκαρδίου και η αναζήτηση ενδοκυτταρικών σημείων δράσης για ένα φάρμακο πολύ λίγο βοηθά στην ερμηνεία του μηχανισμού δράσης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το



μυοκάρδιο αποτελεί ένα λειτουργικό συγκύτιο, και επομένως το τελικό αποτέλεσμα εξαρτάται περισσότερο από την αλληλεπίδραση και οργάνωση όλων των ινών και λιγότερο ίσως από μία βιοχημική μεταβολή σε κάποια μεμονωμένη ίνα.

Ασχέτως με το αν το βιολογικό υπόστρωμα είναι ένας μονοκύτταρος μικροοργανισμός ή ένα όργανο με μεγάλο βαθμό διαφοροποίησης και οργάνωσης, σήμερα πιστεύουμε πως για να δράσει ένα φάρμακο πρέπει να επηρεάζει κάποιο μόριο με λειτουργική εξειδίκευση.

III. ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Τα λειτουργικά δραστικά μεγαλομόρια που αποτελούν εκλεκτικές θέσεις μέσω των οποίων τα φάρμακα ασκούν τις ενέργειές τους ονομάζονται υποδοχείς.

Από χημική άποψη, οι υποδοχείς είναι συνήθως πρωτεΐνες ή πυρηνικά οξέα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι υδατάνθρακες και τα λιπίδια διαθέτουν στο μόριό τους λιγότερες λειτουργικές δραστικές ομάδες, ικανές να αντιδράσουν με τα διάφορα φάρμακα. Τα περισσότερα φάρμακα δείχνουν κάποια εκλεκτικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους, που εξαρτώνται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τη στερεοχημική διάταξη του μορίου του υποδοχέα και του ίδιου του φαρμάκου. Κατά κανόνα, ένα φάρμακο δρα μέσω ενός είδους υποδοχέων. Επί πλέον, τα φάρμακα εκείνα που ασκούν παρόμοιες ενέργειες στον οργανισμό δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων. Οι υποδοχείς βρίσκονται είτε στην κυτταρική μεμβράνη, είτε στον εσωτερικό των κυττάρων, ως τμήματα ενζύμων ή γενικότερα ως τμήματα λειτουργικών σχηματισμών (μιτοχόνδρια, πυρήνας, ριβοσώματα, κ.α.).

III α Είδη υποδοχέων:

1. **Ενεργοί:** Είναι οι υποδοχείς που μετά από σύνδεση με το φάρμακο οδηγούν στην εμφάνιση κάποιας βιολογικής μεταβολής, δηλαδή κάποιας φαρμακολογικής ενέργειας. Οι ενεργοί υποδοχείς είναι διεγερτικοί όταν προκαλούν επιτάχυνση της βιολογικής λειτουργίας την οποία επηρεάζουν, ενώ στην περίπτωση μείωσης, ή και πλήρους καταστολής μίας λειτουργίας, οι υποδοχείς είναι κατασταλτικοί. Κάθε όργανο ή ιστός διαθέτει ένα μεγάλο αριθμό υποδοχέων, οι οποίοι είναι εφεδρικοί, δηλαδή δραστηριοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις μεγάλης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο περιβάλλον.
2. **Αδρανείς:** Είναι οι υποδοχείς, που ενώ έχουν την ικανότητα σύνδεσης με διάφορα φάρμακα, ουδέποτε ενεργοποιούνται για την εμφάνιση κάποιας φαρμακολογικής ενέργειας. Παράδειγμα τέτοιων υποδοχέων είναι οι πρωτεΐνες του πλάσματος.



Η σύνδεση των μορίων ενός φαρμάκου με τους υποδοχείς του γίνεται με τους γνωστούς χημικούς δεσμούς, δηλαδή με ομοιοπολικό, ή ημιπολικό, με ετεροπολικό δεσμό, με γέφυρα υδρογόνου, ή με δυνάμεις Van der Waals. Με εξαίρεση τον ομοιοπολικό δεσμό, όλοι οι άλλοι δεσμοί είναι ασθενείς και επομένως αναστρέψιμοι. Ο ετεροπολικός δεσμός είναι ο συχνότερος, διότι τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενείς βάσεις ή ασθενή οξέα. Οι δυνάμεις Van der Waals πιστεύεται πως απλώς βοηθούν στην τελική προσαρμογή του φαρμάκου στον υποδοχέα, όταν πλέον έχει γίνει η αρχική σύνδεση με κάποιον από τους άλλους δεσμούς.

Ο βαθμός σύνδεσης ενός φαρμάκου με τους υποδοχείς εξαρτάται από τη χημική συγγένεια. Ωστόσο, η χημική συγγένεια και η σύνδεση του φαρμάκου με τους υποδοχείς του δεν αρκούν για να ασκηθεί κάποια δράση. Μπορεί δηλαδή ένα φάρμακο που έχει μεγάλη συγγένεια με κάποιους υποδοχείς και να συνδέεται με αυτούς, χωρίς όμως να προκύπτει κανένα σημαντικό αποτέλεσμα. Ο παράγοντας που καθορίζει το αν θα ενεργοποιηθούν ή όχι οι υποδοχείς είναι η αποτελεσματικότητα ή ενδογενής δραστηριότητα του φαρμάκου, δηλαδή η ικανότητα να μεταβάλει το μόριο του υποδοχέα με τέτοιο τρόπο ώστε να εμφανιστεί η αλληλοδιαδοχή των αντιδράσεων εκείνων που θα οδηγήσουν στην τελική φαρμακολογική ενέργεια.

Η χημική συγγένεια και η ενδογενής δραστηριότητα καθορίζουν το ποιοτικό αποτέλεσμα της σύνδεσης ενός φαρμάκου με τους υποδοχείς του. Το ποσοτικό αποτέλεσμα καθορίζεται κυρίως από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο περιβάλλον των υποδοχέων. Δηλαδή η αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου (μετά από αύξηση της δόσης του) θα επιτείνει την απάντηση του οργάνου που περιέχει τους αντίστοιχους υποδοχείς. Αυτό συμβαίνει, επειδή συνδέονται συνεχώς περισσότερα μόρια του φαρμάκου με υποδοχείς του οργάνου που είναι ακόμη ελεύθεροι (εφεδρικοί).

Ένα φάρμακο που έχει μεγάλη συγγένεια και μεγάλη αποτελεσματικότητα για ένα είδος υποδοχέων ονομάζεται αγωνιστής. Η ακετυλχολίνη, π.χ. είναι αγωνιστής για τους χολινεργικούς υποδοχείς. Οι αγωνιστές έχουν μεγάλη αποτελεσματικότητα και κατά συνέπεια προκαλούν μεταβολές στο μόριο των υποδοχέων, δηλαδή τους ενεργοποιούν.

Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ακολουθείται από τις ανάλογες μεταβολές σε ορισμένες λειτουργίες των κυττάρων, που είναι χαρακτηριστικές της ενέργειας του φαρμάκου. Η ενέργεια μπορεί να εμφανιστεί ως διέγερση ή ως καταστολή, ανάλογα με το είδος των υποδοχέων που φέρει το όργανο ή ορισμένα κύτταρά του. Η ακετυλχολίνη, π.χ., όταν συνδέεται με τους υποδοχείς της στις λείες μυϊκές ίνες του πεπτικού συστήματος, προκαλεί διέγερση του περισταλτισμού επειδή ακριβώς οι υποδοχείς της εκεί είναι διεγερτικοί.



Αντιθέτως, σύνδεση με τους χολινεργικούς υποδοχείς του μυοκαρδίου θα οδηγήσει σε ελάττωση της καρδιακής λειτουργίας, επειδή οι υποδοχείς είναι κατασταλτικοί.

Ένα φάρμακο που έχει μεγάλη ή μικρή συγγένεια με ένα είδος υποδοχέων, αλλά στερείται αποτελεσματικότητας ονομάζεται ανταγωνιστής. Η σκοπολαμίνη, π.χ., είναι ανταγωνιστής για τους χολινεργικούς υποδοχείς. Οι ανταγωνιστές δεν ενεργοποιούν τους υποδοχείς και δεν προκαλούν καμία άμεση φαρμακολογική ενέργεια, επειδή δεν είναι σε θέση να προκαλέσουν μεταβολές στο μόριο των υποδοχέων. Στην περίπτωση αυτή, οι υποδοχείς απλώς καταλαμβάνονται και αποκλείονται, με συνέπεια να εμποδίζεται η σύνδεση με τους αγωνιστές τους. Το τελικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα εξαρτάται από το είδος και από το σύνολο των υποδοχέων ενός οργάνου. Αν πρόκειται για κατασταλτικούς υποδοχείς θα εμφανιστούν διεγερτικές ενέργειες, ενώ, αν πρόκειται για διεγερτικούς θα εμφανιστούν κατασταλτικές. Η σκοπολαμίνη, που είναι ανταγωνιστής για τους χολινεργικούς υποδοχείς, θα προκαλέσει καταστολή στην κινητικότητα του εντέρου και διέγερση στην καρδιακή λειτουργία.

Ένα φάρμακο με μεγάλη ή μικρή συγγένεια για ένα είδος υποδοχέων, αλλά μικρή αποτελεσματικότητα, ονομάζεται μερικός αγωνιστής. Η ατροπίνη είναι μερικός αγωνιστής για τους χολινεργικούς υποδοχείς. Κατά τη σύνδεση με τους υποδοχείς τους, οι μερικοί αγωνιστές συμπεριφέρονται στην αρχή ως ασθενείς αγωνιστές και κατόπιν ως ανταγωνιστές. Δηλαδή, προκαλούν μικρού βαθμού ενεργοποίηση, που ακολουθείται από αποκλεισμό των υποδοχέων. Οι ενέργειες που προκύπτουν είναι στην αρχή διεγερτικές και κατόπιν κατασταλτικές στις περιοχές που φέρουν διεγερτικούς υποδοχείς. Ακριβώς το αντίθετο θα συμβεί σε περιοχές που φέρουν κατασταλτικούς υποδοχείς.

Η σύνδεση ενός φαρμάκου με κάποιον υποδοχέα έχει φαρμακολογική σημασία μόνον όταν ικανοποιούνται ορισμένα κριτήρια. Τα σπουδαιότερα από αυτά είναι τα εξής:

α. Η σύνδεση με τον υποδοχέα πρέπει να διακρίνεται από υψηλή χημική συγγένεια (δυναμική ισορροπία σύνδεσης με συγκεντρώσεις του φαρμάκου μικρότερες του 10^{-6} M).

β. Η σύνδεση πρέπει να υπακούει στο νόμο δράσης των μαζών, δηλαδή να επαίνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο μικροπεριβάλλον των υποδοχέων.

γ. Η ικανότητα σύνδεσης του υποδοχέα πρέπει να εμφανίζει ένα μέγιστο σημείο κορεσμού, μετά από κάποια οριακή συγκέντρωση του φαρμάκου.

δ. Η σύνδεση του φαρμάκου αφορά ειδικούς υποδοχείς μόνον όταν συνοδεύεται από την εκδήλωση μιας συγκεκριμένης και σταθερής βιολογικής μεταβολής (φαρμακολογική δράση).



Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν τις ενέργειές τους μετά από σύνδεση σε κάποιον υποδοχέα. Η σύνδεση του υποδοχέα με το φάρμακο αποτελεί παράδειγμα χημικού τρόπου δράσης. Με απλό χημικό τρόπο δρουν επίσης τα αντιόξινα φάρμακα, που όπως ήδη αναφέρθηκε εξουδετερώνουν το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου.

Ο μηχανισμός δράσης, όμως, ενός φαρμάκου δεν είναι απαραίτητο να συντελείται με κάποιο χημικό τρόπο. Η γλυκόζη, π.χ., όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή σε υπέρτονα διαλύματα παρασύρει οσμωτικά νερό και προκαλεί διούρηση, καθώς και μετακίνηση νερού από τους οίδηματικούς ιστούς στο πλάσμα. Με φυσικοχημικό τρόπο δρα και το χλωριούχο αιθύλιο, που είναι πολύ πτητικό και προκαλεί ψύξη. Έτσι, καταργεί τον πόνο στο σημείο εφαρμογής (τοπική αναισθησία από ψύξη).

IV. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ

Ο ανταγωνισμός που αναπτύσσεται μεταξύ αγωνιστών και ανταγωνιστών για τον ίδιο υποδοχέα ονομάζεται **φαρμακολογικός** (ή **βιολογικός**), και διακρίνεται σε **συναγωνιστικό** και **μη συναγωνιστικό** ανάλογα με τον τρόπο που συνδέεται ο ανταγωνιστής με τον υποδοχέα. Η διάκριση αυτή είναι αντίστοιχη με τη συναγωνιστική ή μη αναστολή ενός ενζύμου, που έχει ήδη περιγραφεί. Στην περίπτωση εκείνη, το ένζυμο είναι ο υποδοχέας, το φυσιολογικό υπόστρωμα ο αγωνιστής, και ο αναστολέας του ενζύμου ο ανταγωνιστής.

Εκτός από φαρμακολογικός, ο ανταγωνισμός δύο φαρμάκων μπορεί επίσης να είναι:

Χημικός, όταν ένα φάρμακο αντιδρά χημικώς με ένα άλλο στο σημείο εφαρμογής ή απορρόφησης, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η βιοδιαθεσιμότητα του ενός ή και των δύο (π.χ. σίδηρος και τετρακυκλίνες).

Φυσιολογικός, όταν η φαρμακολογική ενέργεια του ενός αναιρεί την ενέργεια του άλλου, όπως συμβαίνει π.χ. με την νοραδρεναλίνη (αγγειοσυσπάση) και την ισταμίνη (αγγειοδιαστολή). Συνήθως πρόκειται για φάρμακα που επενεργούν μέσω υποδοχέων, όμως οι υποδοχείς αυτοί είναι εντελώς διαφορετικοί μεταξύ τους.

Βιοχημικός (ή έμμεσος), όταν η παρουσία ενός φαρμάκου στον οργανισμό τροποποιεί τις συνθήκες ομοιοστασίας έτσι, ώστε να ευνοείται η απομάκρυνση ενός άλλου φαρμάκου. Για παράδειγμα, οι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων επιταχύνουν το μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων. Επίσης, ουσίες που αλκαλοποιούν τα ούρα, όπως το διττανθρακικό νάτριο, επιταχύνουν τη νεφρική απέκκριση των ουσιών εκείνων που συμπεριφέρονται ως ασθενή οξέα (ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σουλφοναμίδες).



Αντίθετη με τον ανταγωνισμό είναι η **συνέργεια**, κατά την οποία η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων φαρμάκων προκαλεί αύξηση της δράσης του ενός ή και των δύο αυτών φαρμάκων. Η ενέργεια διακρίνεται σε:

Αθροιστική, όταν η τελική ενέργεια των φαρμάκων είναι ίση με το αλγεβρικό άθροισμα των ενεργειών του καθενός ξεχωριστά.

$$EAB = EA + EB \quad 1 + 1 = 2$$

Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται με φάρμακα που έχουν ίδιες ή παραπλήσιες ενέργειες, όπως π.χ. τα υπνωτικά.

Δυναμική, όταν η τελική ενέργεια των φαρμάκων έχει μεγαλύτερη ένταση από το απλό άθροισμα των ενεργειών των επί μέρους φαρμάκων.

$$EAB > EA + EB \quad 1 + 1 > 2$$

Συνέργεια αυτού του τύπου δίνουν τα φάρμακα που επιδρούν με διαφορετικούς μηχανισμούς στο ίδιο βιολογικό σύστημα. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός σουλφαμεθοξαζόλης και τριμεθοπρίμης, ουσιών που ασκούν ισχυρή αντιμικροβιακή δράση παρεμβαίνοντας σε δύο διαδοχικά στάδια του μεταβολισμού του φυλλικού οξέος στα μικρόβια. Μεμονωμένη χρήση αυτών των φαρμάκων έχει πενιχρά αποτελέσματα.

Ενισχυτική, όταν μία φαινομενικά αδρανής ουσία επιτείνει τη δράση ενός φαρμάκου.

$$EAB > EA + EB \quad 0 + 1 > 1$$

Συνήθως η ενίσχυση του φαρμακολογικού αποτελέσματος προκύπτει από κάποια φαρμακοκινητική επίδραση, είτε με την επιτάχυνση της απορρόφησης και της κατανομής του φαρμάκου, είτε με την επιβράδυνση του μεταβολισμού και της απέκκρισής του. Η προβενεσίδη, αν και στερείται η ίδια οποιασδήποτε αντιμικροβιακής δράσης, έχει χρησιμοποιηθεί για να επιτείνει τη δράση της πενικιλίνης, επειδή επιβραδύνει τη νεφρική απέκκριση του αντιβιοτικού.

Η δυναμική και η ενισχυτική ενέργεια αποτελούν 'επιθυμητές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων', οι οποίες καταργούνται με την απλή απομάκρυνση του δεύτερου φαρμάκου.

Όλες οι μορφές ενέργειας χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική, με αντικειμενικό σκοπό τη μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα με την ελάχιστη δυνατή τοξικότητα. Αυτό ισχύει κυρίως για τα φάρμακα εκείνα που παρουσιάζουν αθροιστική ενέργεια, επειδή συνδυαζόμενα χορηγούνται σε δόσεις μικρότερες των συνήθων. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μείωση των δόσεων των επί μέρους φαρμάκων περιορίζει μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων σουλφοναμιδών προλαμβάνει την εμφάνιση κρυσταλλουρίας.



Άλλωστε, η αναλγητική ενέργεια της κωδεΐνης ενισχύεται σημαντικά από την παρουσία παρακεταμόλης, με τελική ωφέλεια τη χρήση μικρότερων δόσεων του ναρκωτικού αναλγητικού και την επιβράδυνση ανάπτυξης αντοχής σε περίπτωση μακροχρόνιας χορήγησης.

Παρά τα προφανή πλεονεκτήματα από τη συνέργεια ορισμένων φαρμάκων, η χρήση σταθερών συνδυασμών (σε ένα και το αυτό ιδιοσκεύασμα) γενικώς αποφεύγεται, επειδή παρουσιάζει το μεγάλο μειονέκτημα της ανελαστικής δοσολογίας. Συνήθως, οι επί μέρους ουσίες χορηγούνται μεμονωμένα, με εξατομίκευση των δόσεων, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς και με την επιδιωκόμενη συνέργεια.

V. Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

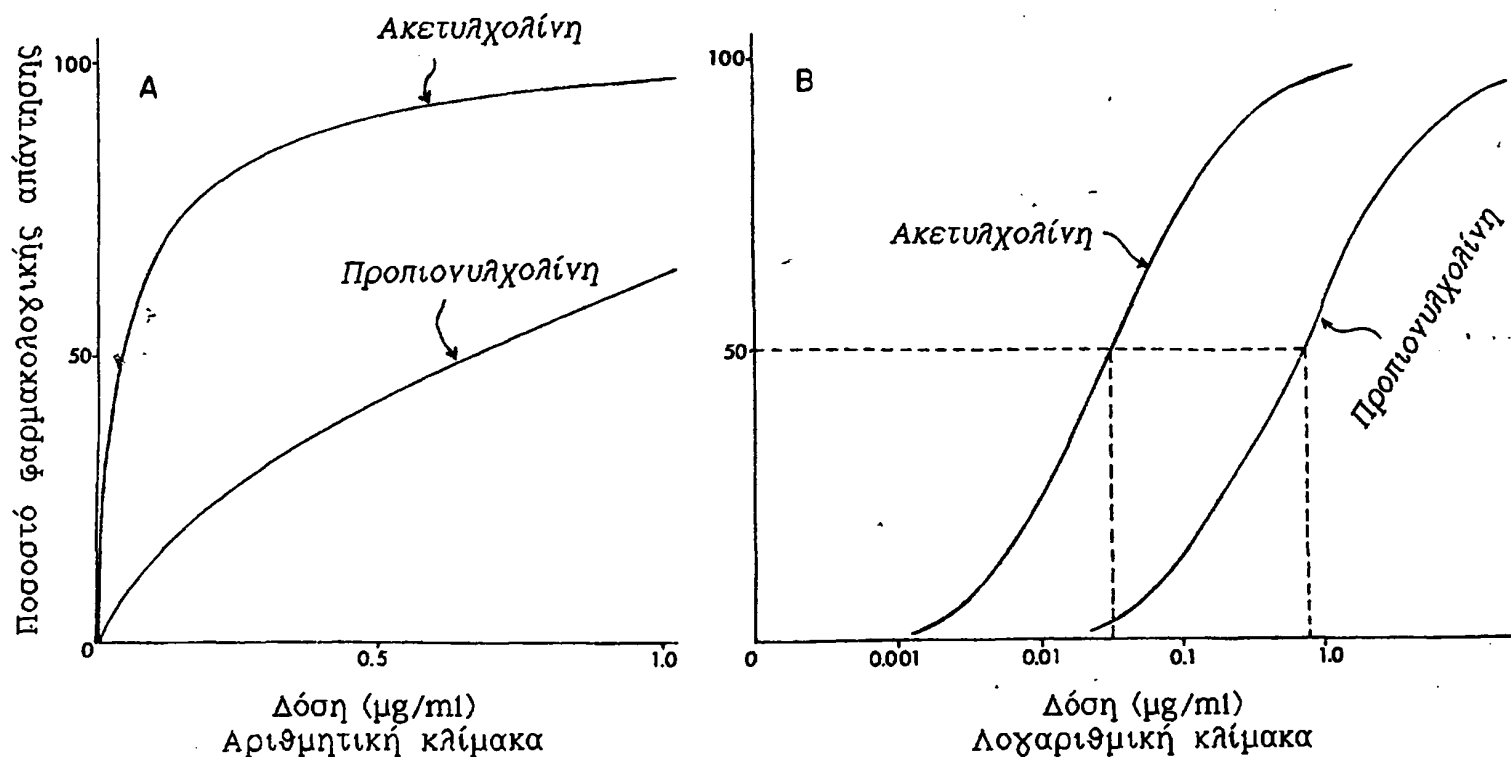
Η ένταση μιας φαρμακολογικής ενέργειας είναι ανάλογη της δόσης του φαρμάκου που την προκαλεί. Αυτή η βασική φαρμακολογική αρχή μπορεί να εξετασθεί σε δύο επίπεδα:

- α. στο επίπεδο ενός μόνο ατόμου (βαθμιαία απάντηση), και
- β. στο επίπεδο ενός ολόκληρου πληθυσμού ατόμων (ποσοστιαία απάντηση).

Η **βαθμιαία απάντηση** εξετάζεται με την χορήγηση αυξανόμενων ποσών ενός φαρμάκου σε ένα μόνο άτομο, ή σε ένα παρασκεύασμα οργάνου ή ιστού. Καθώς η δόση αυξάνεται, η φαρμακολογική απάντηση επίσης αυξάνεται κατά ένα συνεχή τρόπο, με αρχικά γρήγορο και κατόπιν με βραδύτερο ρυθμό, μέχρις ότου φθάσει το μέγιστο της απάντησης. Η γραφική απεικόνιση αυτής της αλληλουχίας θα είναι μια υπερβολική καμπύλη, ή μία σιγμοειδής καμπύλη εάν χρησιμοποιηθεί λογαριθμική κλίμακα στον οριζόντιο άξονα (Σχήμα 8).

Στη λογαριθμική απεικόνιση, το μέσο της σιγμοειδούς καμπύλης αντιστοιχεί στη δόση που προκαλεί το 50% της μέσης απάντησης. Τα φάρμακα εκείνα που έχουν παρόμοια δράση, επειδή καταλαμβάνουν τους ίδιους υποδοχείς, συνήθως εμφανίζουν ομοιόμορφες σιγμοειδείς καμπύλες με παράλληλα τα γραμμικά τους τμήματα.



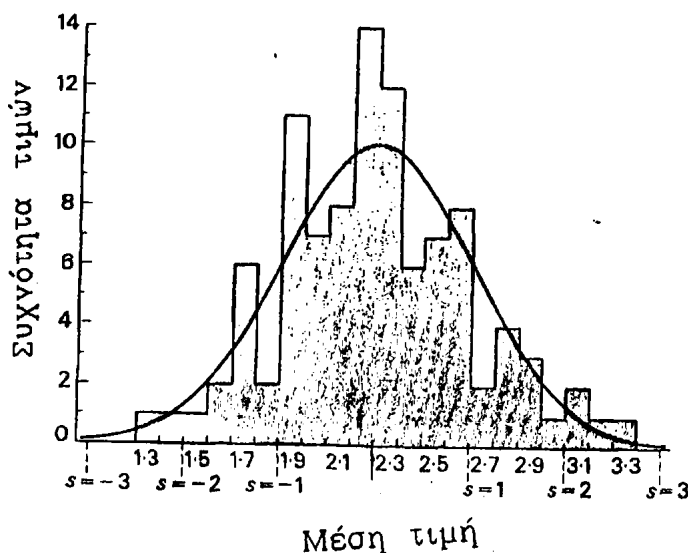


Σχήμα 8. Η σύσπαση αναρτημένου τμήματος εντέρου από ινδικό χοιρίδιο, ως συνάρτηση της συγκέντρωσης ακετυλχολίνης και προπιονυλχολίνης. Η απεικόνιση είναι σε αριθμητικό (Α) ή λογαριθμικό άξονα (Β). Από τη σιγμοειδή απεικόνιση του αποτελέσματος, ανευρίσκεται με ευκολία η δόση που αντιστοιχεί στο ήμισυ της μέγιστης απάντησης και επίσης συνάγονται στοιχεία για την ισχύ των φαρμάκων (Levine 1983)

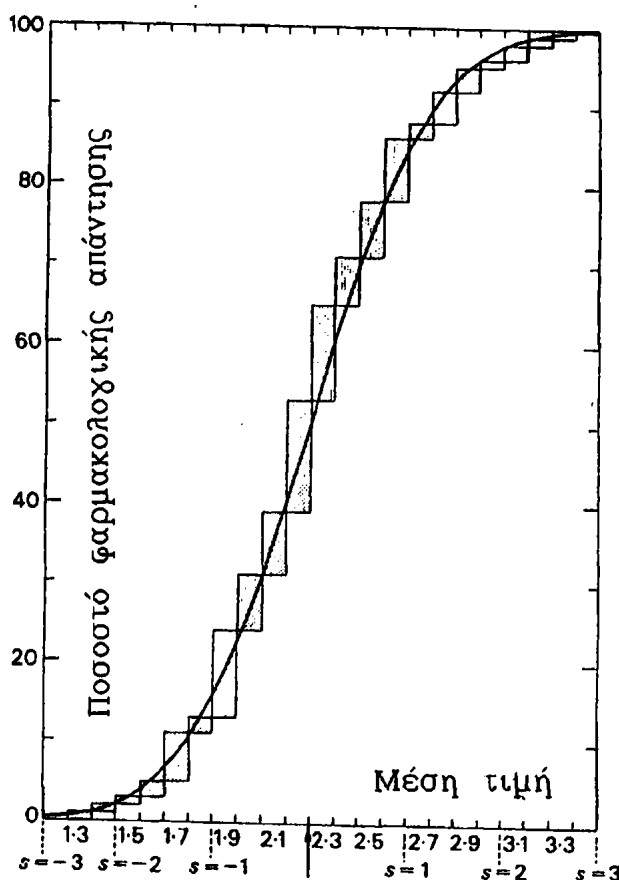
Σύμφωνα με τη θεωρία των υποδοχέων, η μέγιστη απάντηση αντιστοιχεί στη δόση εκείνη που θα ενεργοποιήσει το σύνολο των υποδοχέων του φαρμάκου. Η ένταση μιας ενέργειας, επομένως, θα είναι ανάλογη με το ποσοστό των υποδοχέων που έχουν καταληφθεί από το φάρμακο. Εκτός από το ποσό του φαρμάκου, καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση απάντησης παίζει και η χημική συγγένεια και αποτελεσματικότητα προς τον υποδοχέα. Όσο μεγαλύτερη η χημική συγγένεια και η αποτελεσματικότητα, τόσο πλησιέστερα θα είναι η σιγμοειδής καμπύλη στον κάθετο άξονα. Για φάρμακα που δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων, οι σιγμοειδείς καμπύλες απεικονίζουν και την ισχύ τους (Σχήμα 8).

Σε αντίθεση με την βαθμιαία απάντηση, η ποσοστιαία απάντηση μας πληροφορεί για το ποσοστό εμφάνισης μίας ειδικής φαρμακολογικής ενέργειας σε μία ομοιογενή ομάδα πληθυσμού. Από στατιστική άποψη, η απάντηση εκφράζεται ως μία τυπική κωδωνοειδής καμπύλη κατανομής, η κορυφή της οποίας αντιστοιχεί στη δόση εκείνη που επαρκεί να προκαλέσει το εξεταζόμενο φαρμακολογικό ή τοξικό αποτέλεσμα στο 50% του πληθυσμού. Ανάλογη απεικόνιση αποτελεί και η καλούμενη αθροιστική σιγμοειδής καμπύλη (Σχήμα 9).





Σχήμα 9. Ποσοστιαία φαρμακολογική απάντηση σε τυχαίο δείγμα πληθυσμού, εκφρασμένη ως κωδωνοειδής κατανομή κατά Gauss ή ως αθροιστική σιγμοειδής καμπύλη. Σημειώνεται η δόση που αντιστοιχεί στο 50% της πληθυσμιακής απάντησης (μέση τιμή) και οι σταθερές αποκλίσεις (σ) (Bowman & Rand 1980)



Όταν εξετάζεται ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα, καταγράφεται η μέση αποτελεσματική ή δραστική δόση (ED50, median effective dose). Στα πειραματόζωα, είναι δυνατόν να προσδιορισθεί και μία ακόμη ποσοτική απάντηση που αντιστοιχεί στη δόση εκείνη που θα προκαλέσει το θάνατο στο 50% του πληθυσμού. Η τιμή αυτή ονομάζεται μέση θανατηφόρα δόση (LD50, median lethal dose). Τόσο η ED50, όσο και η LD50, μπορούν να απεικονισθούν σε ημιλογαριθμική κλίμακα.

Προκειμένου για ασθενείς, εκτός από την ED50, αξία έχει και η TD50 (μέση τοξική δόση, median toxic dose). Στην κλινική πράξη, καθοριστικό ρόλο για την εφαρμογή ενός φαρμάκου παίζουν η ελάχιστη δραστική και η μέγιστη ανεκτή δόση. Η ελάχιστη δραστική δόση είναι το μικρότερο ποσό του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει κάποια απάντηση από τον οργανισμό. Μέγιστη ανεκτή δόση είναι η δόση εκείνη που μπορεί να ανεχθεί ο οργανισμός, χωρίς να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατά τη μελέτη ενός φαρμάκου με πειραματόζωα, καθορίζεται ο δείκτης ασφαλείας, που αντιστοιχεί στο λόγο της LD50 προς την ED50. Προκειμένου για τον άνθρωπο, αντί αυτού έχει χρησιμοποιηθεί ο λόγος της TD50 προς την ED50 (θεραπευτικός δείκτης). Είναι αυτονόητο, πως όσο μεγαλύτερος είναι αυτός ο λόγος, τόσο ασφαλέστερο είναι το φάρμακο. Για τον κλινικό γιατρό, πρακτικό ενδιαφέρον αποκτά ο θεραπευτικός δείκτης μόνο ως λόγος της ελάχιστης τοξικής προς τη μέγιστη αποτελεσματική δόση (TD0.1/ED99.9). Δηλαδή, πόσο μπορεί να αυξηθεί η δόση ενός φαρμάκου χωρίς πιθανή εμφάνιση τοξικών εκδηλώσεων (θεραπευτικό εύρος).



VI. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. Χημική δομή των φαρμάκων.

Η χημική δομή των υποδοχέων παραμένει σκοτεινή στις περισσότερες περιπτώσεις, με ελάχιστες εξαιρέσεις όπου το δραστικό κέντρο του μορίου έχει προσδιορισθεί με αρκετή σαφήνεια. Οι έρευνες στη χημεία των πρωτεϊνών παρέχουν την δυνατότητα για την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων σχετικά με τη σύνδεση υποδοχέα και φαρμάκου. Ο ακριβής προσδιορισμός του μορίου της αιμοσφαιρίνης οδήγησε στην περιγραφή του τρόπου με τον οποίο το οξυγόνο συνδέεται με αυτή την πρωτεΐνη. Η ανακάλυψη ότι η τεταρτοταγής δομή της αιμοσφαιρίνης μεταβάλλεται μετά τη σύνδεσή της με το φυσικό υπόστρωμα (οξυγόνο) υποδηλώνει ότι ενδεχομένως κάθε φάρμακο μπορεί να επιφέρει ανάλογες αλλοστερικές μεταβολές στο μόριο του υποδοχέα του. Η αποτελεσματικότητα (ενδογενής δραστηριότητα) ενός φαρμάκου εξαρτάται ίσως από αυτήν την ικανότητα μεταβολής του υποδοχέα, που αποτελεί με τη σειρά της την απαρχή των βιοχημικών εκείνων αντιδράσεων που είναι απαραίτητες για την εκδήλωση της φαρμακολογικής ενέργειας.

Αντίθετα με τους υποδοχείς, η χημική δομή των φαρμάκων είναι επακριβώς γνωστή. Επίσης, όλο και περισσότερες γνώσεις αθροίζονται για τους μεταβολίτες κάθε φαρμάκου, όταν μάλιστα πρόκειται για ουσίες που εμφανίζουν κάποια φαρμακολογική δράση. Κατά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, λαμβάνονται υπ' όψη τα δεδομένα από το συνδυασμό φαρμακοδυναμικών πειραμάτων και μικρών μεταβολών στη χημική δομή των μορίων που εξετάζονται. Οι πιθανές χημικές παράμετροι μεγιστοποίησης του αποτελέσματος αξιολογούνται κατά την πορεία μίας μεθοδολογικής διαδικασίας που είναι γνωστή ως "ποσοτική συσχέτιση δομής-αποτελέσματος" (QSAR, Quantitative Structure Activity Relationship). Η μέθοδος αυτή απαιτεί υποστήριξη με λογισμική τεχνολογία υψηλών προδιαγραφών και Η/Υ με τεράστια χωρητικότητα μνήμης, και οι μελέτες γίνονται με ειδικά μοντέλα χωροταξικής προσομοίωσης του φαρμάκου και του υποδοχέα.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα χημικώς συγγενή φάρμακα προκαλούν τις ίδιες βασικές ενέργειες, που όμως μπορεί να διαφέρουν σε ένταση. Αυτός είναι ο λόγος που εμφανίζεται συχνά ανταγωνισμός μεταξύ συγγενών ουσιών. Εάν τα φάρμακα που εμφανίζουν παρόμοια ενέργεια δεν μοιάζουν από χημική άποψη, τότε μπορούμε να υποθέσουμε πως ασκούν τις ενέργειές τους μέσω διαφορετικών υποδοχέων και μέσω διαφορετικών μηχανισμών.



Καθοριστική για την ενέργεια των φαρμάκων είναι η στερεοχημική τους δομή. Έχει παρατηρηθεί, πως στα περισσότερα φάρμακα οι L-μορφές (αριστερόστροφες) είναι δραστικότερες από τις D-μορφές (δεξιόστροφες). Ακραίο παράδειγμα αποτελεί η μορφίνη, όπου η D-μορφή είναι απόλυτα αδρανής.

Η αποτελεσματικότητα δεν πρέπει να συγχέεται με την ισχύ ενός φαρμάκου. Στην κλινική πράξη, μεγαλύτερη σημασία έχει η αποτελεσματικότητα και όχι η ισχύς, δεδομένου ότι είναι δυνατόν κάποιο φάρμακο να είναι αποτελεσματικότερο και ταυτόχρονα ασθενέστερο σε σύγκριση με ένα άλλο. Η ισχύς θα καθορίσει απλώς το ύψος των χρησιμοποιούμενων δόσεων.

2. Οδός χορήγησης και φαρμακοτεχνική μορφή.

Ο τρόπος χορήγησης μιας δραστηκής ουσίας καθορίζει τον βαθμό απορρόφησης και το επίπεδο της στο πλάσμα (βιοδιαθεσιμότητα). Για την p.o. χορήγηση, η καλύτερη φαρμακοτεχνική μορφή είναι το διάλυμα. Προκειμένου για στερεά φάρμακα, καλύτερα επίπεδα έχουμε με τα υπογλώσσια δισκία και τα υπόθετα, επειδή παρακάμπτεται το ήπαρ. Για την παρεντερική χορήγηση, τα υδατικά διαλύματα απορροφώνται ταχύτερα από τα ελαιώδη διαλύματα και τα εναιωρήματα.

3. Βάρος του σώματος.

Η συνηθισμένη δοσολογία των φαρμάκων είναι υπολογισμένη για ενήλικα άτομα σωματικού βάρους περίπου 70 kg. 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. Ο απλούστερος τρόπος υπολογισμού της παιδικής δόσης ενός φαρμάκου δίνεται από τον τύπο του Clark:

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

Σε ορισμένες περιπτώσεις, λαμβάνεται υπ' όψη και η επιφάνεια του σώματος σε συνδυασμό με το βάρος. Αυτό γίνεται όταν τα φάρμακα είναι πολύ τοξικά, όπως π.χ. τα κυτταροστατικά, με τη βοήθεια ειδικών πινάκων (νορμογράμματα). Ενδεικτικά αναφέρεται, ότι ένα άτομο μέσης σωματικής διάπλασης (ύψος 1.75 και βάρος 70 kg) έχει επιφάνεια σώματος 1.85 m².



4. Ηλικία.

Τα νεογνά και τα πολύ ηλικιωμένα άτομα έχουν περιορισμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία. Τα φάρμακα, επομένως, που μεταβολίζονται και αποβάλλονται με αργό ρυθμό πρέπει να αποφεύγονται για το φόβο της άθροισης μέσα στον οργανισμό.

Επίσης, τα βρέφη είναι πολύ ευαίσθητα σε φάρμακα που προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, σε φάρμακα που δρουν στο Κ.Ν.Σ., καθώς και σε ορμονικά σκευάσματα. Προκειμένου για παιδιά επομένως, πρέπει εκτός από την μετατροπή της δοσολογίας, να λαμβάνονται υπόψη και οι ενέργειες του χορηγουμένου φαρμάκου (βλέπε και ειδικές ανεπιθύμητες ενέργειες στο κεφάλαιο ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΙΣ ΑΚΡΑΙΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ).

5. Ατομική ευαισθησία.

Αυτή εξαρτάται από το βιολογικό υπόστρωμα του ατόμου που παίρνει το φάρμακο. Οι ατομικοί παράγοντες είναι συνήθως γενετικώς προκαθορισμένοι και μπορούν να επηρεάσουν μία φαρμακολογική ενέργεια μέσω, π.χ. της σύνδεσης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, μέσω των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο, μέσω της ευαισθησίας των ιστών όπου βρίσκονται τα κύτταρα-στόχοι του φαρμάκου, κ.α. Οι λόγοι αυτοί υπαγορεύουν την εξατομίκευση της δοσολογίας για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Αυτό συμβαίνει με τα αντιπηκτικά του τύπου της κουμαρόλης, με τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια και με άλλα φάρμακα. Σοβαρές εκδηλώσεις ατομικής ευαισθησίας είναι τα φαινόμενα ιδιοσυγκρασίας και αλλεργίας, που περιγράφονται αναλυτικά στα σχετικά με την τοξικότητα των φαρμάκων.

6. Ανάπτυξη ανοχής στο φάρμακο.

Το φαινόμενο αυτό, που παλιότερα ονομαζόταν "εθισμός", χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ελάττωση της ενέργειας ενός φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Δηλαδή, για να έχουμε την επιθυμητή ενέργεια του φαρμάκου στην αρχική της ένταση, πρέπει να αυξάνουμε συνεχώς τη δόση του, με κίνδυνο να εμφανιστούν τοξικές ενέργειες. Ανοχή αναπτύσσεται κυρίως για τα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. (όπως είναι η αιθυλική αλκοόλη και οι βενζοδιαζεπίνες) και τα οπιούχα. Όταν ο οργανισμός παρουσιάζει ανοχή σε ένα φάρμακο, το φαινόμενο αυτό επεκτείνεται και σε άλλα χημικώς συγγενή φάρμακα (διασταυρούμενη ανοχή). Για ορισμένα φάρμακα, πιστεύεται πως η ανοχή οφείλεται στην επαγωγή των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα τον ταχύτερο μεταβολισμό και απομάκρυνσή τους (αιθυλική αλκοόλη, βαρβιτουρικά, κ.α.).



Στην περίπτωση των οπιούχων, ο μηχανισμός είναι διαφορετικός. Η μακρόχρονη χορήγηση τους οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης των ενδογενών οπιοειδών ολιγοπεπτιδίων (εγκεφαλίνες, ενδορφίνες, δυνορφίνες), που δρουν στους ίδιους υποδοχείς. Έτσι, γίνεται αναγκαία η συνεχής αύξηση των εξωγενών οπιούχων, προκειμένου να καλυφθεί η μείωση των ενδογενών οπιοειδών. Η θεωρία αυτή εξηγεί και το σύνδρομο στέρησης μετά από διακοπή των οπιούχων, το οποίο αποδίδεται στην παρουσία μειωμένων επιπέδων ενδογενών οπιοειδών.

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 ανάπτυξη φυσικής και ψυχικής εξάρτησης, που περιγράφονται στα σχετικά με τη φαρμακευτική εξάρτηση.

Πολλά φάρμακα δεν δρουν απ' ευθείας στα κύτταρα-στόχους, αλλά έμμεσα, προκαλώντας την απελευθέρωση διαφόρων βιολογικών δραστικών ενδογενών ουσιών, οι οποίες δρουν ως τελικοί αγωνιστές και συνδέονται με υποδοχείς για να εμφανίσουν κάποια συγκεκριμένη ενέργεια. Οι εφεδρείες των ενδογενών ουσιών αποκαθίστανται στα μεσοδιαστήματα χορήγησης του φαρμάκου. Όταν το φάρμακο δίνεται σε μεγάλες δόσεις ή πολύ συχνά, η φαρμακολογική ενέργεια δεν εμφανίζεται, επειδή δεν προλαβαίνει να αθροιστεί το απαιτούμενο ποσό της ενδογενούς ουσίας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ταχυφυλαξία και αποτελεί μία μορφή αντοχής, που εγκαθίσταται ταχύτατα. Η αμφεταμίνη, π.χ., οφείλει τις συμπαθητικομιμητικές της ιδιότητες στην ενδογενή απελευθέρωση νοραδρεναλίνης. Συχνές δόσεις αμφεταμίνης εξασθενίζουν προοδευτικά σε δραστηριότητα, επειδή εξαντλούνται τα συναπτικά αποθέματα νοραδρεναλίνης.

7. Ανάπτυξη αντίστασης.

Πολλές φορές διαπιστώνεται πως κάποια χημειοθεραπευτική αγωγή δεν δίνει αποτελέσματα για την αντιμετώπιση μιας λοίμωξης. Αυτό οφείλεται είτε στην ύπαρξη σύμφυτης αντίστασης των μικροβίων στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, είτε στην ανάπτυξη αντίστασης κατά την διάρκεια της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι επιβεβλημένη η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Αντίσταση έχει επίσης περιγραφεί και για ορισμένα καρκινικά κύτταρα, έναντι της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

8. Ψυχολογικοί παράγοντες.

Από πολύ παλιά, είχε παρατηρηθεί πως μερικές ουσίες χωρίς καμία πραγματική φαρμακολογική ενέργεια μπορούν να απαλύνουν τα συμπτώματα μιας αρρώστιας. Ευνοϊκά αποτελέσματα έχουν σημειωθεί προκειμένου για πυρετό, πόνους, ναυτία, ή και για άλλα



ακόμη συμπτώματα. Αυτές οι απαντήσεις του οργανισμού οφείλονται στη σφοδρή επιθυμία του ασθενούς να πάρει κάποιο φάρμακο και στην ισχυρή πίστη πως το φάρμακο αυτό θα φέρει καλά αποτελέσματα. Στις περιπτώσεις αυτές, μιλάμε για εικονικό φάρμακο (placebo). Η αποτελεσματικότητα ενός placebo μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη, όταν και ο θεράπων γιατρός αγνοεί ότι κάποιο δραστικό φάρμακο έχει αντικατασταθεί με ένα εικονικό ("διπλή- τυφλή" χορήγηση φαρμάκου).

9. Παθολογικές καταστάσεις.

Η ενέργεια των φαρμάκων δεν είναι πάντοτε η ίδια στους υγιείς και τους αρρώστους. Τα αντιπυρετικά κατεβάζουν τη θερμοκρασία του σώματος όταν ένα άτομο έχει πυρετό, ενώ συνήθως δεν ασκούν καμία ενέργεια στην θερμοκρασία του υγιούς. Επίσης ενώ η ατροπίνη προκαλεί χάλαση των βρόγχων επί βρογχόσπασμου, δεν ασκεί καμία ενέργεια στο φυσιολογικό βρογχικό δένδρο.

Φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ, ή απεκκρίνονται από τους νεφρούς, πρέπει να δίνονται σε μικρότερη δοσολογία προκειμένου για ηπατοπαθείς ή νεφροπαθείς ασθενείς.

Άτομα τα οποία πάσχουν από χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως π.χ. στο εμφύσημα, παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε φάρμακα με κατασταλτική ενέργεια στο κέντρο της αναπνοής (βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, οπιούχα κ.α.), η ενδοφλέβια χορήγηση των οποίων μπορεί να αποβεί μοιραία. Μεγάλη ευαισθησία σε αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν και όσοι πάσχουν από υποθυρεοειδισμό, ενώ στον υπερθυρεοειδισμό η ανεκτικότητα του οργανισμού αυξάνεται.

Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών αυξάνεται πάρα πολύ όταν χορηγηθούν καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια ή συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.

10. Παρουσία άλλων φαρμάκων.

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.



Υπάρχουν πάρα πολλά παραδείγματα αλληλεπιδράσεων, αλλά λίγα από αυτά παρουσιάζουν πρακτικό κλινικό ενδιαφέρον. Συνήθως, είναι εφικτή η αποτροπή κάποιας ανεπιθύμητης εκδήλωσης 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. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται κυρίως στα φάρμακα εκείνα που χορηγούνται χρονίως και έχουν χαμηλό θεραπευτικό δείκτη, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται τοξικότητα και με μικρές ακόμη παρεκκλίσεις από τα επιτρεπτά επίπεδα στο αίμα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις διακρίνονται σε: φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές.

α. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

Προκύπτουν από φάρμακα, ή άλλες χημικές ουσίες, που τροποποιούν την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση ενός φαρμάκου.

Τροποποίηση της απορρόφησης.

α1.1. Πρωτογενής αντίδραση κατά τη χορήγηση (in vitro ασυμβατότητα).

Μέσα σε ορό δεξτράνης καθιζάνουν ή διασπώνται τα φάρμακα αμικιλίνη, ασκορβικό οξύ, βαρβιτουρικά, διαζεπάμη, προμεθαζίνη και χλωροπρομαζίνη.

Με την ηπαρίνη αντιδρούν και αλληλοεξουδετερώνονται τα φάρμακα γενταμικίνη, ερυθρομυκίνη, καναμυκίνη, μεθικιλίνη, πενικιλίνη G, προμαζίνη, πολυμυξίνη, στρεπτομυκίνη, τετρακυκλίνες και υδροκορτιζόνη.

Η κεφαλοθίνη δεν πρέπει να συνδυάζεται για ενδοφλέβια έγχυση με τα βαρβιτουρικά, την ερυθρομυκίνη και τις τετρακυκλίνες. Επίσης, η καρβενικιλίνη δεν μπορεί να αναμιχθεί με τη γενταμικίνη.

α1.2. Δευτερογενής αντίδραση κατά τη χορήγηση (in vivo ασυμβατότητα).

Δημιουργία συμπλόκων ή χημική διάσπαση. Η χολεστυραμίνη αντιδρά με ασθενή οξέα, με τα καρδιακά γλυκοσίδια και με τη θυροξίνη, παρεμποδίζοντας έτσι την απορρόφησή τους. Τα άλατα ασβεστίου (στην τροφή, όπως το γάλα, και σε σκευάσματα), τα άλατα μαγνησίου ή αργιλίου (αντιόξινα) και τα άλατα σιδήρου (αντιαναιμικά σκευάσματα) δημιουργούν αδιάλυτα σύμπλοκα με τις τετρακυκλίνες και οδηγούν σε απροκαθόριστα χαμηλά επίπεδα των



αντιμικροβιακών αυτών φαρμάκων στο αίμα. Η φαινυτοΐνη και τα αντισυλληπτικά δισκία αναστέλλουν την υδρόλυση του φυλλικού οξέος προς μονογλουταμινικό οξύ, και περιορίζουν έτσι την απορρόφησή του.

α1.3 Τροποποίηση των πεπτικών λειτουργιών. Γενικώς, η παρουσία τροφής στον πεπτικό αυλό επιβραδύνει την απορρόφηση των φαρμάκων και περιορίζει τη βιοδιαθεσιμότητα μιας συγκεκριμένης δόσης ενός φαρμάκου. Ωστόσο, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η σύσταση της τροφής, δεδομένου ότι τα πολλά λίπη ευνοούν την τελική απορρόφηση λιποδιαλυτών φαρμάκων (π.χ. της γκριζεοφουλβίνης), ενώ ασκούν αντίθετη επίδραση στην κινητική όλων των άλλων φαρμάκων (τροφή πλούσια σε λίπη σημαίνει βραδεία προώθηση του περιεχομένου του στομάχου προς το έντερο).

Η κολχικίνη παρεμποδίζει την απορρόφηση της βιταμίνης B12 και της πενικιλίνης από τον εντερικό βλεννογόνο, επειδή ασκεί απ' ευθείας εκλεκτική τοξική επίδραση στα επιθηλιακά κύτταρα (τοξικό σύνδρομο δυσαπορρόφησης).

Είναι προφανές, ότι σημαντικές αλληλεπιδράσεις προκύπτουν με τα φάρμακα εκείνα που τροποποιούν τον περισταλτισμό του πεπτικού συστήματος. Το τελικό αποτέλεσμα θα εξαρτηθεί, ωστόσο, και από το τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα στο οποίο κυρίως συντελείται η απορρόφηση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου.

Τα ατροπινούχα και τα οπιούχα φάρμακα μειώνουν σημαντικότερα τις περισταλτικές κινήσεις του στομάχου, με αποτέλεσμα να καθυστερούν την απορρόφηση των φαρμάκων εκείνων που θα απορροφηθούν τελικώς από τον εντερικό βλεννογόνο (π.χ. παρακεταμόλη). Αντίθετα, η μετοκλοπραμίδη και η δομπεριδόνη επιταχύνουν την εκκένωση του γαστρικού περιεχομένου και επιδρούν δυσμενώς στη βιοδιαθεσιμότητα των ουσιών που απορροφώνται από το γαστρικό βλεννογόνο (π.χ. σιμετιδίνη).

Μετατροπές στο φυσιολογικό pH του περιεχομένου του πεπτικού σωλήνα μπορεί επίσης να επηρεάσουν την απορρόφηση. Τα αντιόξινα ανεβάζουν το pH των γαστρικών υγρών και παρεμποδίζουν λόγω ιονισμού τη διάχυση των φαρμάκων εκείνων που συμπεριφέρονται ως ασθενή οξέα, όπως η ασπιρίνη. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι το διττανθρακικό νάτριο μειώνει την εντερική απορρόφηση των τετρακυκλινών, γεγονός που αποδίδεται στη μεταβολή του pH.

Η αιμάτωση επίσης του βλεννογόνου του στομάχου μπορεί να μεταβληθεί από την παρουσία ενός φαρμάκου. Για παράδειγμα, μικρές ποσότητες οινόπνεύματος αυξάνουν την αιμάτωση και ευνοούν την απορρόφηση των φαρμάκων που διαχέονται προς το αίμα μέσω του γαστρικού βλεννογόνου. Ανάλογη επίδραση, αν και ασθενέστερη, ασκείται και στο βλεννογόνο του εντέρου.



Μεταβολή της αιμάτωσης στο σημείο παρεντερικής χορήγησης. Κατά την παρεντερική χορήγηση (ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση), η διάχυση του φαρμάκου προς το αίμα μπορεί να επηρεασθεί από την παρουσία κάποιου άλλου φαρμάκου που μεταβάλλει το εύρος των τριχοειδών αγγείων, και άρα την τοπική κυκλοφορία στο σημείο της ένεσης. Ο συνδυασμός τοπικών αναισθητικών και αδρενεργικών φαρμάκων επιδίδει την παρατεταμένη δράση του αναισθητικού, εξ αιτίας της ταυτόχρονης έντονης αγγειοσύσπασης.

α2. Κατανομή στον οργανισμό.

Τα φάρμακα είναι κατά κανόνα συνδεδεμένα με τις λευκωματίνες του πλάσματος. Επίσης, με πρωτεϊνικά μόρια μεταφέρονται στο αίμα και άλλες κατηγορίες ουσιών, είτε εξωγενείς (προσθετικά τροφής, χημικά κατάλοιπα του περιβάλλοντος), είτε ενδογενείς (αμινοξέα, βιταμίνες, ορμόνες, κ.α.). Έχει διαπιστωθεί ότι μεγάλο ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης (>90%) εμφανίζουν κυρίως οι ουσίες που ιονίζονται και συμπεριφέρονται ως ασθενή οξέα. Οι ουσίες αυτές ανταγωνίζονται για την κατάληψη των ίδιων μοριακών σημείων σύνδεσης, με τελικό αποτέλεσμα τη μερική ή και την πλήρη παρεκτόπιση της μιας από την άλλη, ανάλογα με τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Φάρμακα με μεγάλο ποσοστό σύνδεσης είναι τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, τα σαλικυλικά, η ινδομεθακίνη, κ.α. Πρακτικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση, ότι τα σαλικυλικά προκαλούν υπογλυκαιμικό κώμα, όταν δοθούν σε ασθενή με αντιδιαβητική αγωγή τολβουταμίδης. Άλλωστε, οι σουλφοναμίδες αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης πυρηνικού ικτέρου, ιδιαίτερα σε πρόωρα νεογνά, επειδή παρεκτοπίζουν από τις λευκωματίνες τη χολερυθρίνη.

Η αποσύνδεση ενός φαρμάκου από τα πρωτεϊνικά μόρια μπορεί να επηρεάσει ποικιλοτρόπως τη φαρμακοκινητική του. Συνήθως, παρατηρείται παροδική επίταση της φαρμακολογικής ενέργειας, επειδή αυξάνεται το ποσοστό του ελεύθερου κλάσματος του φαρμάκου. Επίσης, μειώνεται σημαντικά ο χρόνος παραμονής του στον οργανισμό, επειδή επιταχύνονται οι διεργασίες αποβολής (μεταβολισμός, νεφρική κάθαρση).

α3. Μεταβολισμός.

Σημαντικές φαρμακοκινητικές αλλαγές είναι δυνατόν να προκύψουν, όταν κάποια ουσία επηρεάζει τα ενζυμικά συστήματα που ενέχονται στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Επίταση της ενζυμικής δραστηριότητας οδηγεί συνήθως σε επιτάχυνση της απομάκρυνσης, ενώ το αντίθετο αναμένεται όταν τα ενζυμικά συστήματα αναστέλλονται.



Φάρμακα με αναγνωρισμένη επαγωγική ικανότητα είναι τα βαρβιτουρικά, η φαινυτοΐνη, η γλουτεθιμίδη, η ένυδρη χλωράλη, η γκριζεοφουλβίνη και η ριφαμπικίνη. Παρόμοιες ιδιότητες διαθέτουν η αιθυλική αλκοόλη, η νικοτίνη (και γενικότερα ο καπνός του τσιγάρου), καθώς και τοξικοί περιβαλλοντικοί ρύποι (πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, αλογονωμένα πολυκυκλικά εντομοκτόνα, κ.α.), ιδιαίτερα όταν προσλαμβάνονται από τον οργανισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα. Οι ουσίες αυτές θα επιταχύνουν θεωρητικά αφενός τον ίδιο τους το μεταβολισμό, και αφετέρου την απομάκρυνση όλων εκείνων των φαρμάκων που μεταβολίζονται στο ήπαρ, από το μικροσωματικό σύστημα μικτής οξειδάσης. Φάρμακα των οποίων επιταχύνεται ο μεταβολισμός είναι τα αντιπηκτικά, τα από του στόματος αντιδιαβητικά, τα γλυκοκορτικοειδή, τα αντισυλληπτικά στεροειδή, η χλωροπρομαζίνη, η δοξυκυκλίνη και η κινιδίνη.

Αντίθετα, ορισμένες ουσίες φαίνεται ότι αναστέλλουν τα ηπατικά ένζυμα και επιβραδύνουν έτσι το μεταβολισμό αρκετών φαρμάκων. Γνωστοί αναστολείς των ηπατικών ενζύμων είναι η δισουλφιράμη, η ισονιαζίδα, η χλωραμφαινικόλη, ο τετραχλωράνθρακας και τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα. Φάρμακα των οποίων παρατείνεται ο χρόνος ημιζωής είναι τα βαρβιτουρικά, η φαινυτοΐνη και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Φαίνεται ότι η αναστολή των μικροσωματικών ενζύμων είναι αποτέλεσμα κάποιας γενικότερης ηπατοτοξικής επίδρασης αυτών των ουσιών.

Υπάρχουν αλληλεπιδράσεις που οφείλονται σε μάλλον εξειδικευμένη αναστολή συγκεκριμένων ενζύμων και διαδράμουν με αρκετά θορυβώδη και επικίνδυνα συμπτώματα. Για παράδειγμα, η τυχαία αναστολή της μονοαμινοξειδάσης από την προκαρβαζίνη (κυτταροστατικό φάρμακο) έχει προκαλέσει επικίνδυνη υπερτασική κρίση, μετά από τη λήψη τροφής πλούσιας σε τυραμίνη (τυριά, μπύρα, κ.α.) ή μετά από χορήγηση ρεσερπίνης.

Η ζανθινοξειδάση αδρανοποιεί το φάρμακο 6-μερκαπτοπουρίνη, που χορηγείται ως κυτταροστατικό. Παράλληλη χορήγηση αλλοπουρινόλης (φάρμακο για την ουρική αρθρίτιδα) αναστέλλει το ένζυμο και πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικών εκδηλώσεων από την 6-μερκαπτοπουρίνη.

Αρκετά φάρμακα αναστέλλουν το ένζυμο αλδεϋδική αφυδρογονάση, το οποίο είναι απαραίτητο για την οξείδωση της ακεταλδεϋδης, μίας τοξικής ουσίας που προκύπτει κατά το μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η δισουλφιράμη, η μετρονιδαζόλη, η χλωροπροπαμίδη, οι κεφαλοσπορίνες κ.α. Η ταυτόχρονη λήψη ακόμη και μικρών ποσοτήτων οινοπνεύματος οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης, ταχυκαρδία και κυκλοφορική καταπληξία, που αποδίδονται στην άθροιση ακεταλδεϋδης. Η αλληλεπίδραση



αυτή χρησιμοποιείται σε προγράμματα απεξάρτησης αλκοολικών, οι οποίοι παίρνουν δισουλφιράμη για μεγάλο χρονικό διάστημα.

α4. Απέκκριση.

Πολλά ασθενή οργανικά οξέα και ασθενείς οργανικές βάσεις απεκκρίνονται με εξειδικευμένα συστήματα μεταφοράς στα εγγύς εσπειραμένα νεφρικά σωληνάρια. Τόσο το σύστημα των οξέων όσο, και το σύστημα των βάσεων, παρουσιάζουν μια μέγιστη ικανότητα μεταφοράς. Αυτό σημαίνει ότι η αυξημένη συγκέντρωση ενός ή περισσότερων φαρμάκων θα οδηγήσει σε κορεσμό των πρωτεϊνικών φορέων, με τελικό αποτέλεσμα την πλημμελή απέκκριση ορισμένων από αυτά.

Η προβενεσίδη συμπεριφέρεται ως ασθενές οξύ και περιορίζει τη νεφρική κάθαρση φαρμάκων όπως η ασπιρίνη, η ινδομεθακίνη, η πενικιλίνη, η κεφαζολίνη, το π-αμινοσαλικυλικό οξύ και η μεθοτρεξάτη. Για τον ίδιο λόγο, η ασπιρίνη παρεμποδίζει την απέκκριση της μεθοτρεξάτης. Ορισμένες ουσίες παρουσιάζουν αλληλεπίδραση σε επίπεδο ενεργητικής νεφρικής απέκκρισης, αλλά ο μηχανισμός παραμένει ασαφής. Για παράδειγμα, η φαινυλβουταζόνη επιδρά στην κάθαρση της χλωροπροπαμίδης και η σπειρονολακτόνη της διγοξίνης.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ασθενών βάσεων είναι μόνο θεωρητικές και δεν έχουν παρατηρηθεί στη κλινική πράξη.

Στους νεφρούς, άλλη αιτία αλληλεπίδρασης είναι δυνατόν να αποτελέσει το pH του προσύρου, από το οποίο ως γνωστό επηρεάζεται ο ιονισμός των περισσότερων φαρμάκων και, κατά συνέπεια, η παθητική επαναρρόφησή τους από τα ουροφόρα σωληνάρια.

Ουσίες που αλκαλοποιούν τα ούρα (π.χ. διττανθρακικό νάτριο ή ακεταζολαμίδα) επιτείνουν την απέκκριση ασθενών οξέων (σαλικυλικά, βαρβιτουρικά, στρεπτομυκίνη κ.α.). Κατ' αναλογία, ουσίες που οξινοποιούν τα ούρα (π.χ. χλωριούχο αμμώνιο ή ασκορβικό οξύ) επιτείνουν την απέκκριση ασθενών βάσεων (αμφεταμίνη, ψευδοεφεδρίνη, κινιδίνη, προκαϊναμίδα, πεθιδίνη κ.α.). Είναι αυτονόητο, ότι οι παραπάνω ουσίες θα κατακρατηθούν, όταν συμβεί αντίθετη εκτροπή του pH.

Τα διουρητικά συνήθως μειώνουν τη νεφροτοξικότητα πολλών φαρμάκων, πιθανώς επειδή η αθρόα διούρηση οδηγεί σε αραίωση του τοξικού παράγοντα μέσα στα νεφρικά σωληνάρια. Η μαννιτόλη, π.χ., περιορίζει την τοξικότητα της σισπλατίνης.

Αλληλεπιδράσεις αναφέρονται και σε φάρμακα που αποβάλλονται με ενεργητική ηπατική απέκκριση προς τη χολή. Η φαινοβαρβιτάλη αποτελεί ίσως το τυπικότερο παράδειγμα, επειδή



έχει χολαιρετική δράση, ενώ παράλληλα επάγει τη σύνθεση διαφόρων λειτουργικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη χολοπαραγωγική διεργασία. Έτσι, επιταχύνει την αποβολή των φαρμάκων που παρουσιάζουν σημαντική χολική απέκκριση. Από την άλλη μεριά, η παρουσία στον εντερικό αυλό ουσίων με προσροφητικές ιδιότητες, όπως ο ενεργός άνθρακας και η χολεστυραμίνη, διευκολύνουν την τελική απέκκριση των φαρμάκων εκείνων που απεκκρίνονται στη χολή αλλά επανεισέρχονται στην πυλαία φλέβα (εντεροηπατική κυκλοφορία).

β. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις.

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε κάποια μεταβολή της ενέργειας ενός φαρμάκου, παρά το γεγονός ότι δεν μεταβάλλεται η συγκέντρωση του στο πλάσμα, όπως συμβαίνει με τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Συνήθως, ενέχονται μηχανισμοί του τύπου της συνέργειας και του ανταγωνισμού.

Μεταβολές στην σύσταση του ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου χώρου μπορεί να οδηγήσουν σε τροποποίηση της δράσης ενός φαρμάκου, όπως συμβαίνει στη περίπτωση των θειαζιδικών διουρητικών και των φαρμάκων δακτυλίτις, D-τουβοκουραρίνη, και κινιδίνη (η υποκαλιαιμία που προκύπτει από την αυξημένη απώλεια καλίου επιτείνει τη δράση της δακτυλίτιδας και της D-τουβοκουραρίνης, αλλά μειώνει τη δράση της κινιδίνης).

Φάρμακα με κάποια παραπλήσια ενέργεια μπορεί να αλληλεπιδράσουν, ακόμη και όταν η δράση τους ασκείται μέσω ανεξάρτητων και απομακρυσμένων μηχανισμών. Για παράδειγμα, η προπρανολόλη επιτείνει τη δράση των από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, επειδή η ίδια προκαλεί μικρού βαθμού υπογλυκαιμία με έμμεση μεταβολική επίδραση. Επίσης, τα αντιισταμινικά φάρμακα συνεργούν στην κεντρική καταστολή της αιθυλικής αλκοόλης, χωρίς να υπάρχει ταυτότητα στο μηχανισμό δράσης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μία κλινικώς λανθάνουσα εκλεκτική επίδραση σε υποδοχείς παίρνει κατακλισμαίες διαστάσεις όταν υπάρξει κάποιο επιπρόσθετο φάρμακο με την ίδια επίδραση, όπως συμβαίνει με τη έντονη επίταση της μυοχαλαρωτικής δράσης της D-τουβοκουραρίνης από την παρουσία κινιδίνης, κινίνης, προκαΐνης ή αμινογλυκοσιδών.

Με αδιευκρίνιστο μηχανισμό, η D-θυροξίνη και η κλοφιβράτη είναι δυνατόν να επιτείνουν την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης. Αν και τα φάρμακα αυτά δεν επηρεάζουν ευθέως το μηχανισμό της πήξης, φαίνεται ότι επιτείνουν τη δράση της βαρφαρίνης στα ηπατοκύτταρα.



Γ. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η χορήγηση ενός φαρμάκου οδηγεί στην εμφάνιση διαφόρων δευτερεύουσων ενεργειών, παράλληλα με την επιθυμητή κύρια ενέργεια. Οι δευτερεύουσες ενέργειες συνήθως δεν εντάσσονται στα πλαίσια του επιδιωκόμενου βιολογικού αποτελέσματος και γι' αυτό ονομάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρενέργειες. Η ένταση των παρενεργειών καθορίζει την τοξικότητα και την ασφάλεια χρησιμοποίησης ενός φαρμάκου, επειδή ακριβώς αντικατοπτρίζει τον θεραπευτικό του δείκτη.

Όπως η κύρια φαρμακολογική ενέργεια, έτσι και οι δευτερεύουσες ενέργειες είναι ευθέως ανάλογες προς το ποσό του χορηγούμενου φαρμάκου. Αυτή η βασική αρχή της Φαρμακολογίας είχε αναγνωρισθεί ήδη από τον Παράκελσο τον 16ο αιώνα, που όπως αναφέρει επιγραμματικά: "Κάθε ουσία είναι δυνητικά δηλητηριώδης, ανάλογα με την δόση στην οποία χορηγείται". Η αρχή αυτή ισχύει κυρίως για τις περιπτώσεις οξείας τοξικότητας, που εμφανίζεται μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από χορήγηση υπερβολικών δόσεων ενός φαρμάκου (δηλητηρίαση από υπέρβαση της δοσολογίας).

Υπάρχουν, όμως, παραδείγματα, όπου η τοξικότητα προκύπτει ακόμη και με συνηθισμένες δόσεις. Οι απροσδόκητες αυτές ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στο βιολογικό υπόστρωμα πάνω στο οποίο δρα το φάρμακο και εντάσσονται στο γενικότερο πλαίσιο της "ιδιοσυγκρασίας".

Μία άλλη μεγάλη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει εκείνες που σχετίζονται περισσότερο με τη χημική δομή του φαρμάκου και λιγότερο με την δοσολογία ή με τις ιδιότητες του βιολογικού υποστρώματος. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η αλλεργία, η φαρμακευτική εξάρτηση, η εμφάνιση μεταλλάξεων, η καρκινογένεση και η τερατογένεση.

Στην καθημερινή κλινική πράξη, οι πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν τη μορφή της απλής τοξικότητας, δηλαδή οφείλονται στην υπέρβαση της ανεκτής δοσολογίας ενός φαρμάκου. Εκτός από την οξεία τοξικότητα, που ήδη αναφέρθηκε, μπορούμε ακόμη να διακρίνουμε υποξείες ή χρόνιες μορφές τοξικότητας.



Η υποξεία τοξικότητα αναπτύσσεται μετά από επανειλημμένη χορήγηση απλών δόσεων ενός φαρμάκου, κατά την διάρκεια λίγων ωρών ή ημερών. Ο τύπος αυτός της τοξικότητας εμφανίζεται όταν χορηγηθούν λανθασμένα μεγάλες δόσεις φαρμάκου, ή όταν δυσλειτουργούν οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τον τερματισμό της φαρμακολογικής ενέργειας. Οι τετρακυκλίνες οδηγούν σε εμφάνιση υποξείας τοξικότητας, εάν δοθούν σε νεφροπαθή ασθενή, επειδή αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς. Το ίδιο θα συμβεί με τη διγίτοξίνη, εάν δοθεί σε ηπατοπαθή ασθενή, επειδή αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ.

Η χρονία τοξικότητα αναπτύσσεται μετά από επανειλημμένη χορήγηση απλών δόσεων ενός φαρμάκου κατά την διάρκεια εβδομάδων ή μηνών. Ο μηχανισμός σχετίζεται με την άθροιση του φαρμάκου στον οργανισμό, είτε λόγω μεγάλων δόσεων, ή λόγω περιορισμένης αποβολής. Παρ' όλα αυτά, χρονία τοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε περιπτώσεις που το φάρμακο αποβάλλεται με ικανοποιητικό ρυθμό από τον οργανισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, προκύπτει 'άθροιση της βλάβης' μάλλον παρά άθροιση του φαρμάκου. Δηλαδή κάθε δόση του φαρμάκου προκαλεί κάποια ανεπαίσθητη βλάβη στους ιστούς, που δεν είναι αναστρέψιμη, ή αποκαθίσταται με ρυθμό βραδύτερο από το ρυθμό χορήγησης του φαρμάκου.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι ο τύπος της τοξικότητας καθορίζει κατά κανόνα και τη μορφή των συμπτωμάτων, τα οποία συνήθως διαφέρουν ακόμη και για το ίδιο φάρμακο. Η οξεία τοξικότητα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, π.χ., περιλαμβάνει κυρίως διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας. Η χρονία τοξικότητα με το ίδιο φάρμακο εμφανίζεται, όμως, με τη μορφή της νεφρικής βλάβης.

Η χρονία τοξικότητα έχει μεγάλη σημασία για την εμφάνιση διαταραχών λόγω έκθεσης και σε διάφορους περιβαλλοντικούς ρύπους. Η χημική καρκινογένεση θεωρείται μία παραλλαγή χρονίας τοξικότητας, λόγω έκθεσης σε καρκινογόνα στον τόπο εργασίας και γενικά στο βιολογικό περιβάλλον.

Μη εκλεκτική τοξικότητα

Πολλά φάρμακα δεν εμφανίζουν εκλεκτικότητα στο σημείο δράσης, αλλά προκαλούν κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού στα οποία μπορούν να φθάσουν. Εάν το βιολογικό αποτέλεσμα σχετίζεται με την εμφάνιση κάποιας τοξικής εκδήλωσης, τα φάρμακα αυτά ονομάζονται κυτταροτοξικά ή πρωτοπλασματικά δηλητήρια. Είναι αυτονόητο, πως τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν εξειδίκευση, δηλαδή έχουν ένα συγκεκριμένο τρόπο άσκησης της δράσης τους σε ένα ορισμένο σημείο του κυττάρου. Η έλλειψη εκλεκτικότητας αναφέρεται στο γεγονός ότι ασκούν αυτή τη δράση σε όλα τα



κύτταρα. Μερικά πρωτοπλασματικά δηλητήρια έχουν, παρ' όλα αυτά, ένα βαθμό εκλεκτικότητας και γι' αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως φάρμακα. Τέτοιο παράδειγμα αποτελούν τα κυτταροστατικά, που εμφανίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ως κυτταροτοξικά φάρμακα προκειμένου για κύτταρα με ταχύ ρυθμό μιτώσεων. Επειδή τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφανίζουν ακριβώς μεγάλη μιτωτική δραστικότητα, τα φάρμακα αυτά έχουν μια σχετική τοξική εκλεκτικότητα γι' αυτά τα κύτταρα. Παράλληλα, όμως, προσβάλλουν και άλλα κύτταρα που εμφανίζουν ταχύ ρυθμό μιτώσεων, όπως του μυελού των οστών και του εντερικού βλεννογόνου.

Εκλεκτική τοξικότητα

Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται ως φάρμακα έχουν συνήθως μεγάλη εκλεκτικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους, ιδιότητες άλλωστε που συνιστούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή τους στη θεραπευτική. Όσο μεγαλύτερη είναι η εκλεκτικότητα και η εξειδίκευση ενός φαρμάκου, τόσο μικρότερη η πιθανότητα εμφάνισης τοξικών εκδηλώσεων, εφ' όσον δεν γίνεται υπέρβαση της σωστής δοσολογίας. Συνήθως, η τοξικότητα αυτών των φαρμάκων οφείλεται σε υπερβολική δόση και αποτελεί επέκταση της κύριας φαρμακολογικής ενέργειας, όπως π.χ. η αιμορραγική τάση που παρατηρείται μετά από χορήγηση μεγάλων δόσεων αντιπηκτικών.

Δηλαδή, φάρμακα με εκλεκτικότητα και εξειδίκευση στην ενέργειά τους θα έχουν εκλεκτικότητα και εξειδίκευση προκειμένου και για την εμφάνιση τοξικότητας. Μείωση της δόσης του φαρμάκου θα οδηγήσει σε εξάλειψη των τοξικών εκδηλώσεων.

Η εκλεκτική τοξικότητα συνιστά επιθυμητή ενέργεια σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως είναι η χημειοθεραπεία των λοιμώξεων και των νεοπλασμάτων.

Η τοξικότητα στην καθημερινή κλινική πράξη

Ακόμη και για φάρμακα που χορηγούνται στη σωστή δοσολογία με ιατρική παρακολούθηση, το ποσοστό εμφάνισης άτυπων τοξικών εκδηλώσεων είναι περίπου 5-10%. από αυτές, το 20% είναι αλλεργικής μορφής και το υπόλοιπο 80% είναι, κατά σειρά συχνότητας, άτυπα συμπτώματα από το νευρικό, το γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα συχνότερα μη ειδικά συμπτώματα είναι ναυτία, ζάλη, ληθαργικότητα, ευερεθιστότητα, πονοκέφαλος, αϋπνία, τυμπανισμός, εμετοί, διάρροια και προκάρδια ενοχλήματα. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως ακίνδυνα και δεν κάνουν επιτακτική την διακοπή του φαρμάκου. Εξαιρέση αποτελούν οι εμετοί και η διάρροια που μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές.



II. ΕΙΔΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ Ή ΟΡΓΑΝΑ

Η χρήση ορισμένων φαρμάκων έχει συνδεθεί με τη συχνή εμφάνιση συγκεκριμένων τοξικών εκδηλώσεων από διάφορα συστήματα. Υπολογίζεται ότι για ένα ποσοστό 15% των οξέων περιστατικών που προσέρχονται σε ένα γενικό νοσοκομείο ευθύνεται κάποια φαρμακευτική ουσία. Για το λόγο αυτόν, ο κλινικός γιατρός πρέπει πάντοτε να αναζητά κάποιο φάρμακο, ως πιθανή παθογόνο αιτία. Η απαρίθμηση όλων των ανεπιθύμητων ή τοξικών εκδηλώσεων ξεφεύγει από τα όρια αυτού του κεφαλαίου, που έχει σαν σκοπό την επιγραμματική παρουσίαση φαρμάκων με αδιαμφισβήτητη συσχέτιση με κάποια συγκεκριμένη διαταραχή του οργανισμού.

Ο μυελός των οστών, το ήπαρ και οι νεφροί αποτελούν σημεία εκδήλωσης αρκετών βαριών ανεπιθύμητων ενεργειών, που επιβάλλουν τη διακοπή της θεραπείας. Ευτυχώς, η συχνότητα αυτών των εκδηλώσεων είναι μάλλον περιορισμένη (λιγότερο από 1% του συνόλου των ασθενών που παίρνουν φάρμακα). Το ήπαρ και οι νεφροί είναι ευάλωτα όργανα, πιθανώς επειδή πολλά φάρμακα συγκεντρώνονται εκεί σε μεγάλες πυκνότητες. Σε μερικές περιπτώσεις τοξικών αλλοιώσεων του ήπατος, των νεφρών και του αίματος, πιθανολογούνται μηχανισμοί επιβραδυνόμενου τύπου αλλεργίας.

1. Αιμοποιητικό σύστημα.

Περισσότερες από χίλιες φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να καταστρέφουν τις ώριμες ή τις προδρομικές μορφές των κυττάρων του αίματος.

- **Αιμολυτική αναιμία:** ινσουλίνη, κεφαλοθίνη, πενικιλίνη, σουλφοναμίδες, στιβοφαίνη, χλωροπροπαμίδη, χλωροπρομαζίνη και όλες οι οξειδωτικές ενώσεις επί εδάφους ανεπάρκειας της γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G-6-PD).
- **Μεγαλοβλαστική αναιμία:** αμινοπτερίνη, μεθοτρεξάτη, πριμιδόνη, πυριμεθαμίνη, τριμεθοπρίμη, φαινυτοΐνη.
- **Σιδηροπενική αναιμία:** ισονιαζίδη, κυκλοσερίνη, πυραζιναμίδη, χλωραμφαινικόλη.
- **Απλαστική αναιμία (πανκυτοπενία):** ινδομεθακίνη, κολχικίνη, μεπακρίνη, μεπροβαμάτη, νοβαλζίνη, οξυφαινοβουταζόνη, σουλφοναμίδες, στρεπτομυκίνη, τολβουταμίδη, χλωραμφαινικόλη, χλωροδιαζεποξείδη, χλωροπροπαμίδη.
- **Ακοκκιοκυτταραιμία:** θειουρακίλη, ιμιπραμίνη, κυτταροστατικά, μεπακρίνη, μεπροβαμάτη, νοβαλζίνη, περφαιναζίνη, προχλωπεραζίνη, προμαζίνη, προμεθαζίνη, σουλφοναμίδες, στρεπτομυκίνη, τολβουταμίδη, φαινινδιόνη, φαινυλβουταζόνη, φουροσεμίδη, χλωραμφαινικόλη, χλωροθειαζίδη, χλωροπρομαζίνη, χλωροφαινιραμίνη.



- **Θρομβοπενία:** αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, ακεταζολαμίδα, αμικιλίνη, αρσενικούχα παράγωγα, θειουρακίλη, ινδομεθακίνη, κινιδίνη, μεπροβαμάτη, μεθυλντόπα, νοβαλζίνη, οιστρογόνα, παρακεταμόλη, πενικιλίνη, προμαζίνη, στρεπτομυκίνη, τολβουταμίδα, φαινινδιόνη, φαινοβαρβιτάλη, χλωραμφαινικόλη, χλωροθειαζίδη, χλωροπρομαζίνη, χλωροπροπαμίδα.
- **Λευχαιμία και λεμφώματα:** Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

2. Πεπτικό σύστημα.

Αρκετά p.o. λαμβανόμενα φάρμακα ερεθίζουν τον βλεννογόνο του πεπτικού συστήματος και προκαλούν γαστρίτιδα, πεπτικό έλκος και εντερικές εξελκώσεις. Επίσης, η ουσιαστική λειτουργία του ήπατος στη μεταβολική αδρανοποίηση ή ενεργοποίηση πολλών φαρμάκων το καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο σε τοξικές αλλοιώσεις.

- **Γαστρίτιδα και πεπτικές εξελκώσεις:** αμινοπτερίνη, ιβουπροφαίνη, ινδομεθακίνη, κορτικοστεροειδή, ναπροξένη, σαλικυλικά, χλωριούχο κάλιο.
- **Ηπατοτοξικότητα:** Η βαρύτερη μορφή ηπατοτοξικότητας είναι η νέκρωση των ηπατοκυττάρων, της οποίας μπορεί να προηγηθεί λιπώδης εκφύλιση. Ουσίες με αναγνωρισμένη τοξική επίδραση στο ήπαρ είναι το χλωροφόρμιο, η μερκαπτοπουρίνη, η ασπαραγινάση, η μεθοτρεξάτη, η αιθυλική αλκοόλη και η τετρακυκλίνη.

Πολλά άτομα εμφανίζουν χολοστατικό ίκτερο μετά από λήψη ορισμένων φαρμάκων, φαινόμενο του οποίου ο ακριβής μηχανισμός παραμένει σκοτεινός. Χολόσταση μπορεί να προκύψει από μεθυλτεστοστερόνη, μεστρανόλη, νοραιθυνοδρέλη, ριφαμπικίνη και νοβοβοκίνη. Ένα μικρό σχετικά ποσοστό του πληθυσμού εμφανίζει ποικίλες ηπατοτοξικές εκδηλώσεις τύπου 'υπερευαισθησίας', δηλαδή με ασαφή και απροκαθόριστο τρόπο. Από διαταραχή της απεκκριτικής ικανότητας των ηπατοκυττάρων, προκύπτει ίκτερος με φάρμακα όπως το αλοθάνιο, η χλωροπρομαζίνη και η εστολική ερυθρομυκίνη. Διάχυτη ηπατοκυτταρική βλάβη παρουσιάζουν ορισμένα φάρμακα, η χορήγηση των οποίων επιβάλλει την διενέργεια συχνών ηπατικών δοκιμασιών. Τέτοιο παράδειγμα είναι τα αντισυλληπτικά σκευάσματα, τα οποία έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για θρομβώσεις των ηπατικών φλεβών.

Ορισμένα φάρμακα παρουσιάζουν εικόνα χρονίας ή υποξείας ηπατίτιδας, που μπορεί να μεταπέσει σε ηπατική κίρρωση. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η μεθυλντόπα, η παρακεταμόλη, οι σουλφοναμίδες, η ισονιαζίδη, η αιθυλική αλκοόλη, η μεθοτρεξάτη και οι αρσενικούχες ενώσεις.



3. Νεφροί.

- **Αρτηρίτις:** άλατα χρυσού, θειαζιδικά διουρητικά, σουλφοναμίδες.
- **Σπειραματονεφρίτις:** υδραλαζίνη, σουλφοναμίδες.
- **Οξεία σωληναριακή νέκρωση:** αμινογλυκοσίδια (στρεπτομυκίνη και γενταμικίνη), αμφοτερικίνη Β, κεφαλοθίνη, κεφαλοριδίνη.
- **Οξεία διάμεση νεφρίτις:** θειαζιδικά διουρητικά, ριφαμπικίνη, σουλφοναμίδες, φαινινδιόνη.
- **Νεφρωσικό σύνδρομο:** άλατα χρυσού, πενικιλλαμίνη, προβενεσίδη, τολβουταμίδη.
- **Νεφρολιθίαση:** Αντιόξινα φάρμακα με ασβέστιο, βιταμίνη D, κορτικοστεροειδή (όταν χορηγούνται στα πλαίσια της θεραπείας οστικών μεταστάσεων), αντινεοπλασματικά χημειοθεραπευτικά (απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ουρικού οξέος) που καθιζάνει με την μορφή αλάτων στα νεφρικά σωληνάρια.
- **Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση:** Μεθυσεργίδη.

4. Πνεύμονες.

- **Πνευμονική ίνωση:** βουσσουλφάνη, νιτροφουραντοΐνη.
- **Βρογχόσπασμος:** β-αναστολείς, ασπιρίνη, πενικιλίνη, σουλφοναμίδες.

5. Μάτια.

Διαταραχές στην όραση μπορεί να προκύψουν όταν χορηγηθούν αιθαμβουτόλη, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας, δακτυλίτις, ισονιαζίδη, φαινοθειαζίνες και χλωροκίνη. Τα κορτικοστεροειδή και τα ατροπινούχα μπορεί να προκαλέσουν γλαυκωματικές κρίσεις.

6. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Ιλιγγοί και ζάλες εμφανίζονται, με σχετικά μεγάλη συχνότητα, από πολλά φάρμακα. Νευρική διαταραχή άξια μνείας είναι τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα που προκύπτουν από τα φαινοθειαζινικά παράγωγα. Αρκετά φάρμακα επηρεάζουν σημαντικά την ψυχική διάθεση του ασθενούς, οδηγώντας σε άλλοτε άλλου βαθμού κατάθλιψη. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η ρεσερπίνη και οι β-αδρενεργικοί αναστολείς.

7. Δέρμα.

Οι δερματολογικές εκδηλώσεις αποτελούν συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια πολλών φαρμάκων, είτε ως τοπική εκδήλωση ή ως συστηματική αντίδραση του οργανισμού.



Τα **δερματικά εξανθήματα** μπορεί να είναι τύπου ακμής (βρωμιούχα, ιωδιούχα), αποφολιδωτικά (άλατα χρυσού, άλατα αρσενικού, σουλφοναμίδες), λειχήνομορφα (π-αμινοσαλικυλικό οξύ, μεθυλντόπα, χλωροκίνη), ή υπερχρωματικά (βουσουλφάνη, γριζεοφουλβίνη, μεπακρίνη). **Αλωπεκία** μπορεί να εκδηλωθεί με την ηπαρίνη, την βινκριστίνη και τα κουμαρινικά αντιπηκτικά. Οι **αλλεργικές δερματοπάθειες** μπορεί να θυμίζουν έκζεμα (αλλοπουρινόλη, βαρφαρίνη), πολύμορφο ερύθημα (erythema multiforme-βαρβιτουρικά, σαλικυλικά), εξάνθημα (αμπικιλίνη, φαινινδιόνη), κνίδωση (γριζεοφουλβίνη, πενικιλίνη), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο του Lyell-σουλφοναμίδες, φαινυλοβουταζόνη), συστηματικό ερυθματώδη λύκο (γριζεοφουλβίνη, σουλφοναμίδες, υδραλαζίνη) και βαρύ πολύμορφο ερύθημα ή σύνδρομο Stevens-Johnson (σουλφοναμίδες).

Φαρμακευτική **φωτοευαισθησία** προκύπτει με γριζεοφουλβίνη, σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες, χλωροπρομαζίνη και ορισμένα αντισταμινικά.

III. ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

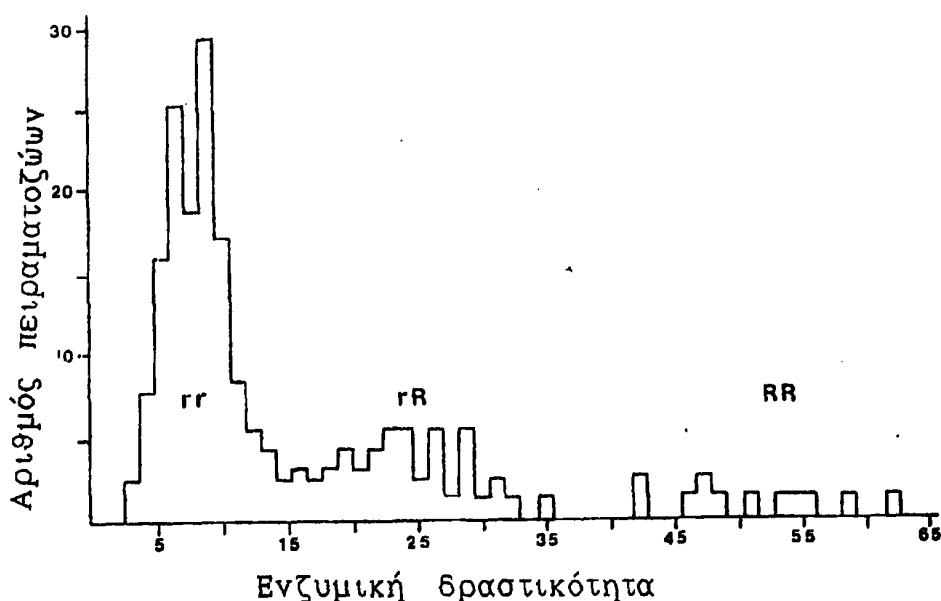
Ιδιοσυγκρασικές εκδηλώσεις

Σε ένα πληθυσμό ατόμων με φαινομενική ομοιογένεια (φυλή, ηλικία, σωματικό βάρος) είναι δυνατόν να παρατηρηθούν απροσδόκητες αντιδράσεις σε κάποιο φάρμακο. Δηλαδή, είναι δυνατόν να παρουσιασθεί τοξική ενέργεια ακόμη και με κανονικές δόσεις, ή και πλήρης ακόμη έλλειψη φαρμακολογικής ενέργειας με δόσεις που ξεπερνούν την αποδεκτή μέγιστη ανεκτή δόση. Τα φαινόμενα αυτά είχαν παλιότερα αποδοθεί αόριστα σε 'ατομικούς παράγοντες', και ονομάζονταν με το γενικό όνομα 'ιδιοσυγκρασία'. Σήμερα γνωρίζουμε πως οι ιδιοσυγκρασικές εκδηλώσεις είναι γενετικώς καθορισμένες, οφείλονται δηλαδή σε ήσσονος σημασίας μεταλλάξεις του γενετικού υλικού.

Εχουμε ήδη περιγράψει την κωδωνοειδή συνεχή κατανομή μίας φαρμακολογικής απάντησης, προκειμένου για μία ομάδα ατόμων. Οι ακραίες τιμές της κατανομής αυτής ανταποκρίνονται σε γενετικές διαφορές μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού, που πρέπει να αναζητηθούν σε διαφορές της απορρόφησης, κατανομής και απέκκρισης ενός φαρμάκου, καθώς επίσης και σε διαφορές της ευαισθησίας των κυττάρων-στόχων στο συγκεκριμένο φάρμακο. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνεχούς κατανομής, η γενετική πολυμορφία οφείλεται στη συμμετοχή πολλών γονιδίων καθοριστικών της φαρμακολογικής απάντησης του πληθυσμού. Υπάρχουν, όμως, περιπτώσεις όπου η φαρμακολογική απάντηση καταγράφεται



ως μία ασυνεχής πληθυσμιακή κατανομή, εξαιτίας γενετικής ανομοιογένειας σε ένα γονίδιο ή ένα ζεύγος αλληλόμορφων γονιδίων (Σχήμα 10).



Σχήμα 10. Η επίδραση της φαινοβαρβιτάλης σε τυχαίο πληθυσμιακό δείγμα επιμύων Wistar, όσον αφορά την επαγωγή ενός ηπατικού ενζύμου. Η τριπλή κατανομή της απάντησης υποδηλώνει ένα γενετικό χαρακτηριστικό που εξαρτάται από κάποιο συνεπικρατούν γονίδιο. Οι ακραίες ομάδες (rr και RR) αποτελούν τους ομοζυγώτες, ενώ στο μέσο κατανέμονται οι ετεροζυγώτες (rR) (Marselos 1976).

Τα πρωτεϊνικά μόρια του οργανισμού παίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση μιας φαρμακολογικής ενέργειας. Αρκεί να θυμηθεί κανείς την πρωτεϊνική φύση των ενζύμων και των υποδοχέων γαι να κατανοήσει το ρόλο αυτό. Επίσης, η ικανότητα των πρωτεϊνών του πλάσματος να συνδέσουν και να μεταφέρουν τα περισσότερα φάρμακα έχει μεγάλη σημασία για την κατανομή, τη δράση και την απέκκρισή τους. Δεν είναι, επομένως, περίεργο το γεγονός ότι οι ιδιοσυγκρασικές εκδηλώσεις που έχουν διαλευκανθεί από άποψη μηχανισμού οφείλονται σε μετάλλαξη της σύνθεσης κάποιου πρωτεϊνικού μορίου.

Οι περιπτώσεις με πρακτικό κλινικό ενδιαφέρον αφορούν στο μεταβολισμό της σουκινυλοχολίνης και της ισονιαζίδης, καθώς και στα αναγωγικά συστήματα των ερυθροκυττάρων.

α. Αδρανοποίηση της σουκινυλοχολίνης.

Η σουκινυλοχολίνη χρησιμοποιείται πολύ στη χειρουργική σαν μυοχαλαρωτικό βραχείας διάρκειας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το φάρμακο υδρολύεται μέσα σε λίγα λεπτά από τις εστεράσες του πλάσματος και του ήπατος. Παρ' όλα αυτά, μερικά άτομα έχουν μεγάλη ευαισθησία στη σουκινυλοχολίνη, με αποτέλεσμα να εμφανίσουν άπνοια από παράλυση των αναπνευστικών μυών για αρκετές ώρες. Η εμφάνιση αυτής της τοξικής αντίδρασης αφορά και τα δύο φύλα, και η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό είναι 1:3.000. Βιοχημική μελέτη του πλάσματος των ευαίσθητων ατόμων και των συγγενών τους έδειξε πως η δραστικότητα της χολινεστεράσης είναι μικρότερη από το φυσιολογικό. Το ένζυμο αυτό είναι υπεύθυνο για την υδρόλυση της σουκινυλοχολίνης και τον ταχύ τερματισμό της φαρμακολογικής ενέργειας. Σήμερα είναι δυνατή η εκτίμηση της ενζυμικής δραστικότητας της χολινεστεράσης με την βοήθεια ενός ειδικού αναστολέα (διβουκαΐνη). Η 'τιμή διβουκαΐνης' είναι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, περίπου 80. Σε άτομα με ευαισθησία στη σουκινυλοχολίνη, η τιμή είναι μόνον 20. Τέλος, υπάρχει μία τρίτη ομάδα πληθυσμού που δίνει ενδιάμεση τιμή διβουκαΐνης (περίπου 60). Η τριπλή αυτή κατανομή του πληθυσμού υποδηλώνει πως η σύνθεση φυσιολογικής χολινεστεράσης εξαρτάται από ένα συνεπικρατούν γονίδιο, το οποίο, όπως αναφέρθηκε, δεν είναι φυλοσύνδετο αλλά αυτοσωματικό. Η πρακτική σημασία της τιμής διβουκαΐνης έγκειται στο γεγονός ότι μπορεί να εκτιμηθεί η τυχόν ανεπάρκεια του ενζύμου εγκαίρως και να αποφευχθεί έτσι η χρήση της σουκινυλοχολίνης.

β. Ακετυλίωση της ισονιαζίδης.

Η ισονιαζίνη έχει ευρεία εφαρμογή στη θεραπευτική, ως ένα από τα αντιφυματικά φάρμακα πρώτης εκλογής. Η ουσία αυτή ακετυλιώνεται στα ηπατοκύτταρα από μία ακετυλο-τρανσφεράση. Μελέτη της σύνθεσης ακετυλιωμένου παραγώγου και της αποβολής του έξι ώρες μετά από χορήγηση ισονιαζίδης αποκάλυψε την ύπαρξη 'ταχέων' και 'βραδέων' μεταβολιστών του φαρμάκου. Η γενετική αυτή διαφορά οφείλεται στο επίπεδο της δραστικότητας της ηπατικής ακετυλο-τρανσφεράσης, και υποδηλώνει μειωμένη παραγωγή του ενζύμου μάλλον, παρά πρωτεϊνικό μόριο με άτυπη αλληλουχία αμινοξέων. Η διπλή κατανομή στο γενικό πληθυσμό (και σε αμφότερα τα φύλα) σημαίνει πως ο γενετικός καθορισμός γίνεται με ένα αυτοσωματικό επικρατούν γονίδιο. Στην Ευρώπη, οι βραδείς μεταβολιστές είναι περίπου το 60% του συνολικού πληθυσμού.



ως
ένα

Από πρακτική άποψη, τα άτομα αυτά εμφανίζουν υποξεία και χρονία τοξικότητα λόγω άθροισης του φαρμάκου. Η κύρια εκδήλωση είναι πολυνευρίτις, που οφείλεται σε ανταγωνισμό της ισονιαζίδης με την βιταμίνη Β6. Πρέπει να τονιστεί πως στις συνήθεις δόσεις ισονιαζίδης το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μειώνεται ακόμη κι αν ο ασθενής είναι ταχώς μεταβολιστής.

γ. Ανεπάρκεια της γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης.

Η φυσιολογική σύνθεση του ενζύμου αυτού καθορίζεται με ένα υπολειπόμενο γονίδιο που βρίσκεται στο Χ χρωμόσωμα (φυλοσύνδετο), γι' αυτό και η ανεπάρκειά του έχει παρατηρηθεί κυρίως σε άρρενα άτομα. Στις μεσογειακές χώρες η διαταραχή αυτή είναι αρκετά συχνή, αλλά ακόμη συχνότερη είναι στην Αφρική, καθώς και στους νέγρους της Αμερικής.

Το ένζυμο γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση (G-6-PD) καταλύει την μετατροπή του γλυκοζο-6-φωσφορικού οξέος σε 6-φωσφογλυκονικό οξύ, και οδηγεί στο σχηματισμό NADPH. Το NADPH είναι απαραίτητο στα ερυθροκύτταρα ως συνένζυμο της αναγωγής της μεθαιμοσφαιρίνης (που ανάγει την μεθαιμοσφαιρίνη σε αναχθείσα αιμοσφαιρίνη) και αναγωγή της γλουταθειόνης (για την δημιουργία αναχθείσας γλουταθειόνης). Σε άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου, ανάγονται σε σημαντικά μικρότερο βαθμό η αιμοσφαιρίνη και η γλουταθειόνη. Η έλλειψη αυτών των ουσιών γίνεται έκδηλη μόνον αν ληφθούν φάρμακα ή άλλα ξενοβιοτικά που έχουν οξειδωτικές ιδιότητες, οπότε προκαλείται αιμόλυση, που πιθανώς οφείλεται στην άθροιση μεθαιμοσφαιρίνης και στην απώλεια της ευκαμψίας της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων.

Σχι
αφι
γεν
RR

μικ
κα
πλ
γι
γε
οφ

Ουσίες που προκαλούν αιμόλυση είναι οι σουλφοναμίδες και οι σουλφόνες, η ασπρίνη, διάφορα ανθελονοσιακά φάρμακα (πριμακίνη, παμακίνη, κινακρίνη, κινίνη), διάφορα αντιμικροβιακά φάρμακα (φουραζολιδόνη, νιτροφουραντοΐνη, χλωραμφαινικόλη, π-αμινοσαλικυλικό οξύ) και διάφορες άλλες ουσίες (ναφθαλίνη, τρινιτροτολουόλιο, κυανούν του μεθυλενίου, βιταμίνη Κ, προβενεσίδη, διμερκαπρόλη, φαινυλδραζίνη). Επίσης, μία ουσία άγνωστης χημικής δομής που περιέχεται στα χλωρά κουκιά μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση επί εδάφους ανεπαρκείας του ενζύμου (κύαμοι > κυαμισμός).

σε
εφ

Στην κλινική πράξη, οι κρίσεις αιμόλυσης μπορεί να αποτελέσουν διαγνωστικό πρόβλημα κυρίως κατά τη νηπιακή ηλικία. Η τελική διάγνωση γίνεται εύκολα μετά από εργαστηριακό έλεγχο του ενζύμου, που αποκαλύπτει μειωμένη δραστηριότητα. Άτομα με υποψία ή επιβεβαιωμένη ανεπάρκεια της γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης πρέπει να αποφεύγουν όλες τις γνωστές ουσίες που προκαλούν αιμόλυση.



Εκτός από τις παραπάνω περιπτώσεις ιδιοσυγκρασίας, γενετικές διαφορές έχουν περιγραφεί και για πρωτεϊνικά μόρια που παίζουν το ρόλο υποδοχέα ή που μεταφέρουν φάρμακα μέσα στο πλάσμα. Τέτοια παραδείγματα είναι η συγγενής έλλειψη ενδογενούς παράγοντος για την απορρόφηση βιταμίνης B12, η έλλειψη σερούλοπλασμίνης για την μεταφορά Cu, και η ύπαρξη ατύπων μορφών πρωτεϊνών του πλάσματος που έχουν περιορισμένη δεσμευτική ικανότητα για ένα σημαντικό αριθμό φαρμάκων. Οι ανωμαλίες αυτές στερούνται πρακτικού ενδιαφέροντος, επειδή αφ' ενός είναι σπάνιες, και αφ' ετέρου δεν οδηγούν σε έκδηλη τοξική αντίδραση σε σχέση με τη χορήγηση κάποιου φαρμάκου.

Η γενετική πολυμορφία η σχετική με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική είναι αντικείμενο μελέτης ενός νέου κλάδου της Φαρμακολογίας που ονομάζεται Φαρμακογενετική. Ο κλάδος αυτός παρουσιάζει ραγδαία εξέλιξη και τα πορίσματά του ίσως αποδειχθούν ιδιαίτερα σημαντικά στην κατανόηση των μηχανισμών του μεταβολισμού, της δράσης και της τοξικότητας πολλών φαρμάκων ή άλλων χημικών ουσιών.

IV. ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αλλεργικές αντιδράσεις

Ονομάζονται και αντιδράσεις 'υπερευαισθησίας', αλλά ο όρος αυτός συγχέεται συχνά με τις ιδιοσυγκρασικές αντιδράσεις και θα έπρεπε να αποφεύγεται.

Για τη δημιουργία αλλεργικών αντιδράσεων σε ένα φάρμακο, πρέπει προηγουμένως ο οργανισμός να ευαισθητοποιηθεί στο συγκεκριμένο φάρμακο, ή σε κάποιον μεταβολίτη του. Ο μηχανισμός ευαισθητοποίησης είναι ο ίδιος με αυτόν που υπεισέρχεται σε όλες τις ανοσοβιολογικές αντιδράσεις. Δηλαδή, η ξένη ουσία δρα ως αντιγόνο, που προκαλεί τη σύνθεση IgE αντισωμάτων από τα πλασματοκύτταρα. Νέα επαφή του οργανισμού με την ξένη ουσία οδηγεί στη δημιουργία του συμπλέγματος αντιγόνου-αντίσωμα, που αποτελεί το έναυσμα για την εμφάνιση κλινικών αλλεργικών συμπτωμάτων (χημική ανοσία). Το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντίσωμα αντιδρά με διάφορους ιστούς και κύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση και ενεργοποίηση ιστικών ορμονών του τύπου της ισταμίνης, της σεροτονίνης, της βραδυκινίνης, κ.α. Αυτές οι ουσίες βρίσκονται σε ιδιαίτερα μεγάλες συγκεντρώσεις μέσα στα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα. Σήμερα πιστεύεται πως οι ιστικές ορμόνες είναι υπεύθυνες για την αλληλουχία των αντιδράσεων που θα οδηγήσουν σε



αλλεργικά συμπτώματα. Άλλοτε πάλι, το αντιγόνο (φάρμακο) ευαισθητοποιεί τα μικρά λεμφοκύτταρα ('κυτταρική ανοσία'), τα οποία συμμετέχουν στις όψιμες αλλεργικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου.

Όταν το αλλεργιογόνο φάρμακο έχει πρωτεϊνική φύση, ο μηχανισμός ευαισθητοποίησης είναι προφανής. Προκειμένου για μη πρωτεϊνικά μόρια, η ευαισθητοποίηση του οργανισμού απαιτεί προηγούμενη σύνδεσή τους με φυσιολογικές πρωτεΐνες. Δηλαδή η ξένη ουσία δρα ως 'απτίνη', συνδεόμενη ομοιοπολικά με κάποια πρωτεΐνη του πλάσματος ή των ιστών. Το σύμπλεγμα αυτό λειτουργεί τότε ως αντιγόνο και προκαλεί τη σύνθεση ειδικού αντισώματος. Πρέπει να σημειωθεί πως η λειτουργία της ξένης ουσίας ως απτίνης είναι απαραίτητη μόνο για την ευαισθητοποίηση του οργανισμού. Έχει παρατηρηθεί, ότι μετά από προηγηθείσα ευαισθητοποίηση, το φάρμακο μπορεί να δράσει ως αλλεργιογόνο χωρίς να συνδεθεί πάλι με κάποια πρωτεΐνη του οργανισμού. Επομένως, ένα μη πρωτεϊνικό φάρμακο λειτουργεί ως αντιγόνο όταν το ίδιο, ή κάποιος μεταβολίτης του, μπορεί να συνδεθεί ομοιοπολικά με πρωτεΐνες του οργανισμού. Για την εμφάνιση αλλεργίας βασικό ρόλο παίζουν οι φυσικοχημικές ιδιότητες μίας ξένης ουσίας και πολύ μικρότερη σημασία έχουν τυχόν ατομικοί ή γενετικοί παράγοντες. Το ποσό του αλλεργιογόνου δεν φαίνεται να έχει σημασία, δεδομένου ότι ευαισθητοποίηση και αλλεργική αντίδραση μπορούν να συμβούν και με απειροελάχιστα ίχνη μίας ουσίας.

Συχνότητα φαρμακευτικής αλλεργίας.

Η εμφάνιση φαρμακευτικής αλλεργίας είναι αρκετά σπάνια.

Η πενικιλίνη, ένα από τα συνηθέστερα αλλεργιογόνα φάρμακα, προκαλεί αλλεργία μόνο σε ποσοστό 5-10% των περιπτώσεων που χρησιμοποιείται. Η ασπιρίνη, παρά την πολύ ευρεία χρήση της, προκαλεί αλλεργία μόνο σε ποσοστό 0.2%. Υπάρχουν φάρμακα που ουδέποτε προκαλούν αλλεργία, όπως η καφεΐνη. Από την άλλη πλευρά, ορισμένα φάρμακα δρουν ως αλλεργιογόνα σχεδόν σε όλα τα άτομα, όπως η φαινυλαιθυλδαντοΐνη που είχε χρησιμοποιηθεί παλαιότερα ως αντιεπιληπτικό φάρμακο. Από τα παραδείγματα αυτά, φαίνεται καθαρά ο σημαντικός ρόλος των φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός φαρμάκου για την εγκατάσταση αλλεργίας.



Διασταυρούμενη αλλεργία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ένα φάρμακο μπορεί να δράσει ως απτίνη πρωτογενώς, αλλά και δευτερογενώς μετά από βιομετατροπή μέσα στον οργανισμό. Για παράδειγμα, η προκαΐνη μεταβολίζεται σε π-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA). Άτομα που έχουν εκτεθεί στην προκαΐνη μπορεί να έχουν αναπτύξει αλλεργία στο PABA. Σε μία τέτοια περίπτωση, η σουλφανιλαμίδα (που εμφανίζει μεγάλη χημική ομοιότητα με το PABA) μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση, χωρίς να υπάρχει προηγούμενο ιστορικό έκθεσης στο φάρμακο. Το φαινόμενο αυτό λέγεται 'διασταυρούμενη αλλεργία', και μπορεί να δώσει εξήγηση σε πολλές περιπτώσεις αλλεργίας όπου το τρόπος ευαισθητοποίησης του ατόμου δεν είναι προφανής. Η διασταυρούμενη αλλεργία υποδηλώνει πως φάρμακα που δρουν ως απτίνες προκαλούν σύνθεση όχι πολύ ειδικών αντισωμάτων, τουλάχιστον όσον αφορά στην απτίνη αυτή καθ' εαυτή.

Κλινικές εκδηλώσεις.

Μία αλλεργική αντίδραση ποικίλλει από ασήμαντα δερματικά φαινόμενα (κνίδωση) και πυρετό, μέχρι θανατηφόρα κυκλοφορική καταπληξία (shock). Από άποψη κλινικής πορείας, μία αλλεργική αντίδραση διακρίνεται σε 'άμεση', όταν εμφανίζεται λίγα λεπτά ή ώρες μετά την είσοδο της αλλεργιογόνου ουσίας στον οργανισμό, και σε 'επιβραδυνόμενη', όταν εμφανίζεται μετά από αρκετές ημέρες από την είσοδο της ουσίας.

Η άμεση αλλεργική αντίδραση είναι συνήθως αποτέλεσμα έκλυσης μεγάλων ποσοτήτων ιστικών ορμονών. Συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν από το αναπνευστικό, το κυκλοφορικό, το πεπτικό, από το δέρμα, ή από όλα αυτά ταυτόχρονα. Τα συνηθέστερα συμπτώματα είναι η δύσπνοια (βρογχικό άσθμα λόγω βρογχόσπασμου), οίδημα των βλεννογόνων των αναπνευστικών οδών και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η σοβαρότερη μορφή άμεσης αντίδρασης ονομάζεται 'αναφυλαξία' και χαρακτηρίζεται από εντονότατο βρογχόσπασμο και μη εύκολα ανατάξιμη πτώση της πίεσης (αναφυλακτικό shock). Αναφυλακτικό shock εμφανίζεται κυρίως μετά από παρεντερική χορήγηση πενικιλίνης, ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών, προκαΐνης, κ.α.

Οι επιβραδυνόμενες αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως με επίμονα δερματικά εξανθήματα, αρθραλγίες, πυρετό και διαταραχές της αιμοποίησης. Η τελευταία κατηγορία μπορεί να περιλαμβάνει ορισμένα μόνο είδη εμμόρφων συστατικών του αίματος (θρομβοπενική πορφύρα, ακοκκιοκυτταραιμία), ή όλα τα κύτταρα (απλαστική αναιμία). Εκτός από αυτές τις περιπτώσεις, πολύ σοβαρή εκδήλωση είναι και η καλούμενη νόσος του Lyell, με



εκτεταμένη απώλεια των επιφανειακών στιβάδων του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

Η πορεία και η πρόγνωση των αλλεργικών εκδηλώσεων εξαρτάται κυρίως από τη φύση του αλλεργιογόνου και των ιστικών ορμονών που απελευθερώνει. Τα συμπτώματα είναι ανεξάρτητα από τις φαρμακολογικές ιδιότητες του φαρμάκου που την προκαλεί και μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Συνήθως, σε ένα άτομο ένα συγκεκριμένο φάρμακο θα προκαλέσει κάθε φορά παρόμοιες αλλεργικές εκδηλώσεις.



V. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ

Η κατάχρηση ορισμένων φαρμάκων, δηλαδή η υπερβολική τους λήψη επί μακρό χρονικό διάστημα, οδηγεί κατά κανόνα σε φαρμακευτική εξάρτηση.

Τα φάρμακα που προκαλούν εξάρτηση επενεργούν στο ΚΝΣ. Η κατάχρησή τους γίνεται από σφοδρή επιθυμία, είτε για να έχει το άτομο μία ευχάριστη ψυχική εμπειρία, είτε για να προλάβει την εμφάνιση δυσάρεστων συμπτωμάτων από τη στέρηση του φαρμάκου ('σύνδρομο στέρησης').

Αυτός ο διαχωρισμός υποδηλώνει ήδη τη διττή έννοια της εξάρτησης, η οποία διακρίνεται σε 'ψυχολογική' και σε 'φυσική' ή 'σωματική'.

Παλαιότερα, είχαν χρησιμοποιηθεί οι όροι 'τοξικομανία' και 'ναρκομανία' για το φαινόμενο της εξάρτησης, οι οποίοι τείνουν σήμερα να εγκαταλειφθούν. Επίσης, οι όροι 'εθισμός' και 'εθιστικές ουσίες' πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ, επειδή δεν διακρίνονται από επιστημονική σαφήνεια. Οσον αφορά τα 'ναρκωτικά', είναι μία λέξη που σημαίνει όλες ανεξαιρέτως τις ουσίες που δρουν στο ΚΝΣ και λαμβάνονται αυτοβούλως από ένα άτομο, ως ευφραντικά μέσα.

Η κατάχρηση φαρμάκων είναι ένα κοινωνικό φαινόμενο με στοιχεία οικονομικής, ψυχολογικής, ηθικής και νομικής υφής. Κοινός παρονομαστής κάθε μορφής κατάχρησης είναι το φαινόμενο της φαρμακευτικής εξάρτησης.

Ψυχολογική εξάρτηση

Η ψυχολογική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από:

1. Επιθυμία αδιάλειπτης ή κατά διαστήματα χρήσης του φαρμάκου,
2. Απουσία ή μικρή τάση αύξησης της δόσης,
3. Ψυχική μόνο εξάρτηση από κάποια ευχάριστη ενέργειά της ουσίας, και
4. Δυσάρεστα επακόλουθα, κυρίως για τον καταναλωτή.

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.



Φυσική (σωματική) εξάρτηση

Η φυσική (σωματική) εξάρτηση χαρακτηρίζεται από:

1. Ψυχαναγκαστική επιθυμία για την με κάθε δυνατό τρόπο λήψη του φαρμάκου,
2. Σταθερή τάση για συνεχή αύξηση της δόσης,
3. Ψυχολογική, αλλά και σωματική εξάρτηση από την φαρμακολογική ενέργεια, έτσι ώστε να προκύπτει 'σύνδρομο στέρησης' μετά από απότομη διακοπή του φαρμάκου, και
4. Δυσάρεστα επακόλουθα, τόσο για τον καταναλωτή, όσο και για το ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον.

Η εγκατάσταση φυσικής εξάρτησης αποκαλύπτεται όταν μετά παρατεταμένη χορήγηση ενός φαρμάκου γίνει απότομη διακοπή, ή δοθεί κάποιος ειδικός ανταγωνιστής. Το σύνδρομο στέρησης χαρακτηρίζεται από έντονες διαταραχές των φυσιολογικών λειτουργιών, που εκδηλώνονται από την ψυχική και σωματική σφαίρα, και που είναι χαρακτηριστικές για κάθε φάρμακο. Ο βαθμός της φυσικής εξάρτησης μπορεί να εκτιμηθεί μόνο από τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του συνδρόμου στέρησης. Η αιθανόλη, τα βαρβιτουρικά και τα ναρκωτικά αναλγητικά (οπιούχα και συνθετικά) χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση συνδρόμου στέρησης πολύ δυσάρεστα και απειλητικά για την ζωή συμπτώματα. Η αποφυγή αυτών των συμπτωμάτων είναι το βασικό κίνητρο για την επανειλημμένη λήψη αυτών των φαρμάκων, όταν έχει πλέον εγκατασταθεί φυσική εξάρτηση.

Σε πολλά φάρμακα που προκαλούν εξάρτηση, ο οργανισμός αναπτύσσει αντοχή, δηλαδή η δραστηριότητα των φαρμάκων ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου. Παρ'όλα αυτά, η ανάπτυξη αντοχής και η φαρμακευτική εξάρτηση είναι δύο ξεχωριστά φαινόμενα και μπορούν να εμφανιστούν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Η κατάχρηση ενός φαρμάκου και η εγκατάσταση εξάρτησης μπορεί να συμβούν χωρίς την παράλληλη ανάπτυξη αντοχής. Η κοκαΐνη, π.χ., εγκαθιστά μέγιστου βαθμού ψυχολογική εξάρτηση αλλά όχι αντοχή. Επί πλέον, η αντοχή που εγκαθίσταται μετά από κατάχρηση ενός φαρμάκου δεν συνοδεύεται υποχρεωτικά από φυσική εξάρτηση. Αυτό συμβαίνει με το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD), στο οποίο αναπτύσσεται σημαντική αντοχή αλλά δεν παρατηρείται σύνδρομο στέρησης μετά από διακοπή του. Πρέπει, όμως, να σημειωθεί πως κατά κανόνα η ανάπτυξη αντοχής βαίνει παράλληλα με την εμφάνιση φυσικής εξάρτησης.



Τα φάρμακα, τα οποία γίνονται αντικείμενο κατάχρησης και οδηγούν στην ανάπτυξη εξάρτησης μπορούν να διακριθούν στις ακόλουθες 4 μεγάλες κατηγορίες:

I. Κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ.: Βαρβιτουρικά (σεκοβαρβιτάλη, πεντοβαρβιτάλη, αμοβαρβιτάλη, φαινοβαρβιτάλη), γλουταιθιμίδη, μεθακαλόνη, μεθυπρυλόνη, ένυδρος χλωράλη, αιθανόλη, παραλδεΐδη, μεπροβαμάτη, χλωροδιαζεποξείδη, αιθέρας, κ.α.

II. Ναρκωτικά αναλγητικά: Μορφίνη, κωδεΐνη, διυδρομορφινόνη, μεθυλδιυδρομορφινόνη, ηρωΐνη, φαιναζοκίνη, πεθιδίνη, μεθαδόνη, λεβορφανόλη, προποξυφαΐνη, πενταζοκίνη, λεβαλλορφάνη, κ.α.

III. Διεγερτικά του Κ.Ν.Σ.: Αμφεταμίνες (αμφεταμίνη, δεξτραμφεταμίνη, μεθαμφεταμίνη), κοκαΐνη, φαινομετραζίνη, διαιθυλοπροπιόνη, μεθυλοφαινιδάτη, μεφαιντερμίνη.

IV. Άλλες ουσίες: Κανναβινόλες (χασίς), διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD), νικοτίνη, εισπνεόμενες οργανικές ενώσεις.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών των ουσιών είναι η επίδραση την οποία ασκούν στην ψυχική σφαίρα. Ο βαθμός και ο τύπος της εξάρτησης, καθώς και η ανάπτυξη αντοχής διαφέρουν από ομάδα σε ομάδα, αλλά είναι σε γενικές γραμμές παρόμοια για φάρμακα ή ουσίες που κατατάσσονται στην ίδια ομάδα (Πίνακας 4).

Η ομάδα I περιλαμβάνει ουσίες που δρουν ως κατασταλτικά του ΚΝΣ και γίνονται αντικείμενο κατάχρησης με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι οι ουσίες των άλλων ομάδων. Χρόνια κατάχρηση των ουσιών αυτών οδηγεί σε ατελή ανάπτυξη αντοχής, διαταραχές στο συντονισμό των κινήσεων, επιδείνωση των πνευματικών λειτουργιών και αυξημένη συναισθηματική αστάθεια. Η επιθετικότητα και οι βίαιες πράξεις είναι συνυφασμένες με τη χρήση κατασταλτικών, όχι μόνο κατά την διάρκεια της αναζήτησης της 'δόσης' αλλά και υπό την επίδραση των φαρμάκων. Ειδικά για την αιθανόλη και τις βενζοδιαζεπίνες, η μέτρια χρήση (για κοινωνικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς αντίστοιχα) μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη μικρού βαθμού ψυχολογικής εξάρτησης. Όταν όμως η χρήση τους ξεπερνά τα κοινωνικώς αποδεκτά, ή τα συνηθισμένα θεραπευτικά επίπεδα, αναπτύσσονται επίσης ισχυρή ψυχολογική εξάρτηση, φυσική εξάρτηση και αντοχή. Το σύνδρομο στέρησης της αιθανόλης έχει δραματική πορεία και οδηγεί σε έντονες εφιδρώσεις, επίταση των αντανακλαστικών, γενικευμένες επιληπτοειδείς κρίσεις και σε καρδιαγγειακή καταπληξία με μοιραία αποτελέσματα.



Η ομάδα II περιλαμβάνει ουσίες με κεντρική αναλγητική δράση (φυσικά, ημισυνθετικά, συνθετικά οπιούχα). Σε αντίθεση με την προηγούμενη ομάδα, τα οπιούχα δεν προξενούν διαταραχές της συμπεριφοράς και της κινητικότητας, εφόσον το άτομο καλύπτεται με τη 'δόση' του. Αντικοινωνική συμπεριφορά αναπτύσσεται μόνο όταν υπάρχει επιτακτική (ψυχική και φυσική) ανάγκη για το φάρμακο. Διαφορές υπάρχουν επίσης στην ανάπτυξη εξάρτησης και αντοχής. Η εξάρτηση στα οπιούχα αρχίζει πρακτικά να αναπτύσσεται με την πρώτη κιόλας θεραπευτική δόση. Γι' αυτό, όταν ο γιατρός είναι υποχρεωμένος να χορηγήσει αυτές τις ουσίες, καλό είναι να μην το αναφέρει στον ασθενή ή στο περιβάλλον του. Η αντοχή αναπτύσσεται σε πολύ σημαντικό βαθμό για όλες τις φαρμακολογικές ενέργειες των οπιούχων, με εξαίρεση τη μύση και τη δυσκοιλιότητα.

Αρκεί να αναφερθεί πως ενώ η μέση θανατηφόρα δόση της μορφίνης είναι 200 mg, άτομα που έχουν αναπτύξει αντοχή μπορεί να μην εμφανίσουν τοξικές εκδηλώσεις ακόμη και με 20πλάσιες δόσεις (4g). Το σύνδρομο στέρησης για τα οπιούχα είναι ιδιαίτερα δυσάρεστο, όπως και για τα φάρμακα της πρώτης ομάδας. Σπανίως, όμως, τα συμπτώματα αυτά είναι τόσο ισχυρά ώστε να οδηγήσουν στο θάνατο.

Η τρίτη ομάδα φαρμάκων (διεγερτικά), ενώ αναπτύσσει σημαντικού βαθμού ψυχολογική εξάρτηση, δεν οδηγεί στην εμφάνιση μεγάλης φυσικής εξάρτησης. Τα μόνα σαφή συμπτώματα στέρησης είναι η ψυχική και σωματική κατάπτωση. Η κατάχρηση που ακολουθεί την ψυχολογική εξάρτηση οδηγεί συνήθως σε υπερδραστηριότητα του ατόμου, με παρανοϊκές και αντικοινωνικές εκδηλώσεις. Οι αμφεταμίνες χαρακτηρίζονται επίσης από ανάπτυξη σημαντικού βαθμού αντοχής, ένα φαινόμενο που δεν παρατηρείται με την κοκαΐνη ακόμη κι όταν χρησιμοποιούνται πολύ μεγάλες δόσεις.

Η μαριχουάνα (χασίς) και το LSD δεν εμφανίζουν σύνδρομο στέρησης, δηλαδή δεν χαρακτηρίζονται από την ανάπτυξη φυσικής εξάρτησης. Στο LSD, παρ' όλα αυτά, ο οργανισμός αναπτύσσει σημαντικό βαθμό αντοχής. Η εμφάνιση κάποιου περιορισμένου βαθμού αντοχής στη μαριχουάνα έχει παρατηρηθεί μόνο μετά από κάπνισμα υπερβολικών ποσοτήτων.



Πίνακας 4. Χαρακτηριστικές ιδιότητες διαφόρων τύπων φαρμακευτικής εξάρτησης.

Φάρμακα	Εξάρτηση		Σύνδρομο	Αντοχή
	Ψυχολογική	Φυσική	στέρησης	
I. Κατασταλτικά	Ηπια έως ισχυρή. Αναπτύσσεται αργά.	Σημαντική Αναπτύσσεται αργά.	Ποικίλλει σε ένταση ανάλογα με τη δοσολογία. Μπορεί να είναι επικίνδυνο για τη ζωή.	Αναπτύσσεται ατελώς, ιδιαίτερα χιά τοξικές εκδηλώσεις. Διασταυρούμενη αντοχή στην ομάδα.
II. Ναρκωτικά αναλγητικά	Πολύ ισχυρή Αναπτύσσεται χρήχαρα	Πρώιμη εμφάνιση, που επιταχύνεται με την αύξηση των δόσεων.	Περιλαμβάνει πολύ σοβαρά συμπτώματα, αλλά σπανίως οδηγεί στο μοιραίο.	Ιδιαίτερα σημαντική, εκτός από τις ενέρχειες στην ίριδα και το πεπτικό. Διασταυρούμενη αντοχή στην ομάδα.
III. Διεγερτικά Αμφεταμίνες	Ηπια έως ισχυρή.	Μικρού βαθμού.	Ηπια συμπτώματα (κατάπτωση).	Σημαντική αλλά ατελής. Διασταυρούμενη αντοχή στη ομάδα.
Κοκαΐνη	Ισχυρή.	Οχι	Οχι	Οχι
IV. Άλλα				
LSD	Ηπια έως ισχυρή.	Οχι	Οχι	Πολύ σημαντική.
Χασίς	Ηπια έως ισχυρή.	Οχι	Οχι	Μικρού βαθμού και μόνο με μεγάλες δόσεις.

VI. ΓΟΝΟΤΟΞΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η τοξική επίδραση ενός φαρμάκου ή άλλης χημικής ουσίας στο γονιδιακό υλικό των κυττάρων ονομάζεται γονοτοξικότητα και εκδηλώνεται ως μεταλλαξιογένεση, τερατογένεση ή καρκινογένεση. Ο όρος 'μεταλλαξιογένεση' σημαίνει γενικώς την πρόκληση μεταβολών στο γενετικό υλικό, δηλαδή στο γονότυπο. Ο όρος 'καρκινογένεση' υποδηλώνει την πρόκληση νεοπλασματικής εξαλλαγής, που αφορά σε συγκεκριμένο τύπο κυττάρων. Οι επιδράσεις αυτές στον γονότυπο διαφέρουν μεταξύ τους μόνον ποσοτικά. Δηλαδή, όταν η μεταβολή του γονότυπου είναι σταθερή και κληρονομείται, τότε πρόκειται για μεταλλαξιογένεση. Όταν η μεταβολή εντοπίζεται μόνο σε κάποιο ιστό ή όργανο χωρίς να κληρονομείται τότε πρόκειται για καρκινογένεση. Επίσης εντοπισμένη αλλοίωση του γενετικού υλικού, ή της φυσιολογικής έκφρασής του, εμπλέκεται στους μηχανισμούς της τερατογένεσης (βλ. κεφάλαιο 'Τα φάρμακα στις ακραίες ηλικίες').

Βασική προϋπόθεση για να είναι κάποιος παράγοντας μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος, ή τερατογόνος είναι η ικανότητα να αντιδρά με τις πυρηνικές πρωτεΐνες (ιστόνες, όζινες πρωτεΐνες) ή με τα πυρηνικά οξέα (DNA, RNA). Εκτός από τις χημικές ουσίες, μεταλλάξεις μπορούν να προκληθούν από ιούς ή από φυσικούς παράγοντες (ακτινοβολία, μηχανικός ερεθισμός).

Από άποψη μηχανισμού, οι μεταβολές του γονότυπου μπορούν να συμβούν σε δύο επίπεδα: στο μοριακό επίπεδο του DNA, και στο οργανιδιακό επίπεδο των χρωματοσωμάτων.

Σε μοριακό επίπεδο, οι συχνότερες μεταβολές είναι η αλλαγή, η προσθήκη ή η εξάλειψη ενός ζεύγους βάσεων. Η αλλαγή είναι συνήθως αποτέλεσμα υδροξυλίωσης ή απαμίνωσης μίας βάσης. Η μετατροπή της βάσης σε κάποια άλλη βάση (π.χ. η μετατροπή της κυτοσίνης σε ουρακίλη) δεν ακολουθείται από σημαντικές λειτουργικές διαταραχές. Όταν, όμως, το νέο μόριο που προκύπτει δεν μπορεί να συμπεριφερθεί λειτουργικά ως βάση πυρηνικού οξέος, τότε είναι δυνατόν να προκύψει διάσπαση της αλυσίδας κατά τη φάση του αναδιπλασιασμού. Αυτό μπορεί να συμβεί, όταν η αδεΐνη μετατραπεί σε υποξανθίνη, ή η γουανίνη σε ξανθίνη. Ικανότητα αλλαγής βάσης έχει παρατηρηθεί, π.χ., με την υδροξυλαμίνη, την καφεΐνη, τους αλκυλιωτικούς παράγοντες, καθώς και τους πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες.

Η προσθήκη ή η εξάλειψη ενός ζεύγους βάσεων επιδρά στην αντιγραφή του m-RNA, με τελικό αποτέλεσμα την σύνθεση νέου τύπου πρωτεϊνικών μορίων.



Σε οργανισμικό επίπεδο, είναι δυνατό να συμβεί ρήξη χρωματοσωμάτων και λανθασμένος ή ελλιπής ανασυνδυασμός, καθώς και ανισοκατανομή των χρωματοσωμάτων μεταξύ των θυγατρικών κυττάρων. Ο ακριβής μηχανισμός του χιάσματος (crossing-over) και του ανασυνδυασμού, που συμβαίνουν κατά την αναγωγική φάση της μείωσης, είναι άγνωστος. Έχει διαπιστωθεί παρ'όλα αυτά, πως τα μεταλλαξιογόνα αναστέλλουν σημαντικά τον ανασυνδυασμό, με αποτέλεσμα να προκύπτουν πολλά ασύνδετα τμήματα χρωματοσωμάτων. Επειδή ακριβώς η μείωση συμβαίνει στα κύτταρα της γενετικής σειράς (γαμέτες), αυτές οι μεταβολές των χρωματοσωμάτων κληρονομούνται, εφόσον είναι συμβατές με την ζωή. Ουσίες που επιδρούν κατά την αναγωγική φάση της μείωσης είναι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, η βρωμοουρακίλη, η καφφεΐνη, η αιθανόλη, η κουμαρίνη, η φαινόλη κ.α.

Η ανισοκατανομή των χρωματοσωμάτων στα θυγατρικά κύτταρα συμβαίνει κατόπιν επίδρασης διαφόρων ουσιών κατά την διάρκεια της μετάφασης. Τέτοιες ουσίες είναι η κολχικίνη, η ποδοφυλλοτοξίνη, ο αιθέρας, η πενικιλίνη, η ηπαρίνη και η κινίνη. Κοινή ιδιότητα όλων αυτών των ουσιών είναι η αναστολή σχηματισμού των ινιδίων της μιτωτικής ατράκτου.

Η ανακάλυψη πως υπάρχουν πολλές κοινές ιδιότητες στο μηχανισμό δράσης των μεταλλαξιογόνων και των καρκινογόνων έχει οδηγήσει στην εύλογη άποψη ότι κάθε νεοπλασματική εξεργασία είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης. Σήμερα, πιστεύεται ότι η πλειονότητα των κακοήθων νεοπλασιών οφείλεται στην επίδραση χημικών ουσιών και, μόνο σε πολύ μικρό ποσοστό, σε ιούς ή φυσικούς παράγοντες.

Η χημική καρκινογένεση είναι μια μορφή χρονίας τοξικότητας που περιλαμβάνει δύο φάσεις. Κατ'αρχήν, απαιτείται η παρουσία ενός καρκινογόνου, που προκαλεί κάποια αρχική μεταβολή στη κυτταρική λειτουργία ('εκκίνηση'). Κατόπιν, απαιτείται η παρουσία ενός ή περισσότερων συγκαρκινογόνων, που διευκολύνουν τη δράση του καρκινογόνου και επιταχύνουν την εμφάνιση της νεοπλασίας ('προαγωγή'). Πιθανώς, η λειτουργική μεταβολή έγκειται στην αδυναμία αυτορρύθμισης των μιτώσεων, με αποτέλεσμα την υπερβολική μιτωτική δραστηριότητα που παρατηρείται στα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα.

Κοινή ιδιότητα όλων των χημικών καρκινογόνων είναι η ικανότητά τους να προκαλούν αλκυλίωση ή αρυλίωση. Όσο μεγαλύτερη είναι αυτή η ικανότητα, τόσο ισχυρότερο είναι το καρκινογόνο. Ένα σημαντικό μέρος των καρκινογόνων στερούνται αυτά καθεαυτά της ικανότητας να σχηματίζουν ομοιοπολικούς δεσμούς με διάφορα κυτταρικά μόρια. Οι ουσίες αυτές ενεργοποιούνται στον οργανισμό και γίνονται πραγματικά καρκινογόνα αφού προηγουμένως μεταβολιστούν στο ήπαρ. Το πιθανότερο σημείο αντίδρασης των



καρκινογόνων είναι το DNA, αν και αυτό δεν έχει αποδειχθεί πλήρως. Πιθανώς αντιδρούν επίσης με RNA καθώς και με διάφορα πρωτεϊνικά μεγαλομόρια.

Οι σημαντικές ομάδες καρκινογόνων ουσιών είναι οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες (παράγωγα του φαιναθρενίου, όπως το βενζοπυρένιο και μεθυλχολανθρένιο), οι αρωματικές αμίνες (παράγωγα της ναφθυλαμίνης, όπως η Ο-αμινοναφθόλη και 2-ναφθυλδρωξυλαμίνη), οι νιτροσαμίνες, η ουρεθάνη και οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (μεχλωραιθαμίνη, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, διχλωρονιτροσουρία, εξαμεθυλομελαμίνη, αιθυλενιμίνες, βουσουλφάνη).

Από φαρμακολογική άποψη, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπευτική ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες ασκούν μεταλλαξιογόνο ενέργεια λόγω της ικανότητάς τους να προκαλούν αναδίπλωση της αλυσίδας του DNA, μεταξύ δύο γειτονικών βάσεων γουανίνης. Αποτέλεσμα αυτού είναι πιθανώς και η αναστολή της αναγωγικής φάσης της μείωσης την οποία προκαλούν. Με αυτή την έννοια, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες πρέπει να θεωρηθούν ως κυτταροτοξικά φάρμακα με σχετική μόνο εκλεκτικότητα για τα κύτταρα εκείνα που εμφανίζουν έντονη πυρηνοκινησία. Παρά την καρκινογόνο τους ενέργεια, η χρήση των παραγόντων αυτών στην Ιατρική βασίζεται στο γεγονός ότι η εμφάνιση χημικής καρκινογένεσης απαιτεί χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το προσδόκιμο της επιβίωσης των ήδη πασχόντων από καρκίνο.

Χαρακτηριστικό όλων των καρκινογόνων ουσιών είναι ότι πρέπει να δράσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Από διάφορες κλινικές παρατηρήσεις, έχει σημειωθεί ότι για την εμφάνιση κακοήθους νεοπλασματος στον άνθρωπο μπορεί να χρειαστεί η έκθεση στο παθογόνο αίτιο επί πολύ μακρύ χρονικό διάστημα (20-40 χρόνια). Ο μόνος τρόπος προστασίας από την χημική καρκινογένεση είναι η αποφυγή των καρκινογόνων και συγκαρκινογόνων ουσιών. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει βενζοπυρένιο καθώς και διάφορες συγκαρκινογόνες φαινόλες. Σύμφωνα με μία στατιστική μελέτη, το κόψιμο του τσιγάρου θα ελάττωνε την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 30%, στο σύνολο του πληθυσμού.

Ορισμένα εγκεκριμένα φάρμακα, με μικρή ή μεγάλη χρήση, παρουσιάζουν καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο, όπως δείχνουν διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα (Πίνακας 5).



Πίνακας 5. Φάρμακα με γνωστή καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο.

ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ Βουσουλφάνη, χλωραμβουκίνη, κυκλοφωσφάμιδη, μεθφαιάνη, παράγωγα νιτροσουλφίας (CCNU, BCNU), θειοτέπα (τριαιθυλο-νο-θειοφωσφοραμίνη), MOPP (Μεχλωραιθαμίνη, Oncovin -βινκριστίνη-, Προκαρβαζίνη και Πρεδνιζόνη)

ΔΕΡΜΑ Τριοξειδίο As, αζαθειοπρίνη, ριθανθρακόπισσα, θ-μεθοξυψωραλένιο (μαζί με ακτινοβολία UV), αζωθειοπρίνη

ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ χλωρναφαζίνη, κυκλοφωσφάμιδη, συνδυασμοί με φαινακετίνη

ΗΠΑΡ Αζαθειοπρίνη, αντισυλληπτικά σταθερού συνδυασμού, [οξυμεθοδόνη], [τεστοστερόνη]

ΛΕΜΦΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ Αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, [φαινυτοΐνη]

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ Οιστρογόνα υποκατάστασης, αντισυλληπτικά διαδοχικού τύπου, [δισαυθροστυλοιστράδη]

ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΥΕΛΟΣ Συνδυασμοί φαινακετίνης

ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ Δισαυθροστυλοιστράδη

ΚΟΛΠΟΣ Δισαυθροστυλοιστράδη

ΜΑΣΤΟΣ - ΟΡΧΙΣ [Δισαυθροστυλοιστράδη]

Οι αγκύλες υποδηλώνουν στατιστικώς ασθενή συσχέτιση με την πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο (Marselos & Vainio 1991).



Page 1 of 1

Subject: [Illegible]

Date: [Illegible]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

Δ. ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΙΣ ΑΚΡΑΙΕΣ ΗΛΙΚΙΕΣ

1. Τερατογένεση - Εμβρυοτοξικότητα

Στο κεφάλαιο περί κατανομής των φαρμάκων, αναφέρθηκε ήδη ότι τα περισσότερα φάρμακα διέρχονται σχετικώς εύκολα τον πλακούντα. Η επίδραση αυτών των φαρμάκων στο έμβρυο μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική, ακόμη κι όταν δεν εμφανίζεται καμία αξιόλογη τοξική ενέργεια στο μητρικό οργανισμό. Η τραγικότερη μορφή εμβρυοτοξικότητας είναι η τερατογένεση, δηλαδή η πρόκληση αλλοιώσεων κατά τη φάση της οργανογένεσης, που οδηγούν στη δημιουργία μονίμων παραμορφώσεων.

Εκτός από τα φάρμακα και τις τοξικές ουσίες, τερατογόνος δράση έχει παρατηρηθεί από ιούς (κυρίως της ερυθράς) και από ακτινοβολία (ραδιενεργός, υπεριώδης, ακτίνες X). Για να εμφανισθούν διαταραχές στη διάπλαση του εμβρύου, ο τερατογόνος παράγοντας πρέπει να δράσει κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, που αντιστοιχεί στο στάδιο της οργανογένεσης. Αν η επίδραση ασκηθεί ήδη κατά τις πρώτες εβδομάδες, δηλαδή κατά το στάδιο της βλαστογένεσης, η συνηθέστερη συνέπεια είναι η διακοπή της κύησης (αποβολή). Από την άλλη πλευρά, εάν η επίδραση ασκηθεί προς το τέλος του τρίτου μηνός, τότε η παραμόρφωση είναι κατά κανόνα εντοπισμένη σε κάποιο όργανο.

Ακόμη και μετά το στάδιο της οργανογένεσης, το έμβρυο δεν προστατεύεται απόλυτα από την τοξική ενέργεια διαφόρων εξωγενών παραγόντων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, παρά το γεγονός ότι δεν εμφανίζονται δυσπλασίες, είναι δυνατόν να σημειωθεί δυσμενής επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου και στην μετέπειτα εξέλιξη του νεογνού. Διάφορες ορμόνες, π.χ. μπορούν να μεταβάλουν τα εξωτερικά γνωρίσματα του φύλου, οι τετρακυκλίνες την ανάπτυξη του σκελετού και των δοντιών, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα τη λειτουργία του θυρεοειδούς, κ.α. Τα παραμορφωμένα έμβρυα είναι δυνατόν να αποβληθούν, εάν οι οργανικές τους αλλοιώσεις είναι ασύμβατες με την φυσιολογική πορεία της κύησης. Πρέπει να τονισθεί, ότι τα παραμορφωμένα έμβρυα και νεογνά έχουν φυσιολογικό καρύοτυπο. Αυτό υποδηλώνει πως τα τερατογόνα επιδρούν στο επίπεδο του επαγωγικού μηχανισμού της διαφοροποίησης, στο σύστημα σύνθεσης του m-RNA, ή στο επίπεδο της ριβοσωμιακής αντιγραφής.



Κάθε νέο φάρμακο ελέγχεται για πιθανή τερατογόνο ενέργεια, σε πολλά είδη θηλαστικών πειραματοζώων. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος να εμφανιστεί διαφορετική αντίδραση στον άνθρωπο. Αυτό θα συμβεί όταν η τερατογόνος ενέργεια οφείλεται σε κάποιο μεταβολίτη του φαρμάκου, που συντίθεται στο ανθρώπινο ήπαρ, αλλά όχι στο ήπαρ των πειραματοζώων. Εξ αιτίας της απρόβλεπτης διαφοράς στο μεταβολισμό της θαλιδομίδης, το ηρεμιστικό αυτό φάρμακο προκάλεσε στο διάστημα 1958-62 τη γέννηση περίπου 10.000 παιδιών με δυσπλασία των άκρων (φωκομέλεια).

Στα πειραματόζωα, έχει παρατηρηθεί τερατογένεση μετά από υπερβολική χορήγηση ορμονών, βιταμινών, αλκυλιωτικών παραγόντων, αντιβιοτικών (τετρακυκλίνες, πενικιλίνη, στρεπτομυκίνη), σουλφοναμιδών (σουλφανιλαμίδα, αντιδιαβητικές σουλφοναμίδες), νικοτίνης, καφεΐνης, αιθανόλης, κινίνης, χλωροπρομαζίνης, σαλικυλικών, κα.

Δεδομένου ότι η διάγνωση της κύησης δεν μπορεί να γίνει παρά μόνο 20 ημέρες από την έναρξή της, τα γνωστά τερατογόνα φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται από όλες τις νέες γυναίκες. Επίσης, καλόν είναι να αποφεύγονται τα νέα φάρμακα για τα οποία δεν υπάρχει ακόμη επαρκής κλινική εμπειρία. Ιδιαίτερη προσπάθεια πρέπει να καταβάλλεται για την όσο το δυνατό μικρότερη χρήση οιαδήποτε φαρμάκου, κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Αυτό ισχύει και για ουσίες που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της 'κοινωνικής συναναστροφής' όπως η νικοτίνη και η αιθανόλη.

Ο αριθμός των αποβολών είναι ιδιαίτερα μεγάλος στις βιομηχανικές περιοχές της Ελλάδας. Το φαινόμενο αυτό ίσως οφείλεται στην τοξική ενέργεια περιβαλλοντικών ουσιών, οι οποίες μπορεί να επιδρούν δυσμενώς τον οργανισμό της μητέρας και του εμβρύου. Υπολογίζεται ότι τα φάρμακα και οι περιβαλλοντικές ουσίες γενικότερα ευθύνονται για την πρόκληση δυσπλασιών του ανθρώπινου εμβρύου σε ποσοστό 5-8%, που ανέρχεται σε 20% όταν συντρέχουν και άλλοι, άγνωστοι, παράγοντες.

Γνωστά τερατογόνα του ανθρώπου.

Ουσίες με επιβεβαιωμένη τερατογόνο δράση ή εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο είναι οι ακόλουθες:

Αιθυλική αλκοόλη. Η κατάχρηση οινόπνευματων ποτών από έγκυες γυναίκες (περισσότερα από έξι δυνατά ποτά την ημέρα) έχει συνδεθεί με τον καλούμενο 'εμβρυϊκό σύνδρομο αιθανόλης', που χαρακτηρίζεται από καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, μικροκεφαλία, υποπλασία της κάτω γνάθου και πνευματική καθυστέρηση. Έχει αποδοθεί



στην τοξική δράση της αιθανόλης και της ακεταλδεΐδης. Πιθανώς ευθύνονται επίσης οι γενικότερες επιπτώσεις του αλκοολισμού στον οργανισμό.

Αμινοπτερίνη και μεθοτρεξάτη. Οι ουσίες αυτές είναι κυτταροτοξικές επειδή παρεμποδίζουν τον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, αναστέλλοντας την αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος. Προκαλούν καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, υδροκεφαλία, λυκόστομα (υπερωοσχιστία), ατελή κρανιακή οστεοποίηση και μηνιγγομυελοκήλη.

Ανδρογόνα. Μεγάλες δόσεις ανδρογόνων διαφοροποιούν τους ιστούς που περιέχουν τους ανάλογους υποδοχείς. Προκύπτει αρρενοποίηση των θηλέων εμβρύων, με διόγκωση της κλειτορίδας και ατελή σύμφυση των μικρών χειλέων του αδοίου.

Αντιθυροειδικά φάρμακα. Προσβάλλουν εκλεκτικώς το θυροειδή αδένα του εμβρύου και οδηγούν σε βρογχοκήλη με υποθυροειδισμό. Περισσότερο επικίνδυνο θεωρείται το ιώδιο, αν και αναφέρεται επίσης εμβρυοτοξικότητα από προπυλοθειουρακίλη και μεθιμαζόλη.

Διαιθυλοστιλβοιστρώλη. Επηρεάζει τόσο τα θήλεα όσο και τα αρρενα έμβρυα, ενεργοποιώντας τα ιστικά στοιχεία που περιέχουν υποδοχείς οιστρογόνων. Στα θήλεα έμβρυα προκαλεί δυσπλασίες του τραχήλου και του σώματος της μήτρας και όψιμο αδενοκαρκίνωμα διαυγών κυττάρων του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας. Στα αρρενα έμβρυα, προκαλεί ορχική υποπλασία, κυστικές επιδιδυμίδες, κρυπορχία και διαταραχές της σπερματογένεσης (όψιμες εκδηλώσεις). Έχει επίσης ενοχοποιηθεί για πιθανή ανάπτυξη σεμινώματος.

Διφαινυλδαντοΐνη. Η χρονία λήψη αυτού του αντιεπιληπτικού φαρμάκου μεταβάλλει τη φυσιολογία της κυτταρικής μεμβράνης, καθώς και το μεταβολισμό του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης Κ. Οι διαταραχές εκδηλώνονται με το καλούμενο 'εμβρυϊκό σύνδρομο διφαινυλδαντοΐνης', που περιλαμβάνει μικροκεφαλία, λυκόστομα, λαγώχειλο (χειλεοσχιστία), πνευματική καθυστέρηση και υποπλασία των ονυχοφόρων φαλάγγων.

Θαλιδομίδη. Πρόκειται για ηρεμιστικό φάρμακο, που με άγνωστο μηχανισμό παρεμποδίζει την εξέλιξη των κυττάρων στις ακρολοφίες διαφοροποίησης κατά την οργανογένεση των άνω και κάτω άκρων. Πρόκειται για ιδιαίτερα εμβρυοτοξικό φάρμακο. Προκαλεί χαρακτηριστική φωκομέλεια, καθώς και αιρησία του πεπτικού σωλήνα, αιμαγγειώματα του προσώπου, δυσπλασίες του ακουστικού πόρου, των νεφρών και της καρδιάς.

Κουμαρινικά αντιπηκτικά. Επιδρούν με άγνωστο εμβρυοτοξικό μηχανισμό, πιθανώς ως αντιμεταβολίτες στο ΚΝΣ, τα μάτια, το λαιμό και τα άνω άκρα.



Οξαζολιδινοδιόνες. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα τριμεθαδιόνη και παραμεθαδιόνη, μετά από μακροχρόνια χορήγηση, προκαλούν διάφορες διαταραχές, γνωστές με το όνομα 'εμβρυϊκό σύνδρομο τριμεθαδιόνης'. Ο ακριβής εμβρυοτοξικός μηχανισμός είναι άγνωστος, και μάλλον αφορά την φυσιολογική της κυτταρικής μεμβράνης. Εκδηλώνεται με χαρακτηριστική δυσμορφία του σπλαχνικού κρανίου (πεταχτά αυτιά, υψηλή υπερώα και αποπλατυσμένα 'υπερκόγχια τόξα'), καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης και ανωμαλίες του ΚΝΣ.

Πολυχλωριωμένα διφαινύλια. Αποτελούν συνηθισμένους περιβαλλοντικούς ρύπους (clorphen), με σημαντική κυτταροτοξικότητα. Προκαλούν καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, με υπέρχρωση των ούλων και υποπλασία των νυχιών. Εγκαθιστούν μόνιμη πνευματική καθυστέρηση (σύνδρομο Jusso).

Προγεσταγόνα. Ενεργοποιούν τους ιστούς που περιέχουν υποδοχείς γεννητικών ορμονών. Μεγάλες δόσεις προγεσταγόνων αρρενοποιούν τα θήλεα έμβρυα.

Τετρακυκλίνες. Τα χημειοθεραπευτικά αυτά διαθέτουν ιδιότητες χηλικών ενώσεων και προσβάλλουν τον οστίτη ιστό και τα δόντια, όταν δοθούν στη μητέρα προς το τέλος της κύησης. Καταστρέφουν την αδαμαντίνη στιβάδα των δοντιών και δημιουργούν υπερχρωματικές κηλίδες στα οστά.

Υδράργυρος (μεθυλιωμένος). Πρόκειται για ισχυρό περιβαλλοντικό δηλητήριο, που προκαλεί αναστολή βασικών ενζύμων και οδηγεί έτσι σε κυτταρικό θάνατο. Χρονία δηλητηρίαση πληθυσμιακών ομάδων της Ιαπωνίας οδήγησε στην 'νόσο Minamata', που χαρακτηρίζεται από διάχυτη εγκεφαλοπάθεια, με πνευματική καθυστέρηση, τύφλωση και μικροκεφαλία.

2. Περιγεννητική Φαρμακολογία

Κύηση - Τοκετός

Τα φάρμακα που χορηγούνται μετά από το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν μπορούν να ασκήσουν τερατογόνο δράση, επειδή έχει ολοκληρωθεί η καταβολή των οργάνων. Παρ'όλα αυτά, επιδρούν στη ανατομική και λειτουργική ανάπτυξη του κυήματος. Επί πλέον, η χρήση φαρμάκων προς το τέλος της κύησης και μέχρι το στάδιο του τοκετού μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες στο νεογνό. Η επίδραση των διαφόρων φαρμάκων στο τελειόμηνο κύημα και το νεογνό εξετάζεται από την καλούμενη 'Περιγεννητική Φαρμακολογία'.



Από τα αντιμικροβιακά χημειοθεραπευτικά, οι πενικιλίνες είναι ατοξικές, αλλά αναφέρονται περιστατικά ενδομήτριας αλλεργικής ευαισθητοποίησης. Οι σουλφοναμίδες και η νοβοβοκίνη παραμένουν για μεγάλο διάστημα στην κυκλοφορία και δημιουργούν προβλήματα μετά τον τοκετό, επειδή παρεκτοπίζουν την χολερυθρίνη από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα αμινογλυκοσίδια προκαλούν βλάβη στο κοχλιακό και το αιθουσιαίο νεύρο του κήματος. Οι τετρακυκλίνες επηρεάζουν την ανάπτυξη του σκελετού και της αδαμαντίνης ουσίας των δοντιών, τα οποία παίρνουν μία χαρακτηριστική υποκίτρινη χροιά. Η χλωραμφενικόλη είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη κατά τις τελευταίες ημέρες της κύησης (ανάπτυξη 'φαιού συνδρόμου' στο νεογνό, με κυάνωση, υποτονικότητα και κυκλοφορική καταπληξία). Τα ανθελονοσιακά φάρμακα πρέπει επίσης να αποφεύγονται γιατί προξενούν ωτοτοξικότητα (κίνηνη, χλωροκίνη) ή ακόμη και αμφιβληστροειδοπάθεια (χλωροκίνη).

Τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα (θειουρακίλη, ιωδιούχα και υπερχλωρικά άλατα) διέρχονται τον πλακούντα και προκαλούν βρογχοκήλη στο κήμα, η οποία είναι ογκώδης και μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα κατά τον τοκετό. Βρογχοκήλη μπορεί να προκαλέσει και το λίθιο.

Τα κουμαρινικά αντιπηκτικά επηρεάζουν πολύ τη σύνθεση προθρομβίνης του κήματος και μπορεί να οδηγήσουν σε εσωτερική αιμορραγία, παρά το γεγονός ότι ο χρόνος προθρομβίνης της μητέρας συνήθως διατηρείται μέσα σε φυσιολογικά όρια. Για το λόγο αυτόν, τα κουμαρινικά πρέπει να δίνονται μόνο σε απόλυτη ανάγκη και πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από τον τοκετό. Αιμορραγική διάθεση των νεογνών από υποπροθρομβιναιμία και θρομβοπενία έχει παρατηρηθεί και μετά από χορήγηση σαλικυλικών, βαρβιτουρικών, φαινυτοΐνης, προμεθαζίνης και θειαζιδικών.

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς, όπως η προπρανολόλη, προκαλούν βραδυκαρδία, υποσυστολία και υπογλυκαιμία που μπορεί να οδηγήσουν το νεογνό στο μοιραίο, αμέσως μετά τον τοκετό.

Σοβαρή υπογλυκαιμία προκύπτει επίσης όταν πριν από τον τοκετό η μητέρα έχει πάρει από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα. Αντίθετα, η ινσουλίνη δεν παρουσιάζει προβλήματα επειδή δεν διέρχεται τον πλακούντα.

Το κορτικοστεροειδή, και ιδιαίτερα η προδνιζολόνη, έχουν συνδεθεί με τη γέννηση υποτονικών ή και νεκρών ακόμη νεογνών. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι η πρόκληση λειτουργικής ανεπάρκειας του πλακούντα. Ωστόσο, η διακοπή των κορτικοστεροειδών κατά την κύηση δεν συνιστάται, εάν υπάρχει κάποια σοβαρή ένδειξη για τη χορήγησή τους.



Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με τη γέννηση ελλιποβαρών ή νεκρών νεογνών, σε ποσοστό διπλάσιο του συνήθους. Επίσης, τα παιδιά των καπνιστριών αναπτύσσονται σωματικά και πνευματικά με βραδύτερο ρυθμό. Οι διαταραχές αυτές αποδίδονται στη σχετική ενδομήτρια ανοξία του κυήματος, εξ αιτίας της νικοτίνης (αγγειοσυσπασση μητρικών αγγείων), του μονοξειδίου του άνθρακα (υψηλή στάθμη ανθρακυλαιμοσφαιρίνης) και του κυανίου (αναστολή αναπνευστικής αλυσίδας μιτοχονδρίων).

Η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης προκαλεί κάποιο βαθμό ανεπάρκειας του πλακούντα και οδηγεί έτσι σε καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Καθυστέρηση της σωματικής και πνευματικής ανάπτυξης κατά την νεογνική ηλικία, εκτός από την αιθανόλη, προκαλούν και άλλα κεντρικά κατασταλτικά φάρμακα (βαρβιτουρικά, φαινοτοΐνες, φαινοθειαζίνες, βενζοδιαζεπίνες), καθώς και τα ναρκωτικά αναλγητικά. Τα φάρμακα αυτά οδηγούν σε γέννηση υποτονικών νεογνών, με βραδύπνοια, κυάνωση και υποθερμία. Σε ορισμένες περιπτώσεις (κυρίως με τα βαρβιτουρικά και τα οπιούχα) αναπτύσσεται προοδευτικά η συμπτωματολογία του στερητικού συνδρόμου. Για τα βαρβιτουρικά, τα συμπτώματα αρχίζουν μετά την πρώτη εβδομάδα και είναι ανορεξία, έμετοι, διάρροια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, υπερπυρεξία, ευερεθιστότητα, ασυντόνιστες κινήσεις, τρεμούλα και σπασμοί. Με τα οπιούχα η έναρξη των συμπτωμάτων γίνεται κατά τις 2-3 πρώτες ημέρες. Περιγράφονται έντονη ανησυχία, τρεμούλα, ευερεθιστότητα και αϋπνία, άσκοπες θηλαστικές κινήσεις, παρατεταμένο κλάμα, φταρνίσματα, χασμουρητά, υπεριδρωσία, υπερθερμία και διάρροια. Και στα δύο στερητικά σύνδρομα, το ιστορικό βοηθά αποφασιστικά τη διάγνωση, επειδή τα συμπτώματα είναι γενικά και ασαφή, και θα μπορούσαν να οφείλονται σε πολλές άλλες παθήσεις ιδιαίτερα κατά τη νεογνική ηλικία. Σημειωτέον, ότι εάν η εξαρτημένη μητέρα στερηθεί την ηρωίνη κατά την κύηση, αναπτύσσεται ενδομήτριο στερητικό σύνδρομο με υπερκινησία του κυήματος, και μερικές φορές με μοιραία κατάληξη.

3. Νεογνική ηλικία

Έχουν ήδη αναφερθεί οι λειτουργικές ιδιομορφίες των νεογνών όσον αφορά διάφορες φαρμακοκινητικές παραμέτρους (ανεπάρκεια των ηπατικών και νεφρικών ενζύμων γλυκουρονιδοποίησης, περιορισμένη ικανότητα νεφρικής κάθαρσης, ελλιπής αιματοεγκεφαλικός φραγμός, κα.), οι οποίες τα καθιστούν ιδιαίτερα ευάλωτα στην τοξικότητα πολλών φαρμάκων. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τα πρόωρα νεογνά.



Η ανεπάρκεια των ενζυμικών συστημάτων μεταβολισμού φαρμάκων, και ιδιαίτερα της γλυκουρονικής μεταφοράς, έχει ως συνέπεια τη βραδεία απομάκρυνση πολλών φαρμάκων, όπως τα βαρβιτουρικά, τα οπιούχα, τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια, οι φαινοθειαζίνες και η χλωραμφενικόλη. Η σοβαρότερη τοξικότητα από τη μεταβολική δυσπραγία των νεογνών προκύπτει μετά από χορήγηση χλωραμφενικόλης ('φαιό σύνδρομο'). Ωστόσο, όλα τα φάρμακα που γλυκουρονιδοποιούνται πρέπει να δίνονται μόνον όταν η χορήγησή τους είναι αναπόφευκτη, και μόνον υπό ελεγχόμενες συνθήκες. Πρέπει να σημειωθεί ότι ορισμένα φάρμακα, όπως τα στεροειδή και η νοβοβοκίνη, αναστέλλουν την γλυκουρονική μεταφορά και επιδεινώνουν ακόμη περισσότερο την πλημμελή γλυκουρονιδοποίηση των νεογνών.

Κατά το πρώτο εξάμηνο της ζωής υπάρχει μία γενικότερη ανωριμότητα των μεταβολικών συστημάτων, η οποία δημιουργεί συχνές τοξικές εκδηλώσεις. Πολλά φάρμακα προκαλούν αθρόα μεθαιμοσφαιριναιμία, επειδή δεν υπάρχει ικανοποιητική δραστηριότητα των ενζύμων αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης και καταλάση. Προβλήματα θα εμφανισθούν από τα φάρμακα εκείνα που διαθέτουν οξειδωτικές ιδιότητες (σαλικυλικά, φαινακετίνη, σουλφοναμίδες, ισονιαζίδη, κινίνη, κ.α.). Επί πλέον, τα ίδια τα φάρμακα θα προκαλέσουν αθρόα αιμόλυση στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει ανεπάρκεια του ενζύμου γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση (G-6-PD), η οποία όμως είναι γενετικώς προκαθορισμένη, και συνεπώς μόνιμη.

Σε κάποια λειτουργική ή ποσοτική ανεπάρκεια των αιμοπεταλίων πρέπει να αποδοθεί η αιμορραγική διάθεση των νεογνών. Ισως η ίδια ανεπάρκεια καθιστά τα συστήματα αιμόστασης περισσότερο ευάλωτα σε διάφορα φάρμακα (βαρβιτουρικά, σαλικυλικά, σουλφοναμίδες και θειαζιδικά).

Η σχετική υπολευκωματιναιμία της νεογνικής ηλικίας δημιουργεί σημαντικά προβλήματα στη φυσιολογική κινητική της χολερυθρίνης. Η ενδογενής αυτή ουσία υπερπαράγεται τις πρώτες ημέρες της ζωής, από την καταστροφή πολλών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η απομάκρυνσή της από τον οργανισμό απαιτεί προηγούμενη σύνδεση με το γλυκουρονικό οξύ, αλλά επειδή η χημική αυτή οδός ανεπαρκεί, η τοξική αδέσμευτη χολερυθρίνη κυκλοφορεί συνδεδεμένη με πρωτεΐνες του πλάσματος. Πολλά φάρμακα παρεκτοπίζουν την χολερυθρίνη όπως οι σουλφοναμίδες, η βιταμίνη K, τα σαλικυλικά, η ινδομεθακίνη, η τολβουταμίνη και η οξαζεπάμη. Στα νεογνά, αποδέσμευση της χολερυθρίνης σημαίνει μαζική εναπόθεσή της στους βασικούς πυρήνες του εγκεφάλου, λόγω του ελλιπούς αιματοεγκεφαλικού φραγμού, με τελικό αποτέλεσμα μόνιμες ιστολογικές βλάβες ('πυρηνικός ίκτερος').



Η φυσιολογική νεφρική υπολειτουργία των νεογνών παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές φαρμακοκινητικές διαταραχές. Φάρμακα των οποίων παρεμποδίζεται η απομάκρυνση είναι οι πενικιλίνες, οι τετρακυκλίνες, η φαινυλοβουταζόνη και η παρακεταμόλη. Επί πλέον, η σχετική αδυναμία των νεφρών να συμβάλουν ουσιαστικά στην ομοιοστασία του ύδατος και των ηλεκτρολυτών έχει απρόβλεπτες συνέπειες όταν χορηγούνται στο νεογνό υπέρτονα διαλύματα ή φάρμακα που κατακρατούν νάτριο (κορτικοστεροειδή, φαινυλοβουταζόνη, κα.). Τέλος, η ήδη υπάρχουσα νεφρική υπολειτουργία μπορεί να μεταπέσει σε νεφρική σιγή, εάν χορηγηθούν φάρμακα με γνωστή νεφροτοξικότητα (αμινογλυκοσίδια ή αμφοτερικίνη Β).

Οι μεγάλες διαφορές στην υδατοβρίθεια του οργανισμού μεταξύ νεογνικής και μετέπειτα ζωής εξηγούν ως προς ένα βαθμό και τις διαφορές στην κατανομή πολλών φαρμάκων. Οι περισσότερες ουσίες κατανέμονται ομοιογενώς στον οργανισμό του νεογνού χωρίς να επηρεάζονται από τους διάφορους φραγμούς που αναπτύσσονται στον ενήλικα οργανισμό. Αλλωστε, ορισμένα φάρμακα παρουσιάζουν εκλεκτική εντόπιση σε ορισμένους ιστούς. Για παράδειγμα, οι τετρακυκλίνες καθιλώνονται στα δόντια και στα οστά, με τις γνωστές συνέπειες.

Γαλουχία

Στα σχετικά με τη νεογνική ηλικία, θα ήταν παράλειψη να μη τονισθεί, για μία ακόμη φορά, ότι σχεδόν όλα τα φάρμακα που τυχόν παίρνει η θηλάζουσα μητέρα θα περάσουν με ευκολία στο μητρικό γάλα και θα θέσουν ίσως σε κίνδυνο την υγεία του βρέφους. Ωστόσο, με το γάλα απεκκρίνεται ένα μικρό μόνον ποσοστό (1-2%) της συνολικής δόσης που έλαβε η μητέρα. Δηλαδή, τα επίπεδα στο πλάσμα του βρέφους θα παραμείνουν πολύ χαμηλά, εάν μάλιστα λάβουμε υπ' όψη μας και τη διάβαση από τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ.

Μεγαλύτερη απέκκριση στο γάλα παρουσιάζουν οι λιποδιαλυτές ουσίες, καθώς και οι ουσίες εκείνες που συμπεριφέρονται ως ασθενείς βάσεις. Αυτό εξηγείται από τη μεγάλη περιεκτικότητα του γάλατος σε λιπίδια, και από το σχετικώς όξινο pH (6.5-7.0) σε σύγκριση με το πλάσμα (7.4). Πρακτικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν μόνον τα φάρμακα εκείνα που απεκκρίνονται σε τόσο υψηλό ποσοστό, που να είναι πιθανή κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια από το βρέφος. Αυτό δεν σημαίνει, ασφαλώς, ότι πρέπει να παραβλέπεται η δυνατότητα πρόκλησης αλλεργικής ευαισθητοποίησης ή ιδιοσυγκρασιακών αντιδράσεων.



Σε σχέση με τη γαλουχία, πρέπει να εξετασθούν δύο τύποι φαρμακολογικής και τοξικολογικής δράσης.

I. Αναστολή της γαλουχίας

Τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας αναστέλλουν την παραγωγή γάλατος, όταν χορηγούνται για μακρύ χρονικό διάστημα. Αυτό συμβαίνει σπάνια με την εργοταμίνη και την εργονοβίνη. Αντίθετα, η βρωμοκρυπτίνη έχει ως κύρια ένδειξη χρήσης την αναστολή έκκρισης προλακτίνης.

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά φάρμακα αναστέλλουν την γαλουχία, όταν περιέχουν οιστρογόνα.

Αναστολή της γαλουχίας έχει παρατηρηθεί και με μεγάλες δόσεις πυριδοξίνης (150-200mg). Επίσης, παρόμοια αποτελέσματα έχει το υπερβολικό κάπνισμα (πάνω από 20 τσιγάρα την ημέρα), γεγονός που αποδίδεται στην νικοτίνη.

II. Επίδραση στο βρέφος

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα περισσότερα φάρμακα είναι δυνατόν να απεκκριθούν στο γάλα.

Στον Πίνακα 6, έχουν καταχωρηθεί μόνον οι περιπτώσεις εκείνες των οποίων έχει τεκμηριωθεί η κλινική σημασία. Γιά τα φάρμακα αυτά, η γαλουχία αποτελεί απόλυτη αντένδειξη.

Εκτός από φάρμακα, στο γάλα έχουν ανευρεθεί και ποικίλα περιβαλλοντικά κατάλοιπα, όπως DDT, πολυχλωριωμένα διφαινύλια και διοξίνες. Οι ουσίες αυτές είναι πολύ λιποδιαλυτές και απεκκρίνονται στο γάλα με μεγάλη ευκολία. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν κάποια τοξική επίδραση στο βρέφος.



Πίνακας 6. Φάρμακα που απεκκρίνονται στο γάλα και επιδρούν στο βρέφος.

Φάρμακα	Αποτέλεσμα	Φάρμακα	Αποτέλεσμα
Αναλγητικά Ασπιρίνη Ινδομεθακίνη Οπιούχα	Υποπροθρομβιναιμία Σπασμοί Εξάρτηση	Κατασταλτικά Κ.Ν.Σ. Αιθανόλη Βαρβιτουρικά Βενζοδιαζεπίνες Λίθιο Υδαντοΐνες Χλωροπρομαζίνη	Ληθαργικότητα Καθυστέρηση ανάπτυξης
β-Αναστολείς Προπρανολόλη	Βραδυκαρδία Υπογλυκαιμία	Κουμαρινικά αντιπηκτικά	Αιμορραγική διάθεση
Αντιθυρεοειδικά Μεθιμαζόλη Προπυλοθειουρακ ΐλη	Υποθυρεοειδισμός Βρογχοκήλη	Κυτταροστατικά	Μυελοτοξικότητα Ιστικές βλάβες
Αντιμικροβιακά Αμινογλυκοσίδια Δαψόνη Ισονιαζίδη προφουραντοΐνη Πενικιλλίνες Χλωραμφενικόλη	Διάρροια Αιμόλυση Ανεπάρκεια* πυριδοξίνης Αιμόλυση Ευαισθητοποίηση Απλαστική αναιμία	Ορμόνες Θυροξίνη Κορτικοστεροειδή Οιστρογόνα	Επικάλυψη συγγενούς υποθυρεοειδισμού Καταστολή επινε- φριδίων Γυναικομαστία
Βιταμίνη D	Υπερασβεστιαμία	Ουσίες αυτοχρήγησης Κανναβινόλες Καφεΐνη Νικοτίνη	Ληθαργικότητα Νευρικότητα Νευρικότητα
Ιωδιούχα	Υποθυρεοειδισμός Βρογχοκήλη	Ραδιοϊσότοπα 131I, 99Tc, 67Ga	Ιστικές βλάβες



4. Γεροντική ηλικία

Το ποσοστό του πληθυσμού που έχει ηλικία άνω των 65 χρόνων αυξάνεται σε όλες τις χώρες. Στο δυτικό κόσμο, το ποσοστό αυτό είναι περίπου 10%. Αυτό το 10% του πληθυσμού κάνει χρήση περισσότερο του 25% του συνόλου των φαρμάκων που συνταγογραφείται.

Πολλά προβλήματα σχετίζονται με τη χορήγηση φαρμάκων σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο μειωμένος ρυθμός νεφρικής απέκκρισης συχνά καθιστά αναγκαία την ελάττωση της δοσολογίας του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται πιο συχνά στους ηλικιωμένους, και τα συμπτώματα πολύ συχνά συγχέονται με τα συμπτώματα γήρανσης. Πολλαπλές δυσλειτουργίες συμβαίνουν αρκετά συχνά, οι οποίες και οδηγούν στην ταυτόχρονη χορήγηση πολλών φαρμάκων και κατά συνέπεια αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι επιπλοκές είναι επίσης ένα σοβαρό πρόβλημα. Ο οικονομικός παράγοντας στη συνταγολόγηση των φαρμάκων είναι επίσης σημαντικός σε αυτή την ηλικία, καθώς οι ηλικιωμένοι είναι οι λιγότερο ικανοί να διαθέσουν μεγάλα ποσά σε ακριβά φάρμακα.

Αν και η συνταγογράφηση φαρμάκων για τους ηλικιωμένους μπορεί να θεωρηθεί δύσκολη, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι η αυτή η ηλικία δεν πρέπει να αποτελεί αντένδειξη στην φαρμακευτική αγωγή, εάν η θεραπεία είναι σχεδιασμένη σωστά. Δυστυχώς, η πληροφόρηση είναι ελλιπής, επειδή τα περισσότερα φάρμακα ελέγχονται κατά κύριο λόγο σε νεότερα άτομα. Όταν συγκεντρώνονται περισσότερες πληροφορίες, νέα συγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα προστίθενται στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου. Στο κεφάλαιο που ακολουθεί, περιγράφονται μερικές γενικές αρχές σχετικά με την φαρμακοκινητική και την φαρμακοδυναμική στη μεγάλη ηλικία.

Απορρόφηση

Αν και κάποιες μεταβολές στη φυσιολογική λειτουργία του πεπτικού συστήματος είναι αναμενόμενες κατά την έλευση της γεροντικής ηλικίας, δεν έχει διαπιστωθεί τυχόν σημαντική αλλαγή στη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων. Είναι παρατηρημένο ότι ο γαστρικός ρυθμός εκκένωσης, η έκκριση υδροχλωρικού οξέος και η γαστρεντερική κινητικότητα ελαττώνονται με το πέρασμα της ηλικίας. Επίσης, μειώνεται η ροή του αίματος στο εντερικό τοίχωμα, και τα συστήματα ενεργητικής μεταφοράς του επιθηλίου υπολειτουργούν. Ωστόσο, αυτοί οι παράγοντες φαίνεται ότι δεν επηρεάζουν σημαντικά το ρυθμό απορρόφησης των φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα, όπως η παρακεταμόλη, η ινδομεθακίνη, η ασπιρίνη, η



προποξυφαίνη, η προπιλοθειουκίλη, η σουλφαμεθειαζόλη, η αμπικιλλίνη, η λοραζεπάμη και η θεοφυλλίνη. Υψηλότερα επίπεδα των φαρμάκων στο πλάσμα των ηλικιωμένων έχουν αναφερθεί σε σύγκριση με τους νεότερους οργανισμούς, αλλά φαίνεται ότι οφείλονται μάλλον σε μειωμένο ρυθμό απέκκρισης.

Δεν έχουν γίνει συστηματικές μελέτες πάνω στην ικανότητα της παρεντερικής απορρόφησης σε ομάδες διαφορετικών ηλικιών. Οι σποραδικές διαθέσιμες πληροφορίες δεν δείχνουν να υπάρχουν εξαρτώμενες από την ηλικία διαφορές.

Όγκος κατανομής

Δεν έχει αποδειχθεί καμία σχέση μεταξύ του όγκου κατανομής των φαρμάκων και της ηλικίας. Σημαντικός παράγοντας που δεν πρέπει να λησμονείται είναι το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι είναι στη πλειοψηφία τους πιο μικρόσωμοι από τους νεότερους. Το ολικό βάρος του σώματος μειώνεται σταθερά μετά την ηλικία των 50-60 χρόνων, που οφείλεται κυρίως σε απώλεια του ενδοκυττάριου νερού και του μυϊκού ιστού, ενώ η μάζα του λιπώδους ιστού εμφανίζει σχετική αύξηση. Ο όγκος κατανομής μερικών λιποδιαλυτών φαρμάκων όπως είναι η διαζεπάμη, η χλωροδιαζεποξείδη και η λιδοκαΐνη αυξάνεται στα ηλικιωμένα άτομα, ενώ ο όγκος κατανομής των υδατοδιαλυτών φαρμάκων όπως είναι η ακεταμινοφαίνη και η αντιπυρίνη ελαττώνεται.

Αλλαγή στην περιφερική ροή του αίματος μπορεί να επηρεάσει την κατανομή των φαρμάκων, παρ' όλα αυτά όμως δεν έχουν πραγματοποιηθεί συστηματικές μελέτες. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα άτομα μεγάλης ηλικίας.

Πρωτεϊνική σύνδεση

Η συγκέντρωση των λευκωματινών στο πλάσμα ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας, και σε άτομα άνω των 70 ετών είναι περίπου 3.5g/dl σε αντιπαράθεση με ένα εύρος συγκέντρωσης 4.0-4.5 g/dl που συναντάται στα νεότερα άτομα. Συγκεκριμένα, φάρμακα όπως η βαρφαρίνη, η θεοφυλλίνη, η μεπεριδίνη, η φαινυλοβουταζόνη και η φαινυτοΐνη έχουν ένα ελεύθερο κλάσμα στον ορό που είναι 1.2-1.3 φορές υψηλότερο στα ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με τους νέους οργανισμούς. Αυτή η αύξηση φαίνεται να εξηγείται από τα ελαττωμένα επίπεδα των λευκωματινών του πλάσματος στα άτομα μεγάλης ηλικίας, επειδή η ικανότητα των λευκωματινών να συνδέονται με φάρμακα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, μετά από το πρώτο έτος της ζωής.



Η κλινική σημασία της αύξησης του ελεύθερου κλάσματος του φαρμάκου στο πλάσμα εξαρτάται από το δείκτη ασφάλειας του φαρμάκου και από το εάν υπάρχουν αντισταθμιστικοί επανορθωτικοί μηχανισμοί που να μπορούν να μειώσουν την περίσσεια του φαρμάκου.

Τα ηλικιωμένα άτομα φαίνεται ότι είναι πιο ευαίσθητα στη βαρφαρίνη και στην πεθιδίνη, γεγονός που μπορεί μερικώς να εξηγηθεί από μια υψηλότερη συγκέντρωση του αδέσμευτου δραστικού φαρμάκου. Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει τις εξαρτώμενες από την ηλικία μεταβολές στη δέσμευση των φαρμάκων στα ερυθροκύτταρα. Αν και η δέσμευση της διαζεπάμης και της πενταζοκίνης στα ερυθροκύτταρα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, η δέσμευση της πεθιδίνης στα ερυθροκύτταρα είναι αρκετά χαμηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με τους νέους. Αυτό μάλλον συνεπάγεται ότι η δέσμευση της πεθιδίνης σε άλλους ιστούς μπορεί επίσης να ελαττώνεται.

Μεταβολισμός

Οι γνωστές δοκιμασίες για την ηπατική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ελάττωσης της βρωμοσουλφοφθαλείνης (bromsulphalein, BSP) και του ερυθρού της Βεγγάλης, δεν εξαρτώνται από την ηλικία. Ωστόσο, καθώς η ηπατική αιμάτωση ελαττώνεται με την ηλικία, μια ελάττωση του ρυθμού μεταβολισμού είναι αναμενόμενη στο ήπαρ για φάρμακα όπως η προπρανολόλη και η λιδοκαΐνη, καθώς η απέκκρισή τους εξαρτάται κυρίως από το ρυθμό προσαγωγής τους στο ήπαρ. Έχει διαπιστωθεί ότι στα ποντίκια λαμβάνει χώρα μείωση της δραστηριότητας των ηπατικών μικροσωματικών ενζύμων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των φαρμάκων. Το φαινόμενο αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται σε ποσοτική μείωση του περιεχομένου των σχετικών ενζύμων, όπως φαίνεται και από μετρήσεις σε δείγματα ηπατικής βιοψίας.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τον άνθρωπο, αλλά είναι γνωστό ότι το βάρος του ήπατος ελαττώνεται με την πάροδο της ηλικίας και επομένως είναι πολύ πιθανή μια αντίστοιχη ελάττωση της ολικής ηπατικής ενζυμικής δραστηριότητας.

Μελέτες κάθαρσης απέδειξαν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός της αντιτυρίνης, της χλωροδιαζεποξείδης, της κινιδίνης, της θεοφυλλίνης, της παρακεταμόλης, της προπρανολόλης και της νοτριπτυλίνης ελαττώνεται αυξανόμενης της ηλικίας. Αντίθετα, ο μεταβολισμός της φαινυλβουταζόνης, της ινδομεθακίνης, της αιθανόλης, της λιδοκαΐνης, της προπυλοθειουρακίλης και της βαρφαρίνης είναι ανεξάρτητος της ηλικίας. Η ολική κάθαρση της φαινυτοΐνης είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, ενώ η κάθαρση της μη δεσμευμένης από τις λευκωματίνες φαινυτοΐνης ελαττώνεται με την ηλικία. Ο χρόνος ημιζώης της διαζεπάμης και



της λιδοκαΐνης αυξάνεται με την ηλικία, αλλά αυξάνεται παράλληλα και ο όγκος κατανομής, με αποτέλεσμα να μη μεταβάλλεται η τελική κάθαρση. Κατά συνέπεια, τα φαρμακοκινητικά δεδομένα δεν φαίνεται να υπαγορεύουν αλλαγές στη δοσολογία.

Μεταβολικές οδοί διαφορετικές από την οξείδωση είναι λιγότερο μελετημένες. Παρ' όλα αυτά έχει αποδειχθεί ότι η γλυκουρονιδοποίηση της οξαζεπάμης, της λοραζεπάμης και της ινδομεθακίνης, η ακετυλίωση της ισονιαζίδης και της σουλοφαμεθοξαζόλης, καθώς και η αναγωγή της νιτραζεπάμης, είναι φαινόμενα ανεξάρτητα από την ηλικία. Σε γενικές γραμμές, οι αντιδράσεις βιομετατροπής της φάσης I είναι μάλλον περισσότερο εξαρτώμενες από την ηλικία, συγκριτικά με τις συνθετικές αντιδράσεις της φάσης II.

Πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπ' όψη ότι η μέτρηση του χρόνου ημιζωής από μόνη της μπορεί να είναι παραπλανητική. Η ολική κάθαρση, η οποία εκφράζεται με το γινόμενο "όγκος κατανομής x σταθερά ρυθμού απέκκρισης" είναι περισσότερο αξιόπιστος δείκτης.

Νεφρική Απέκκριση

Η νεφρική λειτουργία, όταν εκτιμάται ως κάθαρση της ινουλίνης ή ως κάθαρση της ενδογενούς κρεατινίνης, ελαττώνεται με την ηλικία. Η κρεατινίνη του ορού είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, που σημαίνει ότι η παραγωγή και η έκκριση της κρεατινίνης ελαττώνεται στα ηλικιωμένα άτομα σε σύγκριση με τους νέους οργανισμούς. Ενώ η κάθαρση της κρεατινίνης στα νέα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κυμαίνεται μεταξύ 80-120 ml/min, και εξαρτάται από το βάρος σώματος, πολλοί ογδοντάρηδες έχουν ρυθμό κάθαρσης μόνο 20-40 ml/min. Η απέκκριση της κρεατινίνης είναι 20-22 mg/kg/24h και 10-15 mg/kg/24h στους νέους και στους ηλικιωμένους αντίστοιχα.

Υπάρχουν νομογράμματα που επιτρέπουν μια γρήγορη εκτίμηση της κάθαρσης της ενδογενούς κρεατινίνης με ακρίβεια περίπου 80%. Τα νομόγραμματα προϋποθέτουν τη γνώση του βάρους, της ηλικίας και του φύλου του ασθενούς, καθώς και τη γνώση της συγκέντρωσης της κρεατινίνης του ορού. Αλλαγές στη δοσολογία των φαρμάκων στους ηλικιωμένους συχνά είναι απαραίτητες λόγω της ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας που παρατηρείται στο γήρας. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ελάττωση της κάθαρσης της κρεατινίνης μπορεί να αποκρύπτεται από την απουσία οποιασδήποτε αύξησης της κρεατινίνης του ορού. Αλλαγές στη δοσολογία πρέπει να γίνονται προκειμένου για φάρμακα αφενός με σημαντική νεφρική απέκκριση και αφετέρου με μικρό δείκτη ασφαλείας, όποτε παίζει ρόλο ακόμη και κάποια τυχόν μικρή αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα. Σημειωτέον, ότι οι περιορισμοί αυτοί δεν ισχύουν μόνο



γιά το το φάρμακο που χορηγείται, αλλά ακόμη και για τους ενεργούς μεταβολίτες του που ενδεχομένως προκύπτουν μέσα στον οργανισμό.

Μείωση του ρυθμού της νεφρικής απέκκρισης, με την πάροδο της ηλικίας, έχει διαπιστωθεί για την διγοξίνη, τη σιμετιδίνη, την στρεπτομυκίνη, την καναμυκίνη, την γενταμικίνη, τη νετιλμυκίνη, την τομπραμυκίνη, την κεφαλοθίνη, την τετρακυκλίνη, την σουλφαμεθειαζόλη, το λίθιο και τη φαινοβαρβιτάλη. Το ίδιο ασφαλώς ισχύει για όλα εκείνα τα φάρμακα τα οποία απεκκρίνονται σχεδόν αναλλοίωτα από τους νεφρούς.

Ο μειωμένος ρυθμός στη νεφρική απέκκριση των φαρμακευτικών ουσιών φαίνεται να είναι η σημαντικότερη αναμενόμενη μεταβολή κατά τη γεροντική ηλικία. Οι απαραίτητες αλλαγές στη δοσολογία μπορούν να υπολογιστούν με βάση έτοιμους πίνακες.

Φαρμακοδυναμική

Πολύ λίγες μελέτες έχουν αποδείξει διαφορές στη φαρμακοδυναμική μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ατόμων. Για παράδειγμα, η ελαττωμένη ηπατική σύνθεση παραγόντων της πήξης του αίματος έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ευαισθησία στη δράση των από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων. Η αντιπηκτική αγωγή με αυτά τα φάρμακα καθίσταται προβληματική, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικών επεισοδίων.

Η έκπτωση της λειτουργίας του ΚΝΣ έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση αυξημένης σύγχυσης από βαρβιτουρικά και άλλα κατασταλτικά φάρμακα. Πράγματι, η διαζεπάμη και η νιτραζεπάμη φαίνεται ότι προκαλούν εντονότερη καταστολή του ΚΝΣ σε ηλικιωμένα άτομα, όταν χορηγούνται στις συνιστώμενες δόσεις που αφορούν κατά κανόνα τα μεσήλικα άτομα. Επομένως, τα κατασταλτικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται με φειδώ στους γέροντες.

Η θεραπεία της υπέρτασης πρέπει να σχεδιάζεται προσεκτικά, επειδή πολλές ουσίες επηρεάζουν δυσμενώς την σταθεροποίηση της αρτηρικής πίεσης και, κατά συνέπεια, μπορεί να επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο την αιμάτωση του αρτηριοσκληρυντικού αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου.

Η χρήση από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων στους ηλικιωμένους έχει γίνει αντικείμενο αμφιλεγόμενων σχολίων. Ιδιαίτερα οι σουλφονυλουρίες, παρουσιάζουν παρατεταμένη διάρκεια δράσης και μπορεί να οδηγήσουν σε κρίση υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα όταν ληφθούν από λάθος λίγο μεγαλύτερες δόσεις, ή όταν υπάρξει αμέλεια στην κανονικότητα των γευμάτων. Επιπλέον, τα διγουανίδια παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, επειδή η μειωμένη νεφρική κάθαρση προδιαθέτει σε άθροιση αυτών των φαρμάκων.



Η φαρμακευτική αγωγή των ηλικιωμένων, όταν γίνεται προσεκτικά, μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής τους. Ωστόσο, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη ότι πολλές παθήσεις δεν μπορούν προς το παρόν να θεραπευτούν και, επομένως, πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

Οι παράλληλη χορήγηση πολλών φαρμάκων συνήθως δημιουργεί προβλήματα σε όλες τις ηλικίες. Ωστόσο, στα ηλικιωμένα άτομα αποτελούν συχνά “αναγκαίο κακό”. Είναι σημαντικό να αναθεωρούνται συχνά όλες οι συνταγές των χορηγούμενων φαρμάκων. Η διακοπή ενός ή περισσότερων φαρμάκων μπορεί όχι μόνο να μη ζημιώσει τον ασθενή, αλλά να βελτιώσει την κατάσταση της υγείας του.

Ορισμένα πρακτικά ζητήματα είναι εξίσου σημαντικά για την χορήγηση φαρμάκων στους ηλικιωμένους. Η απλούστερη δυνατή δοσολογία είναι και η προτιμότερη, επειδή οι συχνές αλλαγές στις δόσεις δημιουργούν προβλήματα. Αν είναι εφικτό, πρέπει να χρησιμοποιούνται δισκία με διαφορετικό μέγεθος και χρώμα για κάθε πάθηση. Πρέπει να θυμόμαστε ότι συχνά οι ηλικιωμένοι υποφέρουν από κακή όραση και έλλειψη πρόσφατης μνήμης. Η μυϊκή αδυναμία και η αρθρίτιδα καθιστούν πολλές φορές δύσκολο το άνοιγμα των μπουκαλιών. Πολλοί ασθενείς όλων των ηλικιών βρίσκουν πολύ εύκολη πρακτική να ασκούνται σε ένα καθημερινό τελετουργικό, τοποθετώντας όλα τα φάρμακά τους σε κάποιο βολικό δοχείο (μακριά από τα παιδιά). Στο γεύμα, ή την ώρα του ύπνου ένας απλός έλεγχος από τον ασθενή, από κάποιον συγγενή ή από ένα φίλο βοηθά στην επιβεβαίωση ότι όλα τα απαραίτητα φάρμακα έχουν ληφθεί.



Ε. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μέχρι πολύ πρόσφατα, οι ουσίες που χρησιμοποιούνταν για φάρμακα ήταν κυρίως φυτικής προέλευσης (δρόγες). Στις αρχές του 19ου αιώνα άρχισε η προσπάθεια των επιστημόνων για την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό των δραστικών συστατικών των δρογών καθώς και για την τεχνητή σύνθεσή τους στο χημικό εργαστήριο.

Η ανάλυση των φυσικών λαϊκών φαρμάκων οδηγεί κατά κανόνα σε δικαίωση των δοξασιών για τη χρησιμότητα των διαφόρων βοτάνων. Υπάρχουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε πολύ μεγάλη κλίμακα και που εξάγονται για οικονομικούς λόγους από τις φυσικές τους πηγές. Τέτοια παραδείγματα είναι η μορφίνη (από το φυτό *Papaver somniferum*) και τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια (από το φυτό *Digitalis purpurea*). Παρ'όλα αυτά, η προσπάθεια σήμερα στρέφεται κυρίως στην σύνθεση ουσιών που, ή αποτελούν τροποποιήσεις μίας ήδη γνωστής φαρμακευτικής ένωσης, ή είναι εντελώς νέες ενώσεις βασισμένες σε θεωρητικά πρότυπα.

Οι τροποποιήσεις στη χημική δομή ενός φαρμάκου συχνά οδηγούν στη δημιουργία μίας νέας ένωσης με σαφή πλεονεκτήματα. Η οξακιλλίνη, που είναι συνθετικό παράγωγο της πενικιλλίνης, έχει το πλεονέκτημα ότι απορροφάται σχεδόν πλήρως από το πεπτικό και δεν διασπάται από την πενικιλλινάση των μικροβίων. Επίσης η μεθαδόνη, που προκύπτει από τροποποίηση της μορφίνης, παρουσιάζει μακρύτερη φαρμακολογική ενέργεια και το πλεονέκτημα ότι μπορεί να δοθεί από το στόμα.

Κατά την δημιουργία νέων παραγώγων από ήδη γνωστά φάρμακα, αρκετά συχνά προκύπτουν νέες φαρμακολογικές ιδιότητες που διαφέρουν πολύ από ότι αναμενόταν. Κατά την αναζήτηση νέων μυοχαλαρωτικών, δοκιμάστηκαν περί τα 1200 παράγωγα της μεφαινεσίνης, που είχε βραχεία δράση και περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα. Ένα από τα παράγωγα αυτά, η μεπροβαμάτη, εμφάνιζε ικανοποιητική διάρκεια δράσης ως μυοχαλαρωτικό, καθώς και η καλή βιοδιαθεσιμότητα. Επιπλέον, όμως, σημειώθηκε πως η μεπροβαμάτη παρουσιάζει σημαντική αγχολυτική ενέργεια χωρίς να εμφανίζει υπνηλία. Αυτή η 'δευτερεύουσα' ενέργεια αποδείχθηκε τόσο σημαντική, ώστε σήμερα η μεπροβαμάτη χρησιμοποιείται μόνο ως αγχολυτικό.



Η προσεκτική ανάλυση των δευτερευουσών ενεργειών διαφόρων φαρμάκων έχει οδηγήσει σε πραγματικά σημαντικές προόδους στην κατανόηση φυσιολογικών λειτουργιών. Το πιο χαρακτηριστικό ίσως παράδειγμα είναι η περίπτωση των σουλφοναμιδών. Μετά την εισαγωγή αυτών των ουσιών, στη θεραπευτική, ως αντιμικροβιακών φαρμάκων, παρατηρήθηκε πως προκαλούν οξίνιση και αύξηση του ποσού των ούρων. Αυτό βρέθηκε πως οφείλεται στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης. Μετατροπές της χημικής δομής των σουλφοναμιδών οδήγησαν στη δημιουργία ισχυρότερων αναστολέων αυτού του ενζύμου, όπως η ακεταζολαμίδα. Περαιτέρω μετατροπές στο μόριο της ακεταζολαμίδης δημιούργησαν τα διουρητικά της σειράς των θειαζιδών, όπως η χλωροθειαζίδη, που χρησιμοποιούνται πολύ στη θεραπευτική. Μία ακόμη δευτερεύουσα ενέργεια των σουλφοναμιδών ήταν ότι κατεβάζουν το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος. Από την παρατήρηση αυτή προέκυψαν οι σουλφονυλουρίες (τολβουταμίδα, χλωροπροπαμίδα), που χρησιμοποιούνται ως αντιδιαβητικά φάρμακα και δεν έχουν αντιμικροβιακή ή διουρητική ενέργεια.

Αντίθετα με όλα τα παραπάνω παραδείγματα, ένας μεγάλος αριθμός νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων, που συντίθενται και κυκλοφορούν στην αγορά, δεν έχουν να παρουσιάσουν ουσιαστικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με ήδη υπάρχοντα φάρμακα. Τα νέα αυτά φάρμακα είναι πραγματικά χρήσιμα όταν η παρασκευή τους στοιχίζει λιγότερο, ή μπορούν να αντικαταστήσουν κάποιο ισοδύναμο φάρμακο, στο οποίο ένας ασθενής παρουσιάζει ιδιοσυγκρασικές ή αλλεργικές αντιδράσεις, ή στο οποίο έχει αναπτυχθεί μικροβιακή αντίσταση.

Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων αποκτά συναρπαστικό ερευνητικό ενδιαφέρον, όταν είναι γνωστό το φυσιολογικό και βιοχημικό υπόστρωμα της πάθησης για την οποία προορίζεται το φάρμακο. Τέτοια 'λογική' προσέγγιση στη δημιουργία ενός νέου φαρμάκου είναι αρκετά σπάνια, επειδή ίσως σπάνιες είναι και οι περιπτώσεις που γνωρίζουμε με σαφήνεια τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς μιας ασθένειας. Η αντιμετώπιση του παρκινσονισμού άλλαξε ριζικά, μετά την ανακάλυψη ότι η βασική διαταραχή αυτής της αρρώστιας είναι η ελάττωση της ντοπαμίνης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Η χορήγηση ντοπαμίνης δεν έχει θεραπευτικά αποτελέσματα, επειδή δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μετά από επίμονες αναζητήσεις, έγινε εφικτή η σύνθεση και η χρησιμοποίηση της λεβοντόπα η οποία διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μετατρέπεται μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα σε ντοπαμίνη.

Η αρχική εκτίμηση της δραστηριότητας ενός φαρμάκου γίνεται σε πειραματόζωα και έχει ως αντικείμενο κάποια φυσιολογική λειτουργία (καρδιακή λειτουργία) ή κάποια ασθένεια (πειραματικός διαβήτης). Σε μερικές περιπτώσεις η εκτίμηση μπορεί να γίνει με απλούστερη



πειραματική διάταξη, όπως π.χ. σε κάποιο απομονωμένο όργανο ή σε καλλιέργεια μικροβίων ή κυττάρων. Όταν το φάρμακο αποδειχθεί δραστικό και χωρίς εμφανή τοξικότητα, τότε ακολουθούν ορισμένα ερευνητικά στάδια για την τελική του εφαρμογή στην πράξη. Τα στάδια αυτά είναι πολυδάπανα και μακροχρόνια και περιλαμβάνουν την αρχική μελέτη με πειραματόζωα (προκλινικό στάδιο) και κατόπιν την τελική μελέτη με ασθενείς (κλινικό στάδιο).

Η μελέτη με πειραματόζωα έχει σαν πρωταρχικό σκοπό την εκτίμηση της τοξικότητας του φαρμάκου.

Ο προσδιορισμός της οξείας τοξικότητας γίνεται με τρία τουλάχιστον διαφορετικά είδη πειραματοζώων και συνίσταται στον υπολογισμό της LD50. Αυτό ακολουθείται από την εκτίμηση του θεραπευτικού δείκτη, που γίνεται βάσει των δεδομένων της LD50 και της ED50. Ουσίες με μικρό δείκτη ασφαλείας αποκλείονται από περαιτέρω μελέτη. Σε αντίθετη περίπτωση, το φάρμακο δοκιμάζεται σε πειράματα υποξείας τοξικότητας. Για τον σκοπό αυτόν, χρησιμοποιούνται συνήθως δύο είδη πειραματοζώων, εκ των οποίων το ένα δεν πρέπει να ανήκει στα τρωκτικά. Το φάρμακο χορηγείται συνήθως από το στόμα για διάστημα 4-13 εβδομάδων, σε διαφορετικές δόσεις. Το επίπεδο των δόσεων πρέπει να είναι παρόμοιο με αυτό που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και πολλαπλάσιο αυτού, έτσι ώστε να προκύψουν τυχόν λανθάνοντα τοξικά αποτελέσματα. Κατά την πορεία του πειράματος, τα πειραματόζωα υποβάλλονται στις συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις αίματος, καθώς επίσης σε εξετάσεις για την λειτουργικότητα του ήπατος, των νεφρών και του αιμοποιητικού ιστού. Στο τέλος του πειράματος, γίνεται λεπτομερής παθολογοανατομικός έλεγχος όλων των οργάνων για την διαπίστωση και ταυτοποίηση τυχόν ιστικών αλλοιώσεων.

Τα πειράματα χρονίας τοξικότητας γίνονται με τρία τουλάχιστον είδη πειραματοζώων, εκ των οποίων μόνο το ένα επιτρέπεται να ανήκει στα τρωκτικά. Η διάρκεια του πειράματος είναι από 6 μήνες μέχρι 2 χρόνια ή και περισσότερο, και συνήθως παρακολουθούνται, εκτός όσων προηγουμένως αναφέρθηκαν, η κατανάλωση τροφής, το σωματικό βάρος και η αναπαραγωγική ικανότητα των πειραματοζώων (πιθανή τερατογόνος ενέργεια).

Σε τακτά χρονικά διαστήματα, ένα μέρος των πειραματοζώων θανατώνονται για εμπεριστατωμένο παθολογοανατομικό έλεγχο (πιθανή καρκινογόνος ενέργεια). Ήδη από τη φάση των πειραμάτων υποξείας τοξικότητας γίνεται εκτίμηση των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ουσίας (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση), καθώς και της ικανότητάς της να προκαλεί αναστολή ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμάκων.



Η κλινική εκτίμηση ενός φαρμάκου είναι απαραίτητη πριν από τη γενικευμένη του χρήση, επειδή δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο να εμφανιστούν δυσάρεστες δευτερεύουσες ενέργειες στον ανθρώπινο οργανισμό από ένα φάρμακο που δεν παρουσίασε ιδιαίτερη τοξικότητα κατά την προκλινική πειραματική δοκιμασία του. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην ύπαρξη πολλών ατύπων τοξικών εκδηλώσεων (ζάλη, ναυτία, έμετοι, κλπ.) που δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθούν με επάρκεια στα πειραματόζωα. Αφ' ετέρου, οι τοξικές εκδηλώσεις μπορεί να οφείλονται σε κάποιο μεταβολίτη του φαρμάκου που σχηματίζεται μόνον στον ανθρώπινο οργανισμό. Για τους λόγους αυτούς, η κλινική εκτίμηση γίνεται σταδιακά και περιλαμβάνει διάφορες φάσεις.

Φάση I: Προκαταρκτική φαρμακολογική αξιολόγηση

Το φάρμακο δίνεται σε ομάδα εθελοντών, οι οποίοι πρέπει να είναι σε θέση να δώσουν σαφείς και αξιόπιστες πληροφορίες για την ύπαρξη τυχόν υποκειμενικών συμπτωμάτων. Παράλληλα, γίνεται σωστή εκτίμηση των αντικειμενικών σημείων της φαρμακολογικής ενέργειας και προσδιορισμός της συγκέντρωσης του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο πλάσμα και τα ούρα.

Φάση II: Περιορισμένη κλινική αξιολόγηση

Το φάρμακο δίνεται σε περισσότερα άτομα, κάτω από επιτήρηση ειδικευμένου προσωπικού σε ένα ορισμένο αριθμό ερευνητικών κέντρων, ώστε να υπάρχει δυνατότητα διασταύρωσης και αναζήτησης των αποτελεσμάτων. Τα κλινικά αυτά πειράματα περιλαμβάνουν την παράλληλη χορήγηση εικονικού φαρμάκου που δεν γνωρίζει ούτε ο θεράπων γιατρός. Με αυτόν τον τρόπο, αποφεύγεται η παρεμβολή ψυχολογικών παραγόντων (διπλή-τυφλή χορήγηση). Κατά τη φάση αυτή ελέγχεται και η εμφάνιση γενικών και ειδικών τοξικών εκδηλώσεων.

Φάση III: Εκτεταμένη κλινική αξιολόγηση (πολυκεντρικές μελέτες)

Το φάρμακο χρησιμοποιείται σε πολλές κλινικές και η χορήγησή του γίνεται με την επίβλεψη 50-100 γιατρών. Η χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού ασθενών και η παρατεταμένη χρήση του φαρμάκου βοηθούν στην εμφάνιση σχετικά σπανίων ατομικών αντιδράσεων, όπως είναι οι ιδιοσυγκρασικές και οι αλλεργικές.



Φάση IV: Επαγρύπνηση

Με όλες αυτές τις προφυλάξεις για τη δημιουργία όσο το δυνατόν ασφαλέστερων φαρμάκων, θα έπρεπε η χρήση φαρμάκων να μη περικλείει κανένα κίνδυνο. Παρ'όλα αυτά, αρκετές σπάνιες εκδηλώσεις, όπως π.χ. η τερατογένεση και η καρκινογένεση, δεν εμφανίζονται παρά μετά από ευρεία και μακροχρόνια κλινική χρήση ενός φαρμάκου. Ιδιαίτερα η καρκινογένεση μπορεί να εμφανισθεί μετά από πολλά χρόνια, έτσι ώστε να μην είναι δυνατός πια ο συσχετισμός με το παθογόνο αίτιο. Για τον λόγο αυτόν, έχουν θεσπισθεί ειδικοί μηχανισμοί επαγρύπνησης, με στόχο την συνεχή παρακολούθηση του φαρμάκου, την καταγραφή και την αξιολόγηση όλων των τυχόν ανεπιθυμητών ενεργειών. Ουσιαστική βοήθεια στην προσπάθεια αυτή αποτελεί η ευαισθητοποίηση των κλινικών γιατρών για τη συμπλήρωση και αποστολή στις αρμόδιες υπηρεσίες της καλούμενης 'κίτρινης κάρτας', στην οποία αναφέρονται όλες οι απρόσμενες αντιδράσεις μετά από την χορήγηση του φαρμάκου.

Επειδή ακριβώς η χρήση φαρμάκων δεν μπορεί ποτέ να είναι τελείως ακίνδυνη, ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει και να ενημερώνει τον ασθενή για την ακριβή δοσολογία κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος.



ΣΤ. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ

Η συνταγή αποτελεί γραπτή εντολή του γιατρού προς το φαρμακοποιό, που περιέχει το όνομα και την ποσότητα του φαρμάκου, καθώς και οδηγίες για τη χορήγησή του.

Παλαιότερα, η αναγραφή συνταγών ήταν πολύπλοκη τέχνη και απαιτούσε εξειδικευμένους λατινικούς όρους. Η σύγχρονη Ιατρική έχει απλοποιήσει τα πράγματα και ο ρόλος του φαρμακοποιού περιορίζεται συνήθως στην απλή εμπορική διακίνηση έτοιμων σκευασμάτων. Η φαρμακευτική βιομηχανία χρησιμοποιεί κυρίως μόνον τις δραστικές ουσίες, αποφεύγοντας όσο γίνεται τη χρήση εκδόχων και βελτιωτικών της γεύσης.

Μερικά από τα ιδιοσκευάσματα του εμπορίου περιέχουν περισσότερες από δύο δραστικές ουσίες, σε προκαθορισμένες αναλογίες. Το γεγονός αυτό στερεί από το γιατρό τη δυνατότητα να καθορίσει ο ίδιος την αναλογία των συστατικών. Αλλωστε, η αναγραφή του εμπορικού ονόματος ενός ιδιοσκευάσματος έχει και επιπρόσθετα μειονεκτήματα. Ο γιατρός που έχει συνηθίσει να γράφει συνταγές με εμπορικά ονόματα διατρέχει τον κίνδυνο να ξεχάσει την ακριβή σύνθεση ενός ιδιοσκευάσματος και να χορηγήσει μία ουσία άχρηστη, ή ακόμη και επικίνδυνη, για κάποιον συγκεκριμένο ασθενή.

Στη συνταγή μπορεί να αναγραφεί το χημικό (επίσημο), το κοινόχρηστο, ή, τέλος, το εμπορικό όνομα των φαρμάκων. Η χρησιμοποίηση του επίσημου ή του κοινόχρηστου ονόματος παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, κυρίως οικονομικά. Για παράδειγμα, ο φαρμακοποιός θα είχε παρακαταθήκη από ένα ή δύο μόνο φάρμακα, και όχι κατ' ανάγκη από όλα τα ιδιοσκευάσματα με πανομοιότυπη σύνθεση. Αυτό άλλωστε θα του επέτρεπε να δίνει στους πελάτες τους το φθηνότερο ιδιοσκεύασμα. Αρκετά συχνά, όμως, ο γιατρός υποχρεώνεται για πολλούς λόγους να δώσει συνταγή με κάποιο συγκεκριμένο προϊόν. Αυτό συμβαίνει, επειδή εκτός από τη δραστική ουσία, σημαντικό ρόλο παίζει η εμφάνιση και η γεύση του φαρμάκου. Πολλά παιδιά που έχουν συνηθίσει ένα σκεύασμα αρνούνται να καταπιούν κάποιο άλλο που έχει διαφορετική γεύση. Επίσης, υπάρχουν αρκετοί ιδιότροποι ενήλικες που δίνουν μεγάλη σημασία στο χρώμα και στη γεύση του φαρμάκου.

Εκείνο που συχνά παραβλέπεται ή αγνοείται από τους γιατρούς είναι το γεγονός ότι πολλά δισκία ή κάψουλες, που περιέχουν την ίδια δραστική ουσία, απορροφώνται με πολύ διαφορετικό τρόπο από το πεπτικό σύστημα.



Έχει διαπιστωθεί, π.χ., ότι οι κάψουλες χλωραμφενικόλης διαφόρων εταιριών οδηγούν σε διαφορετικά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Η ισοδυναμία των ιδιοσκευασμάτων (βιοϊσοδυναμία) αποτελεί συχνό κλινικό πρόβλημα, για το οποίο γίνεται προσπάθεια να λυθεί σε ευρωπαϊκό επίπεδο, με τη θέσπιση ειδικών νομικών ρυθμίσεων.

Τα μέρη της συνταγής.

Η συνταγή πρέπει να είναι ευανάγνωστη και σαφής, ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος παρερμηνείας κατά την εκτέλεσή της. Επίσης, πρέπει οπωσδήποτε να έχει το όνομα, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του γιατρού που τη χορηγεί.

Η αναγραφή συνταγών ακολουθεί ένα γενικό τύπο, ο οποίος διατηρεί αρκετά κατάλοιπα από την εποχή που τα λατινικά ήταν η διεθνής γλώσσα της Ιατρικής.

Στην αρχή της συνταγής συνηθίζεται ακόμη να γράφεται το σύμβολο Rp., από τη λατινική λέξη Recipe (πάρε). Η παραγγελία απευθύνεται στο φαρμακοποιό, ο οποίος υποτίθεται, θα πάρει τα κατάλληλα δραστικά συστατικά και έκδοχα, γιά να παρασκευάσει το φάρμακο. Ακολουθεί το επιθυμητό είδος του φαρμακοτεχνικού σκευάσματος, το οποίο επίσης αποτελεί σύντμηση των αντίστοιχων λατινογενών όρων (tabl. γιά τα δισκία, amp. γιά τις αμπούλες, κ.λ.π.). Το όνομα του φαρμάκου γράφεται σήμερα στη γλώσσα κάθε χώρας.

Η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας σε κάθε φαρμακοτεχνική μονάδα αναφέρεται σε γραμμάρια (g) και προσδιορίζεται με αραβικούς αριθμούς. Προκειμένου γιά ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή, ο αριθμός αναφέρεται σε πυκνότητα. Κατόπιν, προσδιορίζεται το συνολικό ποσό των φαρμακοτεχνικών μονάδων με την αναγραφή του αντίστοιχου λατινικού αριθμού (π.χ. XX δισκία). Στο τέλος της συνταγής υπάρχει το σύμβολο S. (από το λατινικό signatura= καθοδήγηση), το οποίο ακολουθείται από τις οδηγίες του γιατρού προς τον ασθενή.

Σχήμα 11. Υπόδειγμα της δομής μίας ιατρικής συνταγής.

(Στοιχεία γιατρού)		(Ονοματεπώνυμο ασθενούς)
		Ημερομηνία
Rp		
Φαρμακοτεχνική μορφή	Όνομα δραστικής ουσίας	
Περιεκτικότητα	(g ή ml)	
Συνολική ποσότητα		
S. Οδηγίες γιά τη σωστή χρήση του φαρμάκου		Σφραγίδα-υπογραφή γιατρού



Οι παρακάτω συνταγές είναι χαρακτηριστικά παραδείγματα φαρμάκων που χορηγούνται σε τρεις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές (δισκία, κάψουλες, ενέσιμο διάλυμα).

1) Rp

Tabl. Αλλοπουρινόλη 0.1 g

No XL

S. Ένα δισκίο, 3 φορές την ημέρα.

2) Rp

Caps. Νατριούχος πεντοβαρβιτάλη 0.03 g

No XXX

S. Μία κάψουλα πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση.

3) Rp

Caps. Δινατριούχος καρβενικυλλίνη 1 g

No LX

S. Μία ένεση κάθε 4 ώρες, επί δέκα ημέρες.

Ειδικές συνταγές

Οι ουσίες που διαθέτουν εξαρτησιογόνες ιδιότητες χαρακτηρίζονται συλλήβδην ως 'ναρκωτικά' και εμπίπτουν σε ειδικές νομοθετικές διατάξεις συνταγογραφίας. Στις περιπτώσεις αυτές, η συνταγή έχει δύο φύλλα, από τα οποία το ένα παίρνει ο ασθενής και το άλλο διατηρεί ο φαρμακοποιός, για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Τις ειδικές αυτές συνταγές πρέπει να προμηθευτεί ο ενδιαφερόμενος γιατρός από τις κατά τόπους Διευθύνσεις Υγιεινής των Νομαρχιών. Το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων παρέχει στο γιατρό και την άδεια χορήγησης ψυχοτρόπων φαρμάκων.

Τα φάρμακα που διακινούνται με βάση τις ειδικές διατάξεις περί ναρκωτικών κατατάσσονται σε έξι διαφορετικές κατηγορίες, ανάλογα με την εξαρτησιογόνότητά τους (Πίνακας 7).

Από τις ουσίες αυτές, συνταγογραφούνται όσες υπάγονται στις κατηγορίες Β και Γ ('ειδική συνταγή ναρκωτικών' με διπλή κόκκινη γραμμή), καθώς και τα φάρμακα των κατηγοριών ΒΣ, ΓΣ και Δ ('ειδική συνταγή του Νόμου 1729/87', με μονή κόκκινη γραμμή).



Πίνακας 7. Φάρμακα που υπάγονται στις 'ειδικές διατάξεις περί ναρκωτικών'.

Κατηγορία Α. Απαιτούν ειδική άδεια προμήθειας, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σε εργαστήρια ή κλινικές για ερευνητικούς σκοπούς.

Δεσομορφίνη, Ηρωίνη, Κάνναβη, LSD, Μεσκαλίνη, Ψιλοκίνη, Ψιλοκυβίνη.

Κατηγορία Β. Χορηγούνται με ειδική ιατρική συνταγή ναρκωτικών, που φυλάγεται για τρία χρόνια.

Δεξτρομοραμίδη, Μορφίνη, Οπιο, Πεθιδίνη.

Κατηγορία ΒΣ. Χορηγούνται εφάπαξ με απλή ιατρική συνταγή του Ν. 1729/87, που φυλάγεται για τρία χρόνια. Αιθυλομορφίνη, Δεξτροπροποξυφαίνη, Κωδεΐνη.

Κατηγορία Γ. Χορηγούνται με ειδική ιατρική συνταγή ναρκωτικών, που φυλάγεται για τρία χρόνια.

Βουτορφανόλη, Διυδροκωδεΐνη, Μεθυλοφαινιδάτη, Πενταζοκίνη, Υδροκωδόνη, Φαιτανύλη, Φολκωδίνη.

Κατηγορία ΓΣ. Χορηγούνται εφάπαξ με τη συνταγή του Ν.1729/87 που φυλάγεται για δύο χρόνια.

Διυδροκωδεϊνόνη, Διφαινοξίνη, Διφαινοξυλάτη.

Κατηγορία Δ. Χορηγούνται εφάπαξ με τη συνταγή του Ν.1729/87 που φυλάγεται για δύο χρόνια.

Αμοβαρβιτάλη, Βαρβιτάλη, Δεξτρομεθορφάνη, Διαζεπάμη και άλλες Βενζοδιαζεπίνες, Μεπροβαμάτη, Πεντοβαρβιτάλη, Πιπραδρόλη, Φαινοβαρβιτάλη.

Αρκετά συχνά, η χορήγηση ενός φαρμάκου γίνεται με την εφαρμογή πρακτικής δόσομετρίας. Στον Πίνακα 8, παρουσιάζονται ορισμένα ογκομετρικά μεγέθη καθημερινής χρήσης.

Χρήσιμες είναι επίσης οι αντιστοιχίες μεταξύ ορισμένων σταθμών και όγκων που χρησιμοποιούνται για φαρμακευτικά προϊόντα στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ (Πίνακας 9). Στα προϊόντα με προέλευση αυτές τις χώρες, είναι σημαντικό να μη συγχέεται η μονάδα του σιτίου (gr) με το γραμμάριο (g), παρά τη μεγάλη ομοιότητα των συμβόλων.



Πίνακας 8. Εμπειρικά ογκομετρικά δεδομένα

1 σταγόνα	0,05ml (20 σταγόνες = 1ml)
1 κουταλάκι	5 ml
1 κουτάλι κομπόστας	8 ml
1 κουτάλι σούπας	15 ml
1 ποτήρι νερού	250 ml

Πίνακας 9. Συσχέτιση "κλασικών και "φαρμακευτικών" μέτρων βάρους και όγκου

ΒΑΡΗ	Φαρμακευτικά
1 gram (g)	15 grain (σιτία)
1 kilogram	2,2 pounds (λίμπρες)
1 grain (gr, σιτία)	60 mg
1 dram (dr, δράμι)	4 g
1 ounce (oz, ουγγιά)	30 g

ΟΓΚΟΙ	
1 milliliter (ml)	15-20 minims (σταγόνες)
1 liter (lt)	1 quart (1/4 γαλονιού)
"	34 Fluid ounces (ουγγιές υγρού)
1 fluid dram	4 ml
1 fluid ounce	30 ml
1 pint (1/8 γαλονιού)	500 ml
1 quart (1/4 γαλονιού)	1000 ml
1 galon (γαλόνι)	4000 ml



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Barnhart, E.R. (1998) Physicians' Desk Reference, 53rd Edition, Medical Economics Company Inc., Oradell, N.J.
- Bevan, J.A. (1996) Essentials of Pharmacology - An Introduction to the Principles of Drug Action, Harper & Row Publ, Hagerstown, MD.
- BNF (1998) British National Formulary, Number 21, March 1991, The British Medical Association & The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, U.K.
- Bowman, W.C., Rand, M.J. (1990) Textbook of Pharmacology, 3rd Ed., Blackwell Scientific Publ., Oxford, U.K.
- Clarck, W.G., Brater, D.G. & Johnson, A.R. eds. (1992) Goth's MEDICAL PHARMACOLOGY, 13th Edition, Mosby Co., St Louis, MO.
- DRUG-FACTS AND COMPARISONS (1997) Facts and Comparisons Division, St. Louis, Lippincot Co., N.Y.
- ΕΘΝΙΚΟ ΣΥΝΤΑΓΟΛΟΓΙΟ (1996) 2η Έκδοση, Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Αθήνα
- ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΣ ΟΔΗΓΟΣ (1991) GREEK MEDICAL INDEX GMI, 1st Edition, Αθήνα
- Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Rall, Th.W. & Murad, F. eds. (1996) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Edition, Macmillan Publ. Co., N.Y.
- Levine, R.R. (1983) Pharmacology: Drug Actions and Reactions, 3rd Edition, Little Brown Co., Boston, MA.
- Marselos, M. (1976) Genetic variation of drug-metabolizing enzymes in the Wistar rat, Acta Pharmacologica et Toxicologica Scandinavica 39, 186-197.
- Marselos, M., Vainio, H. (1991) Commentary - Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs programme, Carcinogenesis 12, 1751-1766.
- PHARMA INDEX (1993) A Directory for Pharmaceutical Products, 10th Edition, IMS Hellas Ltd, Athens, Greece
- PHARMACA FENNICA (1991) Laakevalmisteeet. Laaketietokeskus, Laaketeoillisuusjdistysry, Helsinki, Finland
- Reynolds, E.F.J. ed. (1993) Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition, The Pharmaceutical Press, London, U.K.
- Salway, J.G., ed. (1990) Drug-Test Interactions Handbook, 1st ed., Chapman & Hall Medical, London, U.K.



2. ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ανθρώπινο νευρικό σύστημα περιέχει περισσότερους από 10 δισεκατομμύρια νευρώνες, που επικοινωνούν μεταξύ τους με χημικούς μεταβιβαστές. Με την έκλυση των ίδιων μεταβιβαστών επηρεάζονται και τα κύτταρα των διαφόρων ιστών.

Η ακετυλχολίνη και η νοραδρεναλίνη παίζουν βασικό ρόλο στα περιφερικά τμήμα-τα του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Μεταβάλλουν τη διακίνηση ιόντων μέσω των μετασυναπτικών μεμβρανών και έτσι προκαλούν εκπόλωση ή υπερπόλωση που οδηγεί σε διέγερση ή αναστολή αντίστοιχα.

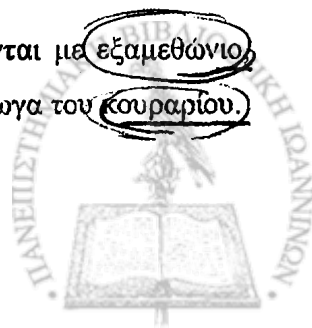
Η ακετυλχολίνη, η νοραδρεναλίνη, η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη αποτελούν τους βασικούς νευρομεταβιβαστές στο ΚΝΣ. Νευρομεταβιβαστές στον εγκέφαλο είναι επίσης η ισταμίνη, το L-γλουταμινικό το L-ασπαραγινικό οξύ, η γλυκίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ.

Οι νευρομεταβιβαστές ασκούν τη δράση τους μετά από σύνδεση με ειδικούς υποδοχείς. Η ύπαρξη τέτοιων υποδοχέων συνάγεται από μελέτες συσχετισμού μεταξύ δομής και ενέργειας χημικά συγγενών ουσιών, καθώς και από την παράλληλη μετατόπιση της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος εξ αιτίας ειδικών ανταγωνιστών. Οι μελέτες αυτές υποδεικνύουν την ύπαρξη των εξής υποδοχέων:

1. Για την ακετυλχολίνη υπάρχουν μουςκαρινικοί και νικοτινικοί υποδοχείς. Οι μουςκαρινικοί υποδοχείς εντοπίζονται σε λείες μυϊκές ίνες, στο μυοκάρδιο και σε εξωκρινείς αδένες. Ο όρος μουςκαρινικός υποδοχέας οφείλεται στη μουςκαρίνη, ένα αλκαλοειδές που δρα στους υποδοχείς αυτούς όπως και η ακετυλχολίνη. Η ατροπίνη και οι συγγενείς με αυτή ουσίες ασκούν συναγωνιστικό ανταγωνισμό στους υποδοχείς αυτούς.

Οι νικοτινικοί υποδοχείς εντοπίζονται στα αυτόνομα γάγγλια και στις νευρομυϊκές συνάψεις. Ονομάστηκαν νικοτινικοί επειδή και η νικοτίνη δρα μέσω αυτών. Οι νικοτινικοί υποδοχείς δεν είναι ταυτόσημοι στα γάγγλια και στους σκελετικούς μυς.

Οι ενέργειες της ακετυλχολίνης στα γάγγλια του αυτόνομου αναστέλλονται με εξαμεθώνιο, ενώ οι υποδοχείς των νευρομυϊκών συνάψεων αναστέλλονται με τα παράγωγα του κουραρίου.



Μουσκαρινικοί και νικοτινικοί υποδοχείς υπάρχουν και στο ΚΝΣ. Οι παράπλευροι κλάδοι των κινητικών νεύρων απολήγουν με νικοτινική σύναψη στους νευρώνες του Renshaw, ενώ υπάρχουν πολλές ενδείξεις για την ύπαρξη μουσκαρινικών υποδοχέων στον εγκέφαλο.

2. Οι υποδοχείς της νοραδρεναλίνης διακρίνονται σε άλφα και βήτα. Οι ανταγωνιστές αυτών των υποδοχέων ονομάζονται α- και β-αναστολείς.

3. Η ντοπαμίνη δρα μέσω ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ΚΝΣ και πιθανώς στα αυτόνομα γάγγλια. Οι υποδοχείς αυτοί αναστέλλονται ειδικά με τα αντιψυχωσικά φάρμακα, όπως οι φαινοθειαζίνες και οι βουτυροφαινόνη.

4. Η σεροτονίνη δρα μέσω σεροτονινεργικών υποδοχέων στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια. Οι ενέργειές της αναστέλλονται από αντισεροτονινεργικά φάρμακα, όπως η μεθυσεργίδη.

5. Η ισταμίνη δρα μέσω ισταμινεργικών υποδοχέων, που διακρίνονται σε H_1 και H_2 . Τα κοινά αντιϊσταμινικά φάρμακα, όπως η οιφαινυδραμίνη, αναστέλλουν τους υποδοχείς H_1 . Υπάρχουν επίσης αναστολείς υποδοχέων H_2 , όπως η ρανιτιδίνη.

Λιγότερα είναι γνωστά για τους υποδοχείς των διαφόρων αμινοξέων που έχουν νευρομεταβιβαστική λειτουργία. Φαίνεται, όμως, πως η στρυχνίνη δρα ανταγωνιστικά προς τη γλυκίνη. Η έρευνα για την ύπαρξη άλλων υποδοχέων περιλαμβάνει επίσης τεχνικές που προσδιορίζουν τη σύνδεση ραδιοσημασμένων ουσιών.

Οι σημερινές γνώσεις για το σημείο δράσης των νευρομεταβιβαστών μπορούν να παρουσιαστούν διαγραμματικά ως εξής:

1. Μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές απολήξεις σε λείες μυϊκές ίνες, στο μυοκάρδιο και σε εξωκρινείς αδένες: ακετυλχολίνη.

2. Μεταγαγγλιακές συμπαθητικές απολήξεις σε λείες μυϊκές ίνες, στο μυοκάρδιο και σε εξωκρινείς αδένες: νοραδρεναλίνη (με εξαίρεση τις απολήξεις των ιδρωτοποιών αδένων).

3. Όλες οι γαγγλιακές συνάψεις του αυτόνομου: ακετυλχολίνη.

4. Οι νευρικές απολήξεις στις τελικές κινητικές πλάκες: ακετυλχολίνη.

5. Συνάψεις του κεντρικού νευρικού συστήματος: ακετυλχολίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη, σεροτονίνη, ισταμίνη, γλουταμινικό οξύ, ασπαργινικό οξύ, γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), γλυκίνη και διάφορα πεπτίδια.



ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι νευρικές ίνες και του Συμπαθητικού και του Παρασυμπαθητικού ξεκινούν από το ΚΝΣ και καταλήγουν σε κυτταρικούς σχηματισμούς που ονομάζονται γάγγλια. Οι ίνες αυτές λέγονται προγαγγλιακές. Από τα γάγγλια ξεκινούν άλλες νευρικές ίνες προς τα διάφορα όργανα του σώματος οι οποίες λέγονται μεταγαγγλιακές.

Από το παρασυμπαθητικό σύστημα απελευθερώνεται η ουσία ακετυλχολίνη (προγαγγλιακές και μεταγαγγλιακές ίνες), ενώ από το συμπαθητικό σύστημα απελευθερώνονται από μεν τις προγαγγλιακές ίνες η ουσία ακετυλχολίνη (ΑΚΧ) από δε τις μεταγαγγλιακές ίνες η νοραδρεναλίνη (ΝΑ).

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Αποτελείται από νευρικές ίνες που κατέρχονται τον νωτιαίο μυελό και εξέρχονται από τα μεσοσπονδύλια διαστήματα δεξιά και αριστερά καταλήγοντας στα γάγγλια (κυτταρικοί σχηματισμοί δεξιά και αριστερά της σπονδυλικής στήλης-ΣΣ-), που σχηματίζουν αλυσίδα κατά μήκος της ΣΣ, από τον 2ο θωρακικό μέχρι το 3ο οσφυϊκό διάστημα και είναι 22 από κάθε πλευρά. Στο γενικό κανόνα ότι η νοραδρεναλίνη είναι ο μεταβιβαστής του συμπαθητικού υπάρχουν δύο εξαιρέσεις. Οι ιδρωτοποιοί αδένες, αν και έχουν συμπαθητική νεύρωση, διεγείρονται με χολινεργικά φάρμακα και αναστέλλονται με αντιχολινεργικά. Αυτή η φαινομενική ανακολουθία εξηγείται από το γεγονός ότι ειδικά οι ίνες που νευρώνουν τους ιδρωτοποιούς αδένες είναι χολινεργικές. Μία ακόμη εξαίρεση αποτελεί ο μυελός των επινεφριδίων, από όπου εκκρίνεται αδρεναλίνη μετά από χορήγηση χολινεργικών φαρμάκων. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να παρεμποδιστεί με γαγγλιοπληγικά φάρμακα. Από εμβρυολογική άποψη, ο μυελός των επινεφριδίων αποτελεί διαφοροποιημένο συμπαθητικό γάγγλιο.

ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Οι προγαγγλιακές ίνες ξεκινούν από διάφορους πυρήνες του ΚΝΣ, και φθάνουν στα γάγγλια που βρίσκονται μέσα ή κοντά στα όργανα του σώματος που νευρώνουν. Είναι δηλαδή μακρές ίνες σε αντίθεση με τις νευρικές ίνες του συμπαθητικού που είναι βραχείες.

Στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, το σημείο δράσης των νευρομεταβιβαστών είναι γνωστό με σχετική ακρίβεια. Προκειμένου όμως για το ΚΝΣ, η πειραματική προσέγγιση αυτού του προβλήματος είναι εξαιρετικά πολύπλοκη.



Πίνακας 10 ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΟΡΓΑΝΑ.

ΙΣΤΟΣ	<u>ΠΑΡΑΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟ</u>	<u>ΣΥΜΠΛΑΘΗΤΙΚΟ</u>
ΚΑΡΔΙΑ Φλεβόκομβος Κολποκοιλιακός κόμβος Κοιλίες	Μείωση συχνότητας Μείωση ταχύτητας αγωγής <u>Ελάχιστη επίδραση</u>	Αύξηση συχνότητας Αύξηση ταχύτητας αγωγής Ινóτροπος δράση Αύξηση ταχύτητας αγωγής Αυξημένη αυτοματία
ΑΓΓΕΙΑ Αρτηρίες Φλέβες	Αγγειοδιαστολή τοπικά -	Αγγειοσυστολή Αγγειοσυστολή
ΑΛΛΕΣ Α. Μ. ΙΝΕΣ Ίριδα Σφιγκτήρας φακού (ακτινωτό σώμα) Γαστρεντερικό Βρόγχοι Ουροδόχος κύστη	<u>Συστολή σφιγκτήρα (μύση)</u> <u>Συστολή (κοντινή όραση)</u> Αύξηση τόνου, κινητικότητας Συστολή Αύξηση τόνου <u>Χάλαση τριγώνου και εξωτερικού σφιγκτήρα</u>	<u>Συστολή ακτινωτού μυός (μυδρίαση)</u> - Μείωση τόνου, κινητικότητ Διαστολή Χάλαση Αντίθετο αποτέλεσμα
ΕΚΚΡΙΣΕΙΣ Σιαλογόνοι ΡΙνοφάρυγγας Γαστρική Παγκρεατική Ιδρώτας	Αύξηση υδατώδους έκκρισης Αύξηση Αύξηση Αύξηση 0	Αύξηση <u>κολλώδους</u> έκκρισης 0 0 0 Αύξηση



Α. ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ

Αυτά διακρίνονται σε εκείνα που μιμούνται τη δράση της ΑΚΧ (παρασυμπαθητικομιμητικά ή χολινεργικά) και σε εκείνα που ανταγωνίζονται τη σύνδεση της ΑΚΧ στους υποδοχείς της (παρασυμπαθητικολυτικά ή αντιχολινεργικά).

Ι. ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα διάφορα χολινεργικά (χολινομιμητικά) φάρμακα διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τα άμεσα χολινεργικά και τα αντιχολινεστερασικά ή έμμεσα χολινεργικά. Όταν η ΑΚΧ συνδεθεί με τον υποδοχέα η δράση της διαρκεί πολύ λίγο, (χιλιοστά του δευτερολέπτου) επειδή διασπάται γρήγορα από ένζυμα, που ονομάζονται χολινεστεράσες, την ειδική ακετυλοχολινεστεράση (ΑΚΧ-Ε) που διασπά τους οξικόθενεστερες της χολίνης ταχύτερα από τους βουτυρικούς και τη ψευδοχολινεστεράση που διασπά τους βουτυρικούς ταχύτερα.

Τα άμεσα ασκούν απ' ευθείας δράση παρόμοια με την ΑΚΧ ενώ τα έμμεσα δρουν αναστέλλοντας τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης (ΑΚΧ-Ε), οπότε η ΑΚΧ δρα ακώλυτα.

Ι Α. ΑΜΕΣΑ ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ακετυλχολίνη (ΑΚΧ)

Η ΑΚΧ συντίθεται από τη χολίνη και το ακετυλοσυνένζυμο Α

Σύνθεση → Χολίνη + Ακετυλοσυνένζυμο Α → Ακετυλχολίνη + Συνένζυμο Α
(παρουσία χολινακετυλ-τρανσφεράσης)

Η σύνθεση γίνεται στο κυτταρόπλασμα και η εναποθήκευση σε κυστίδια. Η έκλυση γίνεται μετά από εκπόλωση του τελικού άκρου του νεύρου και είσοδο ασβεστίου.



Η ΑΚΧ δρα στα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά γάγγλια, τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, τις τελικές κινητικές πλάκες σκελετικών μυών, τις μεταγαγγλιακές απολήξεις του παρασυμπαθητικού, στους ιδρωτοποιούς αδένες και στο ΚΝΣ. Δεν διέρχεται στο ΕΝΥ.

Ενέργειες. Η ΑΚΧ στο καρδιαγγειακό σύστημα προκαλεί αγγειοδιαστολή, και αρνητική χρονότροπο και ινότροπο δράση που είναι λιγότερο εμφανής στις κοιλίες. Η αγγειοδιαστολή οφείλεται σε μουσκαρινικούς υποδοχείς που βρίσκονται στο ενδοθήλιο των αγγείων (παρά την έλλειψη χολινεργικής νευρώσεως), που διεγείρόμενοι παράγουν μια ουσία που προκαλεί αγγειοδιαστολή. Οι παρασυμπαθητικές ίνες τελειώνουν στα άκρα των ινών του Purkinje και είναι σπάνιες στο μυοκάρδιο των κοιλιών.

Η ΑΚΧ μειώνει το ρυθμό με υπερπόλωση και μείωση του ρυθμού διαστολικής εκπόλωσης. Στο κοιλιακό μυοκάρδιο η ΑΚΧ μειώνει τη δύναμη της συστολής, το δυναμικό ενεργείας και τη διάρκεια και την αποτελεσματικότητα της ανερέθιστης περιόδου. Στον κολποκοιλιακό κόμβο και στις ίνες του Purkinje η ΑΚΧ μειώνει την αγωγή αλλά αυξάνει την ανερέθιστη περίοδο και μπορεί να προκαλέσει κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Στο γαστρεντερικό σύστημα, αυξάνει την ένταση και τη διάρκεια της συστολής και των εκκρίσεων. Διεγείρει την έκκριση σε όλους τους αδένες που παίρνουν παρασυμπαθητική νευρώση. Διέγερση των χημειοϋποδοχέων του καρωτιδικού και του αορτικού σώματος. Στον οφθαλμό προκαλεί μύση διεγείροντας τον σφιγκτήρα της ίριδας. Σε προσυναπτικές θέσεις υπάρχουν επίσης μουσκαρινικοί υποδοχείς, που όταν διεγερθούν προκαλούν αναστολή απελευθέρωσης ΑΚΧ και κατεχολαμινών.

Οι μουσκαρινικές ενέργειες της ΑΚΧ (και των αναλόγων της) αναστέλλονται από την ατροπίνη με συναγωνιστικό ανταγωνισμό στις μεταγαγγλιακές απολήξεις κυρίως, και πολύ λιγότερο στα γάγγλια.

Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς διακρίνονται σε M1, M2, M3, M4 και M5. Οι M1 και M2 παρουσιάζουν την κοινή ιδιότητα να αναστέλλονται από τον ανταγωνιστή πρενιζεπίνη, αλλά έχουν διαφορετική ευαισθησία (οι M1 αποκλείονται με χαμηλότερες δόσεις). Οι M1 υπάρχουν στα γάγγλια και στο ΚΝΣ, ενώ οι M2 στους μεταγαγγλιακούς νευρώνες. Η πρενιζεπίνη δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους.

Οι νικοτινικές ενέργειες της ΑΚΧ στα γάγγλια αναστέλλονται με εξαμεθόνιο και στους σκελετικούς μυς με κουράριο.

Από διάφορα συνθετικά ανάλογα μόνο η μεταχολίνη, η βετανεχόλη και η καρβαχόλη έχουν θεραπευτική χρήση (άμεσα χολινεργικά).



Εστέρες της χολίνης

Οι βασικές ενέργειες των εστέρων της χολίνης μετά από υποδόρια ένεση είναι η αγγειοδιαστολή και η ερυθρότητα του δέρματος, η εφίδρωση, η σιελόρροια και η αύξηση του τόνου των λείων μυών του γαστρεντερικού σωλήνα και της ουροδόχου κύστης. Οι επιδράσεις στον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση ποικίλλουν. Μερικά άτομα εμφανίζουν απότομη πτώση της πίεσης, ενώ σε άλλα παρατηρούνται ελαφρές μόνο μεταβολές επειδή λειτουργούν ακόμη αντιρροπιστικά αντανακλαστικά. Άτομα με ιστορικό βρογχικού άσθματος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη βρογχοσυσπαστική ενέργεια αυτών των ενώσεων. Όταν χορηγούνται εστέρες της χολίνης, είναι καλό να υπάρχει πάντοτε έτοιμη ατροπίνη, ως αντίδοτο. Τα άμεσα χολινεργικά δίνονται από το στόμα, τοπικά, ή υποδορίως. Η αντιμετώπιση των τοξικών ενεργειών τους γίνεται με ατροπίνη. Σε περίπτωση καρδιοτοξικής δράσης, η αντιμετώπιση γίνεται με αδρεναλίνη.

Η βετανεχόλη και η μεταχολίνη εμφανίζουν πολλές από τις δράσεις της ΑΚΧ στους λείους μυς και τους αδένες, χωρίς να επηρεάζουν σημαντικά τα γόγγλια και τις νευρομυϊκές συνάψεις.

Η βετανεχόλη και καρβαχόλη ασκούν εκλεκτική διέγερση στο ουροποιητικό σύστημα. Οι εστέρες της χολίνης αυξάνουν τον περισταλτισμό των ουρητήρων, συστέλλουν το θόλο της ουροδόχου κύστης, ενώ το ουρητηρικό τρίγωνο και ο έξω σφιγκτήρας εμφανίζουν χαλαση.

Η βετανεχόλη είναι το παρασυμπαθητικομιμητικό εκλογής για τη μετεγχειρητική αντιμετώπιση του τυμπανισμού και της επίσχεσης των ούρων. Η βετανεχόλη δεν καταστρέφεται από χολινεστεράσες και έτσι εμφανίζει παρατεταμένη ενέργεια. Δίνεται κυρίως για διέγερση της ουροδόχου κύστης. Επίσης σε μετεγχειρητική ατονία του εντέρου, της ουροδόχου κύστης, σε συγγενές megacolon, καθώς και σε χάλαση του σφιγκτήρα του οισοφάγου, κατακράτηση ούρων, και διαγνωστικά σε δηλητηρίαση με ατροπίνη, καθώς και μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης μετεγχειρητικά σε καταρράκτη.

Αντενδείξεις. Υπερθυρεοειδισμός (μπορεί να οδηγήσει σε κολπική μαρμαρυγή), βρογχικό άσθμα, ανεπάρκεια στεφανιαίων αγγείων (λόγω υπότασης και μείωσης της ροής του αίματος), πεπτικό έλκος, μηχανική απόφραξη του πεπτικού ή του ουροποιητικού συστήματος.

Παρενέργειες. Ερυθρότητα προσώπου, ιδρώτες, υπόταση, ασθματική κρίση, επιγαστρικό άλγος, κοιλιακοί κολικοί, σιελόρροια, πονοκέφαλος, αμβλυωπία (από ανωμαλίες προσαρμογής).



Η μεταχολίνη χρησιμοποιείται πολύ λίγο. Εμφανίζει κυρίως μουσκαρινική δράση, ειδικά από το καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι οξικός εστέρας και γι' αυτό διασπάται από την ακετυλοχολινεστεράση, αν και βραδύτερα από ό,τι η ακετυλχολίνη. Η μεταχολίνη έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της παροξυσμικής κολπικής ταχυκαρδίας επειδή καταργεί την έκτοπη εστία των κόλπων, πιθανώς προκαλώντας υπερπόλωση. Δίνεται όμως σπάνια γι' αυτόν τον σκοπό, δεδομένου ότι η i.v. ένεση μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανακοπή.

Σε ασθενείς με όγκους του μυελού των επινεφριδίων η μεταχολίνη προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, επειδή διεγείρει την έκκριση κατεχολαμινών από τον όγκο. Η χορήγηση μεταχολίνης ('δοκιμασία μεταχολίνης') είχε χρησιμοποιηθεί στα παρελθόν για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος.

Η καρβαχόλη είναι πολύ ισχυρός εστέρας της χολίνης με μουσκαρινικές και νικοτινικές ενέργειες. Έχει χρησιμοποιηθεί μόνο στη θεραπεία του γλαυκώματος ως διάλυμα 0.5-1%, για τοπική εφαρμογή στον επιτεφυκότα. Προκαλεί μύση και ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Το αντίδοτο της καρβαχόλης είναι η ατροπίνη.

ΦΥΣΙΚΑ ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ και ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ

Φυσικά αλκαλοειδή είναι:

Πιλοκαρπίνη (από τα φύλλα του φυτού του γένους *Pilocarpus*).

Μουσκαρίνη (από τα μανιτάρια *Amanita muscaria*) (βλ. Δηλητήρια και Αντίδοτα).

Αρεκολίνη (από τον καρπό του φυτού *Areca catechu*).

Τα αλκαλοειδή πιλοκαρπίνη και μουσκαρίνη εμφανίζουν ενέργεια ακετυλχολίνης σε υποδοχείς των λείων μυών και των αδενικών κυττάρων. Και τα δύο αλκαλοειδή εμφανίζουν τις μουσκαρινικές ενέργειες της ακετυλχολίνης, ενώ στερούνται νικοτινικών ενεργειών. Η ατροπίνη αναστέλλει αυτές τις μουσκαρινικές ενέργειες. Η μουσκαρίνη είναι τεταρτοταγής βάση αμμωνίου και εμφανίζει κάποια ομοιότητα προς την ακετυλχολίνη. Για την πιλοκαρπίνη, που είναι τριτοταγής αμίνη, παραμένει άγνωστος ο μηχανισμός με τον οποίο απομιμείται τις μουσκαρινικές ενέργειες της ΑΚΧ. Έχει αποδειχθεί όμως πως δεν πρόκειται για αναστολή της χολινεστεράσης.

Η πιλοκαρπίνη, εφαρμόζεται στην οφθαλμολογία για την πρόκληση μύσης. Ως αντίδοτο χρησιμοποιείται η ατροπίνη. Η πιλοκαρπίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία του γλαυκώματος, καθώς και την αντιμετώπιση της παρατεταμένης μυδρίασης από ατροπίνη, κ.ά. (διάλυμα οφθαλμικό 1% έως 4%, και αλοιφή 2%, 3%) 1-2 σταγόνες. (Βλέπε ΓΛΑΥΚΩΜΑ)



(*) ΝΕΟΣΤΙΓΜΙΝΗ (Neostigmine)

Είναι χολινεργικό φάρμακο. Αναστέλλει την χολινεστεράση και επιτείνει έτσι τη δράση της ακετυλχολίνης. Πιστεύεται ότι ασκεί απ' ευθείας διεγερτική επίδραση στις ίνες των σκελετικών μυών. Χρησιμοποιείται στη διάγνωση και θεραπεία της βαριάς μυασθένειας, σε ορισμένες περιπτώσεις παραλυτικού ειλεού και ατονίας της ουροδόχου κύστης.

Οι αντενδείξεις είναι, υπερευαισθησία, μηχανική απόφραξη του εντέρου (ειλεός), ή απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Παρενέργειες: Ναυτία, εμετοί, διάρροια, κοιλιακά άλγη, σιελόρροια, μυϊκές ινιδώσεις. Σε υπέρβαση της δόσης παρατηρούνται επιπλέον αύξηση των βρογχικών εκκρίσεων, έντονη εφίδρωση, απώλεια ούρων και κοπράνων, μύση, νυσταγμός, υπόταση, βραδυκαρδία, διέγερση των τελικών κινητικών πλακών, επίταση της μυϊκής αδυναμίας ή και παράλυση (χολινεργική κρίση).

Προφυλάξεις: Σε βρογχικό άσθμα, υπόταση, βραδυκαρδία, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, επιληψία, εξωπυραμιδικά σύνδρομα. Για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως όταν η νεοστιγμίνη χορηγείται παρεντερικά, μπορεί να είναι αναγκαία η ταυτόχρονη χορήγηση βάμματος ευθαλείας ή ατροπίνης.

Αλληλεπιδράσεις: Ενισχύει και παρατείνει την δράση των εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών, όπως του σουξαμεθονίου (σουκινυλχολίνη), ενώ ανταγωνίζεται τη δράση των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών, π.χ. πανκουρόνιο. Η ατροπίνη μπορεί να επιβραδύνει την απορρόφηση της χορηγούμενης από το στόμα νεοστιγμίνης. Ορισμένα αντιβιοτικά, ιδίως οι αμινογλυκοσίδες (π.χ. γενταμικίνη), μπορεί να επιδεινώσουν τη μυασθένεια επειδή μειώνουν τη νευρομυική μεταβίβαση. Αν είναι αδύνατη η αλλαγή του αντιβιοτικού, χρειάζεται συνήθως αναπροσαρμογή των δόσεων της νεοστιγμίνης.

Δοσολογία: Θεραπεία μυασθένειας. Από το στόμα 75-300mg την ημέρα ή και περισσότερο, σε κατάλληλα μεσοδιαστήματα, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου (η δράση του φαρμάκου διαρκεί μέχρι 4 ώρες). Σε νεογνά, 1-5mg κάθε 4 ώρες. Σε μεγαλύτερα παιδιά, 15-60mg την ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις. Παρεντερικά (s.c., i.m., i.v.) αρχικώς 1-2.5mg και επανάληψη σε διαστήματα αναλόγως με τις ανάγκες. Σε νεογνά 0.05-0.25mg κάθε 4 ώρες. Σε μεγαλύτερα παιδιά 0.2-0.5mg την ημέρα. Σε αναισθησία. Συνήθως 2-3mg με ατροπίνη. Η χορήγηση της τελευταίας μπορεί να προηγηθεί. Επαναληπτική δόση νεοστιγμίνης 1-2mg μετά 8-12 λεπτά. Δόση μεγαλύτερη των 4mg θεωρείται επικίνδυνη. Η νεοστιγμίνη κυκλοφορεί σε δισκία 15mg και ενέσιμο 0,5mg με το όνομα Prostigmin.

Εδροφώνιο. Το βασικό χαρακτηριστικό του εδροφονίου είναι η πολύ σύντομη διάρκεια δράσης. Από πρακτική άποψη, μπορεί να θεωρηθεί η υπερβραχείας δράσης μορφή της νεοστιγμίνης. Το φάρμακο αυτό είναι πολύ ισχυρό αντίδοτο του κουραρίου. Επενεργεί ταχύτερα από τη νεοστιγμίνη και η ενέργειά του διαρκεί λιγότερο. Αν και το εδροφώνιο έχει



ως προς ένα βαθμό ιδιότητες αναστολέα της χολινεστεράσης, πιθανώς η ενέργειά του στη νευρομυϊκή σύναψη είναι άμεση (Tensilon injection 10mg/ml).

Η *πυριδοστιγμίνη* χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της μυασθένειας, από το στόμα. Η διάρκεια ενέργειας είναι 4 ώρες. Σκεύασμα (βρωμιούχος πυριδοστιγμίνη) Mestinon tabl 60mg

Το *αμβενόνιο* χρησιμοποιείται επίσης στην αντιμετώπιση της μυασθένειας, από το στόμα. Η διάρκεια ενέργειας είναι 8 ώρες.

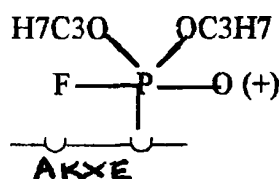
ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΑ αντιχολινεστερασικά

Το δισοπροπυλο-φθοριοφωσφορικό οξύ (DFP, ισοφθοριοφάτη) και πολλά άλλα αλκυλιωμένα φωσφορικά παράγωγα είναι ιδιαίτερα τοξικές ουσίες επειδή προκαλούν μη αναστρέψιμη αναστολή των χολινεστερασών. Ο αρχικός τους προορισμός ήταν για χημικό πόλεμο. Έχουν τύχει πολύ περιορισμένης θεραπευτικής χρήσης, αλλά έχουν πρακτικό ενδιαφέρον από τοξικολογική άποψη επειδή χρησιμοποιούνται ευρέως ως εντομοκτόνα. Τα συνηθισμένα αντιχολινεστερασικά προκαλούν μετά από απλή χορήγηση ενζυμική αναστολή που διαρκεί λίγες ώρες, ενώ οι οργανοφωσφορικές ενώσεις προκαλούν αναστολή που διαρκεί εβδομάδες ή και μήνες. Η διαφορά δράσης ίσως οφείλεται στο γεγονός πως η χολινεστεράση φωσφορυλιώνεται κατά τη σύνδεσή της με τα οργανοφωσφορικά. Το φωσφορυλιωμένο ένζυμο είναι σταθερό αλλά και αδρανές. Σαν συνέπεια αυτού, η ενζυμική δραστηριότητα παραμένει ελαττωμένη μέχρις ότου συντεθεί νέο ένζυμο ή χορηγηθεί κάποιος ενεργοποιητής σαν αντίδοτο.

Τα αλκυλιωμένα φωσφορικά παράγωγα αδρανοποιούν αρχικά κατά προτίμηση την μη ειδική χολινεστεράση του πλάσματος. Με μεγάλες δόσεις, όμως, αδρανοποιείται και το ένζυμο των ερυθροκυττάρων και του νευρικού ιστού.

Η μη ειδική χολινεστεράση του πλάσματος αναγεννάται από το ήπαρ σε 2 περίπου εβδομάδες.

Η επανασύνθεση της ακετυλχολινεστεράσης των νευρικών και νευρομυϊκών συνάψεων μπορεί να διαρκέσει και 3 μήνες



DFP



Φαρμακολογικές ενέργειες

Τα περισσότερα είναι λιποδιαλυτά, χαμηλού μοριακού βάρους και πτητικά ώστε εύκολα εισπνέονται ή διαπερνούν το δέρμα και εισέρχονται στο ΚΝΣ.

Όταν το DFP ή άλλα αλκυλιωμένα φωσφορικά αντιχολινεστερασικά ενίενται ή εισπνέονται, αναπτύσσεται μία κλινική εικόνα που είναι συνδυασμός χολινεργικών ενεργειών από το περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της ACh.

Επακόλουθα της περιφερικής αδρανοποίησης της χολινεστεράσης είναι:

- Νικοτινικές εκδηλώσεις: Μυϊκές ινιδώσεις, ταχυκαρδία, υπέρταση
- Μουσκαρινικές εκδηλώσεις: μύση, σιελόρροια, εφίδρωση, συσπάσεις των λείων μυών του εντέρου και καταστολή των αναπνευστικών κινήσεων, βραδυκαρδία, υπόταση.

Επακόλουθα της δράσης στο ΚΝΣ είναι:

- Άγχος, ανησυχία, σύγχυση, καταστολή αναπνευστικού κέντρου, ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μεταβολές και ίσως ακόμη και επιθανάτιοι σπασμοί.

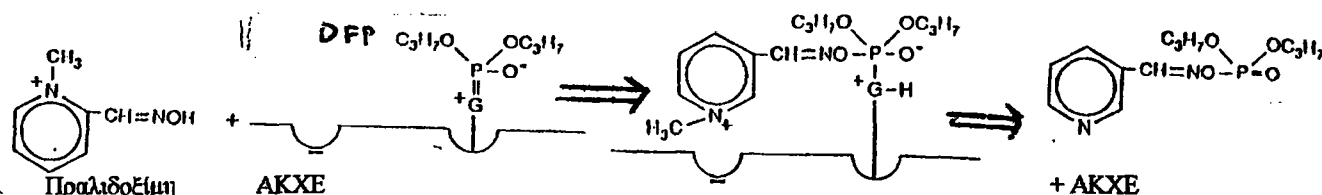
Η ατροπίνη προστατεύει από τις περιφερικές μουσκαρινικές εκδηλώσεις καθώς και από τις εκδηλώσεις από το ΚΝΣ Δεν προστατεύει όμως από τις μυϊκές ινιδώσεις και τη μυϊκή αδυναμία. Η αιτία θανάτου σε δηλητηρίαση με οργανοφωσφορικά είναι παράλυση των αναπνευστικών μυών. Μερικά οργανοφωσφορικά (φθοριωμένα) προκαλούν εικόνα χρόνιας νευροτοξικότητας από απλές αισθητικές διαταραχές μέχρι αταξίας, μυϊκής κόπωσης ή και παράλυσης μυών η αιτία της οποίας δεν είναι πλήρως γνωστή.

Η δράση της πραλιδοξίμης

Η *πραλιδοξίμη* (πυριδινο-2-αλδοξίμο-μεθιωδίδιο, PAM) έχει ένα μόριο που σχεδιάστηκε και συντέθηκε με βάση το θεωρητικό μηχανισμό δράσης των οργανοφωσφορικών. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υδροξυλαμίνη και οι οξίμες μπορούν να ενεργοποιήσουν πάλι τη χολινεστεράση όταν έχει φωσφορυλιωθεί από οργανοφωσφορικά. Με αυτές τις γνώσεις, σχεδιάστηκε μία χημική ένωση στην οποία η απόσταση μεταξύ του τεταρτοταγούς αζώτου και της οξίμης είναι ίδια με αυτήν που προτάθηκε για την ακετυλχολίνη. Θεωρητικά, μία τέτοια ένωση θα ταίριαζε στο μόριο της χολινεστεράσης και θα δρούσε σαν πολύ αποτελεσματικός ενεργοποιητής. Αυτή η υπόθεση οδήγησε στη σύνθεση της πραλιδοξίμης.

Οι αντιδράσεις μεταξύ οργανοφωσφορικών, χολινεστεράσης και ενεργοποιητών, όπως η πραλιδοξίμη, μπορούν να παρασταθούν ως εξής: (Επόμενη σελίδα).





Σχήμα 12

Η πραλιδοξίμη πρέπει να χορηγηθεί παρεντερικά. Συνήθως γίνεται ΕΦ έγχυση πραλιδοξίμης διαλυμένης σε 1000 ml φυσιολογικού ορού. Εκτός από την ενεργοποίηση της φωσφορυλιωμένης εστεράσης, το φάρμακο εμφανίζει και ένα βαθμό μυϊκής εκπολώσεως από μόνο του. Έχουν επίσης μελετηθεί και άλλοι ενεργοποιητές, όπως η διακετυλομονοξίμη (DAM) και διάφορες δις-τεταρτοταγείς οξίμες.

Ιατρικές εφαρμογές των οργανοφωσφορικών

Τα οργανοφωσφορικά έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως σαν εντομοκτόνα (μαλαθείο, διαζινόν) και χημικά όπλα, και πολύ λιγότερο στην θεραπευτική.

Η ισοφθοριοφάτη, η εχοθειοφάτη και το δεμεκάριο χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος. Μετά από τοπική οφθαλμική εφαρμογή δεν εμφανίζουν συστηματική δράση και συνήθως προκαλούν ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσεως, για αρκετές εβδομάδες. Η ενέργειά τους μπορεί ως προς ένα βαθμό να ανασταλεί, αν έχει προηγηθεί τοπική εφαρμογή φυσοστιγμίνης ή νεοστιγμίνης.

Πολλά σύγχρονα εντομοκτόνα περιέχουν οργανοφωσφορικά αντιχολινεστερασικά. Οξεία ή χρόνια δηλητηρίαση από αυτά τα εντομοκτόνα είναι κάτι το συνηθισμένο.

Η αντιμετώπιση δηλητηρίασης με οργανοφωσφορικά γίνεται ως εξής: Με την εμφάνιση των συμπτωμάτων χορηγείται θειική ατροπίνη. Το αντίδοτο αυτό μπορεί να δίνεται κάθε μία ώρα. Το δέρμα, το στομάχι και τα μάτια πρέπει να καθαριστούν από το δηλητήριο. Εάν η απάντηση στην ατροπίνη δεν είναι ικανοποιητική, χορηγείται πραλιδοξίμη με βραδεία Ε.Φ. έγχυση προκειμένου για ενήλικα άτομα. Ορισμένα φάρμακα αντενδείκνυνται σε δηλητηρίαση με οργανοφωσφορικά. Ανάμεσα σε αυτά είναι η μορφίνη, η θεοφυλλίνη και η αμινοφυλλίνη. Εάν ο ασθενής είναι κυανωτικός, η μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής είναι το πρώτο μέλημα.



ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΒΑΡΕΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

Η βαριά μυασθένεια (μυασθένεια Gravis) είναι χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από αδυναμία και παθολογική κόπωση των σκελετικών μυών. Τα συμπτώματα είναι πτώση βλεφάρων, διπλωπία, δυσκολία στη μάσηση, κατάποση και αναπνοή, αδυναμία των άκρων ή συνδυασμός των παραπάνω. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως καλυτερεύουν με αντιχολινεστερασικά φάρμακα, γεγονός που βοηθάει στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της νόσου. Η σύγχρονη παθολογία δέχεται αυτοάνοσους μηχανισμούς σαν την αιτία προκλήσεως της μυασθένειας. Αντισώματα κατά των υποδοχέων της ACh ανευρίσκονται σε 90% των ασθενών. Μερικές φορές η νόσο συνοδεύεται από όγκο του θύμου, υπερθυρεοειδισμό ή ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Επανειλημμένος ερεθισμός ενός κινητικού νεύρου του μυασθενικού αρρώστου οδηγεί σε ταχεία εγκατάσταση καμιάτου στους μυς όπου κατανέμεται το νεύρο αυτό. Ενδαρτηριακή ένεση ακετυλχολίνης, νεοστιγμίνης ή εδροφωνίου αυξάνει τη μυϊκή δύναμη. Σε φυσιολογικά άτομα, αντιθέτως, παρόμοιες ενέσεις προκαλούν μυϊκές ινιδώσεις και αδυναμία, ίσως επειδή οδηγούν σε παρατεταμένη εκπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας. Επίσης, οι μυασθενικοί απαντούν σε δόσεις d-τουβοκουραρίνης και κινίνης που συνήθως δεν επηρεάζουν τα φυσιολογικά άτομα.

Διάφορα αντιχολινεστερασικά είναι χρήσιμα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της μυασθένειας. Για διαγνωστικούς σκοπούς χορηγείται ενδομυϊκώς νεοστιγμίνη σε συνδυασμό με ατροπίνη. Μικρότερες δόσεις νεοστιγμίνης μπορούν να δοθούν ενδοφλεβίως. Το εδροφώνιο δίνεται για διαγνωστικούς σκοπούς ενδοφλεβίως (10mg σε 1ml, προηγείται δοκιμαστική δόση 2mg και μετά 30 sec ενίεται το υπόλοιπο).

Για την αντιμετώπιση της μυϊκής αδυναμίας, η νεοστιγμίνη και τα παρεμφερή φάρμακα είναι πολύ χρήσιμα. Η βρωμούχος νεοστιγμίνη χορηγείται από το στόμα (15mg-50mg/4ωρο). Η μεθυλοθειική νεοστιγμίνη μπορεί να δοθεί ενδομυϊκώς, γι' αυτό συνήθως αρκούν πολύ μικρότερες δόσεις. Σε περίπτωση θυμώματος, η χειρουργική αφαίρεση του βελτιώνει τη νόσο. Δίνονται επίσης ανοσοκατασταλτικά (π.χ. πρεδνιζόνη).

Το "μυασθενικό σύνδρομο" (σύνδρομο Lambert-Eaton) είναι μια άλλη οντότητα κατά την οποία παρά τη νευρική ώση υπάρχει μειωμένη έκλυση AKX (εκδηλώνεται κυρίως με αδυναμία των εγγύς μυών κάτω άκρων). Θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά και λιγότερο με νεοστιγμίνη κλπ.



Δηλητηρίαση (χολινεργική κρίση)

Υπερβολική χορήγηση αντιχολινεστερασικών προκαλεί την καλούμενη χολινεργική κρίση. Αυτή χαρακτηρίζεται από μουσκαρινικά σημεία (μύση, εφίδρωση, σιελόρροια, δακρύρροια και υπερκινητικότητα του εντέρου) και από νικοτινικά σημεία (μυϊκές ινιδώσεις και παραλύσεις). Η διάγνωση της δηλητηρίασης με αντιχολινεστερασικά είναι σχετικά εύκολη, επειδή αυτά τα συμπτώματα και κλινικά σημεία είναι πολύ χαρακτηριστικά. Ενδοφλέβια χορήγηση εδροφονίου διευκολύνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ χολινεργικής κρίσης (παράλυση μυών λόγω καμάτου) και έξαρσης της μυασθένειας. Αν πρόκειται για μυασθένεια, η ένεση ακολουθείται από αύξηση της μυϊκής δύναμης.

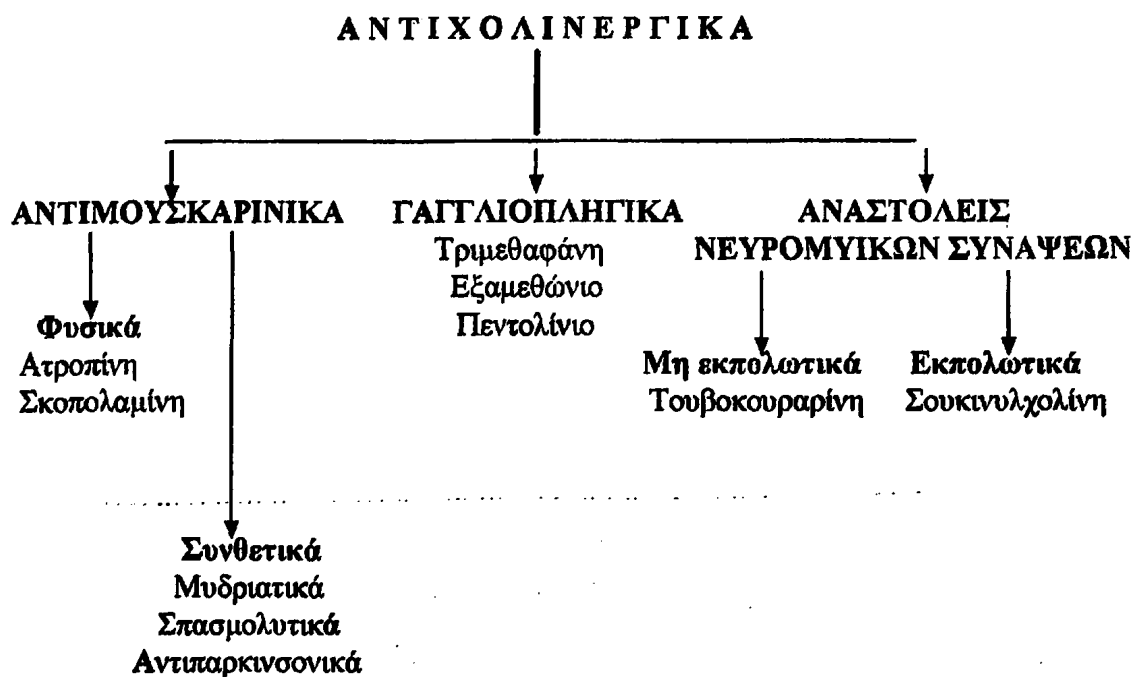


II. ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα αυτά μπορεί να διακριθούν (Πίνακας 11) σε:

1. Αντιμουσκαρινικά, τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση της ΑΚΧ στους μουσκαρινικούς υποδοχείς,
2. Γαγγλιοπληγικά τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση της ΑΚΧ στους νικοτινικούς υποδοχείς των γαγγλίων του αυτόνομου και στη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, και
3. Αναστολείς των νευρομυϊκών συνάψεων.

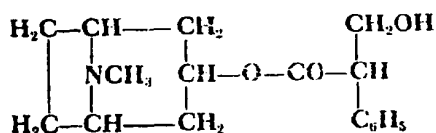
Πίνακας 11



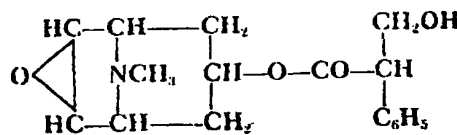
1. ΑΝΤΙΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1^Α . ΑΤΡΟΠΙΝΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΛΑΜΙΝΗ

Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη ανήκουν στα πιο παλιά φάρμακα της Ιατρικής. Πολλά φυτά της οικογένειας των σολανιδών χρησιμοποιούνται επί αιώνες, επειδή περιέχουν τα δραστικά αλκαλοειδή Ι-υοσκυαμίνη και Ι-υοσκίνη. Το όνομα υοσκυαμίνη προέρχεται από το φυτό *Hyoscyamus niger*. Από τοξικολογική άποψη, έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι και το φυτό *Datura stramonium* περιέχει αυτά τα αλκαλοειδή. Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται και αλκαλοειδή της μπελαντόνα, επειδή απαντούν και στο φυτό *Atropa belladonna*. Η ατροπίνη είναι ρακεμικό μίγμα d- και Ι-υοσκυαμίνης, που προκύπτει κατά τη διάρκεια της απομόνωσης από το φυτό. Η Ι-υοσκίνη λέγεται και σκοπολαμίνη. Τα αλκαλοειδή της μπελαντόνα είναι εστέρες πολύπλοκων οργανικών βάσεων με τροπικό οξύ. Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη διαφέρουν ελάχιστα μεταξύ τους στο τμήμα εκείνο του μορίου που αντιστοιχεί στην οργανική βάση.



Ατροπίνη



Σκοπολαμίνη

Μηχανισμός δράσης

Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της ΑΚΧ για το ενεργό κέντρο των χολινεργικών υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες, στο μυοκάρδιο και στα διάφορα αδενικά κύτταρα. Ο ανταγωνισμός αυτός είναι αποτελεσματικότερος για τις μουσκαρινικές ενέργειες των χολινεργικών φαρμάκων και για την επίδραση του πνευμονογαστρικού στην καρδιά. Είναι λιγότερο αποτελεσματικός για τις παρασυμπαθητικές επιδράσεις στο γαστρεντερικό σωλήνα και στην ουροδόχο κύστη. Οι ενέργειες της ατροπίνης και της σκοπολαμίνης στο κυκλοφορικό σύστημα και στο μάτι είναι παρόμοιες.

Τα δύο φάρμακα διαφέρουν κυρίως στις κεντρικές τους ενέργειες. Σε θεραπευτικές παρεντερικές δόσεις, η σκοπολαμίνη προκαλεί σημαντική ληθαργικότητα, πράγμα που δεν συμβαίνει με την ατροπίνη. Αν και είναι γενικά αποδεκτό πως η σκοπολαμίνη είναι κατασταλτικό και η ατροπίνη διεγερτικό του ΚΝΣ, στην πραγματικότητα η ενέργειά τους εξαρτάται από τη δόση. Με μικρές δόσεις και τα δύο φάρμακα προκαλούν καταστολή. Με μεγάλες δόσεις και τα δύο προκαλούν διέγερση που φθάνει μέχρι παραληρήματος.

Τέλος, με πολύ μεγάλες δόσεις μπορεί να προκύψει κώμα.

Οι διάφορες χολινεργικές λειτουργίες εμφανίζουν ποικιλία στην ευαισθησία αναστολής τους από την ατροπίνη και την σκοπολαμίνη. Θεραπευτικές δόσεις ατροπίνης ή σκοπολαμίνης



προκαλούν ξηρότητα του στόματος και ανιδρωσία. Αναστολή του καρδιακού πνευμονογαστρικού απαιτεί κάπως μεγαλύτερες δόσεις. Οι λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού και ουροποιητικού συστήματος εμφανίζουν ακόμη μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στην ενέργεια της ατροπίνης και της σκοπολαμίνης. Τέλος, η αναστολή των γαστρικών εκκρίσεων του ανθρώπου απαιτεί τόσο μεγάλες δόσεις που στην πράξη είναι αδύνατο να χρησιμοποιηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς, επειδή θα εμφανιστούν παρενέργειες από τα πιο ευαίσθητα σημεία του οργανισμού.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Καρδιαγγειακό σύστημα. Τα περισσότερα αγγεία του σώματος δεν δέχονται παρασυμπαθητική νεύρωση, γι' αυτό η επίδραση της ατροπίνης και της σκοπολαμίνης στην αρτηριακή πίεση δεν είναι σημαντική. Είναι κοινό εργαστηριακό εύρημα να μη παρατηρούνται μεταβολές στην αρτηριακή πίεση του σκύλου.

Η ενέργεια της ατροπίνης στην καρδιά του ανθρώπου ασκείται με τρόπο πολύπλοκο. Με αρκετά μεγάλες δόσεις αναπτύσσεται ταχυκαρδία, όπως αναμένεται από την αναστολή της επίδρασης του πνευμονογαστρικού στην καρδιά. Με μικρότερες δόσεις, αν και φαίνεται παράδοξο, η καρδιακή λειτουργία επιβραδύνεται. Έχει δειχθεί πειραματικά πως η ατροπίνη διεγείρει απευθείας τους πυρήνες του πνευμονογαστρικού στον προμήκη, πράγμα που προκαλεί βραδυκαρδία, εκτός αν δοθούν αρκετά μεγάλες δόσεις ώστε να αναστείλουν τους μουσκαρινικούς υποδοχείς της καρδιάς. Σε μία μελέτη βρέθηκε πως η τελική ενέργεια της σκοπολαμίνης ήταν η συνισταμένη δύο διαφορετικών τάσεων, της μίας να προκαλέσει ταχυκαρδία και της άλλης βραδυκαρδία.

Δέρμα. Μία ιδιαίτερα απρόσμενη ενέργεια της ατροπίνης είναι η πρόκληση δερματικής αγγειοδιαστολής. Σε ζεστό περιβάλλον, λόγω της ανιδρωσίας που προκαλεί η ατροπίνη, δημιουργείται αντιρροπιστική αγγειοδιαστολή του δέρματος για την αποβολή της περίσσειας θερμότητας. Παρ' όλα αυτά, η ατροπίνη φαίνεται πως ασκεί κάποια επιπρόσθετη δερματική αγγειοδιαστολή, που δεν μπορεί να εξηγηθεί με αυτόν τον μηχανισμό. Σχετικά μεγάλες δόσεις προκαλούν σημαντική αγγειοδιαστολή στο δέρμα και αίσθημα έξαψης.

Γαστρεντερικό σύστημα. Σε αρκετά μεγάλες δόσεις, τα αλκαλοειδή της μελαντόνα ελαττώνουν την κινητικότητα και τον τόνο του γαστρεντερικού συστήματος και επίσης το ποσό των πεπτικών εκκρίσεων. Παρουσία πεπτικού έλκους, ακόμη και θεραπευτικές δόσεις ελαττώνουν την κινητικότητα και σε μικρότερο βαθμό τις εκκρίσεις.



Ουροποιητικό σύστημα. Οι ουρητήρες επηρεάζονται λίγο από την ατροπίνη. Ο θόλος της κύστης, όμως, χαλαρώνει και ο σφιγκτήρας συσπάται, ευνοώντας έτσι την κατακράτηση ούρων.

Μάτι. Η ατροπίνη δρα απ' ευθείας στο μάτι. Μετά από τοπική εφαρμογή στον επιπεφυκότα, η ατροπίνη προκαλεί μυδρίαση και παράλυση της προσαρμογής του φακού (κυκλοπληγία). Επιπροσθέτως, σε περιπτώσεις γλαυκώματος μπορεί να οδηγήσει σε οξεία κρίση προκαλώντας υπέρμετρη αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Οι κυκλικές ίνες της ίριδας έχουν χολινεργική νεύρωση από την 3η εγκεφαλική συζυγία. Η ατροπίνη αναστέλλει την ενέργεια της ακετυλχολίνης σε αυτόν τον σφιγκτήρα, με αποτέλεσμα να υπερισχύουν οι ακτινωτές μυϊκές ίνες και να προκαλούν μυδρίαση. Η ίριδα δεν αντιδρά στο φως, αν έχει προηγηθεί εφαρμογή ατροπίνης. Η κυκλοπληγία οφείλεται στην παράλυση του ακτινωτού σώματος, που δέχεται αμιγή χολινεργική νεύρωση. Η αύξηση της ενδοφλέβιας πίεσης αποδίδεται στη δυσκολία αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού από τους αγωγούς του Schlemm.

Τα αδρενεργικά φάρμακα προκαλούν επίσης μυδρίαση, λόγω σύσπασης των ακτινωτών μυϊκών ινών. Δεν παραλύουν όμως την προσαρμογή του φακού, σε αντίθεση με τα ανάλογα της ατροπίνης.

Κ.Ν.Σ. Σε δηλητηρίαση με ατροπίνη, το ΚΝΣ διεγείρεται μέχρι και μανίας. Με μεγάλες θεραπευτικές δόσεις διεγείρεται το αναπνευστικό κέντρο και μπορεί έτσι να προληφθεί ο θάνατος από τη δράση των οργανοφωσφορικών αντιχολινεστερασικών.

Εξ αιτίας της κεντρικής της δράσης, η σκοπολαμίνη είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της νόσου του Parkinson και στην πρόληψη της ναυτίας. Όταν χορηγείται παρεντερικά, το φάρμακο οδηγεί σε ληθαργικότητα και υπνηλία, και προκαλεί αμνησία.

Απορρόφηση, μεταβολισμός και απέκκριση.

Η ατροπίνη και η σκοπολαμίνη απορροφώνται καλά μετά από εντερική και υποδόρια χορήγηση. Μπορούν ακόμη να απορροφηθούν και μετά από τοπική εφαρμογή. Ατυχήματα έχουν συμβεί με οφθαλμολογικά σκευάσματα, ιδιαίτερα στα παιδιά, όταν το φάρμακο από τον επιπεφυκότα φθάνει στο ρινικό βλεννογόνο μέσω των ρινοδακρυϊκών πόρων.

Η ατροπίνη απεκκρίνεται γρήγορα και περίπου 50% βρίσκεται στα ούρα 4 ώρες μετά από μία ένεση. Το υπόλοιπο απεκκρίνεται σε 24 ώρες υπό τη μορφή μεταβολιτών ή αναλλοίωτο. Η μεγάλη ταχύτητα απέκκρισης αντανακλάται στη σύντομη διάρκεια δράσης του φαρμάκου.



Εξάιρεση αποτελούν η μυδρίαση και η κυκλοπληγία που παραμένουν για αρκετές ώρες, ιδιαίτερα μετά από τοπική εφαρμογή στον επιτεφυκότα.

Σκευάσματα και κλινικές χρήσεις

Τα αλκαλοειδή της μελαντόνα χρησιμοποιούνται είτε ως γαληνικά σκευάσματα είτε σε χημικώς καθαρή μορφή. Το βάμμα της μελαντόνα χορηγείται, αντιστοιχεί σε ατροπίνη. Δισκία θειικής ατροπίνης κυκλοφορούν σε ποικίλη περιεκτικότητα. Η θειική ατροπίνη κυκλοφορεί επίσης και σε κολλύρια για οφθαλμικές ενσταλάξεις.

Οφθαλμολογική χρήση. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα εφαρμόζονται τοπικά για την πρόκληση μυδρίασης και κυκλοπληγίας. Η ατροπίνη, όμως, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην οφθαλμολογία εξ αιτίας της πολύ παρατεταμένης ενέργειάς της. Βραχύτερη ενέργεια εμφανίζουν η οματροπίνη και η κυκλοπεντολάτη, γι' αυτό και έχουν ευρεία χρήση.

Προεγχειρητική χρήση. Πριν από τη γενική νάρκωση για κάποια εγχείρηση, μπορεί να χορηγηθεί ατροπίνη ή σκοπολαμίνη, με σκοπό την προστασία του ασθενούς από υπερβολική σιελόρροια και βραδυκαρδία. Ωστόσο, τα σύγχρονα γενικά αναισθητικά δεν αυξάνουν τόσο τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις ώστε να επιβάλλεται η χρήση ατροπινούχων, όπως συνέβαινε στο παρελθόν με τον αιθέρα. Η σκοπολαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί και στη μαιευτική, επειδή προξενεί υπνηλία και αμνησία.

Καρδιολογικές χρήσεις. Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπάρχει παρασυμπαθητικοτονία που αντιμετωπίζεται με την ατροπίνη. Το φάρμακο είναι επίσης χρήσιμο σε περιπτώσεις κολποκοιλιακού αποκλεισμού από δακτυλίτιδα. Πολλοί γιατροί χρησιμοποιούν ατροπίνη όταν η καρδιακή συχνότητα πέσει κάτω από το 50, αν και το φάρμακο δεν είναι αναγκαίο ούτε ακίνδυνο, εκτός εάν συνυπάρχει υπόταση και αρρυθμία. Σε καρδιοπαθείς, μεγάλες ενδοφλέβιες δόσεις ατροπίνης προκαλούν επικίνδυνες ταχυκαρδίες και κοιλιακές αρρυθμίες.

Χρήσεις σε παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος. Τα αντιχολινεργικά χρησιμοποιούνταν πολύ στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους. Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τις εκκρίσεις, απαλύνουν το σπασμό και επιβραδύνουν τη γαστρική προώθηση παρατείνοντας έτσι το χρόνο παραμονής αντιόξινων φαρμάκων μέσα στο στομάχι. Προκαλούν όμως αμβλυωπία και διαταραχές από την ούρηση, επειδή ακριβώς πρέπει να χορηγηθούν σε σχετικώς μεγάλες δόσεις. Νεότερες συνθέσεις χρησιμοποιούνται χωρίς αυτές τις παρενέργειες.



Η ατροπίνη δίνεται επίσης σε δηλητηρίαση από αντιχολινεστερασικά και απόμανιτάρια που περιέχουν μουσκαρίνη.

Τοξικότητα και αντίδοτα.

Τα αλκαλοειδή της μπελαντόνα και τα ανάλογά τους είναι σχετικώς ασφαλή φάρμακα. Σε φυσιολογικά άτομα, υπέρβαση της δοσολογίας προκαλεί δυσάρεστα συμπτώματα αλλά δεν οδηγεί στο θάνατο. Ανάμεσα σε αυτά είναι η αμβλυωπία, η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα και η κατακράτηση ούρων. Ακόμη και θεραπευτικές όμως δόσεις μπορεί να έχουν καταστροφικά αποτελέσματα σε ασθενείς με γλαύκωμα ή με υπερτροφία του προστάτη. Φυσιολογικά άτομα έχουν επιζήσει ακόμη και πολύ μεγάλων δόσεων από του στόματος.

Η πλήρης εικόνα της δηλητηρίασης με ατροπίνη χαρακτηρίζεται από υπερδιέγερση και μανία, ζεστό και ξηρό δέρμα, μυδρίαση και ταχυκαρδία. Σε τέτοιους ασθενείς, υποδόρια ένεση μεταχολίνης δεν εμφανίζει χολινεργικές εκδηλώσεις.

Η αγωγή είναι υποστηρικτική με κατασταλτικά όπως η χλωροδιαζεποξείδη και η διαζεπάμη για την αντιμετώπιση της έντονης υπερδιέγερσης.

Η φυσοστιγμίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική ως αντίδοτο της δηλητηρίασης με ατροπίνη. Το φάρμακο ενίεται υποδορίως (δοσολογία).. Η ένεση είναι δυνατό να επαναληφθεί μετά μία ώρα, αν κριθεί αναγκαίο. Η χρησιμότητα της φυσοστιγμίνης σε δηλητηρίαση με ατροπίνη ήταν γνωστή από πειράματα με ζώα, αλλά άρχισε να εφαρμόζεται στην πράξη σχετικά πρόσφατα, όταν παρκινσονικοί ασθενείς με αγωγή ατροπινούχων φαρμάκων έκαναν από λάθος υπέρβαση της δοσολογίας.

Πολλά φάρμακα, όπως τα αντιισταμινικά και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, εμφανίζουν ενέργειες ατροπίνης και μπορούν να επιδεινώσουν μία δηλητηρίαση. Φάρμακα με δράση ανάλογη της ατροπίνης ανταγωνίζονται τις εξωπυραμιδικές ενέργειες των φαινοθειαζινών.



***ΑΤΡΟΠΙΝΗ (Atropine Sulphate)**

Ονομάζεται επίσης υοσκυαμίνη και είναι αλκαλοειδές του τροπανίου που απαντά σε διάφορα φυτά, όπως ο υοσκάμος, ο μανδραγόρας και η ευθάλεια (belladonna).

Μηχανισμός δράσης. Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής της ΑΚΧ στους μεταγαγγλιακούς μουσκαρινικούς υποδοχείς. Η κατάργηση του παρασυμπαθητικού συστήματος συνοδεύεται από ξηροστομία, ανιδρωσία, μείωση των βρογχικών και πεπτικών εκκρίσεων, ταχυκαρδία, δυσκοιλιότητα και δυσουρία, βρογχόσπασμο και μυδρίαση. Η ατροπίνη απορροφάται από το πεπτικό σύστημα, αλλά υφίσταται σημαντικότερη διάσπαση στο ήπαρ (πενιχρή βιοδιαθεσιμότητα). Μετά από i.m. ένεση απορροφάται σε διάστημα 15-30 min. Συνδέεται κατά 50% με τις λευκωματίνες και έχει ευρεία κατανομή στους ιστούς (Vd 2-4 lt/kg). Μεταβολίζεται κατά 70% και απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Έχει T_{1/2} 13-36 hr.

Ενδείξεις. Βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός παρασυμπαθητικοτονικής αιτιολογίας, δηλητηριάσεις με οργανοφωσφορικούς εστέρες. Προτιμάται σε ενδοφθάλμιες επεμβάσεις. Πυλωρόσπασμος, άλλες σπαστικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, κωλικοί χοληφόρων και συρητήρων, ακτινολογική και ενδοσκοπική μελέτη του πεπτικού.

Αντενδείξεις. Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτροφία προστάτη, αποφρακτικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα (πυλωρική στένωση, ειλός κ.λ.π.), εντερική ατονία ηλικιωμένων ή καχεκτικών ατόμων, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αχαλασία του οισοφάγου, βαριά ελκώδης κολίτιδα, οξεία αιμορραγία, μυασθένεια, σοβαρές διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος, βρογχικό άσθμα, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Θεραπευτικές δόσεις συνοδεύονται σχεδόν πάντα από διαφορετικό βαθμό ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με την ανοχή του ατόμου. Με δόση 0.5 mg συνήθως παρατηρούνται ελαφρά ξηρότητα βλεννογόνων στόματος και ρινός, βραδυκαρδία. Με 1 mg επιδείνωση των παραπάνω, αίσθημα προκάρδιων παλμών, ταχυκαρδία, δυσκολία στην εγγύς όραση με αδυναμία προσαρμογής (μυδρίαση), ξηρότητα (ανιδρωσία) και ερυθρότητα δέρματος. Με 5 mg προστίθενται δυσκολία στην ομιλία και κατάποση, κεφαλαλγία, αιπνία, αδυναμία. Με 10 mg στην όλη εικόνα προστίθενται αταξία, διέγερση, διαταραχές του προσανατολισμού, παραισθήσεις, παραλήρημα, κόμα. Επίσης αναφέρεται οστρακιοειδές εξάνθημα και πυρετός, ιδιαίτερα στα παιδιά.

Προφυλάξεις. Στην κύηση και γαλουχία, σε παιδιά και ηλικιωμένα άτομα περισσότερο ευαίσθητα από τους ενήλικους. Σε χρόνια χορήγηση συνιστάται περιοδικός οφθαλμολογικός έλεγχος (κίνδυνος γλαυκώματος). Σε υψηλή θερμοκρασία του περιβάλλοντος κίνδυνος υπερπυρεξίας και θερμοπληξίας (ιδιαίτερα τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι). Οδηγοί και γενικά



άτομα των οποίων η εργασία απαιτεί εγρήγορση να ενημερώνονται για ενδεχόμενους κινδύνους από τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εμφάνιση παραληρήματος με ταχυκαρδία ή πυρετό υποδηλώνει δηλητηρίαση. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε σύγχρονη χορήγηση αντιμυασθενικών. Σε συμπτώματα ατροφινισμού η συνέχιση της χορήγησης μπορεί να είναι βλαπτική.

Άλληλεπιδράσεις. Επεμβαίνει στην απορρόφηση αρκετών φαρμάκων από αναστολή στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα. Με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, νευροληπτικά, αντισταμινικά, αντιχολινεργικά αντιπαρκινσονικά υπάρχει συνεργική δράση στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.

Εργαστηριακές Εξετάσεις. Δεν αναφέρονται παρεμβολές ή άλλες επιδράσεις σε βιοχημικούς προσδιορισμούς.

Δοσολογία. Ενήλικοι 0.3-1.2 mg κάθε 4-6 ώρες, παιδιά 0.01mg/kg κάθε 4-6 ώρες.

Γενικά οι δόσεις εξατομικεύονται, ανάλογα με την περίπτωση και την ανοχή του ατόμου. Για πρόκληση μυδρίασης προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά ενστάλαξη 1 σταγόνας κολλυρίου 1% με συμπληρωματική ενστάλαξη κολλυρίου φαινυλεφρίνης, ανάλογα με την περίπτωση. Στα παιδιά χρησιμοποιούνται πυκνότητες 0.125-0.5%.

Στην ακτινολογική ή ενδοσκοπική μελέτη του πεπτικού 1mg πριν από την εξέταση. Το φάρμακο χορηγείται από το στόμα και παρεντερικά (s.c., i.m., i.v.).

Για προνάρκωση 0.5mg ενδομυϊκώς 30 λεπτά πριν από την εγχείρηση ή ενδοφλεβίως αμέσως πριν από την εισαγωγή της αναισθησίας. Παιδιά 0.02mg/kg και μέχρι 0.5mg. Βρέφη και νεογνίδια κάτω των 5 kg, 0.1 mg. Για αναστροφή του μη εκπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού 1-1.5 mg ενδοφλεβίως πριν ή ταυτόχρονα με 2.5-3mg νεοστιγμίνης (παιδιά 0.02 mg/kg με 0.05 mg/kg νεοστιγμίνης).

Σκεύασμα. Atropine sulphate inj 0,6mg/ml και 1mg/ml, tabl 0,6mg.

1B. ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΑ ΤΗΣ ΑΤΡΟΠΙΝΗΣ

Τα υποκατάστατα της ατροπίνης ταξινομούνται με βάση την πρωταρχική τους χρήση, που αντανακλά μερικώς και την εκλεκτικότητά τους, σε τρεις ομάδες: τα μυδριατικά, τα σπασμολυτικά και τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα.

α. Μυδριατικά

Η ατροπίνη είναι ισχυρό μυδριατικό και κυκλοπληγικό, αλλά η παρατεταμένη της ενέργεια αποτελεί μειονέκτημα, εκτός εάν χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ιρίτιδας. Για τις οφθαλμολογικές εξετάσεις, προτιμώνται φάρμακα με βραχύτερη ενέργεια, όπως η οματροπίνη, η ευκατροπίνη, η κυκλοπεντολάτη και η τροπικαμίδη. Επί πλέον, η τοπική εφαρμογή αδρενεργικών φαρμάκων, όπως η φαινυλεφρίνη, προκαλεί μυδρίαση χωρίς κυκλοπληγία.

Η *οματροπίνη* αποτελεί το παλαιότερο φάρμακο αυτής της σειράς και διαφέρει από την ατροπίνη στο ότι είναι εστέρας του μανδελικού και όχι του τροπικού οξέος. Χρησιμοποιείται



ως διάλυμα 2% και οδηγεί γρήγορα σε μυδρίαση που διαρκεί μία ή δύο ημέρες. Είναι ασθενέστερο κυκλοπληγικό από την ατροπίνη.

Η *ευκατροπίνη* είναι ασθενέστερη από την οματροπίνη και προκαλεί μυδρίαση μετά από 30 λεπτά που διαρκεί μόνο 12 ώρες. Η κυκλοπληγική της ενέργεια είναι μικρή. Χρησιμοποιείται σαν διάλυμα 2% και 5%.

Η υδροχλωρική *κυκλοπεντολάτη* προκαλεί μυδρίαση σε 30 έως 60 λεπτά, που διαρκεί λιγότερο από 24 ώρες. Χρησιμοποιείται με τη μορφή διαλύματος 0,5%. Σε ίριδες με έντονη χρωστική εφαρμόζεται διάλυμα 2%.

Η *τροπικαμίδα* είναι ταχείας ενεργείας μυδριατικό και κυκλοπληγικό. Διαλύματα 0.5% και 1% προκαλούν μυδρίαση σε λιγότερο από 30 λεπτά και διάρκειας μόνο 20 λεπτών.

β. Σπασμολυτικά

Πολλά υποκατάστατα της ατροπίνης έχουν συντεθεί με το σκοπό να ενεργούν εκλεκτικά στο πεπτικό σύστημα. Αφετηρία αυτής της προσπάθειας είναι η μεγάλη συχνότητα του πεπτικού έλκους και η θεωρητική άποψη πως η θεραπεία του μπορεί να γίνει με αναστολή του σπασμού των λείων μυϊκών ινών και των εκκρίσεων του στομάχου. Τα σπασμολυτικά δεν είναι τριτοταγείς αλλά τεταρτοταγείς αμίνες, με ορισμένα φαρμακολογικά πλεονεκτήματα:

(1) Είναι λιγότερο λιποδιαλυτές και δεν περνούν στο ΚΝΣ, (2) Ασκούν και ελαφρά γαγγλιοπληγική ενέργεια που ενισχύει τα αποτελέσματά τους από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η μεθυλοβρωμιούχος ατροπίνη, μία τεταρτοταγής αμίνη, δεν περνά στο ΚΝΣ το ίδιο αποτελεσματικά όσο η θειική ατροπίνη.

Τεταρτοταγή σπασμολυτικά

Τεταρτοταγή αντιχολινεργικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε δόσεις 2-15mg είναι η μεθυλοσκοπολαμίνη, η μεθυλοβρωμιούχος οματροπίνη, η προπανθελίνη, το οξυφαινόνιο, η πενθιενάτη, η βαλενθαμάτη, η πιπενζολάτη και η πολδίνη. Τεταρτοταγή αντιχολινεργικά που χρησιμοποιούνται σε δόσεις 50-100mg είναι η μεθανθελίνη, η τριδιεξαιθύλη, η μεπιτερφαινιδόλη, η τρικυκλαμόλη, η διφαιμανίλη, η αμολανόνη και το εξοκύκλιο.

Τριτοταγή σπασμολυτικά. Τα συνθετικά τριτοταγή αντιχολινεργικά παράγωγα της ατροπίνης, που είναι ισχυρά, είναι η δικυκλομίνη και η οξυφαινοκυκλιμίνη. Φάρμακα αυτής της ομάδας που χρησιμοποιούνται είναι η πιπεριδολάτη, το αμινοκαρβοφλοιορένιο και η αμπροτροπίνη. Η αδιφαινίνη, που είναι πια απαρχαιωμένο φάρμακο, ανήκει επίσης σε αυτή την ομάδα.



Σπασμολυτικά με διπλή δράση Μερικά αντιχολινεργικά, όπως η υδροχλωρική δικυκλομίνη, δεν είναι απλώς παρασυμπαθητικολυτικά αλλά ασκούν και άμεση μυοχαλαρωτική δράση στο εντερικό τοίχωμα. Αυτό το συμπέρασμα βγαίνει από το γεγονός ότι η δικυκλομίνη ανταγωνίζεται και τη δράση της ακετυλχολίνης και της βραδυκινίνης, στις μυϊκές στιβάδες του εντέρου. Η κλινική σημασία αυτής της μυοτροπικής σπασμολυτικής ενέργειας είναι δύσκολο να αξιολογηθεί.

Γ. Αντιπαρκινσονικά.

Η νόσος του Parkinson οφείλεται σε ανεπάρκεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο μελανοραβδωτό σύστημα. Αυτό συνοδεύεται από μείωση και άλλων νευρομεταβιβαστών, κυρίως νοραδρεναλίνης. Η νόσος συνήθως οφείλεται σε καταστροφή των ντοπαμινεργικών νευρώνων και εξελίσσεται προοδευτικά. Συμπτώματα εμφανίζονται όταν η απώλεια των νευρώνων φθάσει το 80%. Παρόμοια εικόνα μπορεί να προκύψει ως ανεπιθύμητη ενέργεια ορισμένων φαρμάκων, που όμως είναι αναστρέψιμη επειδή δεν συνοδεύεται από καταστροφή νευρώνων. Η νόσος του Parkinson διακρίνεται από μία ανισορροπία μεταξύ ΑΚΧ και ντοπαμίνης. Επομένως, τα αντιχολινεργικά φάρμακα δρουν ευνοϊκά (*τριεξιφαινιδύλη, βενζαροπίνη, εθοπροπαζίνη*). Επίσης χρησιμοποιούνται τα φάρμακα αμανταδίνη, λεβοντόπα, βρωμοκρυπτίνη και περγολίδη, που επενεργούν με άλλους μηχανισμούς.

*ΛΕΒΟΝΤΟΠΑ (Levodopa)

Είναι 3,4-διϋδροξυ-φαινυλαλανίνη. Λευκή κρυσταλλική σκόνη, με ελαφρά χαρακτηριστική οσμή και γεύση, δυσδιάλυτη στο νερό. Αποτελεί προφάρμακο της ντοπαμίνης (κατεχολαμίνη).

Μηχανισμός δράσης. Ο αιματεγκεφαλικός φραγμός είναι αδιαπέραστος για την ντοπαμίνη, με αποτέλεσμα η ουσία αυτή να μην έχει κανένα αποτέλεσμα όταν δίνεται σε παρκινσονικούς ασθενείς. Απεναντίας, η λεβοντόπα φθάνει με ευχέρεια στο ΚΝΣ, όπου μεταπίπτει σε ντοπαμίνη με τη μεσολάβηση της αποκαρβοξυλάσης της DOPA.

Η μετατροπή αυτή γίνεται και σε άλλους ιστούς πλην του νευρικού.

Κινητική. Απορροφάται σε μικρό σχετικά ποσοστό από το πεπτικό σύστημα (βιοδιαθεσιμότητα 20-30%). Διαχέεται σε όλους τους ιστούς, όπου μεταβολίζεται. Στον εγκέφαλο εισέρχεται με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς, και προσλαμβάνεται από ντοπαμινεργικούς, νοραδρενεργικούς και σεροτονινεργικούς νευρώνες, οι οποίοι έχουν την ικανότητα προς περαιτέρω μετατροπή της σε ντοπαμίνη. Έχει T_{1/2} 3 ώρες.



Ενδείξεις. Νόσος του Parkinson.

Αντενδείξεις. Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, ψυχώσεις, κακήθες μελάνωμα, γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Ανορεξία, ναυτία, εμετοί, ορθοστατική υπόταση, αϋπνία, ανησυχία, άγχος, κατάθλιψη, παρανοϊκός ιδεασμός, ψυχωσικά επεισόδια, σιελόρροια, δυσφαγία, κεφαλαλγία, σύγχυση, αιμωδίες, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ζάλη, ταχυκαρδία, αρρυθμία, κοιλιακά άλγη, πολουρία, απώλεια σύρων, δυσκολία στην σύρση υπέρχρωση σύρων, υπερκινησίες. Με μικρές δόσεις στην αρχή της θεραπείας και βαθμιαία αύξηση μπορεί να αποφύγουμε τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Προφυλάξεις. Σε πνευμονικές νόσους, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, καρδιαγγειακές, ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές, διαβήτη, ενδοκρανιοπάθειες, γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, εγκυμοσύνη και θηλασμό, σε μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, σε ηλικιωμένα άτομα ή άτομα με κακή γενική κατάσταση, σε συνδυασμό με αναστολείς της MAO (κίνδυνος υπέρτασης), σε ψυχωσικούς αρρώστους. Δεν χορηγείται σε άτομα νεότερα των 18 ετών (ιδιαίτερα μαζί με αναστολείς της αποκαρβοξυλάσης). Σε μακροχρόνια χορήγηση συνιστάται αιματολογικός έλεγχος καθώς και παρακολούθηση της ηπατικής, νεφρικής και καρδιαγγειακής λειτουργίας. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται 8 ώρες πριν από κάθε χειρουργική επέμβαση λόγω αυξημένου κινδύνου καρδιακής αρρυθμίας. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα δεν πρέπει να διακόπτονται απότομα με την έναρξη θεραπείας με λεβοντόπα.

Αλληλεπιδράσεις. Η μετοκλοπραμίδη αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Η χλωροδιαζεποξείδη και η διαζεπάμη μερικές φορές την ανταγωνίζονται. Η πυριδοξίνη την ανταγωνίζεται, πράγμα που δεν συμβαίνει όταν χορηγείται μαζί με αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης.

Εργαστηριακές Εξετάσεις. Η λεβοντόπα αυξάνει στο αίμα τα επίπεδα της ινσουλίνης, του ουρικού οξέος και της χοληστερόλης. Αντιθέτως μειώνει τα επίπεδα της προλακτίνης, της θυρεοειδοτρόπου και της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH).

Δοσολογία. Ανάλογα με τον συνδυασμό που θα επιλεγεί.

α) με BENΣΕΡΑΖΙΔΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ αρχικώς 50-100mg λεβοντόπα δύο φορές την ημέρα. Προοδευτική αύξηση ανάλογα με την ανταπόκριση. Δόσεις συντήρησης 400-500mg λεβοντόπα ημερησίως, σε διαιρεμένες δόσεις μετά τα γεύματα, Tabl και caps Madopa® 62,5mg (50mg levodopa+12,5mg benserazide), 125mg, 250mg.
β) με ΚΑΡΒΙΝΤΟΠΙΑ αρχικώς 125mg λεβοντόπα 3-4 φορές την ημέρα. Προοδευτική αύξηση ανάλογα με την ανταπόκριση. Δόσεις συντήρησης 750-1500mg λεβοντόπα την ημέρα, σε διαιρεμένες δόσεις μετά τα γεύματα. Tabl Sinemet 62,5mg, 110mg (10mg carvidopa +100mg levodopa).

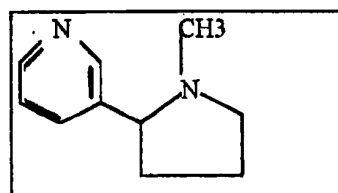
Νεότερο φάρμακο αποτελεί ο αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης, σελεγιλίνη (Tabl Eldepryl 5mg).



2. ΓΑΓΓΛΙΟΠΑΛΗΓΙΚΑ

Αναστέλλουν τη γαγγλιακή νευρομεταβίβαση (συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό). Σε κλινική χρήση είναι η καμφοροσουλφονική τριμεθαφάνη (Arfonad inj 50mg/ml), η οποία χρησιμοποιείται στη χειρουργική για επίτευξη ελεγχόμενης υπότασης. Δίνεται με i.v. έγχυση. Δεν απορροφάται από το στόμα (τεταρτοταγές γαγγλιοπληγικό). Αντενδείκνυται σε σοβαρή καρδιακή νόσο, σοβαρή αρτηριοσκλήρωση, πυλωρική στένωση και κύηση. Οι παρενέργειες είναι ταχυκαρδία, αναπνευστική καταστολή (ιδίως όταν συνδυάζεται με μυοχαλαρωτικά), δυσκοιλιότητα, δυσουρία, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, διαστολή κόρης, ξηροστομία.

Η νικοτίνη δρα διεγερτικά στα γάγγλια του αυτόνομου και στους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ενώ αντιθέτως σε μεγάλες δόσεις



προκύπτει υπόταση), διέγερση του γαστρεντερικού συστήματος, σιελόρροια, διέγερση του ΚΝΣ (μπορεί να δημιουργηθεί ακόμη και σύγχυση), διέγερση του κέντρου της αναπνοής, και μύση. Σε μεγάλες (τοξικές) δόσεις προκύπτει άπνοια και μυδρίαση.

3. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΩΝ ΣΥΝΑΨΕΩΝ (ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ)

Οι αναστολείς των νευρομυϊκών συνάψεων, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, δρουν με δύο βασικούς μηχανισμούς: (1) ανταγωνισμός με την ΑΚΧ για τον υποδοχέα της τελικής κινητικής πλάκας (χωρίς την πρόκληση εκπόλωσης), και (2) αρχική εκπόλωση που συνοδεύεται από απευαισθητοποίηση προς το μεταβιβαστή, παρά την επαναπόλωση. Η d-τουβοκουραρίνη δρα με τον πρώτο τρόπο, ενώ η σουκινυλχολίνη με το δεύτερο.

Αποτέλεσμα της δράσης αυτών των φαρμάκων είναι η χάλαση των μυών. Μυοχάλαση επιτυγχάνεται και με φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ, όπως είναι η διαζεπάμη και άλλα αγχολυτικά. Τα φάρμακα, όμως, αυτά δρουν σε άλλο επίπεδο.

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα d-τουβοκουραρίνη, γαλλαμίνη, βενζοκινόνιο και πανκουρόνιο δρουν με τον ίδιο μηχανισμό, δηλαδή αναστέλλουν τους υποδοχείς ΑΚΧ στην τελική κινητική πλάκα (μη εκπολωτικά). Αντίθετα, η σουκινυλχολίνη και το δεκαμεθώνιο προκαλούν εκπόλωση των υποδοχέων της ΑΚΧ, η οποία ακολουθείται από απευαισθητοποίηση και μετά από την επαναπόλωση (εκπολωτικά).

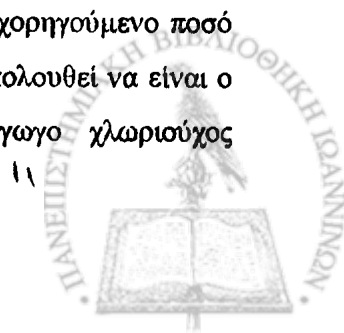


Η *d-τουβοκουραρίνη* απαντά στις ρίζες του φυτού *chondodendron tomentosum*. Η ενδοφλέβια ένεση *d-τουβοκουραρίνης* προκαλεί χαλαρή παράλυση των άκρων. Διπλασιασμός αυτών των δόσεων μπορεί να προκαλέσει άπνοια. Η ενέργεια του φαρμάκου διαρκεί 10 λεπτά και η αρχική μυϊκή δύναμη επανέρχεται άμεσα σε 40 λεπτά. Η πορεία της παράλυσης είναι χαρακτηριστική, επειδή πρώτα παραλύουν οι έξω μυς των οφθαλμικών βολβών και κατόπιν του προσώπου και των άκρων. Τελευταίο παραλύει το διάφραγμα.

Οι τεταρτοταγείς βάσεις του αμμωνίου δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γι' αυτό οι συνηθισμένες δόσεις της *d-τουβοκουραρίνης* είναι απίθανο να εμφανίσουν εκδηλώσεις από το ΚΝΣ. Η αναλγητική επίδραση που ασκεί σε ορισμένες περιπτώσεις πρέπει να αποδοθεί στη μυοχάλαση και όχι σε κεντρική αναλγητική ή υπνωτική επίδραση.

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων με τα μη εκπολωτικά μυοχαλαρωτικά του τύπου της *d-τουβοκουραρίνης* έχουν μεγάλη κλινική σημασία. Γενικά αναισθητικά, όπως ο αιθέρας, το αλοθάνιο, το κυκλοπροπάνιο και το μεθοξυφλουράνιο επιτείνουν την ενέργεια των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών και επιβάλλουν μείωση της δοσολογίας. Αντιβιοτικά, όπως η νεομυκίνη, η στρεπτομυκίνη, η πολυμυξίνη Β, η κολιστίνη, η καναμυκίνη και η βιομυκίνη ενισχύουν τη νευρομυϊκή αναστολή. Η κινίνη και η κινιδίνη ενισχύουν επίσης τη νευρομυϊκή αναστολή. Τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, όπως το παραθείο, το μαλαθείο, και το τετρααιθυλοφωσφορικό οξύ παρουσιάζουν ανάλογη νευρομυϊκή αναστολή. Άτομα που έχουν εκτεθεί σε τέτοια εντομοκτόνα μπορεί να εμφανίσουν παρατεταμένη άπνοια μετά από χορήγηση μυοχαλαρωτικών. Τέλος, ασθενείς με βαριά μυασθένεια, με οξέωση ή με βαριά νεφροπάθεια, εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία ακόμη και σε συνηθισμένες δόσεις *d-τουβοκουραρίνης*. Παρενέργειες των μη εκπολωτικών μυοχαλαρωτικών είναι η παρατεταμένη άπνοια, ο βρογχόσπασμος και η υπόταση. Οι δύο τελευταίες οφείλονται στην απελευθέρωση ισταμίνης. Η εμφάνιση γαγγλιοπληγικής ενέργειας μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση. Οι πρώιμες εκδηλώσεις δηλητηρίασης με *d-τουβοκουραρίνη* μπορούν να αντιμετωπισθούν με χορήγηση νεοστιγμίνης και εδροφονίου. Παρ' όλα αυτά, η μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής αποτελεί το κυριότερο μέσο αντιμετώπισης της δηλητηρίασης.

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά την ισχύ, το μηχανισμό δράσης και τη φύση των παρενεργειών τους. Η *d-τουβοκουραρίνη* ενίεται i.v. με τη μορφή διαλύματος. Η χλωριούχος *d-τουβοκουραρίνη* υπάρχει σε ενέσιμο διάλυμα (Inj Jexin 10mg/ml). Η ενέργειά της είναι παροδική. Περίπου το ένα τρίτο από το χορηγούμενο ποσό απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα, ενώ το υπόλοιπο μεταβολίζεται. Εξακολουθεί να είναι ο σπουδαιότερος νευρομυϊκός αναστολέας, αν και το νεότερο παράγωγο χλωριούχος



διμεθυλοτουβοκουραρίνη εμφανίζει τρεις φορές μεγαλύτερη ισχύ. Υπάρχει και ιωδιούχος διμεθυλοτουβοκουραρίνη σε ενέσιμο διάλυμα.

Το διμεθυλοβρωμιούχο πανκουρόνιο (Inj Pavulon 2mg/ml) διαφέρει από την d-τουβοκουραρίνη στο ότι είναι ισχυρότερο, δεν απελευθερώνει ισταμίνη και δεν έχει γαγγλιοπληγικές ιδιότητες. Αποτελείται από στεροειδική δομή με προσθήκη δύο τεταρτοταγών αμινών.

Το τριωδοαιθύλιο της γαλλαμίνης (Inj Flaxedyl 40mg/ml) και το βενζοκτινόνιο ανήκουν επίσης στην κατηγορία των αναστολέων. Εμφανίζουν παρενέργειες που δεν έχει η d-τουβοκουραρίνη. Η γαλλαμίνη εμφανίζει ενέργεια ατροπίνης από τους καρδιακούς κλάδους του πνευμονογαστρικού, με αποτέλεσμα σημαντική ταχυκαρδία. Οι ενέργειές του είναι παρόμοιες με της d-τουβοκουραρίνης, αλλά έχει βραχύτερη ενέργεια και δεν απελευθερώνει ισταμίνη. Αυτό αποτελεί πλεονέκτημα προκειμένου για ασθματικούς ασθενείς. Μειονέκτημα, όμως, αποτελεί η τάση του φαρμάκου να προκαλεί ταχυκαρδία, όταν συνυπάρχει κάποια καρδιοπάθεια.

Νεότερα φάρμακα είναι το αλκουρόνιο, το βεκουρόνιο και το ατρακούριο. Το τελευταίο έχει διάρκεια δράσης 15-35 λεπτά και απομακρύνεται ανεξάρτητα από τη νεφρική και ηπατική λειτουργία (Inj Tracrium 10mg/ml). Το βεκουρόνιο δεν απελευθερώνει ισταμίνη και η διάρκεια δράσης είναι 20-30 λεπτά (Inj Norcuron 10mg/vial)

Σουκινυλχολίνη και δεκαμεθώνιο

Η ΕΦ χορήγηση χλωριούχου σουκινυλοχολίνης οδηγεί στην εμφάνιση μυϊκών συσπάσεων που καταλήγουν σε μυϊκή παράλυση. Η παράλυση διαρκεί περίπου 5 λεπτά, και απαιτούνται άλλα 5 λεπτά πριν επαναποκτήσουν οι μύες την αρχική τους δύναμη. Το φάρμακο εμφανίζει εκλεκτική δράση από τους υποδοχείς της νευρομυϊκής σύναψης, αν και μεγάλες δόσεις προκαλούν ενέργειες από την καρδιά και το κυκλοφορικό που θυμίζουν την ακετυλχολίνη.

Αντίδοτο για τη σουκινυλχολίνη είναι η d-τουβοκουραρίνη, ενώ η νεοστιγμίνη αντενδείκνυται απολύτως, επειδή μπορεί ακόμη και να επιδεινώσει τη δηλητηρίαση με σουκινυλχολίνη.

Η σύντομη ενέργεια της σουκινυλοχολίνης αποδίδεται στην ταχεία της υδρόλυση, που τη διασπά αρχικά σε σουκινυλομονοχολίνη και χολίνη, και κατόπιν σε ηλεκτρικό οξύ και χολίνη. Η υδρόλυση γίνεται από χολινεστεράσες, και γενετικής προέλευσης ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές αυτών των ενζύμων μπορεί να προκαλέσουν άπνοια.



Παρενέργειες. Οι αρχικές συσπάσεις μπορεί να προκαλέσουν βλάβη σε άτομα με κάταγμα. Επίσης, παρατηρείται αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (σύσπαση μυών), υπερκαλιαιμία. Σε μεγάλες δόσεις, απευαισθητοποίηση των τελικών κινητικών πλακών (εκπολωτική αναστολή) και άπνοια.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗΣ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗΣ

1. Προσυναπτικές διαταραχές

Αλλαντίαση. Η αλλαντική τοξίνη αναστέλλει την έκλυση ΑΚΧ

Βαριά μυασθένεια (gravis) , στην οποία αναπτύσσονται αντισώματα κατά των υποδοχέων της ΑΚΧ.

Δηλητήρια όφρων (κόμπρα, μάμπα κ.ά.). Η μπουγκαροτοξίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή των υποδοχέων της ΑΚΧ.

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για ανακούφιση από χρόνιο μυϊκό σπασμό ή σπαστικότητα, όπως σε βλάβες του νωτιαίου μυελού και σκλήρυνση κατά πλάκας.

Η πρόκληση μυοχάλασης μπορεί να γίνει και με φάρμακα που δρουν σε ενδιάμεσους νευρώνες και καταστέλλουν διάφορες πολυσυναπτικές οδούς. Αυτά τα ίδια φάρμακα δρουν συνήθως και σε ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα, και χρησιμοποιούνται συχνά ως αγχολυτικά. Τα κεντρικά μυοχαλαρωτικά καταστέλλουν το νωτιαίο μυελό σε μικρές δόσεις που δεν

εμφανίζουν υπνωτική ή αναισθητική ενέργεια. Δεν είναι, όμως, γνωστό εάν η μυοχάλαση είναι απλώς αποτέλεσμα της αγχολυτικής τους ενέργειας. Μερικά από τα φάρμακα αυτής της ομάδας έχουν χρησιμοποιηθεί μόνον ως μυοχαλαρωτικά, ενώ άλλα, αν και χημικώς παρόμοια, μόνον ως αγχολυτικά.

Ενδείξεις για τη χρήση τους αποτελούν οι μυϊκές συσπάσεις που προέρχονται από εξαρθήματα, αρθρίτιδες και ινομυοσίτιδες. Ως παρενέργειες αναφέρονται συνήθως καρηβαρία, ληθαργικότητα, αταξία, αλλεργικές εκδηλώσεις και ψυχική εξάρτηση. Η τελευταία παρατηρείται στη μεπροβαμάτη και στην ομάδα της χλωροδιαζεποξείδης.

Μεφαινεσίνη και καρβαμιδική μεφαινεσίνη. Είναι παράγωγα της προπανοδιόλης, και αποτελούν τα πρώτα κεντρικά μυοχαλαρωτικά που δοκιμάστηκαν. Καταστέλλουν τις συσπάσεις που προκαλεί η στρυχνίνη, δρώντας εκλεκτικά στο νωτιαίο μυελό με δόσεις που δεν προκαλούν αναισθησία. Πρόκειται για μάλλον ασθενή φάρμακα, που πρέπει να χορηγηθούν σε μεγάλες δόσεις πριν εμφανίσουν κάποιο αποτέλεσμα.

Μεθοκαρβαμόλη. Είναι συγγενές της καρβαμιδικής μεφαινεσίνης (Tabl Robaxin 750mg, inj 100mg/ml).

Καρβαμιδική χλωροφαινεσίνη. Είναι συγγενές της μεφαινεσίνης και εμφανίζει εξίσου περιορισμένη αποτελεσματικότητα ως κεντρικό μυοχαλαρωτικό.

Μεπροβαμάτη. Είναι προπανοδιόλη συγγενής της μεφαινεσίνης και έχει χρησιμοποιηθεί ως ηρεμιστικό.

Καρισοπροδόλη. Το φάρμακο αυτό, που είναι συγγενές της μεπροβαμάτης, χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση μυϊκών συσπάσεων.

Παράγωγα βενζοξαζόλης. Με αφετηρία την παρατήρηση πως η βενζιμιδαζόλη καταστέλλει πολυσυναπτικές νωτιαίες οδούς, αναπτύχθηκαν τα κεντρικά μυοχαλαρωτικά ζοξαζολαμίνη και χλωροζοξαζόνη. Η ζοξαζολαμίνη καταργήθηκε ως ηπατοτοξικό. Η χλωροζοξαζόνη χρησιμοποιείται κυρίως σε μυϊκές συσπάσεις νευρολογικής αιτιολογίας. Σποραδικά προκαλεί ίκτερο.

Χλωρομεζανόνη. Δεν εμφανίζει ειδική ενέργεια στη μυϊκή δυσκαμψία και χρησιμοποιείται κυρίως ως αγχολυτικό.

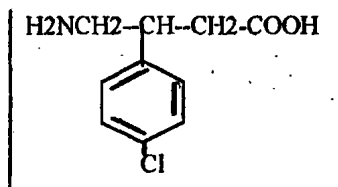
Μεταζαλόνη. Δεν έχει χημική συγγένεια προς τις προπανοδιόλες, γιατί αυτό το φάρμακο είναι 5-[3,5,-(διμεθυλοφαινοξυλο)-μεθυλο]-2-οξαζολιδινόνη. Ασκή καταπραϋντική ενέργεια, στην οποία ίσως οφείλεται και η αποτελεσματικότητά της σε σπαστικές καταστάσεις.



Διαζεποξείδια. Το χλωροδιαζεποξείδιο και η διαζεπάμη εξετάζονται ως αγχολυτικά φάρμακα (βλ. αντίστοιχο κεφάλαιο). Θεωρούνται κεντρικά μυοχαλαρωτικά, και είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση της μυϊκής δυσκαμψίας διαφόρων διαταραχών του ερειστικού συστήματος.

ΒΑΚΛΙΟΦΑΙΝΗ (Baclofen)

Η βακλοφαίνη είναι ανάλογο του GABA και δρα εν μέρει ως αγωνιστής στους GABA B υποδοχείς μειώνοντας τη αντανακλαστική διέγερση των κινητικών νευρώνων και την επίδρα-



ση του κατιόντος διεγερτικού συστήματος. Είναι χρήσιμη στην κατά πλάκας σκλήρυνση και σε βλάβες στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι έντονη ηρεμιστική δράση και υποτονία. Άλλες είναι ζάλη, αδυναμία, ναυτία, κεφαλαλγία, σύγχυση, υπόταση, αϋπνία, συχνουρία, ενούρηση, ευφορία, κατάθλιψη, διέγερση, παραισθησίες, αταξία, καταστολή καρδιαγγειακού ή αναπνευστικού, γαστρεντερικές διαταραχές και σπανιότερα διαταραχές της γενετήσιας λειτουργίας ή και ανικανότητα, εξανθήματα, κνησμός, επιδρώσεις.

Προφυλάξεις. Ασθενείς με ψυχικές διαταραχές, επιληψία, εγκεφαλικά επεισόδια, πεπτικό έλκος, αναπνευστική, νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Επίσης στη γαλουχία, την κύηση και την προχωρημένη ηλικία. Οδήγηση ή χειρισμός μηχανημάτων που απαιτούν αυξημένη επαγρύπνηση. Να γίνεται βαθμιαία διακοπή της θεραπείας.

Αλληλεπιδράσεις. Με οινόπνευμα ή κατασταλτικά του ΚΝΣ ενισχύεται η κατασταλτική δράση επί του τελευταίου. Αντιυπερτασικά: κίνδυνος υπότασης.

Δοσολογία. 5mg X 3/ημέρα μετά το φαγητό από το στόμα. Η δόση αυξάνεται βαθμιαία μέχρι μέγιστη 100mg/ημέρα. Στα παιδιά, δόση 0,75-2mg/kg. Μέγιστη ημερήσια δόση 10mg (1-2 ετών), 20-30mg (2-6 ετών) και 30-60mg (6-10 ετών) (Tabl Baclofen 10mg, Tabl Lioresal 10mg και Liquid 5mg/ml).



ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟΠΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

ΔΑΝΤΡΟΛΕΝΗ (Dantrolene)

Είναι παράγωγο της υδαντοΐνης, που δρα απ' ευθείας στη γραμνωτές μυϊκές ίνες. Η δαντρολένη δρα ενδοκυττάρια μειώνοντας την απελευθέρωση του ασβεστίου από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, διακόπτοντας τη σύζευξη διέγερσης συστολής. Χρησιμοποιείται στην κακοήγη υπερθερμία της αναισθησίας (βλέπε ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ) και κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (στο τελευταίο χρησιμοποιείται και η βρωμοκρυπτίνη). Η σοβαρότερη παρενέργεια είναι ηπατική βλάβη σοβαρής μορφής που περιορίζει τη χρήση της μόνο στις ανωτέρω ενδείξεις.

Η μακροχρόνια χορήγηση δαντρολένης οδηγεί σε ποικίλες και σοβαρές τοξικές εκδηλώσεις, όπως διαταραχές από το κυκλοφορικό και το πεπτικό σύστημα, ηπατοπάθεια, γενικευμένοι σπασμοί και ψυχωσικά συμπτώματα. Παρατηρούνται επίσης πνευρίτις, περικαρδίτις και εξανθήματα, που θεωρούνται αλλεργικές αντιδράσεις.

Για ενήλικες, η αρχική δόση είναι δύο φορές την ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξάνεται προοδευτικά. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα ίσως φανούν μετά την πρώτη εβδομάδα. Η νατριούχος δαντρολένη ενίεται i.v. σε κρίσεις κακόηθους υπερθερμίας (Caps Dantrium 25mg και 100mg, Dantrium intravenus 20mg/vial).

Άλλα μυοχαλαρωτικά των σκελετικών μυών είναι η κινίνη, η θειοκολχικοσίδη, η κυκλοβενζαπρίνη και η ορφεναδρίνη (inj Norflex 30mg/ml).

Η κινίνη σε δόση 200-300mg το βράδυ είναι χρήσιμη για νυκτερινές κράμπες σε ηλικιωμένους (η χρήση της γι' αυτό το σκοπό καταργήθηκε στις ΗΠΑ, λόγω παρενεργειών).

Κυκλοβενζαπρίνη. Η υδροχλωρική κυκλοβενζαπρίνη είναι από χημική και φαρμακολογική άποψη παρόμοια με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Ενδείκνυται κυρίως στις επώδυνες οξείες μυοπάθειες και διατίθεται σε δισκία. Δεν είναι αποτελεσματικό σε μυϊκούς σπασμούς οφειλόμενους σε νόσο του ΚΝΣ. Η κυκλοβενζαπρίνη, όπως και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, έχει πολυάριθμες παρενέργειες. Η χρήση της αντενδείκνυται σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς της ΜΑΟ και σε καρδιακές αρρυθμίες ή υπερθυρεοειδισμό.



Β. ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΕΣ ΣΥΝΑΨΕΙΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αποθήκευση και η έκλυση κατεχολαμινών μπορούν να επηρεασθούν από διάφορες ουσίες, οι οποίες αλλάζουν με αυτόν τον τρόπο τη φυσιολογική λειτουργία των νευρώνων. Μερικές από αυτές τις ουσίες χρησιμοποιούνται ως αντιυπερτασικά φάρμακα, και εφαρμόζονται επίσης ευρέως στον τομέα της ψυχοφαρμακολογίας.

Η έρευνα αυτών των φαρμάκων ξεκίνησε με ένα αλκαλοειδές της *Rauwolfia*, τη ρεσερπίνη, όταν βρέθηκε ότι προκαλεί απελευθέρωση σεροτονίνης από τα σημεία αποθηκεύσεώς της. Κατόπιν, αποδείχθηκε πως η ρεσερπίνη απελευθερώνει επίσης νοραδρεναλίνη και ντοπαμίνη. Σε αυτήν την εκκένωση των κατεχολαμινών από τις αδρενεργικές απολήξεις αποδίδεται σήμερα η κατασταλτική ενέργεια της ρεσερπίνης στο συμπαθητικό.

Η γουανεθιδίνη προκαλεί εκκένωση των κατεχολαμινών μόνον στις περιφερικές αδρενεργικές ίνες. Από την άλλη πλευρά, το βρετύλιο καταστέλλει τη λειτουργία των αδρενεργικών ινών χωρίς να επηρεάζει τα ποσά των αποθηκευμένων κατεχολαμινών.

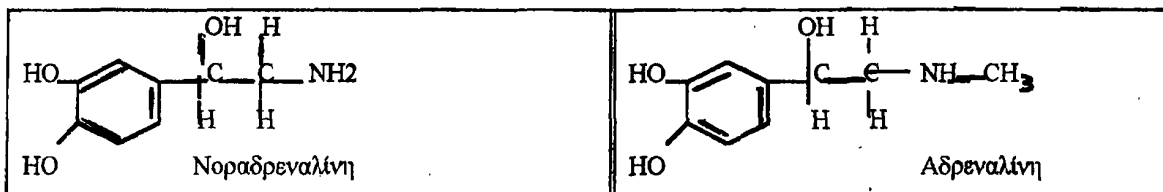
Οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) αυξάνουν το επίπεδο των κατεχολαμινών στο νευρικό ιστό πολλών πειραματοζώων. Αυτό υποδηλώνει πως η ΜΑΟ ασκεί κάποιο ρυθμιστικό ρόλο στην εναποθήκευση των κατεχολαμινών. Η υπόταση που ακολουθεί τη χρήση αναστολέων της ΜΑΟ θα πρέπει να αποδοθεί σε άθροιση νοραδρεναλίνης και άλλων αμινών μέσα στα γάγγλια και αδρενεργικές ίνες.

Η τυραμίνη και πολλές άλλες συμπαθητικομιμητικές αμίνες δρουν έμμεσα, προκαλώντας απελευθέρωση κατεχολαμινών. Ορισμένες άλλες αμίνες, όπως η μεταραμινόλη, προσλαμβάνονται και εναποθηκεύονται στις αδρενεργικές ίνες, όπου δρουν ως ψευδομεταβιβαστές.



ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΕΣ

Ο όρος κατεχολαμίνες αναφέρεται σε ουσίες που αποτελούνται από κατεχόλη (ο-δihυδροξυβενζόλιο) και από μία αμινομάδα στην πλάγια αλυσίδα, όπως η νοραδρεναλίνη, η αδρεναλίνη, η ντοπαμίνη (αμίνες του συμπαθητικού συστήματος). Η ισοπροτερενόλη είναι ένα συνθετικό τους παράγωγο.



ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ

Η νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη) συντίθεται στο ΚΝΣ και στα συναπτοσωμάτια των νευρώνων. Η αδρεναλίνη (επινεφρίνη) στα επινεφρίδια και λιγότερο στον εγκέφαλο. Η ντοπαμίνη στον κερκοφόρο πυρήνα και στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα.

Η σύνθεση νοραδρεναλίνης είναι άμεση συνάρτηση του ερεθισμού του νευρώνα. Η σύνθεση κατεχολαμινών ρυθμίζεται από την τυροσινο-υδροξυλάση, που είναι και το οριακό ένζυμο αυτής της μεταβολικής οδού. Αναστολή της τυροσινο-υδροξυλάσης από την α-μεθυλτουροσίνη, εμποδίζει την εμφάνιση αυξημένης σύνθεσης κατεχολαμινών μετά από ερεθισμό του νεύρου.

Οι αντιδράσεις σύνθεσης γίνονται στο κυτταρόπλασμα (μέχρι και την ντοπαμίνη) και μετά η ντοπαμίνη εισέρχεται στα κυστίδια και παράγεται νοραδρεναλίνη.

Υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης δίνει τυροσίνη η οποία με υδροξυλίωση δίνει DOPA (3,4 διυδροξυφαινυλαλανίνη). Η DOPA με αποκαρβοξυλίωση δίνει ντοπαμίνη η οποία με νέα υδροξυλίωση (β-υδροξυλάση) δίνει νοραδρεναλίνη, η οποία μεθυλιώνεται προς αδρεναλίνη.

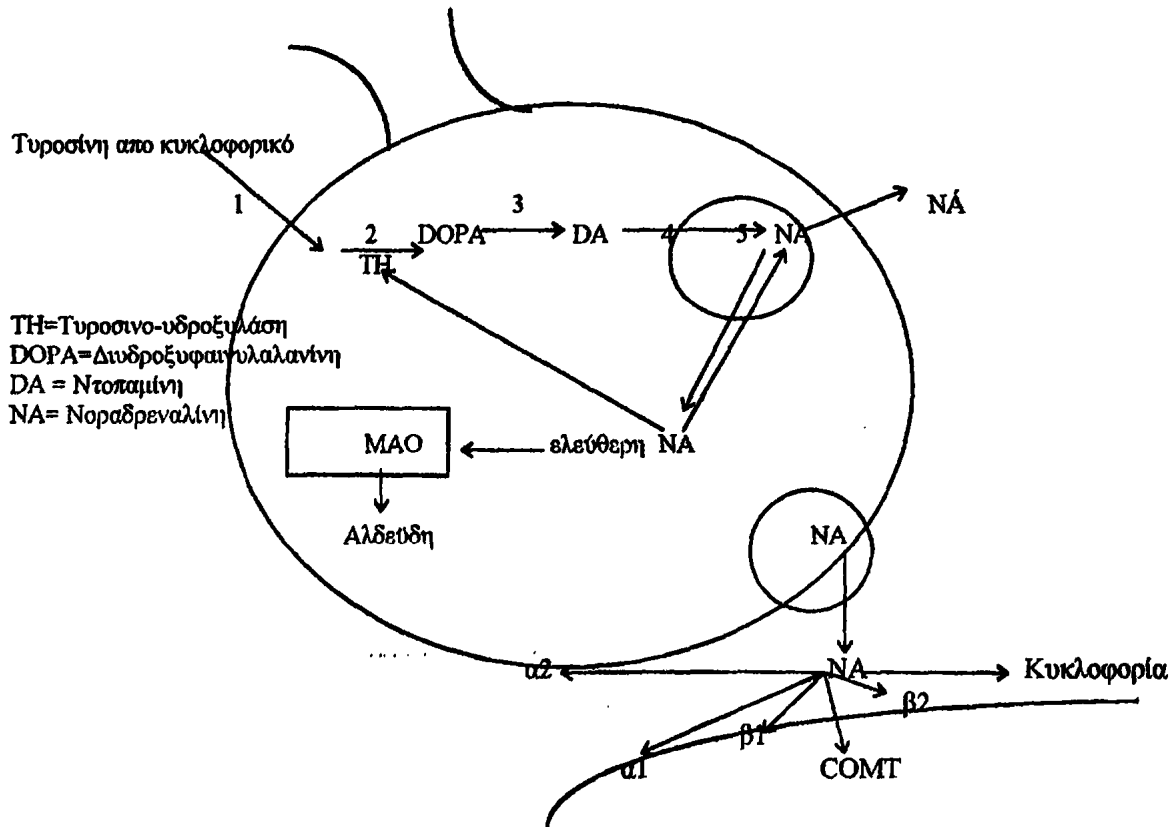
Η υδροξυλάση της τυροσίνης βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και έλλειψη της οδηγεί σε έλλειψη κατεχολαμινών. Το ένζυμο αναστέλλεται από διάφορα παράγωγα του υποστρώματος, όπως α-μεθυλτουροσίνη.

Η β-υδροξυλάση βρίσκεται στα κοκκίδια του αξονοπλάσματος και περιέχει χαλκό. Ενώσεις που δεσμεύουν το χαλκό, όπως η δισουλφιδάμη και το διαιθυλο-διθειοκαρβαμιδικό οξύ αναστέλλουν το ένζυμο. Η αποκαρβοξυλίωση των αρωματικών αμινοξέων είναι μη ειδικό ένζυμο. Η N-μεθυλτρανσφεράση της φαινυλαιθυλαμίνης βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα στα επινεφρίδια. Στη βιοχημική αυτή οδό, λειτουργεί ένα αυτορρυθμιστικό σύστημα αρνητικής



βιοανάδρασης (feedback), επειδή η ντοπαμίνη και η νοραδρεναλίνη αναστέλλουν τη δράση της υδροξυλάσης της τυροσίνης. Συνεπώς, η σύνθεση νοραδρεναλίνης στα αδρενεργικά νεύρα ρυθμίζεται με την αναστολή που ασκεί ένα τελικό προϊόν στο αρχικό οριακό ένζυμο.

Οι αναστολές της MAO ανεβάζουν το επίπεδο των κατεχολαμινών μέσα στους νευρώνες και επιδρούν με παρόμοιο τρόπο. Οι φαινοθειαζίνες και η αλοπεριδόλη αναστέλλουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης και δημιουργείται αντιτροποπιστική δραστηριότητα των υποδοχέων.



ΕΝΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΚΛΥΣΗ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ

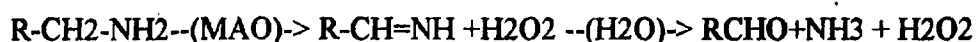
Η εναποθήκευση των κατεχολαμινών γίνεται σε κυστίδια, από τα οποία εκλύονται με εξωκύττωση μαζί με ATP, χρωμαγρανίνη και β-υδροξυλάση της ντοπαμίνης (D-β-H). Η χορήγηση ρεσερπίνης προκαλεί απελευθέρωση κατεχολαμινών μέσα στο κυτταρόπλασμα, όπου και απαμινώνονται από τη MAO. Η έκλυση κατεχολαμινών απαιτεί παρουσία ιόντων Ca^{++} .



ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

Ο τερματισμός της δράσης των κατεχολαμινών οφείλεται κατά ένα μεγάλο μέρος στην επαναπρόσληψή τους από τα αδρενεργικά νεύρα. Αυτή η επαναπρόσληψη επιτυγχάνεται με μία ειδική αντλία αμινών στη μεμβράνη των νευρών, που απαιτεί νάτριο και αναστέλλεται από την κοκαΐνη, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (όπως η δεσιπραμίνη) και από την σουαμπαΐνη. Το ποσοστό εκείνο που διαφεύγει της αντλίας μεταβολίζεται από τα ένζυμα κατεχολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) και μονοαμινοξειδάση (MAO). Η MAO απαμινώνει τις αμίνες, ενώ η COMT κάνει Ο-3-μεθυλίωση.

Η αντίδραση της MAO είναι:



Η προκύπτουσα αλδεύδη μπορεί να αναχθεί σε αλκοόλη ή να οξειδωθεί κατά μη αναστρέψιμο τρόπο προς οξύ.

Το αμινικό παράγωγο της Ο-μεθυλίωσης είναι υπόστρωμα για τη MAO και με απαμίνωση μπορεί να Ο-μεθυλιωθεί από την COMT. Η COMT βρίσκεται στη μεμβράνη ή είναι σε διαλυτή μορφή, και καταλύει τη μεταφορά μεθυλομάδων.

Οι κατεχολαμίνες αδρανοποιούνται μετά από σύζευξη προς σουλφοπαράγωγα ή γλυκουρονίδια. Η πρώτη μορφή σύζευξης αφορά κυρίως τις εξωγενείς κατεχολαμίνες και καταλύεται από το ένζυμο φαινολ-σουλφοτρανσφεράση. Οι ενδογενείς κατεχολαμίνες αποβάλλονται ως γλυκουρονίδια, με τη μεσολάβηση του ενζύμου γλυκουρονυλ-τρανσφεράση. Τα συνθετικά αυτά ένζυμα απαντούν κυρίως στο ήπαρ.

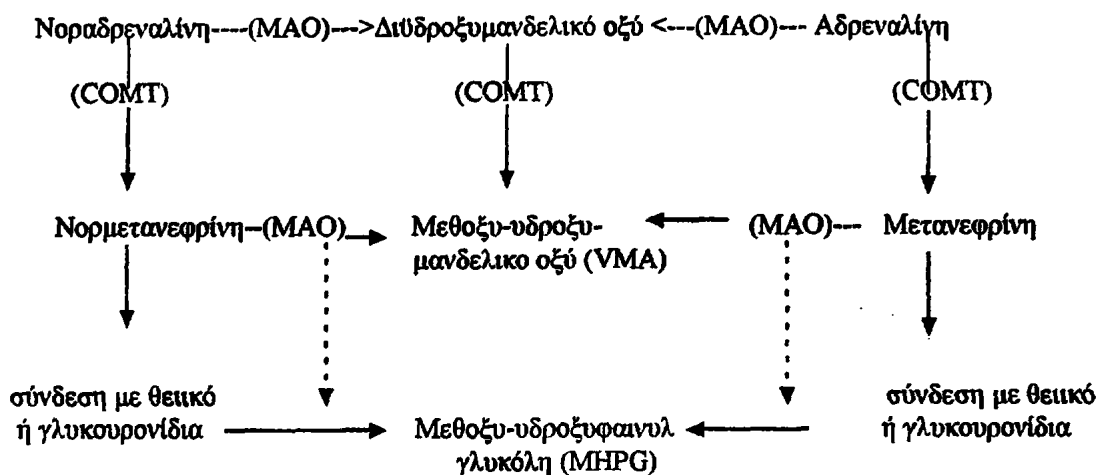
Οι μπανάνες έχουν μεγάλα ποσά ντοπαμίνης (DA) και νοραδρεναλίνης (NA) που απεκκρίνονται σε συζευγμένη μορφή.

Γενικώς, στα ούρα 24ώρου αποβάλλονται:

Αδρεναλίνη + Νοραδρεναλίνη 1%	Βανιλμανδελικό οξύ (VMA) 91 %
Μετανεφρίνη + Νορμετανεφρίνη 7,5%	(Φυσιολογικά το VMA στα ούρα 24ώρου είναι 10 mg).



Πίνακας 12. Περίληψη μεταβολισμού



Οι εξωγενείς κατεχολαμίνες αποβάλλονται συζευγμένες.

Οι ενδογενείς υφίστανται Ο-μεθυλίωση και στο αξονόπλασμα απαμίνωση από MAO

Στον εγκέφαλο τα μεταβολικά προϊόντα είναι HVA (ομοβαλινικό) και MHPG

(υδροξυμεθοξυ-φαινυλ-αιθυλενο-γλυκόλη). Στους περιφερικούς ιστούς η DOPA είναι πρόδρομος ουσία της NA, αλλά ένα μέρος διαφεύγει ως DOPA. Το HVA είναι ο κύριος μεταβολίτης της DA στο πλάσμα.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΛΥΣΗΣ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ

Διάφορα φάρμακα προκαλούν έκλυση κατεχολαμινών με δύο βασικούς μηχανισμούς, που μπορούν να τροποποιηθούν με τέσσερις επί πλέον φαρμακολογικές δράσεις.

Οι δύο βασικοί μηχανισμοί έκλυσης αναφέρονται παρακάτω, μαζί με αντιπροσωπευτικές ουσίες για τον καθένα:

1. Παρεμβολή στο μηχανισμό σχηματισμού συναπτικών κυστιδίων
Ρεσερπίνη
Γουανεθιδίνη
2. Παρεκτόπιση των κατεχολαμινών
Τυραμίνη
Αμφεταμίνη
Μεταραμινόλη
Μεθυλντόπα (μέσω του μεταβολίτη της, α-μεθυλονοραδρεναλίνη)



Παρεμβολή στο μηχανισμό σχηματισμού συναπτικών κυστιδίων.

Όταν οι κατεχολαμίνες εκλύονται φυσιολογικά, συνήθως ένα συναπτικό κυστίδιο αδειάζει το περιεχόμενό του στη συναπτική σχισμή. Από την άλλη πλευρά, ορισμένα φάρμακα εκκενώνουν τα κυστίδια μέσα στο αξονόπλασμα, όπου οι κατεχολαμίνες διασπώνται από τη ΜΑΟ. Τα αδρανή προϊόντα μεταβολισμού των κατεχολαμινών εμφανίζονται σε αυτή την περίπτωση στη συναπτική σχισμή. Έτσι δρα η ρεσερπίνη, η οποία αν και προκαλεί μαζική εκκένωση κατεχολαμινών δεν οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Όταν το επίπεδο των κατεχολαμινών στο νεύρο πέσει στο 50%, τότε υπάρχει μειωμένο αποτέλεσμα. Ο T/2 των κατεχολαμινών στη καρδιά είναι 4-8 ώρες, στα επινεφρίδια 7 ημέρες. Η εκκένωση στα αρτηρίδια και τα φλεβίδια είναι ταχεία όταν δοθεί ρεσερπίνη (αντιυπερτασική δράση). Η ρεσερπίνη περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Επίσης αναστέλλει τη σύνθεση των κατεχολαμινών στα κυστίδια.

Η γουανεθιδίνη προσλαμβάνεται και αθροίζεται στα κυστίδια. Η πρόσληψη αυτή αναστέλλεται από συμπαθητικομιμητικές αμίνες, φαινοξυβενζαμίνη, κοκαΐνη, φαινοθειαζίνες και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Η απελευθέρωση από τα κυστίδια διευκολύνεται με ρεσερπίνη, τυραμίνη και αμφεταμίνη.

Η δεβρισοκίνη μοιάζει με τη γουανεθιδίνη, αλλά ασκεί και απ' ευθείας μεμβρανική δράση στους νευρώνες ('αναισθητική' δράση). Η δεβρισοκίνη (η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιυπερτασικό φάρμακο) μειώνει την ικανότητα εναποθήκευσης της νοραδρεναλίνης (δηλαδή αυξάνει την ελεύθερη νοραδρεναλίνη στο κυτταρόπλασμα) και αναστέλλει τη ΜΑΟ. Το αυξημένο επίπεδο της νοραδρεναλίνης αναστέλλει τη τυροσινο-υδροξυλάση και μειώνεται έτσι η παραγωγή DA και NA. Η δεβρισοκίνη δεν εισέρχεται στο ENY.

2. Παρεκτόπιση των κατεχολαμινών. Τα έμμεσα συμπαθητικομιμητικά, του τύπου της τυραμίνης και της αμφεταμίνης, προκαλούν έκλυση κατεχολαμινών. Η μεταραμινόλη και η α-μεθυλονοραδρεναλίνη προκαλούν έκλυση και παράλληλα ενσωματώνονται οι ίδιες μέσα στα κυστίδια, εκλυόμενες μετά από νευρικό ερεθισμό αντί της NA. Η α-μεθυλονοραδρεναλίνη είναι ένας ενεργός μεταβολίτης της μεθυλντόπα.

Οι βασικοί μηχανισμοί έκλυσης κατεχολαμινών μπορούν να τροποποιηθούν με τουλάχιστον τέσσερις φαρμακολογικές δράσεις.



1 Οι αναστολές της MAO εμποδίζουν τη διάσπαση των κατεχολαμινών που απελευθερώνονται μέσα στο αζονόπλασμα.

2 Οι αδρενεργικοί νευρωνικοί αναστολές εμποδίζουν την έκλυση κατεχολαμινών που προκαλείται από νευρικό ερέθισμα ή από χορήγηση τυραμίνης. Το αντιπροσωπευτικότερο φάρμακο αυτής της κατηγορίας είναι το βρετόλιο. Τα φάρμακα αυτά δρουν 'αναισθητοποιώντας' τις αδρενεργικές ίνες. Έχουν, πράγματι, ιδιότητες τοπικών αναισθητικών, με την έννοια ότι καταργούν την πολικότητα της μεμβράνης, και συγκεντρώνονται εκλεκτικά στις αδρενεργικές ίνες.

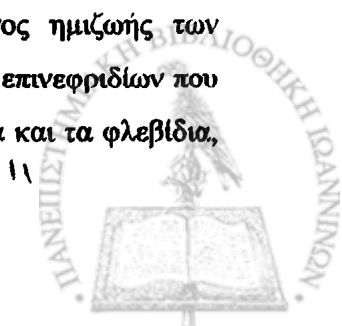
3 Φάρμακα με δράση στη νευρωνική μεμβράνη, όπως η κοκαΐνη και η ιμιπραμίνη, ασκούν σημαντική επίδραση στην έκλυση κατεχολαμινών. Αναστέλλουν τη δράση της τυραμίνης, και των άλλων εμμέσων συμπαθητικομιμητικών, χωρίς όμως αποτέλεσμα πάνω στη δράση της ρεσερπίνης. Αυτό υποδηλώνει πως τα σημεία δράσης της τυραμίνης και της ρεσερπίνης είναι διαφορετικά. Η κοκαΐνη και τα άλλα φάρμακα που αναστέλλουν την αντλία αμινών της μεμβράνης οδηγούν σε υπερδιέγερση του μετασυναπτικού υποδοχέα, λόγω άθροισης κατεχολαμινών.

4 Φάρμακα με δράση σε προσυναπτικούς α- και β-υποδοχείς είναι πιθανό ότι ρυθμίζουν την έκλυση κατεχολαμινών.

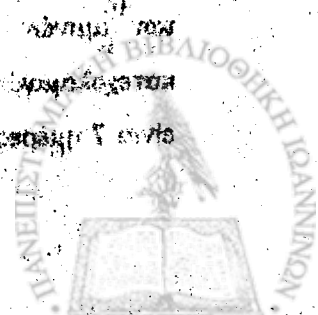
Προς το παρόν, οι γνώσεις για τη ρύθμιση της έκλυσης κατεχολαμινών είναι ελλιπείς. Ωστόσο, θεωρείται πολύ πιθανό ότι οι παρενέργειες αρκετών α-αναστολέων προκύπτουν από τη σύνδεσή τους με προσυναπτικούς α-υποδοχείς. Η δράση αυτή ακολουθείται από ανεξέλεγκτη έκλυση νοραδρεναλίνης που αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό και τα επίπεδα της ρενίνης, φαινόμενα που παρατηρούνται με τη χορήγηση, π.χ. φαινοξυβενζαμίνης.

Μηχανισμός με τον οποίο η εκκένωση των κατεχολαμινών καταστέλλει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού.

Όταν το επίπεδο των κατεχολαμινών ενός νεύρου ελαττωθεί κατά 50%, ο ερεθισμός του οδηγεί σε μειωμένα αποτελέσματα. Ο βαθμός εγκατάστασης ελαττωμένου επιπέδου κατεχολαμινών διαφέρει από όργανο σε όργανο. Οι κατεχολαμίνες της καρδιάς εμφανίζουν γρήγορη πτώση, ενώ τα αποθέματα των επινεφριδίων δεν εξαντλούνται εύκολα. Ο βαθμός εκκένωσης είναι συνάρτηση όχι μόνο της δόσης της ρεσερπίνης αλλά και της ανασύνθεσης των αμινών στους διάφορους ιστούς. Έχει υπολογισθεί πως ο χρόνος ημιζωής των κατεχολαμινών της καρδιάς είναι 4 ως 8 ώρες, σε αντίθεση με το μυελό των επινεφριδίων που είναι 7 ημέρες. Η εκκένωση των κατεχολαμινών είναι ταχεία στα αρτηρίδια και τα φλεβίδια,



γι' αυτό και η ρεσερπίνη είναι χρήσιμη ως αντιυπερτασικό φάρμακο αν και σήμερα δεν χρησιμοποιείται συχνά λόγω παρενεργειών.



ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Σε αυτή την ομάδα περιλαμβάνονται πολλές ουσίες που είτε δρουν απ' ευθείας στους αδρενεργικούς υποδοχείς, είτε έμμεσα εκλύοντας κατεχολαμίνες από τις νευρικές απολήξεις. Μερικά από τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν μικτή δράση, επιδρώντας απ' ευθείας σε υποδοχείς και επίσης εκλύοντας κατεχολαμίνες.

Στα αδρενεργικά φάρμακα (συμπαθητικομιμητικά) ανήκουν οι ενδογενείς κατεχολαμίνες νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη, καθώς και συνθετικά παράγωγά τους όπως η ισοπροτερενόλη. Επίσης ανήκουν η εφεδρίνη και τα αδρενεργικά αγγειοσυσπαστικά, βρογχοδιασταλτικά, διεγερτικά του ΚΝΣ και ανορεξιογόνα.

Οι ενέργειες αυτών των φαρμάκων καθορίζονται από τον τύπο των αδρενεργικών υποδοχέων με τους οποίους συνδέονται, από τη φύση της δράσης τους (δηλαδή αν είναι άμεση, έμμεση ή μικτή), και από την ικανότητά τους να περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Οι κατεχολαμίνες δρουν απ' ευθείας σε αδρενεργικούς και ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, γι' αυτό και η κατανόηση των ενεργειών τους απαιτεί κάποια γνώση για τη λειτουργία αυτών των υποδοχέων.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΧΟΛΑΜΙΝΩΝ

Οι υποδοχείς των κατεχολαμινών έχουν σαφή ιστική κατανομή και θεωρούνται υπεύθυνοι για την επιτέλεση συγκεκριμένων λειτουργιών. Ανάλογα με τις γενικότερες ιδιότητές τους, έχουν χαρακτηριστεί με τα ελληνικά γράμματα άλφα και βήτα.

Οι άλφα διακρίνονται σε α1 και α2.

Οι α1 είναι μετασυναπτικοί και προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών.

Οι α2 είναι προσυναπτικοί και αναστέλλουν την έκλυση νοραδρεναλίνης.

Οι βήτα διακρίνονται σε β1 και β2.

Οι β1 δρουν διεγερτικά σε ορισμένα όργανα (καρδιά) και ασκούν μεταβολική επίδραση στο λιπώδη ιστό, στον οποίο επιτείνουν τη λιπόλυση και αυξάνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του πλάσματος.



Αντιθέτως, οι $\beta 2$ δρουν ανασταλτικά στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων και των βρόγχων, καθώς και στο μυομήτριο. Όσον αφορά το διάμεσο μεταβολισμό, διεγείρουν τη γλυκογονόλυση με αποτέλεσμα αύξηση της γλυκόζης του πλάσματος.

Πίνακας. 13. Αδρενεργικοί υποδοχείς

Όργανο	Υποδοχείς	Απάντηση
Καρδιά Φλεβόκομβος Κολποκοιλιακός κόμβος Κόλποι και κοιλίες	$\beta 1$ $\beta 1$ $\beta 1$	Ταχυκαρδία Αύξηση αγωγιμότητας και ελάττωση ανερέθιστης περιόδου Αύξηση συσταλτικότητας
Αγγεία Σκελετικών μυών Δέρματος	α και β $\alpha 1$	Σύσπαση ή χάλαση Σύσπαση
Βρογχικό τοίχωμα	$\beta 2$	Χάλαση
Τοίχωμα πεπτικού Στομάχι Έντερο Σφιγκτήρες πεπτικού Στομάχι Έντερο	β $\alpha 2$ και β $\alpha 1$ $\alpha 1$	Ελάττωση κινητικότητας Ελάττωση κινητικότητας Σύσπαση Σύσπαση
Ουροδόχος κύστη Εξωστήρας μυς Σφιγκτήρας	$\beta 2$ $\alpha 1$	Χάλαση Σύσπαση
Μάτι Διαστολέας της ίριδας Ακτινωτό σώμα	$\alpha 1$ $\beta 2$	Σύσπαση (μυδρίαση) Χάλαση

Λειτουργίες που σχετίζονται με τους υποδοχείς α είναι η αγγειοσύσπαση, η μυδρίαση και η εντερική χάλαση.

Οι υποδοχείς β ασκούν αδρενεργικές επιδράσεις για αγγειοδιαστολή, ταχυκαρδία, βρογχοδιαστολή, θετική ινότροπο ενέργεια και εντερική χάλαση.

Εκτός από τους μετασυναπτικούς υποδοχείς, πολλά πειραματικά ευρήματα δείχνουν ότι υπάρχουν και προσυναπτικοί α -αδρενεργικοί υποδοχείς. Ο ρόλος των α -υποδοχέων στα συναπτοσωμάτια πιθανώς σχετίζεται με ρυθμιστικούς μηχανισμούς για την έκλυση νοραδρεναλίνης.



Οι μεταβολικές ενέργειες των κατεχολαμινών, όπως η γλυκογονόλυση και η απελευθέρωση λιπαρών οξέων, είναι κυρίως λειτουργίες β. Η έκκριση ινσουλίνης επιτείνεται με φάρμακα που δρουν στους υποδοχείς β και αναχαιτίζεται με αγωνιστές των υποδοχέων α.

Η νοραδρεναλίνη δρα σε α και β υποδοχείς. Η αδρεναλίνη δρα επίσης και στους δύο υποδοχείς, αλλά οι λειτουργίες β είναι εμφανέστερες. Η ισοπροτερενόλη είναι αμιγής αγωνιστής β και οι ενέργειές της αναστέλλονται από την προπρανολόλη, που είναι ένας αδρενεργικός αναστολέας β. Άλλα φάρμακα, όπως η μεθοξαμίνη και η φαινυλεφρίνη, δρουν σε υποδοχείς α και η ενέργειά τους αναστέλλεται από τη φαινοξυβενζαμίνη ή τη φαιντολαμίνη, που είναι αναστολείς α. Επομένως, έχουμε μία κλιμάκωση ουσιών από αμιγείς αγωνιστές α, μέχρι αμιγείς αγωνιστές β.

Οι υποδοχείς β διακρίνονται σε β1 και β2. Ο Lands ονόμασε β1 τους υποδοχείς που ευθύνονται για τη διέγερση της καρδιακής λειτουργίας και της λιπόλυσης. Οι υποδοχείς β2 ευθύνονται για την αδρενεργική βρογχοδιαστολή και αγγειοδιαστολή. Οι αγωνιστές β2 είναι ιδιαίτερα χρήσιμα φάρμακα στη θεραπεία του άσθματος, επειδή προκαλούν βρογχοδιαστολή χωρίς να διεγείρουν την καρδιακή λειτουργία.

Οι υποδοχείς α διακρίνονται επίσης σε α1 και α2. Οι μετασυναπτικοί υποδοχείς χαρακτηρίζονται ως α1 και οι προσυναπτικοί ως α2.

Η ντοπαμίνη δρα σε καρδιακούς υποδοχείς β και επίσης σε αγγειακούς υποδοχείς α (σε μεγαλύτερες δόσεις), αλλά μερικές από τις αγγειοδιασταλτικές της ενέργειες υποδηλώνουν την ύπαρξη ειδικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Η ντοπαμίνη προκαλεί διαστολή των νεφρικών, των μεσεντέριων, των στεφανιαίων και των εγκεφαλικών αρτηριών. Αυτή η ενέργεια δεν επηρεάζεται από την προπρανολόλη, αλλά εξασθενεί εκλεκτικά με την αλοπεριδόλη και τις φαινοθειαζίνες. Εκτός από το τοίχωμα των αγγείων, ντοπαμινεργικοί υποδοχείς υπάρχουν στα βασικά γάγγλια και μερικά άλλα σημεία του ΚΝΣ.

Η εντόπιση και ο ποσοτικός προσδιορισμός των αδρενεργικών υποδοχέων γίνεται με ειδικές ευαίσθητες τεχνικές που χρησιμοποιούν ραδιοσημασμένους αγωνιστές και ανταγωνιστές.



ΝΟΡΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ ΚΑΙ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ

Η αδρεναλίνη ονομάζεται και επινεφρίνη, ενώ η νοραδρεναλίνη έχει τα συνώνυμα νορμετανεφρίνη και λεβαρτερενόλη. Οι διαφορές ανάμεσα στις φαρμακολογικές ενέργειες της νοραδρεναλίνης και αδρεναλίνης προκύπτουν από το γεγονός ότι η νοραδρεναλίνη ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στους υποδοχείς α και η αδρεναλίνη στους υποδοχείς β. Παρ' όλα αυτά, και τα δύο φάρμακα επιδρούν και στους δύο τύπους υποδοχέων.

Ενέργειες στο κυκλοφορικό

Οι ενέργειες της νοραδρεναλίνης και της αδρεναλίνης στο κυκλοφορικό σύστημα διαφέρουν σημαντικά, όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε μικρές σχετικά δόσεις. Δεν διαφέρουν όμως πολύ, όταν χρησιμοποιούνται σε μεγάλες μη φυσιολογικές δόσεις.

Επιδράσεις μικρών δόσεων στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι διαφορές της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης στο κυκλοφορικό αντανακλούν διαφορές στην ισχύ επίδρασης των δύο φαρμάκων σε διαφορετικά σημεία του καρδιαγγειακού συστήματος. Η νοραδρεναλίνη ασκεί καθολική αγγειοσυσπαστική δράση, ενώ η αδρεναλίνη άλλα αγγεία συσπά και άλλα διαστέλλει. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης που προκαλεί η νοραδρεναλίνη οδηγεί σε αντανακλαστική βραδυκαρδία, η οποία μπορεί να εξουδετερωθεί με χορήγηση ατροπίνης.

Από την άλλη μεριά, η αδρεναλίνη διεγείρει την καρδιά χωρίς να αυξάνει τη μέση αρτηριακή πίεση και επομένως δεν προκαλεί αντανακλαστική βραδυκαρδία. (Σχήμα 15)

Οι διαφορές που παρατηρούνται στον άνθρωπο μετά από έγχυση αραιών διαλυμάτων των δύο φαρμάκων μπορούν να αποδοθούν σε διαφορετικές περιφερικές επιδράσεις, που μεταβάλλουν αντανακλαστικά την καρδιακή λειτουργία.

Επίδραση στην καρδιά και τα αγγεία. Οι επιδράσεις της αδρεναλίνης στην καρδιά περιλαμβάνουν θετική χρονότροπο, θετική ινότροπο και θετική δρομότροπο ενέργεια, καθώς και αυξημένη ροή αίματος στα στεφανιαία.

Η νοραδρεναλίνη οδηγεί επίσης σε ταχυκαρδία, αλλά αυτή η αρχική θετική χρονότροπος ενέργεια εξασθενεί από τα αντανακλαστικά που εκλύει ο αγγειόσπασμος και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αυξημένη ροή αίματος στα στεφανιαία που προκαλεί η αδρεναλίνη είναι κυρίως αποτέλεσμα του αυξημένου έργου και μεταβολισμού του μυοκαρδίου. Δεν επιδρά ευνοϊκά στη στηθάγχη, αντίθετα μάλιστα μπορεί να προξενήσει στηθαγχική κρίση σε ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων.

Οι διαφορές ανάμεσα στην αδρεναλίνη και τη νοραδρεναλίνη τείνουν να εξαφανιστούν όταν ενίενται μεγάλες δόσεις. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, και οι δύο ουσίες αυξάνουν τη

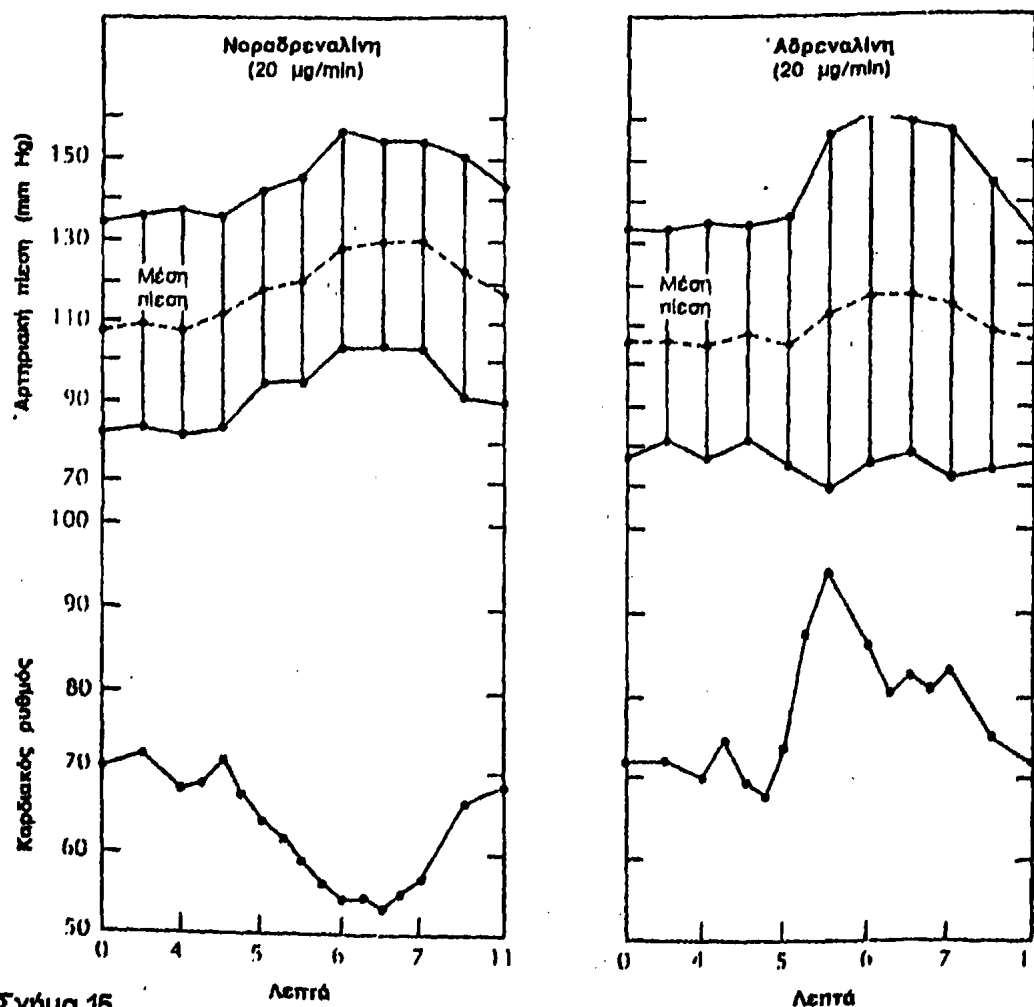


διαστολική πίεση, αυξάνουν τις περιφερικές αντιστάσεις και ελαττώνουν τη ροή του αίματος στους σκελετικούς μυς.

Πίνακας 14

Καρδιαγγειακές επιδράσεις μικρών δόσεων νοραδρεναλίνης (NA) και αδρεναλίνης στον άνθρωπο.

	NA	ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ
Συστολική πίεση	Αύξηση	Αύξηση
Διαστολική πίεση	Αύξηση	Μείωση (Αύξηση σε μεγάλες δόσεις)
Μέση αρτηριακή πίεση	Αύξηση	Ουδέν
Καρδιακός ρυθμός	Μείωση	Αύξηση
Όγκος παλμού	Μείωση	Αύξηση
Περιφερικές αντιστάσεις	Αύξηση	Μείωση



Η επίδραση της αδρεναλίνης στην αιμοδυναμική του νεφρού έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης. Είναι γενικά αποδεκτό πως το φάρμακο ελαττώνει τη νεφρική ροή πλάσματος, αλλά δεν επηρεάζει τη σπειραματική διήθηση, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του προσύρου, σταματώντας τη ροή αίματος σε ένα μέρος των νεφρώνων.

Οι μεταβολές της εγκεφαλικής κυκλοφορίας είναι πιο πολύπλοκες. Η απ' ευθείας ενέργεια αυτών των φαρμάκων συνίσταται σε σύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων. Η αύξηση, όμως, της συστηματικής αρτηριακής πίεσης αντιρροπεί την απ' ευθείας ενέργεια σε τέτοιο βαθμό ώστε τελικά δεν επέρχεται σημαντική μεταβολή στην εγκεφαλική κυκλοφορία.

Βρογχοδιασταλτική ενέργεια

Η αδρεναλίνη προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Η νοραδρεναλίνη ασκεί πολύ ασθενέστερη επίδραση, ενώ η ισοπροτερενόλη είναι δραστικότερο βρογχοδιασταλτικό από την αδρεναλίνη. Η βρογχοδιασταλτική ενέργεια είναι ασήμαντη όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται σε υγιή άτομα, ενώ είναι ιδιαίτερα εμφανής όταν υπάρχει βρογχόσπασμος είτε από μία φαρμακολογική ουσία, όπως η ισταμίνη ή η μεταχολίνη, είτε από μία νοσηρή κατάσταση, όπως το βρογχικό άσθμα. Στην τελευταία περίπτωση, η αδρεναλίνη είναι το πιο δοκιμασμένο και πολυχρησιμοποιημένο φάρμακο.

Άλλες ενέργειες στις λείες μυϊκές ίνες

Κάτω από ειδικές συνθήκες, η αδρεναλίνη προκαλεί μυδρίαση επειδή συστέλλει τον ακτινωτό μυ της ίριδας. Αυτή η ενέργεια συνήθως δεν εμφανίζεται μετά από τοπική εφαρμογή του φαρμάκου, παρά μόνον αν έχει προηγηθεί ευαισθητοποίηση του ακτινωτού μυός από την κοκαΐνη. Η νοραδρεναλίνη ασκεί ηπιότερη μυδριατική ενέργεια. Η κάψα του σπλήνα συσπάται από την αδρεναλίνη σε μερικά ζώα, όπως ο σκύλος. Είναι αμφίβολο αν αυτή η ενέργεια εμφανίζεται και στον άνθρωπο. Οι κατεχολαμίνες εμφανίζουν ελαφρά σπασμόλυση στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού σωλήνα. Η ενέργεια αυτή έχει ελάχιστη φυσιολογική και θεραπευτική σημασία. Το ίδιο μπορεί να λεχθεί για τις πολύπλοκες και ποικίλες ενέργειες της αδρεναλίνης στη μήτρα.



Κεντρικές επιδράσεις

Σήμερα πιστεύεται πως οι κατεχολαμίνες δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μεταβολές στο επίπεδο τη νοραδρεναλίνης του ΚΝΣ σχετίζονται με αλλαγές στην εγκεφαλική λειτουργία και τη συμπεριφορά, ενώ η ένεση κατεχολαμινών δεν ασκεί σημαντικές επιδράσεις. Παρ' όλα αυτά, η ένεση αδρεναλίνης σε φυσιολογικούς ανθρώπους προκαλεί άγχος και αίσθημα αδυναμίας.

Μερικά αδρενεργικά φάρμακα, όπως η αμφεταμίνη, ασκούν σημαντική διεγερτική επίδραση στο ΚΝΣ.

Μεταβολικές επιδράσεις

Μετά από χορήγηση μία θεραπευτικής δόσης αδρεναλίνης, η κατανάλωση οξυγόνου αυξάνεται μέχρι 25%. Στον άνθρωπο, η νοραδρεναλίνη ασκεί σημαντικά μικρότερη επίδραση τόσο στην κατανάλωση οξυγόνου, όσο και στην παραγωγή γαλακτικού οξέος.

Η αδρεναλίνη, η ισοπροτερενόλη, και σε μικρότερο βαθμό η νοραδρεναλίνη, ασκούν πολύπλοκες επιδράσεις στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Ανεβάζουν το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος, προκαλώντας γλυκογονόλυση και αναστολή της περιφερικής χρησιμοποίησης γλυκόζης. Με την όδωση της γλυκογονόλυσης, από το ήπαρ απελευθερώνεται γλυκόζη και από τους μυς γαλακτικό οξύ. Η επίδραση στη φωσφορυλάση έχει μελετηθεί εκτεταμένα από τους Sutherland και Rall.

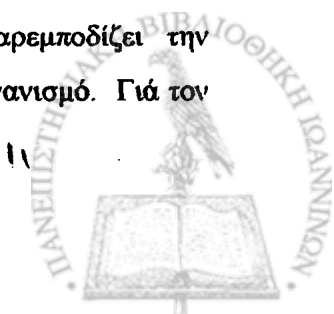
Οι κατεχολαμίνες προάγουν την έκλυση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό και ανεβάζουν το επίπεδο των μη εστεροποιημένων οξέων στο αίμα. Επομένως, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, μέσω της έκλυσης κατεχολαμινών, παρέχει όχι μόνο γλυκόζη αλλά και ελεύθερα λιπαρά οξέα σαν πηγή ενέργειας. Η σημαντική αυτή ενέργεια στην έκλυση λιπαρών οξέων αναστέλλεται από αδρενεργικούς αναστολείς.

Ένεση αδρεναλίνης συνήθως ακολουθείται από σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος. Πιστεύεται πως πηγή αυτού του καλίου είναι το ήπαρ.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Οι θεραπευτικές χρήσεις της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης βασίζονται στις ιδιότητές τους να προκαλούν αγγειοσυσπαση, όδωση της καρδιακής λειτουργίας και βρογχοδιαστολή.

Αγγειοσυσπασση. Η αδρεναλίνη προστίθεται συχνά σε διαλύματα τοπικών αναισθητικών, (π.χ. στην οδοντιατρική) επειδή η αγγειοσυσπαστική της ενέργεια παρεμποδίζει την απορρόφηση των ουσιών αυτών και τη συστηματική τους κατανομή στον οργανισμό. Γιά τον



ίδιο λόγο, η αδρεναλίνη χρησιμοποιείται επίσης ευρέως στην αντιμετώπιση της κνίδωσης και του αγγειονευρωτικού οιδήματος.

Στάγδην εγχύσεις νοραδρεναλίνης χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις σοβαρών υποτασικών κρίσεων και κυκλοφορικής καταπληξίας. Ο αρχικός ενθουσιασμός, όμως, για τη χρήση του φαρμάκου έχει κατασιγάσει από τότε που μελετήθηκε η παθοφυσιολογία της καταπληξίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, έχει μεγαλύτερη σημασία η διόρθωση του ελαττωμένου όγκου παλμού και της διαταραγμένης ομοιοστασίας των υγρών του οργανισμού. Ο τόνος του συμπαθητικού είναι ήδη πολύ αυξημένος.

Όδωση της καρδιακής λειτουργίας. Τόσο η αδρεναλίνη όσο και η ισοπροτερενόλη ενδείκνυνται σε σκελικό αποκλεισμό ή σε κρίσεις Adams-Stokes. Τα φάρμακα αυτά βελτιώνουν ελαφρώς την κολποκυλιακή αγωγιμότητα, αλλά κυρίως οδώνουν την ερεθιστικότητα των κοιλιών και με αυτόν τον τρόπο αυξάνουν την καρδιακή συχνότητα. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται επειδή μπορεί να προκληθούν κοιλιακές αρρυθμίες. Ενδοκαρδιακή ένεση αδρεναλίνης μπορεί να γίνει επί πλήρους ασυστολίας, στα πλαίσια προσπαθειών ανανήψεως (προτιμάται η i.v. χορήγηση με καθετήρα). Η ανάνηψη συνήθως πετυχαίνει καλύτερα αν εκτός από την αδρεναλίνη γίνουν και μαλάξεις της καρδιάς.

Βρογχοδιαστολή. Η αδρεναλίνη και η ισοπροτερενόλη είναι πολύ δοκιμασμένα φάρμακα για την αγωγή του βρογχικού άσθματος σε εισπνοές με τη βοήθεια ειδικού ψεκαστήρα. Σήμερα η αγωγή του βρογχικού άσθματος γίνεται περισσότερο με εκλεκτικούς β₂ αδρενεργικούς διεγέρτες (βλέπε ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ).

Υπέρβαση της δοσολογίας με αδρεναλίνη ή νοραδρεναλίνη μπορεί να οδηγήσει σε βαριά υπερτασική κρίση, πνευμονικό οίδημα και αρρυθμίες (ιδιαίτερα μετά από χρήση ορισμένων γενικών αναισθητικών). Επιπροσθέτως, η ενδοφλέβια χορήγηση νοραδρεναλίνης προκαλεί ισχυρή τοπική ισχαιμία από την έντονη αγγειοσύσπαση που δημιουργείται. Αυτό μπορεί να αποφευχθεί με τοπική διήθηση φαιντολαμίνης, που είναι α-αδρενεργικός αναστολέας.

Ασθενείς που παίρνουν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή γουανεθιδίνη, που αναστέλλουν την αντλία αμινών στα αδρενεργικά νεύρα, μπορεί να εμφανίσουν τοξικές εκδηλώσεις με συνηθισμένες δόσεις νοραδρεναλίνης ή αδρεναλίνης.



***ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ [ΕΠΙΝΕΦΡΙΝΗ]**

Adrenaline [Epinephrine]

Ανήκει στις φυσικές κατεχολαμίνες και αποτελεί την πρότυπη ουσία των αδρενεργικών φαρμάκων. Είναι αδρενεργικός αγωνιστής. Διεγείρει και τους α- και τους β-υποδοχείς, με κάποια προτίμηση στους β-υποδοχείς.

Χορηγείται μόνον παρεντερικά (υποδορίως) επειδή διασπάται στα γαστρικά υγρά. Η ενδοφλέβια χορήγηση της αδρεναλίνης οδηγεί σε σοβαρές καρδιακές αρρυθμίες και γι αυτό απαγορεύεται. Σε περίπτωση καρδιακής παύσης, το φάρμακο μπορεί να ενεθεί ενδοκαρδιακά, γιά την απ' ευθείας διέγερση του φλεβόκομβου.

Ενδείξεις: Αναφυλακτικό shock, καρδιακή ανακοπή, σύνδρομο Adams-Stokes, αγγειο-νευρωνικό οίδημα, ορονοσία. Σε διαλύματα τοπικών αναισθητικών γιά να παρατείνει την τοπική τους δράση. Ορισμένες περιπτώσεις οξείας ασθματικής προσβολής (status asthmaticus) νεαρών κυρίως ατόμων. Επίσης συμπτωματική αντιμετώπιση εποχιακής και μη αλλεργικής ρινίτιδας, αλλεργικής επιπεφυκίτιδας, κνίδωσης, δερμογραφισμού.

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο φάρμακο, μη αναφυλακτικό shock, οργανικές βλάβες εγκεφάλου, τοκετός, μυοκαρδιοπάθεια, ανεπάρκεια στεφανιαίων, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμός.

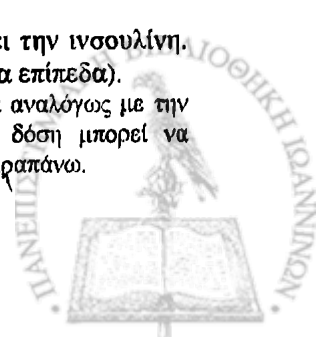
Παρενέργειες: Ταχυκαρδία, αρρυθμία, υπέρταση, στηθάγχη, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμορραγία, ημιπληγία, κατά τον τοκετό αναστολή των ωδίνων και ταχυκαρδία του εμβρύου. Ανησυχία, σφύζουσα κεφαλαλγία, τρόμος, ζάλη, ναυτία, εμετοί, υπερίδρωση, ωχρότητα δέρματος, αδυναμία, τοπική ισχαιμία.

Προφυλάξεις: Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένα άτομα και άτομα με καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερθυρεοειδισμό, εμφύσημα και ψυχικές διαταραχές. Στην εγκυμοσύνη και παιδιά (μόνο σε απόλυτη ανάγκη). Συμπτώματα υπερδοσολογίας αντιμετωπίζονται με χορήγηση αναστολέων των α- και β-υποδοχέων.

Αλληλεπιδράσεις: Έχει συνεργική δράση με τα άλλα συμπαθητικομιμητικά, αδρανοποιείται από αλκάλια και οξειδωτικούς παράγοντες. Η δράση της ενισχύεται με τα αντιϊσταμινικά και την θυροξίνη. Τα διουρητικά, ανταγωνίζονται την υπερτασική της δράση. Οι καρδιακές γλυκοσίδες, αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιών, οι β-αναστολείς αυξάνουν την υπερτασική της δράση.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Αυξάνει την στάθμη της γλυκόζης στο αίμα ενώ μειώνει την ινσουλίνη. Επίσης παρεμβαίνει στον in vitro προσδιορισμό της παρακαταμόλης (ψευδώς αυξημένα επίπεδα).

Δοσολογία: Αναφυλακτικό shock υποδορίως 0.5 έως 1 mg (διάλυμα 1:10) επαναλαμβανόμενα αναλόγως με την ανταπόκριση και την ανοχή. Καρδιακή ανακοπή 0.3 έως 0.5 mg ενδοκαρδιακά. Η δόση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 5-10 λεπτά. Σε παιδιά 0.01mg/kg/4ωρο. Σε βαριές καταστάσεις όπως παραπάνω.



Διάγνωση φαιοχρωμοκυττώματος: Μία σπάνια μορφή υπέρτασης προκαλείται από όγκους του μυελού των επινεφριδίων που εκκρίνουν κυρίως νοραδρεναλίνη και άλλοτε άλλα ποσά αδρεναλίνης. Η διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος είναι πολύ σημαντική, επειδή αποτελεί μία από τις λίγες θεραπεύσιμες υπερτασικές καταστάσεις. Ιστοχημικές μέθοδοι έχουν δείξει πως αυτοί οι όγκοι περιέχουν πολύ μεγάλες ποσότητες νοραδρεναλίνης και μικρότερες ποσότητες αδρεναλίνης.

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για το φαιοχρωμοκύττωμα είτε βασίζονται σε νευροφαρμακολογικές αρχές, είτε είναι απλός βιοχημικός προσδιορισμός των κατεχολαμινών στα ούρα και στο αίμα. Οι φαρμακολογικές δοκιμασίες εμφανίζουν μεγάλο ενδιαφέρον, αν και είναι ανακριβείς και επικίνδυνες σε σύγκριση με τις βιοχημικές.

Φαρμακολογικές δοκιμασίες. Αυτές διακρίνονται σε δύο τύπους: είτε πρόκληση έκκρισης κατεχολαμινών, είτε αναστολή της δράσης της νοραδρεναλίνης.

Φάρμακα που αυξάνουν την πίεση σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα είναι η ισταμίνη, η μεταχολίνη και το τετρααιθυλαμμώνιο. Φάρμακα που ελαττώνουν την πίεση σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα είναι η πιπεροζάνη, η φαινοξυβενζαμίνη και η φαιντολαμίνη.

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η φαιντολαμίνη. Η δοκιμασία θεωρείται θετική, αν η συστολική αρτηριακή πίεση πέσει περισσότερο από 35mm Hg και η διαστολική περισσότερο από 25 mm Hg.

Ντοπαμίνη

Η κατεχολαμίνη αυτή έχει σημαντική φυσιολογική λειτουργία ως μεταβιβαστής σε μερικές περιοχές του ΚΝΣ

Η ντοπαμίνη επενεργεί στους β-υποδοχείς της καρδιάς, με αποτέλεσμα θετική χρονότροπο και ινότροπο ενέργεια. Σε αρκετά μεγάλες δόσεις, δρα και στους α-υποδοχείς των αγγείων και προκαλεί αγγειοσύσπαση. Παρ' όλα αυτά, ασκεί αγγειοδιασταλτική επίδραση στα νεφρικά, μεσεντέρια, στεφανιαία και εγκεφαλικά αγγεία, η οποία υποδηλώνει την ύπαρξη ειδικών ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί δεν αναστέλλονται με προπρανολόλη, αλλά με αλοπεριδόλη και φαινοθειαζίνες. Οι υποδοχείς των αγγείων πιθανώς είναι παρόμοιοι με τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς των βασικών γαγγλίων.

Οι αιμοδυναμικές επιδράσεις της ντοπαμίνης εξαρτώνται από τη δόση. Η ενδοφλέβια έγχυση αυξάνει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, τον όγκο παλμού και τη νεφρική αιμάτωση.



Ο καρδιακός ρυθμός και η μέση αρτηριακή πίεση δεν αλλάζουν αισθητά. Με μεγαλύτερες δόσεις ανεβαίνει η αρτηριακή πίεση και ελαττώνεται η καρδιακή συχνότητα.

Εγχύσεις ντοπαμίνης χρησιμοποιούνται σε μερικές περιπτώσεις shock καθώς και σε χρόνια συμφορητική καρδιοπάθεια. Στο shock η χορήγηση ντοπαμίνης πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει επαρκής όγκος αίματος, δηλαδή όταν η κεντρική φλεβική πίεση είναι 10 έως 15 cm H₂O.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η κοιλιακή αρρυθμία. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, εμετός και υπόταση. Επί εμφάνισης παροξυσμικής υπέρτασης δεν υπάρχει λόγος ανησυχίας επειδή συνήθως υποχωρεί μέσα σε λίγα λεπτά.

Η προπρανολόλη ανταγωνίζεται τις καρδιακές ενέργειες της ντοπαμίνης, η φαιντολαμίνη την αγγειοσύσπαση και την εμφάνιση υπέρτασης, ενώ η ντοπαμινεργική αγγειοδιαστολή αναστέλλεται με αλοπεριδόλη και φαινοθειαζίνες. Υπερβολική απάντηση σε συνήθεις δόσεις ντοπαμίνης θα εμφανισθεί επί παρουσίας αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης.

Η υδροχλωρική ντοπαμίνη διατίθεται σε αμπούλες.



Ι Α. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Τα αδρενεργικά φάρμακα μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την κλινική τους χρήση ή ανάλογα με την δράση τους στους αδρενεργικούς υποδοχείς.

1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι συμπαθητικομimetικές αμίνες μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες:

τα αγγειοσυσπαστικά, τα βρογχοδιασταλτικά και τα διεγερτικά του ΚΝΣ

Παρά τη μερική αλληλεπικάλυψη σε αυτές τις ενέργειες, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για θεραπευτικούς σκοπούς ένα φάρμακο που εμφανίζει σε ιδιαίτερο βαθμό μία από τις παραπάνω ιδιότητες. Η εφεδρίνη αποτελεί εξαίρεση, γιατί χρησιμοποιείται για τις καρδιαγγειακές, τις βρογχοδιασταλτικές και τις διεγερτικές ιδιότητές της.

1. Αδρενεργικά αγγειοσυσπαστικά είναι η φαινyleφρίνη, η μεθοξαμίνη, η μεφαιντερμίνη, μεταραμινόλη και τα ρινικά αγγειοσυσπαστικά υδροχλωρική φαινyleφρίνη, υδροξυαμφεταμίνη, φαινυλοπροπανολαμίνη, προπυλεξεδρίνη, κυκλοπενταμίνη, τουαμινοεπτάνη, μεθυλεξαναμίνη, ναφαζολίνη και τετραυδροζολίνη. Επίσης, η ντοπαμίνη συνιστάται για την αντιμετώπιση της υπότασης.

2. Αδρενεργικά βρογχοδιασταλτικά είναι η ισοπροτερενόλη, η πρωτοκυλόλη, η ισοαιθαρίνη και η μεθοξυφαιναμίνη. Συγγενή αγγειοδιασταλτικά είναι η νυλιδρίνη και η ισοξουπρίνη.

Τα αδρενεργικά αγγειοδιασταλτικά περιλαμβάνουν την νυλιδρίνη, την ισοξουπρίνη (και ως χαλαρωτικό μυομητρίου) και την ισοπροτερενόλη.

3. Αδρενεργικά διεγερτικά του ΚΝΣ και ανορεξιογόνα είναι η θειική αμφεταμίνη, η δεξτραμφεταμίνη και τα συγγενή κατασταλτικά της όρεξης φαινομετραζίνη και διαιθυλοπροπιόνη.



ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΑ ΣΥΓΓΕΝΗ ΤΗΣ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗΣ

Φαινυλεφρίνη. Η φαινυλεφρίνη είναι άμεσος α-αγωνιστής. Υποδόριες ενέσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη της υπότασης κατά τη διάρκεια ναρκαίωσης αναισθησίας και για την αγωγή της ορθοστατικής υπότασης. Είναι επίσης ρινικό αποσυμφορητικό.

Μεθοξαμίνη. Η μεθοξαμίνη είναι άμεσος α-αγωνιστής, χωρίς καμιά επίδραση στην καρδιά. Υπάρχει σε ενέσιμο διάλυμα (Inj Vasoxin 20mg/ml)

Μεφαιντερμίνη. Η μεφαιντερμίνη εμφανίζεται σαν άμεσος και έμμεσος αγωνιστής των α- και β-υποδοχέων. Μετά από υποδόρια χορήγηση προκαλεί αγγειοσύσπαση και καρδιακή διέγερση για 1 ώρα.

Μεταραμινόλη. Η μεταραμινόλη έχει τις ιδιότητες της φαινυλεφρίνης, αλλά δρα και άμεσα και έμμεσα. Προσλαμβάνεται από τα συμπαθητικά νεύρα και εκλύεται σαν ψευδομεταβιβαστής. Χορηγείται υποδοριώς ή ενδομυϊκώς σε δόσεις. Κυκλοφορεί ως ενέσιμο διάλυμα διτρυγικής μεταραμινόλης (Inj Aramine 10mg/ml)

Υδροξυαμφεταμίνη. Η υδροξυαμφεταμίνη μοιάζει στις ενέργειες με την εφεδρίνη, μόνο που έχει πολύ ελαφρά κεντρική διεγερτική ενέργεια.

Φαινυλοπροπανολαμίνη. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά ως ρινικό αποσυμφορητικό (Dimetapp)

ΡΙΝΙΚΑ ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΑ

Γενικά περί των ρινικών αγγειοσυσπαστικών. Τα ρινικά αγγειοσυσπαστικά ή αποσυμφορητικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ρινικού κατάρρου και είναι ίσως χρήσιμα μερικές φορές, χωρίς όμως να είναι ακίνδυνα. Συνεχής χρήση αυτών των φαρμάκων οδηγεί στην πραγματικότητα σε συμφόρηση του ρινικού βλεννογόνου, ίσως γιατί η ισχαιμία προκαλεί αντιρροπτική εξοίδηση. Υπέρβαση της δοσολογίας προκαλεί αδρενεργικές επιδράσεις, όπως υπέρταση, ζάλη, προκάρδιους παλμούς και διέγερση του ΚΝΣ. Επί πλέον, παράγωγα της ιμιδαζολίνης, όπως η ναφαζολίνη και η τετραϋδροζολίνη, έχουν προκαλέσει ληθαργικότητα και κώμα σε παιδιά.

Τα ρινικά αποσυμφορητικά συχνά συνδυάζονται με αντιισταμινικά. Ιδιαίτερα συνηθισμένος είναι ο συνδυασμός φαινυλεφρίνης και ενός αντιισταμινικού.



Τα συνηθέστερα ρινικά αποσυμφορητικά είναι τα εξής:

Υδροχλωρική φαινυλεφρίνη. Υπάρχει σε διαλύματα για τοπική εφαρμογή. Μπορεί να προκαλέσει αντιρροπιστικό οίδημα του ρινικού βλεννογόνου. Η χορήγηση του φαρμάκου σε κάψουλες έχει αποκαθόριστα αποτελέσματα.

* **Υδροχλωρική φαινυλοπροπανολαμίνη.** Υπάρχει σε κάψουλες. Έχει δοκιμασθεί χωρίς αποτελέσματα και ως κατασταλτικό της όρεξης.

Προπυλεξεδρίνη. Συνήθως χορηγείται με τοπικό ψεκασμό. Εμφανίζει πολλές από τις ιδιότητες της αμφεταμίνης, με λιγότερη όμως αγγειοσυσπαστική ενέργεια και ακόμη λιγότερη διεγερτική ενέργεια στο ΚΝΣ

Υδροχλωρική κυκλοπενταμίνη. Υπάρχει σε διάλυμα για τοπική εφαρμογή.

Υδροχλωρική οξυμεταζολίνη. Υπάρχει σε διάλυμα για τοπική εφαρμογή με σταγόνες ή ψεκασμό (Vicks)

Τουαμινοεπτάνη. Κυκλοφορεί ως διάλυμα.

Υδροχλωρική ναφαζολίνη. Είναι παράγωγο της ιμιδαζολίνης και υπάρχει σε διάλυμα για τοπική εφαρμογή με σταγόνες ή ψεκασμό. Σε παιδιά μπορεί να προκαλέσει ζαλάδες και κώμα. Προκαλεί αντιρροπιστικό οίδημα του ρινικού βλεννογόνου, καθώς και καρδιακές αρρυθμίες επί υπέρβασης της δοσολογίας (Serenil, Septobor σταγόνες για μάτια))

Υδροχλωρική τετραυδροζολίνη. Μοιάζει με τη ναφαζολίνη, τόσο από χημική άποψη, όσο και στις παρενέργειες.

ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Ισοπροτερενόλη

Η ισοπροτερενόλη (ισοπροπυλονοραδρεναλίνη) είναι ισχυρός β-αγωνιστής. Διαστέλλει τους βρόγχους και ασκεί ισχυρή επίδραση στο μυοκάρδιο. Επίσης διαστέλλει τα αγγεία, κυρίως των σκελετικών μυών. Όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος, μπορεί να προκαλέσει ταχυκαρδία, αρρυθμίες και υπόταση. Μερικές περιπτώσεις αιφνίδιου θανάτου ασθματικών ασθενών έχουν αποδοθεί σε υπερβολική χρήση ισοπροτερενόλης.

Η ισοπροτερενόλη χρησιμοποιείται κυρίως στην αντιμετώπιση του κολλοκοιλιακού αποκλεισμού και της καρδιακής ανακοπής (Inj Isuprel)

Η χρήση ισοπροτερενόλης συχνά συνοδεύεται από προκάρδιους παλμούς, αρρυθμίες, στηθαγχικούς πόνους και πονοκεφάλους. Μπορεί επίσης να επιτείνει τις αρρυθμίες που οφείλονται στη δακτυλίτιδα. Το κυκλοπροπάνιο και τα αλογονωμένα αναισθητικά



ευαισθητοποιούν το μυοκάρδιο στις ενέργειες της ισοπροτερενόλης. Οι ενέργειες του φαρμάκου αναστέλλονται από την προπρανολόλη. Η υδροχλωρική ισοπροτερενόλη διατίθεται σε διαλύματα και γιά εισπνοές. Υπάρχουν και ενέσιμα διαλύματα σε πυκνότητα, καθώς και υπογλώσσια δισκία. Οι ενέργειες των δισκίων μπορεί να είναι απροκαθόριστες εξ αιτίας άλλοτε άλλης απορρόφησης.

Εκτός από την ισοπροτερενόλη, διάφορα άλλα αδρενεργικά καθώς και τα παράγωγα της θεοφυλλίνης χρησιμοποιούνται ως βρογχοδιασταλτικά. Η χρήση της αδρεναλίνης και της εφεδρίνης έχουν ήδη αναφερθεί. Επί πλέον χρησιμοποιούνται τα αδρενεργικά ισαιθαρίνη και μεθοξυφαιναμίνη. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα παράγωγα της θεοφυλλίνης είναι η αμινοφυλλίνη (αιθυλενοδιαμινο-θεοφυλλίνη), η οξυτριφυλλίνη, θεοφυλλίνη με 20% αιθανόλη και η νατριούχος γλυκινική θεοφυλλίνη. Τα κορτικοστεροειδή, αν και δεν ασκούν κατ' αρχήν βρογχοδιασταλτική επίδραση, έχουν μεγάλη πρακτική σημασία στην αντιμετώπιση πολύ σοβαρών ασθματικών κρίσεων.

Εκτός από αυτά τα φάρμακα, ορισμένοι αγωνιστές των β-υποδοχέων, όπως η θεική μεταπροτερενόλη, η τερβουταλίνη και η σαλβουταμόλη χρησιμοποιούνται πολύ στο άσθμα, επειδή εμφανίζουν ελαφρές μόνον παρενέργειες από την καρδιά.

ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΑ

Η ισοπροτερενόλη είναι β-αγωνιστής που προκαλεί αγγειοδιαστολή και καρδιακή διέγερση. Τα αγγειοδιασταλτικά νυλιδρίνη και ισοξουπρίνη πιθανώς δρουν με παρόμοιο μηχανισμό. Αν και αυτά τα φάρμακα προκαλούν αγγειοδιαστολή σε περιφερικά αγγεία πειραματοζώων, η κλινική τους ωφέλεια στην αγωγή περιφερικών αγγειακών νοσημάτων αμφισβητείται από πολλούς γιατρούς.

ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΑ ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΝΣ ΚΑΙ ΑΝΟΡΕΞΙΟΓΟΝΑ

Αμφεταμίνες

Οι αμφεταμίνες είναι ισχυρά διεγερτικά του ΚΝΣ, συμπαθητικομιμητικά και ανορεξιογόνα. Είναι ασθενείς βάσεις. Περιλαμβάνονται η αμφεταμίνη, η μεθαμφεταμίνη και η μεθυλφαινιδάτη. Προκαλούν απελευθέρωση νοραδρεναλίνης (NA) και ντοπαμίνης από τα τελικά άκρα των νεύρων. Οι φαρμακολογικές ενέργειες ασκούνται στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια και συνοψίζονται ως εξής:



Κεντρική δράση

Απελευθέρωση NA, η οποία προκαλεί υπερδραστηριότητα, και αίσθηση αυξημένης σωματικής και πνευματικής ικανότητας.

Δράση στο κέντρο πρόσληψης τροφής στον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα μειωμένη όρεξη

Περιφερική δράση

Διέγερση α και β υποδοχέων, με αποτέλεσμα αύξηση συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με αντανakλαστική βραδυκαρδία (με μικρές δόσεις) και αρρυθμίες (σε μεγάλες δόσεις)

Η αμφεταμίνη απορροφάται καλά από το πεπτικό. Ο κύριος μεταβολίτης της αμφεταμίνης είναι η φαινυλακετόνη, προϊόν μικροσωματικής απαμίνωσης.



Ένας δευτερεύων μεταβολίτης, η π-υδροξυαμφεταμίνη, προσλαμβάνεται από τα αδρενεργικά νεύρα και μετατρέπεται σε π-υδροξυνορεφεδρίνη, που εναποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια και δρα έτσι σαν ψευδομεταβιβαστής.

Έχει T_{1/2} 5-6 ώρες, που εξαρτάται από pH των ούρων. Σε αλκαλικό pH, το φάρμακο επαναρροφάται και ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται. Η απέκκριση γίνεται από τους νεφρούς.

Οι αμφεταμίνες είχαν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν με διάφορες ενδείξεις, όπως, ναρκοληψία, κατάθλιψη και αποδρομή εγκεφαλίτιδας. Έχουν επίσης δοκιμαστεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση των υπερκινητικών παιδιών (υπερκινητικό σύνδρομο ή σύνδρομο ελάχιστης εγκεφαλικής βλάβης). Με την ένδειξη αυτή εξακολουθεί να χρησιμοποιείται η μεθυλφαινυδάτη, η οποία κατά παράδοξο τρόπο προκαλεί καταστολή της υπερκινητικότητας.

Η δεξτραμφεταμίνη εμφανίζει σχετικά μεγαλύτερη κεντρική και μικρότερη καρδιαγγειακή ενέργεια από το αριστερόστροφο ισομέρες. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται κατά κόρον σαν ανορεξιογόνο, αν και η αποτελεσματικότητά του αμφισβητείται από πολλούς.

Πρόσφατα, χρησιμοποιούνται πολλά ανορεξιογόνα χωρίς να γίνεται αντιληπτό πως στην πραγματικότητα αποτελούν ασθενή κακέκτυπα της δεξτραμφεταμίνης.

Φάρμακα τέτοιου είδους είναι η μεθαμφεταμίνη, η φαινομετραζίνη, η διαιθυλοπροπιόνη, η φαινυλοπροπανολαμίνη, η φαιντερμίνη, η χλωροφαιντερμίνη, η βενζοφεταμίνη και η φαινοδιμετραζίνη. Επί πλέον, έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς ως ανορεξιογόνα πολλοί



συνδυασμοί αδρενεργικών διεγερτικών και βαρβιτουρικών. Τέτοιοι συνδυασμοί καλό είναι να αποφεύγονται, παρά τη μεγάλη τους δημοτικότητα.

Τα μειονεκτήματα της χρήσης ανορεξιογόνων πηγάζουν από την ανάπτυξη ψυχικής εξάρτησης και από τις παρενέργειες των αδρενεργικών τους ιδιοτήτων. Τοξική ψύχωση αναπτύσσεται από υπέρβαση της δοσολογίας τέτοιων φαρμάκων.

Οι καρδιαγγειακές ενέργειες των αμφεταμινών αποδίδονται στην έκλυση ενδογενών κατεχολαμινών, επειδή ακριβώς δεν αυξάνουν την αρτηριακή πίεση σε πειραματόζωα που έχουν πάρει ρεσερπίνη.

Η διεγερτική επίδραση της αμφεταμίνης στο ΚΝΣ πιθανώς οφείλεται στην έκλυση ειδικών αποθεμάτων κατεχολαμινών που έχουν συντεθεί πρόσφατα. Αυτό προκύπτει από την παρατήρηση ότι η ενέργεια της αμφεταμίνης δεν καταργείται από τη ρεσερπίνη, παρά μόνον από την α-μεθυλοτυροσίνη που αναστέλλει τη σύνθεση κατεχολαμινών.

Ορισμένα κεντρικά διεγερτικά του τύπου της μεθυλφαινιδάτης πρέπει να δρουν με διαφορετικό τρόπο στο ΚΝΣ. Η διέγερση από αυτά τα φάρμακα καταργείται εάν προηγηθεί χορήγηση ρεσερπίνης. Η αναστολή της σύνθεσης κατεχολαμινών επηρεάζει τη δράση της μεθυλφαινιδάτης μόνον όταν γίνει για μακρύ χρονικό διάστημα, οπότε εξαντλούνται όλα τα συναπτικά αποθέματα σε κατεχολαμίνες.

Οι κεντρικές ενέργειες της αμφεταμίνης υπόκεινται στην ανάπτυξη ψυχικής εξάρτησης και αντοχής. Μεγάλες δόσεις προκαλούν ψύχωση με χαρακτηριστικά παρανοϊκής σχιζοφρένειας. Η απότομη διακοπή ακολουθείται από βουλιμία και παρατεταμένη υπνηλία.

Η μεθυλφαινιδάτη είναι από χημική και φαρμακολογική άποψη ουσία συγγενής των αμφεταμινών.

Η μεθαμφεταμίνη από άποψη χημικής δομής είναι ουσία συγγενής προς την εφεδρίνη και την αμφεταμίνη. Είναι ισχυρό κεντρικό διεγερτικό και εμφανίζει αξιοσημείωτες αγγειοσπαστικές ιδιότητες. Έχει τις ίδιες ενδείξεις με την αμφεταμίνη και χρησιμοποιείται στις ίδιες δόσεις.

Η φαινομετραζίνη έχει ανορεξιογόνο δράση, αλλά τα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αμφισβητούνται. Εμφανίζει σημαντικές κεντρικές ενέργειες.

Η διαιθυλοπροπιόνη είναι επίσης ανορεξιογόνο φάρμακο, που πιθανώς προκαλεί λιγότερη κεντρική διέγερση, καθώς και λιγότερες καρδιακές εκδηλώσεις σε σύγκριση με την αμφεταμίνη. Είναι ασθενέστερη από τη δεξτραμφεταμίνη και χορηγείται p.o.



Σε περίπτωση υπερδοσολογίας (δηλητηρίασης) από αμφεταμίνες, τα συμπτώματα είναι αϋπνία, διέγερση, τρόμος, ταχύπνοια, υπερπυρεξία, ψευδαισθήσεις, πανικός, μυδρίαση, σύγχυση, υπέρταση, αρρυθμίες, παραλήρημα, επιληψία, κώμα, κυκλοφορική καταπληξία, θάνατος. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική (αντιμετώπιση υπέρτασης, επιληψίας και υπερθερμίας). Χορηγείται ενεργός άνθρακας και στη συνέχεια καθαρτικό. Η οξινοποίηση των ούρων διευκολύνει την απομάκρυνση των κατεχολαμινών. Σε άτομα με έντονη μυϊκή καταπόνηση, όπως οι αθλητές, μπορεί να υπάρχει μυοσφαιρινουρία, οπότε πρέπει να αποφεύγεται η οξινοποίηση των ούρων, επειδή υπάρχει κίνδυνος να προκληθεί καθίζηση της μυοσφαιρίνης στα νεφρικά σωληνάκια με αποτέλεσμα νεφρική βλάβη.

Διάφορα ανορεξιογόνα

Διάφορα ανορεξιογόνα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, όπως η υδροχλωρική χλωροφαιντερμίνη, η υδροχλωρική φαινφλουραμίνη και μαζινδόλη. Τα φάρμακα αυτά έχουν σημαντική ικανότητα να καταστέλλουν την όρεξη και μπορούν να προστεθούν για βραχύ χρονικό διάστημα στα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της παχυσαρκίας. Δεν πρέπει, ωστόσο, να λησμονούμε ότι η απώλεια σωματικού βάρους και κυρίως η σταθεροποίηση του οργανισμού στο νέο του βάρος για μεγάλο χρονικό διάστημα είναι ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα που δεν λύνεται μόνον με φάρμακα. Απαιτείται ακόμη περιορισμός της τροφής, γυμναστική και υποστηρικτική ψυχοθεραπεία. Η μαζινδόλη δεν είναι φαινυλαιθυλαμίνη και πιθανώς δρα διαφορετικά από τα άλλα φάρμακα. Η φαινφλουραμίνη καταστέλλει όλες τις λειτουργίες του ΚΝΣ.

Οι φαινυλαιθυλαμίνες, καθώς και η χλωροφαιντερμίνη και η φαινφλουραμίνη, καταστέλλουν το κέντρο της όρεξης του υποθαλάμου. Αναφέρεται ότι η μαζινδόλη διευκολύνει την ηλεκτρική αγωγιμότητα κατά μήκος του μεσολόβιου.



2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΣΕ ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

2 α α-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Φαινυλεφρίνη σε α1 για υπόταση, ρινικό αγγειοσυσπαστικό
Μεθοξαμίνη σε α1 "
Μεφαιντερμίνη σε α1 "
Μεταραμινόλη σε α1 "
Φαινυλπροπανολαμίνη σε α1 ρινικό αγγειοσυσπαστικό
Ψευδοεφεδρίνη σε α1 "

Η κλονιδίνη και η α-μεθυλντόπα δρουν κεντρικά ως α2-αγωνιστές αναστέλλοντας την απελευθέρωση ΝΑ και τη διέγερση του συμπαθητικού. Η γουανφασίνη και η γουαναβένζη είναι επίσης α2 αγωνιστές.

2 β. α-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Οι α-αναστολείς εμποδίζουν την επίδραση διαφόρων αγωνιστών στους α-υποδοχείς. Προκαλούν αναστροφή της δράσης της αδρεναλίνης στην αρτηριακή πίεση και παρεμποδίζουν τη δράση της νοραδρεναλίνης, αλλά δεν αναστέλλουν την ενέργεια των αδρενεργικών φαρμάκων μέσω β-υποδοχέων, όπως είναι οι ενέργειες από την καρδιά και τα αγγεία.

Διαφορές μεταξύ των α-αναστολέων

Τα φάρμακα της ομάδας αυτής διαφέρουν μεταξύ τους στην ισχύ και στη διάρκεια δράσης. Αρκετά συχνά εμφανίζουν επίσης ιδιότητες άσχετες με την αναστολή των αδρενεργικών ινών.

Φαινοξυβενζαμίνη. Προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης και ορθοστατική υπόταση. Η παρατεταμένη δράση της φαινοξυβενζαμίνης οφείλεται πιθανώς στη σταθερή σύνδεση του φαρμάκου με τους α-υποδοχείς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, υπάρχει αρχικά ανταγωνισμός μεταξύ του αναστολέα και των κατεχολαμινών για την κατάληψη του υποδοχέα. Καθώς, όμως, η αναστολή σταθεροποιείται, ο φαρμακολογικός ανταγωνισμός μεταξύ αγωνιστή και ανταγωνιστή είναι πρακτικά ανέφικτος, για όσο διάστημα ο ανταγωνιστής καταλαμβάνει τον υποδοχέα. Η αλληλεπίδραση αυτή μεταξύ αγωνιστή και ανταγωνιστή χαρακτηρίζεται ως "μη εξισορροπούμενη αναστολή".



Η φαινοξυβενζαμίνη χρησιμοποιείται περιστασιακά σε περιφερικές αγγειακές νόσους, όταν προεξάρχει ως κλινικό σημείο η αγγειοσύσπαση, καθώς επίσης για την αντιμετώπιση του φαιοχρωμοκυττώματος προεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Ανάμεσα στις πολλές παρενέργειες της φαινοξυβενζαμίνης είναι η ορθοστατική υπόταση, η ταχυκαρδία, η συμφόρηση του ρινικού βλεννογόνου και η μύση.

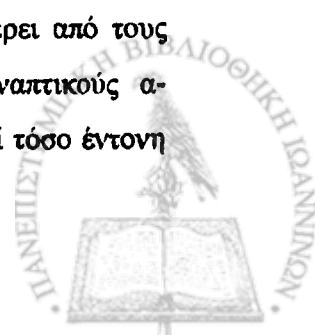
Υδροχλωρική τολαζολίνη. Είναι ασθενής α-αναστολέας, που ασκεί και άμεση διασταλτική δράση στις αγγειακές λείες μυϊκές ίνες. Επιπλέον διεγείρει άμεσα το μυοκάρδιο, γι' αυτό και η χρήση της συνοδεύεται συχνά από ταχυκαρδία. Η τολαζολίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της επίμονης πνευμονικής υπέρτασης των νεογνών. Υπάρχει σε δισκία, σε δισκία βραδείας απορρόφησης και σε ενέσιμο διάλυμα.

Οι παρενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν διέγερση των ανορθωτήρων μυών των τριχών (χήναιο δέρμα), ταχυκαρδία, αύξηση της κινητικότητας του πεπτικού και αύξηση της γαστρικής έκκρισης υδροχλωρικού οξέος. Οι τελευταίες δράσεις που αναφέρθηκαν ίσως οφείλονται στη χημική ομοιότητα της τολαζολίνης με την ισταμίνη.

Φαιντολαμίνη. Είναι α-αναστολέας που χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος και για την πρόληψη της υπερτασικής κρίσης κατά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η υδροχλωρική φαιντολαμίνη υπάρχει σε δισκία και η μεθυλοσουλφονική φαιντολαμίνη εμφανίζει και άλλες φαρμακολογικές ενέργειες παρόμοιες της τολαζολίνης με την οποία έχει και χημική ομοιότητα. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία, συμφόρηση του ρινικού βλεννογόνου και γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, εμετοί και διάρροια. Η ενδοφλέβια χορήγηση φαιντολαμίνης σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα προκαλεί ταχεία πτώση της αρτηριακής πίεσης, που είναι συνήθως για μεν την συστολική περίπου της τάξης των 33 mm Hg, για δε τη διαστολική της τάξης των 25mm Hg. Επειδή αυτή η φαρμακολογική δοκιμασία για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος δίνει πολύ συχνά λανθασμένα αποτελέσματα, σήμερα προτιμούνται οι βιοχημικές μέθοδοι.

Φάρμακα του νευρικού συστήματος και των λείων μυϊκών ινών

Πραζοσίνη. Ανήκει στα νεότερα αντυπερτασικά φάρμακα και εισήχθη στη θεραπευτική με την πεποίθηση ότι προκαλεί απ' ευθείας χάλαση των λείων μυϊκών ινών στα αγγεία. Αργότερα διαπιστώθηκε ότι η πραζοσίνη είναι ισχυρός α-αναστολέας. Διαφέρει από τους άλλους α-αναστολείς, δεδομένου ότι έχει εκλεκτική δράση στους μετασυναπτικούς α-υποδοχείς και εμφανίζει λιγότερες παρενέργειες. Για παράδειγμα, δεν προκαλεί τόσο έντονη



ταχυκαρδία όσο η φαινοξυβενζαμίνη, η οποία δεν αναστέλλει μόνο τους μετασυναπτικούς αλλά και τους προσυναπτικούς α-υποδοχείς. Αποτέλεσμα αυτού είναι να απορυθμίζεται η έκλυση νοραδρεναλίνης, η οποία ελέγχεται από τον ίδιο το νευρομεταβιβαστή μέσω των προσυναπτικών α-υποδοχέων. Η πραζοσίνη ασκεί ασθενή μόνον επίδραση στους προσυναπτικούς α-υποδοχείς και συνεπώς δεν επιτείνει την έκλυση νοραδρεναλίνης. Στην αρχή της χορήγησης εμφανίζεται έντονη ορθοστατική υπόταση, η οποία όμως υποχωρεί με την πάροδο των ημερών.

Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας. Ορισμένες ουσίες της κατηγορίας αυτής, όπως η εργοταμίνη, έχουν ιδιότητες α-αναστολέων. Εμφανίζουν, όμως, αξιολογότερες φαρμακολογικές ενέργειες, για τις οποίες και χρησιμοποιούνται.

2 γ. β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Η ισοπροτερενόλη είναι μη εκλεκτικός β-αγωνιστής. Προκαλεί βρογχοδιαστολή και διεγερτική επίδραση στη καρδιά. Η δοβουταμίνη δρα στους β1 υποδοχείς και δίνεται σε καρδιακή ανεπάρκεια. Η τερβουταλίνη, η αλβουτερόλη, η πιρβουτερόλη κ.ά. δρουν εκλεκτικά στους β2 υποδοχείς και είναι τα φάρμακα εκλογής σε βρογχικό άσθμα. Η ριτοδρίνη δρα στους β2 και δίνεται για παρεμπόδιση πρόωμου τοκετού (προκαλεί χάλαση της μήτρας). Πρέπει να σημειωθεί ότι έχει περιγραφεί και τύπος β3-αδρενεργικού υποδοχέα που ευρίσκεται στο λιπώδη ιστό του επίμυος και του ανθρώπου, όπου ρυθμίζει την λιπόλυση και την παραγωγή θερμότητας. Η διέγερση του έχει ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους, μείωση της αρτηριακής πίεσης και βελτίωση της καμπύλης ανοχής της γλυκόζης.

ΑΛΒΟΥΤΑΜΟΛΗ (Salbutamol)

Ανήκει στα εκλεκτικά βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, με περιορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από το κυκλοφορικό. Ονομάζεται και αλβουτερόλη.

Μηχανισμός δράσης Είναι αγωνιστής των β2-αδρενεργικών υποδοχέων (βρογχικών). Προκαλεί βρογχοδιαστολή, αλλά και αγγειοδιαστολή στους σκελετικούς μύες που συνοδεύεται από πτώση της αρτηριακής πίεσης. Προκαλεί επίσης χάλαση του μυομητρίου.

Κινητική Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 65-84% και η μέγιστη τιμή πλάσματος επιτυγχάνεται σε 1-3hr. Με εισπνοές, η μέγιστη τιμή επιτυγχάνεται σε 3-5hr, αλλά η έναρξη της φαρμακολογικής δράσης αρχίζει σε 10-15min. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τους νεφρούς. $T_{1/2}$ 2.5-5.0hr.



Ενδείξεις Συμπτωματική αντιμετώπιση βρογχόσπασμου σε οξύ ή χρόνιο βρογχικό άσθμα, βρογχίτιδα, εμφύσημα ή άλλη αποφρακτική πνευμονοπάθεια, για χάλαση μυομητρίου..

Αντενδείξεις Υπερευαίσθησία στο φάρμακο, ταχυαρρυθμία, ταχυκαρδία τοξικού δακτυλιδισμού.

Παρενέργειες Γενικά όπως όλων των συμπαθητικομιμητικών αλλά κατά πολύ ηπιότερες και σπανιότερες. Συνήθως αναφέρονται λεπτός τρόμος των άκρων που υποχωρεί με τη συνέχιση της αγωγής ή μείωση της δόσης, νευρική κούραση, κεφαλαλγία, περιφερική αγγειοδιαστολή, ταχυκαρδία, διαταραχές του ρυθμού (σπανίως σε χορήγηση με εισπνοή), ίλιγγος, υποκαλιαίμια (σε ενδοφλέβια χορήγηση), πόνος και τοπικός ερεθισμός (σε ενδομυϊκή ένεση).

Προφυλάξεις Σε υπερθυρεοειδισμό, διαβήτη, συμπτωματική υπερτροφία προστάτη, ιστορικό σπασμών, ηλικιωμένους, ψυχονευρωτικές καταστάσεις, σοβαρές αγγειακές παθήσεις (ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, υπέρταση, στεφανιαία νόσος κλπ), γαλουχία, κύηση, κατά τη διάρκεια του τοκετού και αμέσως μετά. Επίσης στα παιδιά όπου δεν υπάρχει κλινική επαρκής εμπειρία. Να αποφεύγεται η σύγχρονη χορήγηση δύο συμπαθητικομιμητικών και η υπερβολική χρήση εισπνοών.

Αλληλεπιδράσεις Με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, ορισμένα αντιισταμινικά και θυροξίνη ενισχύεται η συμπαθητικομιμητική της δράση. Η αλοθάνη και άλλοι αλογονωμένοι υδρογονάνθρακες καθώς και το κυκλοπροπάνιο αυξάνουν τον κίνδυνο αρρυθμιολογίας δράσης στο μυοκάρδιο. Οι β-αναστολές ανταγωνίζονται τη βροχοδιασταλτική της δράση. Μειώνει την αντιυπερτασική ενέργεια της μεθυλντόπα, ρεσερπίνης και γουανεθιδίνης.

Εργαστηριακές Εξετάσεις. Αυξάνει την γλυκόζη και τα κετονικά σώματα του αίματος. Μειώνει την οιστρίδινη, την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη.

Δοσολογία Σε εισπνοές ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών 0.1-0.2mg (1-2 εισπνοές)/ 4ωρο ανάλογα με το αποτέλεσμα. Σε εισπνοές με ειδικό μηχανήμα 2.5-10mg/4ωρο ή 1-2mg/ώρα (σε συνεχή εισπνοή). Από το στόμα 2-4mg/6ωρο ή 8mg με τη μορφή δισκίων βραδείας απορρόφησης 2 φορές την ημέρα (μέγιστη δόση 32mg την ημέρα). Παιδιά 2-5 ετών 1-2mg/6ωρο, 6-12 ετών 2mg/6ωρο.

Σκευάσματα: Aerolin inhalation, Ventolin tabl 2mg, 4mg, inj. 50μg, 500 μg, Solution for i.v. 1mg, Ventodisks dry power for inhalation κ.ά.

2 δ. Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Οι β-αναστολές εμφανίζουν συναγωνιστικό ανταγωνισμό με τα αδρενεργικά φάρμακα για την κατάληψη β-υποδοχέων.

Προπρανολόλη. Είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής των κατεχολαμινών για όλους τους β-υποδοχείς, με αποτέλεσμα την αρνητική ινότροπο, χρονότροπο και δρομότροπο ενέργεια στην



καρδιά, την πρόκληση βρογχόσπασμου, την ελάττωση της ρενίνης του πλάσματος και την υποκαλιαμία. Επίσης, εμφανίζει στο μυοκάρδιο ενέργειες του τύπου της κινιδίνης.

Οι ενέργειες της προπρανολόλης αντισταθμίζονται από μεγάλες δόσεις ισοπροτερενόλης, που είναι β-αγωνιστής, ή γλυκαγόνης, που δρα σε διαφορετικούς υποδοχείς αλλά ενεργοποιεί επίσης την αδενυλκυκλάση.

Μετοπρολόλη. Χρησιμοποιείται ως αντιϋπερτασικό φάρμακο που παρουσιάζει εκλεκτικότητα για τους β1-υποδοχείς. Αυτό σημαίνει ότι επιδρά κατ' εξοχή στην καρδιά και είναι σχετικά ακίνδυνο φάρμακο προκειμένου για ασθενείς με βρογχικό άσθμα. Ωστόσο, παρατηρείται κάποια περιορισμένη δράση του φαρμάκου και στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων. Η μετοπρολόλη εμφανίζει ασθενή μεμβρανική δράση, ενώ στερείται εντελώς ενδογενούς συμπαθητικομιμητικής δραστηριότητας.

Ναδολόλη. Χρησιμοποιείται ως αντιϋπερτασικό και αντιστηθαγγικό φάρμακο και δεν παρουσιάζει εκλεκτικότητα στην ανασταλτική της δράση. Συγκριτικά με την προπρανολόλη, η ναδολόλη έχει μεγαλύτερη ισχύ και διάρκεια δράσης. Ωστόσο, στερείται ενδογενούς δραστηριότητας και μεμβρανικής δράσης.

Τιμολόλη. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του γλαυκώματος, ως μηλεϊνικό άλας. Πρόκειται για β-αναστολέα, ο οποίος μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση. Προς το παρόν, παραμένει ασαφές εάν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στις δύο αυτές δράσεις.

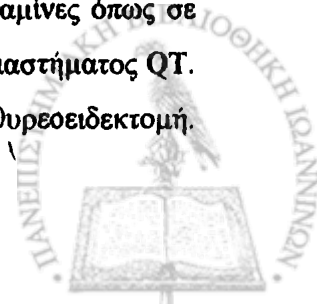
* ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ (Propranolol)

Ανήκει στα αδρενολυτικά φάρμακα (β-αναστολείς).

Μηχανισμός δράσης Αμιγής ανταγωνιστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων (χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση κατά την κατάληψη των υποδοχέων). Ασκει επίσης απ' ευθείας δράση στις ίνες του μυοκαρδίου, που είναι παρόμοια με της κινιδίνης. Αναστέλλει τόσο τους β1 (καρδιακούς) όσο και τους β2 υποδοχείς (βρογχικούς).

Κινητική Απορροφάται από το πεπτικό (βιοδιαθεσιμότητα 90%) και δίνει μέγιστη τιμή πλάσματος μετά από 60-90 min. Συνδέεται με τις λευκωματίνες (90-95%) και έχει Vd 3lt/kg. Μεταβολίζεται σχεδόν καθ' ολοκληρίαν. T_{1/2} 3 hr.

Ενδείξεις Στεφανιαία ανεπάρκεια και στηθάγχη. Αρτηριακή υπέρταση, υπερτροφική αποφρακτική καρδιομυοπάθεια. Αρρυθμίες, κυρίως αυτές που οφείλονται σε αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών ή αυξημένη ευαισθησία του μυοκαρδίου σε κατεχολαμίνες όπως σε φαιοχρωμοκύττωμα ή τοξικό δακτυλιδισμό και σε σύνδρομο παράτασης του διαστήματος QT. Υπερθυρεοειδισμός και θυρεοτοξική κρίση, προεγχειρητική προετοιμασία για θυρεοειδεκτομή.



Φαιοχρωμοκύττωμα, αλλά με ταυτόχρονη χορήγηση α-αναστολέων (βλ. Προφυλάξεις). Προφυλακτικός μετά από πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Προφύλαξη από επαναλαμβανόμενες ημικρανικές κρίσεις και αγγειακές κεφαλαλγίες.

Αντενδείξεις Βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια (εκτός και αν συνυπάρχει βαριά υπέρταση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή αρρυθμία που συμβάλλουν στην καρδιακή κάμψη), φλεβοκομβική βραδυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2ου και 3ου βαθμού, σύνδρομο νοσούντος φλεβόκομβου, καρδιογενές shock, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια από πνευμονική υπέρταση, περιφερική αρτηριοπάθεια, σύνδρομο Raynaud, κύηση, γαλουχία, υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες Αλλεργικός ρινικός κατάρρους, εξάνθημα, πυρετός, δύσπνοια.

Καρδιαγγειακό: βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υπόταση, αρρυθμίες, συγκοπικά επεισόδια, πνευμονικό οίδημα, περιφερική αγγειοσύσπαση (ψυχρά άκρα, παραισθησίες).

Αναπνευστικό: βρογχόσπασμος, δύσπνοια.

Πεπτικό: ναυτία, εμετοί, διάρροια, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός.

Αιμοποιητικό: Θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία.

ΚΝΣ: Εφιαλτικά όνειρα, ψευδαισθήσεις, αϋπνία, ζάλη, κατάθλιψη, ανικανότητα.

Δέρμα: εξάνθημα, κνησμός, υπέρχρωση δέρματος, αλωπεκία, πορφύρα.

Άλλα. Έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του ορού.

Προφυλάξεις: Έναρξη θεραπείας με μικρή δόση και σταδιακή αύξησή της, γιατί η ανταπόκριση δεν είναι η ίδια σε όλα τα άτομα. Σε σύνδρομο WPW (Wolf-Parkinson-White) η ταχυκαρδία μπορεί μεταπέσει σε βραδυκαρδία. Σε κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό η παράταση αγωγής στο φλεβόκομβο αφήνει ελεύθερο το παρακαμπτήριο δεμάτιο και μπορεί να επιδεινώσει την αρρυθμία. Να αποφεύγεται απότομη διακοπή του φαρμάκου (κίνδυνος εμφάνισης συνδρόμου υπερευαισθησίας στις κατεχολαμίνες, με στηθάγχη, αρρυθμίες, υπερτασική κρίση ή και έμφραγμα μυοκαρδίου). Σε φαιοχρωμοκύττωμα πρέπει να χορηγείται μαζί με έναν α-αναστολέα. Σε διαβητικούς, μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία και ψυχρά άκρα), επίσης μπορεί να επιτείνει την υπογλυκαιμία της ινσουλίνης και των αντιδιαβητικών δισκίων. Μείωση της δόσης και παρακολούθηση αρρώστων με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε ενδοφλέβια χορήγηση επιβάλλεται ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση. Να διακόπτεται το φάρμακο αρκετές ημέρες πριν από σοβαρή χειρουργική επέμβαση.



Αλληλεπιδράσεις: Με συμπαθητικομιμητικές αμίνες και αμφεταμίνες κίνδυνος βαριάς υπέρτασης. Με ρεσερπίνη συνεργική δράση (υπόταση και βραδυκαρδία). Δεν πρέπει να χορηγείται με αναστολείς της ΜΑΟ. Με δακτυλίτιδα μειώνεται η ινοτρόπος δράση της στο μυοκάρδιο και επιτείνεται η καθυστέρηση της αγωγιμότητας στον φλεβόκομβο. Με βεραπαμίλη επιτείνεται η καταστολή του μυοκαρδίου και η επιβράδυνση της αγωγιμότητας. Σπανιότερα, αυτό μπορεί να συμβεί με νιφεπιδίνη οπότε παρουσιάζεται υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια. Ενισχύει τη δράση της φαινοβαρβιτάλης και των νευρομυικών αναστολέων. Αναστέλλεται ο μεταβολισμός και επομένως ελαττώνεται η κάθαρση πολλών φαρμάκων όπως της θεοφυλλίνης, χλωροπρομαζίνης, λιδοκαΐνης. Η σιμετιδίνη ενισχύει τη δράση της.

Εργαστηριακές εξετάσεις: Η προπρανολόλη μπορεί να συγκαλύψει την υπεργλυκαιμία που προκαλεί η χλωροθειαζίδη. Αυξάνει ελαφρώς τα επίπεδα του ουρικού οξέος. Επίσης αυξάνει τα τριγλυκερίδια, τις ορμόνες του θυρεοειδούς, την προλακτίνη και την κορτιζόλη. Δίνει ψευδώς θετικά αποτελέσματα για τη χολερυθρίνη. Μειώνει τα κετονικά σώματα στο αίμα. Μπορεί να ελαττώσει την HDL-χοληστερόλη, την κρεατινινοκινάση και την ινσουλίνη.

Δοσολογία: Στιθάγχη. Αρχικώς 20-40mg 2 φορές την ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι 320mg ανά 24ωρο.

Αρρυθμίες. 40-160mg ανά 24ωρο σε διαιρεμένες δόσεις (3-4 φορές). Ενδοφλεβίως. χορήγηση για άμεση αντιμετώπιση απειλητικών αρρυθμιών 1-3mg (όχι ταχύτερα από 1mg/min). Η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά από 2 λεπτά και μετά από 4 ώρες. Υπέρταση. Αρχικώς 40mg 2 φορές την ημέρα με προσδευτική αύξηση μέχρι 480mg ανά 24ωρο σε 2-3 δόσεις.

Υπερτροφική υπαορτική στένωση 20-40mg 3 ή 4 φορές την ημέρα.

Προφύλαξη από νέο έμφραγμα 80mg 4 φορές την ημέρα, στη συνέχεια 80mg 2 φορές την ημέρα αρχίζοντας 5-21 ημέρες μετά το έμφραγμα.

Φαιοχρωμοκύττωμα προεγχειρητικώς 60mg την ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις για 3 ημέρες πριν την επέμβαση μαζί με α-αναστολέα. Σε ανεγχείρητο όγκο 30mg την ημέρα σε 3 δόσεις.

Inderal tabl 40mg, κ.ά.

Οι διάφοροι β-αναστολείς που κυκλοφορούν διαφέρουν από την προπρανολόλη ως προς την εκλεκτικότητά τους, την ενδογενή δραστηριότητα ή την μεμβρανική τους δράση (Πίνακας 16). Βλέπε και φάρμακα κυκλοφορικού.



Πίνακας 15 Αποτελέσματα αναστολής των β-υποδοχέων

Καρδιακός Ρυθμός	Ελαττώνεται
Συσταλτικότητα μυοκαρδίου	Ελαττώνεται
Όγκος παλμού	Ελαττώνεται
Αρτηριακή πίεση	Δεν μεταβάλλεται ή ελαττώνεται
Επίδραση της σωματικής άσκησης στον καρδιακό ρυθμό και τον όγκο παλμού	Ελαττώνεται
Δράση της ισοπροτερενόλης	Αναστέλλεται
Ενέργειες β-αδρενεργικών φαρμάκων (από το κυκλοφορικό, τους βρόγχους και το μεταβολισμό)	Αναστέλλονται

Πίνακας. 16. Σύγκριση διαφόρων β-αναστολέων με την προπρανολόλη.

Φάρμακο	Ισχύς	Δράση στην καρδιά	Δράση στα αγγεία	Διέγερση β-υποδοχέων	Μεμβρανική δράση
Προπρανολόλη	1.0	++	+++	0	+
Αλπρενολόλη	1.0	++	+	++	+
Οξυπρενολόλη	2.0	++	+	++	+
Πινδολόλη	0.04	++	+	+	0
Σοταλόλη	0.1	++	+	0	0
Πρακτολόλη	0.5	++	0	0	0



3. ΑΥΤΟΧΘΟΝΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

A. ΙΣΤΑΜΙΝΗ

Η ισταμίνη παρουσιάζει φαρμακολογικό και ιατρικό ενδιαφέρον, εξ αιτίας της ισχυρής βιολογικής της δραστηριότητας και της ευρείας κατανομής της στους ιστούς. Η έκλυση ισταμίνης προκαλεί ποικίλες αντιδράσεις, από απλό κνησμό μέχρι κυκλοφορική καταπληξία. Η αμίνη αυτή έχει κάποιο σημαντικό ρόλο στη διεργασία της φλεγμονής, καθώς και στην αναφυλαξία και τις αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα.

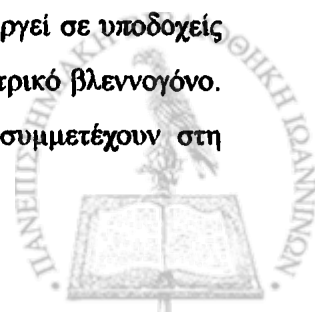
Υπάρχουν δύο είδη υποδοχέων ισταμίνης, που χαρακτηρίζονται με τα σύμβολα H_1 και H_2 . Η συστολή των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και του εντέρου γίνεται μέσω των H_1 υποδοχέων και αναστέλλεται με τα κλασσικά αντιϊσταμινικά. Η γαστρική έκκριση, η ταχυκαρδία, και η μυοχάλαση της μήτρας επίμνος γίνονται μέσω των H_2 υποδοχέων. Οι λειτουργίες αυτές παρεμποδίζονται από τα νεώτερα αντιϊσταμινικά βουριμαμίδη, μετιαμίδη και σιμετιδίνη.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ

Ο ρόλος της ισταμίνης στις φυσιολογικές λειτουργίες είναι σχετικά άγνωστος. Η παρουσία μιας τόσο ισχυρής αγγειοδιασταλτικής ουσίας στα μαστοκύτταρα, που βρίσκονται σε στενή γειτνίαση με τα τριχοειδή, υποδηλώνει κάποια συμμετοχή στην παθογένεια της κνίδωσης. Είναι πιθανό ότι η ισταμίνη συμμετέχει γενικά στις αντιδράσεις του δέρματος σε διάφορες κακώσεις.

Επίμνες στους οποίους χορηγείται αιμοπορφυρίνη εμφανίζουν εξοίδηση του δέρματος μετά από έκθεση σε υπεριώδεις ακτίνες. Η προηγούμενη όμως χορήγηση της ένωσης 48/80 προστατεύει τα ζώα από την υπεριώδη ακτινοβολία, επειδή εκκενώνει τις αποθήκες ισταμίνης του δέρματος.

Η ισταμίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη γαστρική έκκριση. Επενεργεί σε υποδοχείς H_2 και πιθανώς διευκολύνει τη δράση της γαστρίνης και της AKX στο γαστρικό βλεννογόνο. Στον εγκέφαλο, απαντούν ισταμινεργικοί υποδοχείς και τα ένζυμα που συμμετέχουν στη



σύνθεση και την αδρανοποίηση της ισταμίνης. Όλα αυτά υποδηλώνουν ότι η ισταμίνη συμμετέχει στη λειτουργία του εγκεφάλου. Επίσης, έχει αποδειχθεί η διεγερτική επίδρασή της σε γάγγλια. Η ισταμίνη απελευθερώνει κατεχολαμίνες από φυσιολογικούς ιστούς και από φαιοχρωμοκύττωμα. Διάφορα φάρμακα για τον παρκινσονισμό, καθώς και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά διαθέτουν ισχυρή αντιϊσταμινική δράση. Έχει επίσης προταθεί, πως ορισμένες ημικρανίες αγγειακής αιτιολογίας οφείλονται στην ισταμίνη. Τα ίδια συμπτώματα μπορούν να προκληθούν μετά από ένεση ισταμίνης, η επανειλημμένη δε χορήγηση οδηγεί σε "απευαισθητοποίηση" και βελτίωση.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Η ισταμίνη είναι χρήσιμη στη διαφοροδιάγνωση της κακοήθους αναιμίας από άλλες ασθένειες που εμφανίζουν επίσης αχλωρυδρία. Έχει χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος, δεδομένου ότι δεν διεγείρει την έκκριση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια. Η ενδοδερμική ένεση ισταμίνης αποκαλύπτει το βαθμό εννεурώσεως και αγγειώσεως μιας περιοχής.

Η βεταζόλη, ένα ισομερές της ισταμίνης, διεγείρει τη γαστρική έκκριση, αλλά είναι κατά πνήντα φορές ασθενέστερη της ισταμίνης. Το ίδιο ασθενές είναι η επίδρασή της στο κυκλοφορικό. Παρ' όλα αυτά, είναι επικίνδυνο φάρμακο, προκειμένου για ασθματικά άτομα.

Η ισταμίνη κυκλοφορεί ως ενέσιμο διάλυμα φωσφορικής ισταμίνης. Η υδροχλωρική βεταζόλη υπάρχει σε ενέσιμο διάλυμα.

A 1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ

Κλασσικά αντιϊσταμινικά φάρμακα

Σε ένα υγιές άτομο, οι μόνες αξιοσημείωτες ενέργειες των αντιϊσταμινικών θα είναι από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Πολύ συχνά εμφανίζεται ληθαργικότητα, και η ταυτόχρονη λήψη βαρβιτουρικών προκαλεί συνέργεια. Δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στην αντιϊσταμινική ισχύ και την κεντρική καταστολή αυτών των φαρμάκων. Η χλωροφαινιραμίνη προκαλεί λιγότερη καταστολή από τη διφαινυδραμίνη σε δόση με ισοδύναμο αντιϊσταμινικό αποτέλεσμα. Η φαινινδαμίνη μπορεί, κατά τρόπο απρόβλεπτο, να προκαλέσει ακόμη και κεντρική νευρική διέγερση.

Σε ασθενείς που πάσχουν από κνίδωση, και γενικά από αλλεργικές εκδηλώσεις, τα αντιϊσταμινικά προκαλούν σημαντική ανακούφιση, με άλλοτε άλλο βαθμό ληθαργικότητας.



Τα αντιϊσταμινικά χρησιμοποιούνται τοπικά σε διάφορες δερματοπάθειες, για τη συμπτωματική αντιμετώπιση του κνησμού. Η τοπική όμως εφαρμογή οδηγεί συχνά σε ευαισθητοποίηση και ανάπτυξη δερματίτιδας εξ επαφής.

Εκτός από το συναγωνιστικό ανταγωνισμό προς την ισταμίνη, τα αντιϊσταμινικά εμφανίζουν επί πλέον ποικίλες ενέργειες, όπως (1) καταστολή του ΚΝΣ, (2) αντιχολινεργική ενέργεια, (3) ιδιότητες τοπικών αναισθητικών, και (4) αντισεροτονινεργική ενέργεια.

Η καταστολή του ΚΝΣ που προκαλούν τα αντιϊσταμινικά διαφέρει από την υπνωτική ενέργεια των βαρβιτουρικών και των άλλων κατασταλτικών. Η καταστολή των αντιϊσταμινικών δεν είναι ευχάριστη. Επί πλέον, εάν αυξηθεί η δόση, μετά την αρχική καταστολή εμφανίζονται μεγάλη ευερεθιστότητα, σπασμοί, υπερπυρεξία, και ακόμη και θάνατος. Υπέρβαση της δοσολογίας συνήθως προκαλεί ευερεθιστότητα στα παιδιά. Τυχόν άλλα συμπτώματα από το ΚΝΣ προέρχονται από τις αντιχολινεργικές ιδιότητες αυτών των φαρμάκων.

Η αντιχολινεργική ενέργεια εκδηλώνεται κυρίως με ξηροστομία και ελάττωση των βρογχικών εκκρίσεων. Τα αντιϊσταμινικά, επομένως, μπορεί να επιβαρύνουν την κατάσταση ασθενών με βρογχικό άσθμα επειδή αυξάνουν τη γλοιότητα των βρογχικών εκκρίσεων.

Η αντιχολινεργική ενέργεια των αντιϊσταμινικών πιθανώς σχετίζεται με την ικανότητά τους να προλαμβάνουν τη ναυτία. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται κυρίως η διμενυδρινάτη, ένα από τα συστατικά της οποίας είναι η διφαινυδραμίνη. Μερικά αντιϊσταμινικά όπως η κυκλιζίνη και η μεκλιζίνη συνιστώνται ειδικά για την πρόληψη της ναυτίας. Η αποτελεσματικότητα της διφαινυδραμίνης στη νόσο του Parkinson οφείλεται ίσως στις αντιχολινεργικές της ιδιότητες.

Οι τοπικές αναισθητικές ιδιότητες των αντιϊσταμινικών είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν τα φάρμακα αυτά εφαρμόζονται τοπικά εναντίον του κνησμού. Δυστυχώς, όμως, η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται για το φόβο της ευαισθητοποίησης.

Οι αντισεροτονινεργικές ιδιότητες είναι κάτι το συνηθισμένο στα αντιϊσταμινικά φάρμακα. Ειδικά η κυπροεπταδίνη μπορεί να θεωρηθεί ως συνδυασμός αντισταμινικού-αντισεροτονινεργικού. Η αντισεροτονινεργική δράση, παρ'όλα αυτά, δεν φαίνεται να προσθέτει κανένα πλεονέκτημα στη χρήση των αντισταμινικών.



Θεραπευτικές χρήσεις

Τα αντιϊσταμινικά είναι χρήσιμα σε πολλές καταστάσεις. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις όπου χρησιμοποιούνται χωρίς ουσιαστική ένδειξη.

Η αλλεργική ρινίτιδα, η κνίδωση, ορισμένοι τύποι άσθματος, και η ναυτία αποτελούν καταστάσεις όπου τα αντιϊσταμινικά είναι χρήσιμα. Οι καταστάσεις εκείνες για τις οποίες δεν αποτελούν φάρμακα εκλογής, περιλαμβάνουν τις οξείες αναφυλακτικές αντιδράσεις (η αδρεναλίνη είναι αποτελεσματικότερη), τους περισσότερους τύπους άσθματος, παθήσεις του δέρματος, των ματιών και της μύτης, καθώς και το κοινό συνάχι.

Για την επιλογή των αντιϊσταμινικών θα πρέπει να παίρνει κανείς υπόψη του κυρίως την κεντρική κατασταλτική ενέργεια. Η ισχύς δεν έχει τόση σημασία, δεδομένου ότι επηρεάζει απλώς το μέγεθος των δισκίων. Σε θεραπευτικές δόσεις, τα περισσότερα αντιϊσταμινικά εμφανίζουν διάρκεια ενέργειας περίπου 4 ώρες.

Πίνακας 17. Δοσολογία και κατασταλτική ενέργεια διαφόρων αντιϊσταμινικών.

Κοινόχρηστο όνομα	Δόση ενήλικα (mg)	Καταστολή
Καρβινοξαμίνη	4	+
Χλωροθίνη	25	25
Φαινινδαμίνη	25	++
Χλωροφαινιραμίνη	4	++
Βρωμοφαινιραμίνη	4	++
Τριπρολιδίνη	2.5	++
Δοξυλαμίνη	12.5	++
Χλωροκυκλίζίνη	50	++
Μεθαπυριλένη	25	++
Διμεθιδίνη	1	++
Πυριλαμίνη	25	++
Κυπροεπταδίνη	4	++
Τριτελενναμίνη	50	++
Διφαινυδραμίνη	50	+++
Προμεθαζίνη	12.5	+++

Τοξικότητα

Όταν χορηγούνται στη σωστή δοσολογία, τα αντιϊσταμινικά είναι στο σύνολο τους ατοξικά φάρμακα. Ίσως η ευρεία τους κατανάλωση συμβάλλει στην πρόκληση αυτοκινητιστικών ατυχημάτων, επειδή ασκούν κεντρική καταστολή.

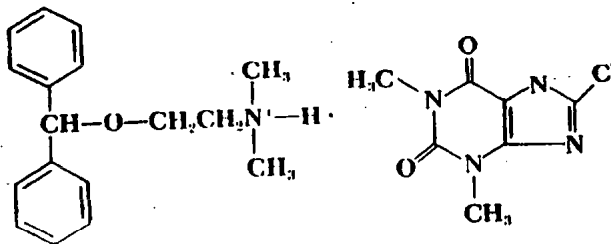
Για τον ίδιο λόγο εμφανίζουν και συνέργεια με άλλα κατασταλτικά φάρμακα, όπως είναι τα βαρβιτουρικά και η αιθανόλη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ευαισθητοποίησης του δέρματος, μετά από τοπική χρήση αντιϊσταμινικών.



Περιπτώσεις δηλητηρίασης έχουν παρουσιασθεί κυρίως σε παιδιά, μετά από λήψη υπέρμετρων δόσεων. Παραδόξως, τα συμπτώματα εμφανίζονται κυρίως με τη μορφή σπασμών. Η αντιμετώπιση των σπασμών με βαρβιτουρικά απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, λόγω του κινδύνου τοξικής συνέργειας. Μερικά από τα αντιισταμινικά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της ναυτίας ασκούν τερατογόνο ενέργεια στους επίμυες. Κατά συνέπεια, η μεκλιζίνη, η κυκλιζίνη και η χλωροκυκλιζίνη δεν πρέπει να δίνονται σε έγκυες γυναίκες. Η τερατογόνος ενέργεια δεν συσχετίζεται με την αντιισταμινική ισχύ, αλλά φαίνεται πως εξαρτάται από τη χημική δομή, δεδομένου ότι τα φάρμακα αυτά είναι παράγωγα της πιπεραζίνης.

* ΔΙΜΕΝΥΔΡΙΝΑΤΗ (Dimenhydrinate)

Πρόκειται για μία αιθανολαμίνη με αντιισταμινικές ιδιότητες. Είναι συνδυασμός διφαινυδραμίνης και 8-χλωροθεοφυλλίνης.



Μηχανισμός δράσης Εμφανίζει αντιστρεπτό συναγωνιστικό ανταγωνισμό με την ισταμίνη, για την κατάληψη των υποδοχέων H₁. Διαθέτει αντιχολινεργικές (αντιμουςκαρινικές) ιδιότητες που εξηγούν την αντιεμετική δράση του φαρμάκου σε περιπτώσεις λαβυρινθικού ερεθισμού (ναυτία, ίλιγγοι), καθώς και την κεντρική καταστολή που προκαλεί.

Κινητική Απορροφάται πολύ καλά από το στόμα (50-80%), εμφανίζει αποτελέσματα μετά από περίπου 30 min, και μέγιστη τιμή πλάσματος μεταξύ των 2 και 3 hr. Η δράση του φαρμάκου διαρκεί περίπου 6 hr. T_{1/2} 4 hr.

Εγιδείξεις Ναυτία, εμετοί, ίλιγγοι. Προτιμάται ιδιαίτερα στη ναυτία των ταξιδιωτών.

Αντενδείξεις Νεογννήτα και πρόωρα, θηλάζουσες μητέρες. Η χορήγησή τους θα πρέπει να αποφεύγεται και σε πολλές άλλες καταστάσεις ανάλογα με το επιλεγέν αντιισταμινικό και τις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειές του. Βλ. επίσης Αλληλεπιδράσεις και Προφυλάξεις.

Παρενέργειες Είναι συνάρτηση της αντιχολινεργικής αλλά και της κατασταλτικής τους δράσης στο ΚΝΣ. Έτσι οι συνηθέστερα παρατηρούμενες είναι υπνηλία, ζάλη, διαταραχές του συγχρονισμού των κινήσεων, επιγαστρική δυσφορία και αύξηση της γλοιώτητας των βρογχικών εκκρίσεων. Η συχνότητα εμφάνισης καθώς και η βαρύτητά τους εξαρτώνται από την υπεροχή της μίας ή της άλλης από τις προαναφερθείσες δράσεις τους. Σπανιότερα έχουν αναφερθεί από το ΚΝΣ αίσθημα κόπωσης, τρόμος παραισθήσεις, σύγχυση, παράδοση

διέγερση με αύπνία, ευφορία και ευερεθιστότητα (ιδιαίτερα σε παιδιά και ηλικιωμένα άτομα), θάμβος οράσεως, διπλωπία, εμβοές, ίλιγγοι, σπασμοί. Από το πεπτικό ανορεξία ή, αντίθετα, αύξηση της όρεξης, ναυτία, εμετοί, δυσκοιλιότητα ή διάρροια. Από το κυκλοφορικό υπόταση (ιδιαίτερα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση), ταχυκαρδία, εκτακτοσυστολές. Από το ουροποιογεννητικό συχνουρία δυσουρία ή και επίσχεση ούρων, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ή και της γενετήσιας δραστηριότητας μέχρι και ανικανότητας. Από το αίμα αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, παγκυτοπενία. Επίσης ξηρότητα των ανωτέρω αναπνευστικών οδών, κνίδωση, εξανθήματα, αναφυλακτικές αντιδράσεις (ιδιαίτερα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση), φωτοευαισθησία (μετά κυρίως από τοπική εφαρμογή).

Προφυλάξεις Σε παιδιά και ηλικιωμένα άτομα, σε πάσχοντες από υπερτροφία του προστάτη ή στένωση του αυχένα της ουροδόχου κύστης, σε άτομα με αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, πυλωρική στένωση ή υποψία οποιασδήποτε αποφρακτικής κατάστασης του γαστρεντερικού σωλήνα, σε σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό, ασθματικές κρίσεις ή άλλες παθήσεις του κατώτερου κυρίως αναπνευστικού, σε έλλειψη G-6-PD. Στην κύηση να σταθμίζεται το αναμενόμενο όφελος σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους του εμβρύου. Οδηγοί, χειριστές μηχανημάτων και γενικά άτομα των οποίων η εργασία απαιτεί ιδιαίτερη εγρήγορση να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους ατυχήματος από την αποκαλούμενη καταστολή του ΚΝΣ. Προληπτική χορήγηση αντιϊσταμινικών σε μεταγγίσεις αίματος ή πλάσματος δεν πρέπει να θεωρείται συνήθης τακτική. Χρήση επιβάλλεται μόνο σε βάσιμη υποψία εμφάνισης αλλεργικών εκδηλώσεων. Η αντιμετώπιση δερματικών εκδηλώσεων με τοπική εφαρμογή ενέχει τον κίνδυνο εμφάνισης εκδηλώσεων φωτοευαισθησίας, ενώ είναι αμφίβολη η αποτελεσματικότητά τους. Πρέπει να προτιμάται η συστηματική χορήγηση. Σε τυχόν εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας από ένα αντιϊσταμινικό συνιστάται η αντικατάστασή του με άλλο άλλης ομάδας.

Αλληλεπιδράσεις Το οινόπνευμα και φάρμακα κατασταλτικά του ΚΝΣ ενισχύουν τη δράση των αντιϊσταμινικών, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Με αναστολείς της MAO ή αντιχολινεργικά φάρμακα ενισχύεται η ατροπινική τους δράση. Οι αιθανολαμίνες και αλκυλαμίνες μπορεί να ενισχύσουν την δράση της αδρεναλίνης.

Εργαστηριακές εξετάσεις Δίνει ψευδή αύξηση κατά τον προσδιορισμό της θεοφυλλίνης του πλάσματος.



Δοσολογία Από το στόμα 25-50mg κάθε 4 ώρες που μπορούν να αυξηθούν στα 100mg εφόσον δεν προκαλείται υπνηλία (μέγιστη δόση 300mg/24ωρο). Παιδιά 2-5 ετών 12.5-25mg, 6-12 ετών 25-50mg 2-3 φορές την ημέρα. Ενδομυϊκώς 50-100mg κάθε 4 ώρες (μέγιστη δόση 400mg/24ωρο). Παιδιά 1.25mg/kg 4 φορές την ημέρα (μέγιστη δόση 300mg/24ωρο). Από το ορθό 100mg μέχρι και 4 φορές την ημέρα. Παιδιά κάτω του έτους 25mg, 1-5 ετών 25-50mg και 6-12 ετών 100mg 2-3 φορές την ημέρα.

Dramamine tabl 50mg, Vomex-A tabl, sup, inj, Vertigan (50mg dramamine+50mg caffeine) κ.ά.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ H_2

Τα κλασσικά αντιϊσταμινικά, δηλαδή οι αναστολείς H_1 , δεν αναστέλλουν την επίδραση της ισταμίνης στις γαστρικές εκκρίσεις. Ως εξήγηση στο παράδοξο αυτό φαινόμενο, προτάθηκε το 1966 η άποψη πως υπάρχουν δύο διαφορετικοί ισταμινικοί υποδοχείς. Το 1972, ο Black και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν για πρώτη φορά τις παρατηρήσεις τους σχετικά με τη βουριμαμίδη, μια ουσία που αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δράση της ισταμίνης στα καλυπτήρια γαστρικά κύτταρα του επίμυος και στους κόλπους του ινδικού χοιριδίου. Οι υποδοχείς της ισταμίνης στα σημεία αυτά ονομάσθηκαν H_2 . Περαιτέρω έρευνα οδήγησε στη σύνθεση της μετιαμίδης που εμφάνιζε το πλεονέκτημα της καλύτερης απορρόφησης από το πεπτικό. Κατά την κλινική, όμως, εκτίμηση του νέου φαρμάκου αποκαλύφθηκε πως προκαλεί ακοκκιοκυτταραιμία, και έτσι αναζητήθηκαν νέες ενώσεις, όπως η σιμετιδίνη. Η σιμετιδίνη έχει στην πλάγια αλυσίδα κυανογουανιδίνη αντί για θειουρία και δεν παρουσιάζει τοξικότητα από το αίμα.

Διαφορές μεταξύ των αντιϊσταμινικών H_1 και H_2

Εκτός από τη διαφορά των υποδοχέων όπου δρουν, οι αναστολείς H_1 και H_2 διαφέρουν επίσης όσον αφορά τη χημική δομή, τη φαρμακοκινητική και την κλινική εφαρμογή τους. Οι αναστολείς H_1 παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία υποκαταστάσεων στον ιμιδαζολικό δακτύλιο, ενώ οι αναστολείς H_2 διατηρούν ανέπαφο τον ιμιδαζολικό δακτύλιο και εμφανίζουν διαφορές στην πλάγια αλυσίδα. Σε αντίθεση με τους αναστολείς H_1 , οι αναστολείς H_2 είναι ελάχιστα λιποδιαλυτές ουσίες, δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δεν προκαλούν κεντρική καταστολή.

Σιμετιδίνη

Η σιμετιδίνη ελαττώνει σημαντικά το ποσό του υδροχλωρίου που εκκρίνεται στο στομάχι ανά 24ωρο. Μετά από χορήγηση 6 εβδομάδων, οι περισσότεροι ελκοπαθείς εμφανίζουν ίαση. Εάν χρησιμοποιηθούν δόσεις τρεις φορές ημερησίως, αναστέλλεται ακόμη και η προκλητή γαστρική έκκριση. Καλά αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί ακόμη και στο σύνδρομο Zollinger-Ellison.



Μηχανισμός αναστολής της γαστρικής έκκρισης

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂, όπως η σιμετιδίνη, αναστέλλουν τη γαστρική έκκριση που προκαλεί η ισταμίνη, η γαστρίνη, η ακετυλχολίνη και η τροφή. Αυτή η έλλειψη εκλεκτικής δράσης επιδέχεται διάφορες εξηγήσεις. Πιθανώς η ισταμίνη είναι ο κοινός τελικός μεταβιβαστής για τη δράση των ποικίλων ερεθισμάτων της γαστρικής έκκρισης. Σύμφωνα με μία άλλη θεωρία, τα γαστρικά εκκριτικά κύτταρα διαθέτουν ξεχωριστούς υποδοχείς για την ισταμίνη, τη γαστρίνη και την AKX, αλλά η κατάληψη των ισταμινεργικών υποδοχέων τροποποιεί τις ιδιότητες των υπολοίπων.

Κλινική φαρμακολογία, ενδείξεις και τοξικότητα

Η χορήγηση σιμετιδίνης πριν από τη βραδινή κατάκλιση μειώνει σημαντικά τη γαστρική οξύτητα για τουλάχιστον 8 ώρες. Το φάρμακο απορροφάται καλά από το έντερο, έχει χρόνο ημιζωής 2 ώρες και απεκκρίνεται κατά 70% αναλλοίωτο με τα ούρα.

Ενδείξεις αποτελούν το δωδεκαδακτυλικό έλκος, το σύνδρομο Zollinger-Ellison και η μαστοκύττωση. Μελετάται ακόμη η χρήση σιμετιδίνης σε κατώτερες οισοφαγίτιδες, σε παγκρεατική ανεπάρκεια, σε πεπτικά έλκη και σε αιμορραγίες του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.

Η σιμετιδίνη σπανίως προκαλεί τοξικές εκδηλώσεις. Δεν καταστέλλει το ΚΝΣ επειδή δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Εξαιρετικά μεγάλες δόσεις δρουν τοξικά στο ήπαρ και τους νεφρούς πειραματοζώων. Στον άνθρωπο, έχουν παρατηρηθεί σποραδικά περιστατικά με αύξηση της κρεατινίνης και των τρανσαμινασών, γυναικομαστία, γαλακτόρροια, πνευματική σύγχυση και ουδετεροπενία. Tagamet, Tamper tabl, inj κ.ά.

*** RANITIDINE (Ranitidine Hydrochloride)**

Είναι παράγωγο του φουρανίου, με ιδιότητες H₂-αναστολέα.

Μηχανισμός δράσης Αναστέλλει τους H₂-ισταμινεργικούς υποδοχείς και παρεμποδίζει την έκκριση γαστρικών υγρών. Υπολογίζεται ότι είναι 5-10 φορές ισχυρότερη από τη σιμετιδίνη.

Κινητική Έχει μάλλον περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα (50%) και η μέγιστη τιμή πλάσματος επισυμβαίνει 1-2hr μετά από τη χορήγηση. Κατανέμεται ανισομερώς στον οργανισμό και δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Λιγότερο από 25% της ρανιτιδίνης που κυκλοφορεί στο πλάσμα είναι συνδεδεμένη με τις λευκοματίνες. Μεταβολίζεται ελάχιστα στο ήπαρ, και το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα. T_{1/2} 2hr.



Ενδείξεις Έλκος βολβού 12δακτύλου, καλόηθες έλκος στομάχου, σύνδρομο Zollinger-Ellison, υπερχλωρυδρία. Πρόληψη αιμορραγικής γαστρίτιδας, μεταβολικής αλκάλωσης, εισρρόφησης γαστρικών υγρών κατά την νάρκωση.

Αντενδείξεις Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες Κεφαλαλγία η συχνότερη (3%). Σπανιότερα (<1%), ζάλη, αδιαθεσία, δυσκοιλιότητα ή διάρροια, ναυτία, κοιλιακά άλγη, εξανθήματα. Σπανιότατα έχουν αναφερθεί κνησμός, βραδυκαρδία, γυναικομαστία, αιματολογικές διαταραχές, όπως λευκοπενία ή θρομβοπενία, ηπατίτιδα, αύξηση της γ-GT και κρεατινίνης του ορού.

Προφυλάξεις Σε σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια να μειώνεται ανάλογα η δόση. Σε κύηση και γαλουχία. Για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία.

Αλληλεπιδράσεις Μειώνει την απορρόφηση της κετοконаζόλης. Τα αντιόξινα δεν επηρεάζουν την απορρόφησή της.

Εργαστηριακές εξετάσεις Δίνει ψευδώς θετική αντίδραση παρουσίας λευκώματος στα ούρα. Στο πλάσμα αυξάνει τα επίπεδα των τρανσαμινασών της αλανίνης και του ασπαρτικού οξέος της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης (γ-GT). Επίσης αυξάνει την προλακτίνη και την χολερυθρίνη. Μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό της θεοφυλλίνης.

Δοσολογία Από το στόμα. Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος 150mg 2 φορές την ημέρα ή 300mg εφάπαξ πριν από την νυχτερινή κατάκλιση για 4-8 εβδομάδες. Δόση συντήρησης 150mg πριν από την νυχτερινή κατάκλιση. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με οισοφαγίτιδα και σύνδρομο Zollinger-Ellison 150mg 3 φορές την ημέρα (μέγιστη συνήθως δόση 900mg/24ωρο). Προφυλακτικώς κατά τον τοκετό 150mg πριν την έναρξη και στη συνέχεια 150mg/6ωρο. Χειρουργικές επεμβάσεις 150mg 2 ώρες πριν από την διενέργεια της γενικής αναισθησίας (ή 50mg βραδέως ΕΦ ή ΕΜ 40-60 λεπτά πριν). Παρεντερικά. Βραδέως ενδοφλεβίως 50mg/6-8 ώρες. Σε στάγδην έγχυση 25mg/ώρα για 2 ώρες και επανάληψη με μεσοδιαστήματα 6-8 ωρών. Zantac tabl 150mg, 300mg, inj 25mg/ml. Baroxal tabl 150mg. Ptinolin tabl 150mg κ.ά.



B. ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

Η σεροτονίνη συντίθεται από την τρυπτοφάνη. Οι ενέργειες της σεροτονίνης (5-OH-τρυπταμίνη ή 5-HT) ασκούνται στα νευρικά κύτταρα και στις λείες μυϊκές ίνες, κυρίως στο κυκλοφορικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

Η σεροτονίνη προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του εντέρου και των βρόγχων. Η επίδρασή της στο έντερο είναι αφ' ενός άμεση, αφ' ετέρου έμμεση λόγω διέγερσης των γαγγλιακών κυττάρων. Η άμεση διέγερση αναστέλλεται με αντισεροτονινεργικές ουσίες, όπως το LSD, ενώ η γαγγλιακή διέγερση αναστέλλεται με τη μορφίνη. Η επίδραση στους βρόγχους έχει πρακτική σημασία μόνον προκειμένου για ασθματικά άτομα.

Η σεροτονίνη διεγείρει κεντρομόλες νευρικές απολήξεις, γαγγλιακά κύτταρα και τα κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων. Δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αλλά ασκεί σημαντικές ενέργειες σε γάτες όταν χορηγηθεί απ' ευθείας στις πλάγιες κοιλίες του εγκεφάλου. Τα συνηθέστερα συμπτώματα είναι ύπνος, κατατονία και πυρετός.

Πολλοί ανταγωνιστές της σεροτονίνης είναι αποτελεσματικοί για την πρόληψη των ημικρανιών, γεγονός που υποδηλώνει κάποια συμμετοχή της αμίνης στην παθογένεια αυτών των καταστάσεων.

B 1. ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ (ΑΝΤΙΣΕΡΟΤΟΝΙΝΕΡΓΙΚΑ)

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει διάφορα παράγωγα του λυσεργικού οξέος, πολλά από τα οποία απαντούν στη φύση, όπως τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας.

Η μεθυσεργίδη είναι ισχυρό αντισεροτονινεργικό, που χρησιμοποιείται με επιτυχία για την πρόληψη των ημικρανιών. Άλλα παράγωγα του λυσεργικού οξέος που ανταγωνίζονται τη σεροτονίνη είναι το LSD και το διαιθυλαμίδιο του D-2-βρωμολυσεργικού οξέος. Αντισεροτονινεργική δράση εμφανίζουν και πολλά αντιισταμινικά, όπως είναι η κυπροεπταδίνη. Αναστολείς της σεροτονίνης είναι και μερικές φαινοθειαζίνες, όπως η χλωροπρομαζίνη, καθώς και α-αδρενεργικοί αναστολείς, όπως η φαινοξυβενζαμίνη. Από πρακτική άποψη, μόνο η μεθυσεργίδη και η κυπροεπταδίνη χρησιμοποιούνται στην κλινική αποκλειστικά για την αντισεροτονινεργική τους δράση.



Μηλεϊνική μεθυσσεργίδη

Η μεθυσσεργίδη είναι το βουτανολαμίδιο του 1-μεθυλο-d λυσεργικού οξέος. Η αντισεροτονινεργική της δράση είναι μεγαλύτερη σε σύγκριση με την εργοταμίνη και το LSD. Το φάρμακο αυτό είναι χρήσιμο για την πρόληψη, και όχι για τη θεραπεία, αγγειακής αιτιολογίας πονοκεφάλων του τύπου της ημικρανίας. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, δεδομένου ότι και ο ρόλος της σεροτονίνης στην παθογένεια των ημικρανιών παραμένει σκοτεινός. Αντενδείξεις στη χρήση της μεθυσσεργίδης αποτελούν η περιφερική αγγειακή νόσος, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος και η κύηση.

Οι παρενέργειες της μεθυσσεργίδης είναι πολλές και περιλαμβάνουν ναυτία, ζάλες, αϋπνία, διαταραχές της συμπεριφοράς (που θυμίζουν λίγο την επίδραση του LSD), διαταραχές από το πεπτικό, κ.α. Σοβαρή επιπλοκή της μακροχρόνιας λήψης μεθυσσεργίδης είναι η ανάπτυξη οπισθοπεριτοναϊκής και πλευρικής ίνωσης. Η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας

Τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας χρησιμοποιούνται κατά της ημικρανίας και ως μητροσυσπαστικά. Έχουν επίσης δοκιμαστεί ως αντυπερτασικά. Μεγάλη ώθηση στη μελέτη των ουσιών αυτών έδωσαν οι φαρμακολογικές έρευνες για το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD). Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένα ημισυνθετικά αλκαλοειδή, όπως η βρωμοκρυπτίνη, που έχουν ιδιότητες ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την έκκριση προλακτίνης από την υπόφυση και έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία για τον τερματισμό της φυσιολογικής γαλουχίας, καθώς και στη γαλακτόρροια και αμηνόρροια σε ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία.

Η σίκαλη (όλυρα) προσβάλλεται συχνά από το μύκητα *Claviceps purpurea* (ερυσίβη). Ήταν γνωστό από αιώνες πως η βρώση προσβεβλημένης σίκαλης (ερυσιβώδης όλυρα) προκαλεί δηλητηρίαση που χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη γάγγραινας των άκρων, αποβολή κυήματος, και μερικές φορές από σπασμούς. Η ερυσιβώδης όλυρα περιέχει μεγάλη ποικιλία αλκαλοειδών, πολλά από τα οποία είναι παράγωγα του λυσεργικού οξέος.

Η απομόνωση της εργοταμίνης και εργοτοξίνης οδήγησε στο συμπέρασμα, πως οι φαρμακολογικές ιδιότητες της ερυσιβώδους όλυρας οφείλονται σε αυτές τις ενώσεις. Σύντομα, όμως, αποδείχθηκε πως τα εκχυλίσματα της ερυσιβώδους όλυρας ήταν ισχυρότερα μητροσυσπαστικά από την εργοταμίνη ή την εργοτοξίνη. Τις παρατηρήσεις αυτές ακολούθησε η ανακάλυψη ενός ακόμη αλκαλοειδούς της εργονοβίνης.



Τα βασικά αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας είναι η εργοταμίνη, η εργονοβίνη και η εργοτοξίνη. Η εργοτοξίνη, όπως φάνηκε αργότερα, αποτελεί μείγμα τριών ενώσεων, της εργοκριστίνης, της εργοκρυπτίνης και της εργοκορνίνης.

Από χημική άποψη, η απλούστερη από αυτές τις ενώσεις είναι η εργονοβίνη, η οποία είναι συνδυασμός λυσεργικού οξέος και d-2 αμινοπροπρανόλης. Τα υπόλοιπα αλκαλοειδή εμφανίζουν μεγαλύτερο Μ.Β. από την εργονοβίνη και αποτελούν συνδυασμό λυσεργικού οξέος και διαφόρων αμινοξέων.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας έχουν τις εξής τρεις βασικές ενέργειες: Προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών (κυρίως των αγγείων και της μήτρας), αναστέλλουν τις αδρενεργικές απολήξεις και οδηγούν σε υπόταση μέσω του ΚΝΣ. Οι ενέργειες αυτές δεν εμφανίζονται στον ίδιο βαθμό από όλα τα αλκαλοειδή. Η εργονοβίνη επιδρά κυρίως στις λείες μυϊκές ίνες. Τα υπόλοιπα αλκαλοειδή, εκτός από τις λείες μυϊκές ίνες, επιδρούν σημαντικά στις αδρενεργικές απολήξεις.

Η εργοταμίνη και η εργονοβίνη είναι τα αλκαλοειδή εκείνα που χρησιμοποιούνται κατ'εξοχήν στη θεραπευτική. Η εργοταμίνη χρησιμοποιείται πολύ στην αντιμετώπιση της ημικρανίας, ενώ η εργονοβίνη είναι χρήσιμη στη μαιευτική ως μητροσυσπαστικό.

Τρυγική εργοταμίνη

Η τρυγική εργοταμίνη χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για την αντιμετώπιση της ημικρανίας και γενικά των αγγειακής αιτιολογίας πονοκεφάλων.

Σήμερα πιστεύεται πως μία κρίση ημικρανίας εμφανίζεται σε δύο φάσεις. Υπάρχει μία αρχική φάση αγγειοσύσπασης, που ακολουθείται από μία φάση έντονης αγγειοδιαστολής. Οι πρώιμες διαταραχές της όρασης αποδίδονται σε σύσπαση των αμφιβληστροειδών αγγείων, ενώ ο πονοκέφαλος αυτός αποδίδεται στη διαστολή των μηνιγγικών αγγείων και το οίδημα που ακολουθεί.

Η τρυγική εργοταμίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της ημικρανίας και πιθανώς δρα προκαλώντας αγγειοσύσπαση. Το φάρμακο δίνεται p.o., ή ενίεται υποδορίως ή ενδομυϊκώς. Η ανακούφιση από τον πονοκέφαλο έχει και διαγνωστική σημασία.

Παρά την αποτελεσματικότητά της, η εργοταμίνη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά ή μακροχρόνια επειδή εμφανίζει σοβαρές παρενέργειες, όπως είναι η γάγγραινα των άκρων. Προφυλακτικά, χρησιμοποιείται η μεθυσεργίδη, αν και επίσης έχει πολλές παρενέργειες και αντενδείξεις.



Οι παρενέργειες της εργοταμίνης περιλαμβάνουν ναυτία, εμετούς, διάρροια, αγγειοσύσπαση και γάγγραινα των άκρων.

Αντενδείξεις αποτελούν η κύηση και οι διάφορες νόσοι των αγγείων.

Η τρυγική εργοταμίνη κυκλοφορεί σε δισκία (Medalidon tabl, ergotamine 2mg+caffeine 100mg) και ενέσιμο διάλυμα. Υπάρχουν επίσης υπογλώσσια δισκία και ιδιοσκευάσματα για εισπνοές.

Μηλεϊνική εργονοβίνη

Η μηλεϊνική εργονοβίνη και το παράγωγό της μεθυλεργονοβίνη χρησιμοποιούνται αποκλειστικά στη μαιευτική. Γιά την ημικρανία, εμφανίζουν ασθενέστερη δράση από την εργοταμίνη. Στερούνται, όμως, εντελώς τις αδρενολυτικές ιδιότητες της εργοταμίνης. Η βασική τους ενέργεια συνίσταται στην πρόκληση ισχυρής μητροσύσπασης. Απορροφώνται σε πολύ μεγάλο ποσοστό από το πεπτικό, σε αντίθεση με τα άλλα αλκαλοειδή που έχουν μεγαλύτερο MB.

Η εργονοβίνη και η μεθυλεργονοβίνη χρησιμοποιούνται στο 3ο στάδιο του τοκετού (υστεροτοκία) επειδή περιορίζουν την αιμορραγία προκαλώντας σύσπαση των λείων μυϊκών ινών της μήτρας. Παρά την ενέργειά τους αυτή, η εργονοβίνη και η μεθυλεργονοβίνη δεν προάγουν τις φυσιολογικές ωδίνες κατά την αρχή του τοκετού, όπως κάνει η ωκυτοκίνη. Επομένως, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται γιά την επαγωγή του τοκετού.

Οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτών περιλαμβάνουν ναυτία, εμετούς και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Μεθυλοσουλφονική διυδροεργοτοξίνη

Τα διυδρογονωμένα αλκαλοειδή της ομάδας της εργοτοξίνης κυκλοφορούν σε υπογλώσσια δισκία, που περιέχουν σε ίση ποσότητα τα μεθυλοσουλφονικά παράγωγα της διυδροεργοκορνίνης, της διυδροεργοκρυπτίνης και της διυδροεργοκριστίνης. Το φάρμακο αυτό έχει ευνοϊκά αποτελέσματα σε υπερήλικα άτομα που εμφανίζουν άτυπα συμπτώματα εγκεφαλικής αρτηριοσκλήρυνσης (Hydergine tabl 1,5mg, 4,5mg).

Από φαρμακολογική άποψη, τα διυδρογονωμένα παράγωγα της εργοτοξίνης εμφανίζουν κεντρική συμπαθητικολυτική ενέργεια. Δεν είναι, όμως, γνωστό εάν η ενέργεια αυτή αρκεί να εξηγήσει τη βελτίωση των ηλικιωμένων ασθενών.

Η χορήγηση των αλκαλοειδών υπό μορφή υπογλωσσίων δισκίων δεν προκαλεί σοβαρές παρενέργειες.



Δηλητηρίαση με ερυσιβώδη όλυρα (εργοτισμός)

Η ερυσιβώδης όλυρα γίνεται πρόξενος δηλητηρίασης όταν έχει αναμιχθεί κατά λάθος με κανονικό αλεύρι για την παρασκευή ψωμιού σίκαλης. Με την ανάπτυξη της γεωργίας, η αιτία αυτή ανήκει πλέον στο παρελθόν. Σήμερα, η συχνότερη αιτία δηλητηρίασης είναι η μακροχρόνια λήψη μεγάλων δόσεων αλκαλοειδών για την ημικρανία.

Τα συμπτώματα εξαρτώνται από το αν πρόκειται για οξεία ή χρόνια δηλητηρίαση. Στη χρόνια δηλητηρίαση, η κύρια εκδήλωση είναι η γάγγραινα. Η οξεία δηλητηρίαση χαρακτηρίζεται από ναυτία, εμετούς, διάρροια, πονοκέφαλο, ιλίγγους, παραισθήσεις, σπασμούς και γάγγραινα των δακτύλων, της μύτης και των αυτιών. Το δέρμα είναι ψυχρό και κυανωτικό. Ο σφυγμός ταχύς και ασθενής. Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης είναι πολύ δύσκολη και η αποτελεσματικότητα διαφόρων αγγειοδιασταλτικών ή της συμπαθεκτομής αμφισβητείται από πολλούς γιατρούς. Το σημαντικότερο προληπτικό μέτρο είναι η αποφυγή μακροχρόνιας λήψης τρυγικής εργοταμίνης για την ημικρανία.

Το *δισαυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD)* έχει άμεση σχέση με τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας. Οι ψευδαισθησιογόνες ιδιότητες του φαρμάκου ανακαλύφθηκαν από τον χημικό που πρώτος το συνέθεσε και εμφάνισε ο ίδιος τέτοια συμπτώματα. Ακόμη και λίγα μικρογραμμάρια LSD είναι αρκετά για την έκλυση ακουστικών και οπτικών ψευδαισθήσεων. Διαταράσσεται η σωματισθησία, έτσι ώστε το άτομο έχει την εντύπωση πως, π.χ., τα χέρια του είναι πολύ μακριά. Επίσης διαταράσσεται η αντικειμενική εκτίμηση της πραγματικότητας, και εμφανίζονται συναισθήματα τρόμου.

Σε πειραματόζωα, το LSD προξενεί υπερδιέγερση και υπερθερμία. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση αναπτύσσεται σημαντικού βαθμού ανοχή.

Το LSD είναι ισχυρός ανταγωνιστής της σεροτονίνης στις λείες μυϊκές ίνες. Δεν υπάρχουν, όμως, αποδείξεις ότι η δράση του LSD στο ΚΝΣ σχετίζεται άμεσα με ανταγωνισμό προς τη σεροτονίνη. Το δισαυλαμίδιο του βρωμολυσεργικού οξέος εμφανίζει παρόμοια αντισεροτονινεργική δράση στις λείες μυϊκές ίνες, χωρίς όμως να έχει και ψευδαισθησιογόνες ιδιότητες.

Η *ψιλοκυβίνη* (Ο-φωσφορυλο-4-υδροξύ-N,N-διμεθυλο τρυπαμίνη) απομονώθηκε από διάφορα μανιτάρια του Μεξικού, του γένους *Psilocybe*, που ήταν γνωστά για τις ψευδαισθησιογόνες τους ιδιότητες. Από χημική άποψη, μοιάζει πολύ με τη σεροτονίνη.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι διάφορες ενώσεις που μοιάζουν με τις ενδογενείς αμίνες έχουν ψευδαισθησιογόνες ιδιότητες.



Ονδανσετρόνη (Ondansetron)

Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των 5-HT₃ υποδοχέων, και εμφανίζει σημαντική αντιεμετική δράση ειδικά κατά της ναυτίας και εμέτου που προκαλείται από πολλά κυτταροστατικά φάρμακα κατά τη χημειοθεραπεία του καρκίνου. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με σισπλατίνη. Δεν είναι ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής και δεν προκαλεί εξωπυραμидική ή ηρεμιστική δράση, όπως άλλα αντιεμετικά φάρμακα. Η χορήγηση σισπλατίνης προκαλεί απελευθέρωση σεροτονίνης (κυρίως από τα αργυρόφιλα κύτταρα ή κύτταρα χρωμαφίνης του ειλεού), η οποία διεγείρει τη χημειοαισθητική ζώνη του προμήκη προκαλώντας έμετο. Τα επίπεδα του 5-HIAA (5-υδροξυ-ινδολοξεικού οξύ) στα ούρα είναι αυξημένα. Η ονδανσετρόνη αναστέλλει τους ειδικούς 5-HT₃ υποδοχείς της σεροτονίνης στον προμήκη. Zofron tabl 4mg, 8mg και amp 4mg/2ml



Γ. ΚΙΝΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ

Εκτός από τις νευρομεταβιβαστικές αμίνες, πολλά πολυπεπτίδια και όξινα λιπίδια ασκούν επίσης σημαντική επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες και τους αδένες. Πρόκειται για ενδογενείς ενώσεις που πιθανώς ρυθμίζουν σημαντικές λειτουργίες του οργανισμού. Οι κινίνες είναι πολυπεπτίδια με αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες.

Οι σημαντικότερες είναι η βραδυκινίνη και η καλλιδίνη, που απαντούν στο πλάσμα. Οι προσταγλανδίνες είναι όξινα λιπίδια με ευρεία κατανομή στον οργανισμό και με σημαντικές φαρμακολογικές ιδιότητες.

Γ1. ΚΙΝΙΝΕΣ

Γενικές αρχές

Διάφορα πολυπεπτίδια εμφανίζουν παρόμοιες ενέργειες με την ισταμίνη, στη διαπερατότητα των τριχοειδών και στις λείες μυϊκές ίνες του τοιχώματος των αγγείων, των βρόγχων και του εντέρου.

Η βραδυκινίνη είναι εννεαπεπτίδιο και δημιουργείται από τη διάσπαση μίας α2-σφαιρίνης με την επίδραση του ενζύμου καλλικρεΐνη. Πρόκειται για ουσία που συμμετέχει στη ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας των εξωκρινών αδένων, στις μεταβολές του κυκλοφορικού συστήματος μετά τη γέννηση, καθώς και στη διεργασία της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Στη φύση απαντούν διάφορες παρεμφερείς κινίνες, όπως π.χ. στο δηλητήριο της σφήκας και στις δερματικές εκκρίσεις ορισμένων αμφιβίων. Η βραδυκινίνη παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον, επειδή ακριβώς συντίθεται και διασπάται με μεγάλη ευκολία μέσα στον οργανισμό. Δεν είναι, όμως, ακριβώς γνωστός ο ρόλος της στη φυσιολογία και την παθολογία του οργανισμού.

Ιστορία

Οι πρώτες μελέτες για τις κινίνες έγιναν ανεξάρτητα από δύο εργαστήρια, το ένα στη Γερμανία και το άλλο στη Βραζιλία. Η γερμανική ομάδα ονόμασε το πολυπεπτίδιο που μελετούσε καλλιδίνη, και την πρόδρομο πρωτεΐνη του πλάσματος καλλιδονογόνο. Το ένζυμο που διασπά το καλλιδονογόνο ονομάστηκε καλλικρεΐνη. Η βραζιλιάνικη ομάδα παρατήρησε πως δηλητήριο φιδιού ή θρυψίνη διασπούν μία σφαιρίνη του πλάσματος και απελευθερώνουν



ένα πεπτίδιο που μπορεί να προκαλέσει βραδεία σύσπαση του ειλεού ινδόχοιρου. Στο πεπτίδιο αυτό δόθηκε το ελληνογενές όνομα βραδυκίνηνη.

Η βραδυκίνηνη είναι ένα εννεαπεπτίδιο, που αποτελείται από τα εξής αμινοξέα: αργινίνη-προλίνη-προλίνη-γλυκίνη-φαινυλαλανίνη-σερίνη-προλίνη-φαινυλαλανίνη-αργινίνη.

Η καλλιδίνη είναι δεκαπεπτίδιο και περιέχει ένα ακόμη μόριο λυσίνης στο N-άκρο της πεπτιδικής αλυσίδας. Η πρόδρομος ουσία των κινινών συνήθως ονομάζεται κινινογόνο, αν και μερικές φορές αναφέρεται και με το όνομα βραδυκινινογόνο ή καλλιδινινογόνο. Η ενεργός καλλικρεΐνη έχει ως πρόδρομο ουσία την αδρανή προκαλλικρεΐνη. Τα ένζυμα εκείνα που απελευθερώνουν κινίνες θα έπρεπε να ονομάζονται κινινογενάσες. Δηλαδή, η θρυψίνη και η καλλικρεΐνη είναι κινινογενάσες.

Δύο τουλάχιστον ένζυμα συμβάλλουν στη διάσπαση της βραδυκίνης, η κινινάση I και II. Η κινινάση I ονομάζεται και καρβοξυπεπτιδάση N. Η κινινάση I διασπά και άλλα δραστικά πεπτίδια, όπως π.χ. μία αναφυλατοξίνη που προκύπτει από την ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος. Η κινινάση I δρα κυρίως στο αίμα, ενώ η κινινάση II απαντά σε διάφορους ιστούς, και κυρίως στους πνεύμονες.

Το παραπάνω σχήμα είναι υπεραπλουστευμένο. Ένα μέρος της καλλιδίνης που απελευθερώνεται με τη δράση της καλλικρεΐνης των αδένων μετατρέπεται σε βραδυκίνηνη. Το κινινογόνο μπορεί να διασπαστεί και από διάφορες πρωτεάσες του τύπου της θρυψίνης. Υπάρχουν επίσης άλλοι ενεργοποιητές που δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς. Οι σιελογόνοι αδένες, το πάγκρεας και τα σύρα περιέχουν μεγάλες ποσότητες καλλικρεΐνης. Υπάρχουν επίσης διάφοροι αναστολείς της καλλικρεΐνης στους ιστούς και το πλάσμα.

Το κινινογόνο συμμετέχει στην πήξη του αίματος και η καλλικρεΐνη του πλάσματος ενεργοποιεί τον παράγοντα XII (παράγοντας Hageman) με θετική ανάδρομη επίδραση.

Απροτινίνη. Η απροτινίνη είναι ένα πεπτίδιο που εκχυλίζεται από βοδινό πνεύμονα, και δρα ανασταλτικά στην καλλικρεΐνη και σε διάφορες άλλες πρωτεάσες. Έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση διαφόρων τύπων καταπληξίας, στην οξεία παγκρεατίτιδα και σε ινωδολυτικές καταστάσεις.

Ο ρόλος της βραδυκίνης. Η σχέση της βραδυκίνης με την αγγειοτονίνη παρουσιάζει αρκετό ενδιαφέρον. Πρόκειται για πολυπεπτίδια που προέρχονται από πρωτεΐνες του πλάσματος, και που ασκούν εντελώς αντίθετες ενέργειες στις αγγειακές λείες μυϊκές ίνες. Επίσης, το μετατρεπτικό ένζυμο στο σύστημα της αγγειοτονίνης είναι ισχυρός αδρανοποιητής της βραδυκίνης.



Διάφοροι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μελετώνται εντατικά τόσο στην υπέρταση, όσο και για την επίδρασή τους στον καταβολισμό της βραδυκινίνης. Ένα εννεαπεπτίδιο (τυροσίνη-τρυπτοφάνη-προλίνη-αργινίνη-προλίνη-γλουταμίνη-ισολευκίνη-προλίνη-προλίνη) αναστέλλει τη μετατροπή της αγγειοτονίνης I σε II, και έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στη νεφρική υπέρταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Υπάρχουν επίσης νεότεροι αναστολείς που είναι αποτελεσματικοί ακόμη κι όταν χορηγούνται p.o., όπως η καπτοπρίλη.

Οι κινίνες του πλάσματος πρέπει γενικά να παίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Αναπαράγουν όλα τα βασικά σημεία της φλεγμονής, δηλαδή την αγγειοδιαστολή, τον πόνο και την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών. Επί πλέον εμφανίζονται σχετικά γρήγορα σε ιστούς που έχουν υποστεί κάποια κάκωση.

Φαίνεται πως η φλεγμονώδης αντίδραση ακολουθεί δύο φάσεις. Κατά την πρώτη φάση, παρατηρείται έκλυση ισταμίνης και διαφόρων άλλων ουσιών κατά τρόπο μάλλον εκρηκτικό. Κατά την όψιμη φάση, υπάρχει διηνεκής παραγωγή και διάσπαση κινινών, οι οποίες διατηρούν τη φλεγμονώδη διεργασία. Πολλές κινίνες, σε σχετικά μεγάλη συγκέντρωση προκαλούν έκλυση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα. Πιθανώς, όμως, η βασική τους λειτουργία στον οργανισμό δεν σχετίζεται με αυτήν την ενέργεια.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Οι κινίνες ανήκουν στις ισχυρότερες γνωστές αγγειοδιασταλτικές ουσίες. Μετά από τοπική εφαρμογή στο δέρμα, ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, προκαλούν πόνο και αυξάνουν τη διαβατότητα των τριχοειδών. Ο πόνος που προκαλούν οι κινίνες επαυξάνεται από τις προσταγλανδίνες.

Η βραδυκινίνη προκαλεί σύσπαση των βρογχικών λείων μυϊκών ινών, μία ενέργεια που ανταγωνίζεται η ασπιρίνη. Αυτό ίσως οφείλεται στην αντίδραση της ασπιρίνης με τις προσταγλανδίνες που εκλύονται από την κίνητη.

Άλλες επιδράσεις στο λείο μυϊκό ιστό. Η βραδυκινίνη προκαλεί επίσης σύσπαση των λείων μυϊκών ινών της μήτρας και του εντέρου. Εξαίρεση αποτελεί η χάλαση στο δωδεκαδάκτυλο του επίμυος, που ίσως οφείλεται στην έκλυση κατεχολαμινών. Η βραδυκινίνη εκλύει κατεχολαμίνες από το μυελό των επινεφριδίων, ισταμίνη από τα μαστοκύτταρα και προσταγλανδίνες από το νεφρό.



Κλινική σημασία

Η αφθονία του κινινογόνου στο πλάσμα, και η σχετική ευκολία με την οποία ενεργοποιούνται οι προκαλλικρεΐνες του πλάσματος και των ιστών, έχουν οδηγήσει στη διατύπωση ποικίλων θεωριών για το ρόλο των κινινών στη φυσιολογία και την παθολογία του οργανισμού. Η προκαλλικρεΐνη του πλάσματος ενεργοποιείται από τον παράγοντα του Hageman και τη θρυψίνη, καθώς και από διάφορες αντιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος, φλεγμονές, τραυματισμούς, θερμικά ερεθίσματα, δηλητήρια φιδιών, όξινο περιβάλλον και διάφορες ενδοτοξίνες. Κατά παρόμοιο τρόπο, η καλλικρεΐνη των ιστών ενεργοποιείται και απελευθερώνεται από τραυματισμό, φλεγμονή, τοξίνες και θερμότητα.

Οι κίνινες παίζουν πιθανώς κάποιο ρόλο στην παθογένεια του ενδοτοξιναιμικού shock, του καρκινοειδούς συνδρόμου, του κληρονομικού αγγειονευρωτικού οιδήματος (όπου παρατηρείται ανεπάρκεια του ενδογενούς αναστολέα της καλλικρεΐνης), της αναφυλαξίας, της αρθρίτιδας (ιδιαίτερα της ουρικής, επειδή οι ουρικοί κρύσταλλοι ενεργοποιούν τον παράγοντα του Hageman), και της οξείας παγκρεατίτιδας. Επί πλέον, η βραδυκινίνη ίσως συμβάλλει στη σύσπαση της ομφαλικής αρτηρίας και του αρτηριακού πόρου κατά τη μετάπτωση της εμβρυϊκής κυκλοφορίας σε νεογνική. Πρόσφατα, έχει περιγραφεί σύνδρομο ορθοστατικής υπότασης, που χαρακτηρίζεται από υπερβραδυκινιναιμία.

Η σημασία του συστήματος καλλικρεΐνης-βραδυκινίνης ίσως είναι μεγάλη στην παθογένεια της υπέρτασης, δεδομένου ότι υπέρτασικοί ασθενείς απεκκρίνουν λιγότερη καλλικρεΐνη σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα.

Άλλα αγγειοδιασταλτικά πεπτίδια

Εκτός από τη βραδυκινίνη και την κάλλιδίνη, υπάρχουν και άλλα πεπτίδια με παραπλήσιες ιδιότητες. Η ουσία P απαντά στον εγκέφαλο και κυρίως στο έντερο. Η ελεδοΐσίνη είναι ισχυρότατη αγγειοδιασταλτική ουσία που έχει απομονωθεί από το σιελογόνο αδένα του χταποδιού.



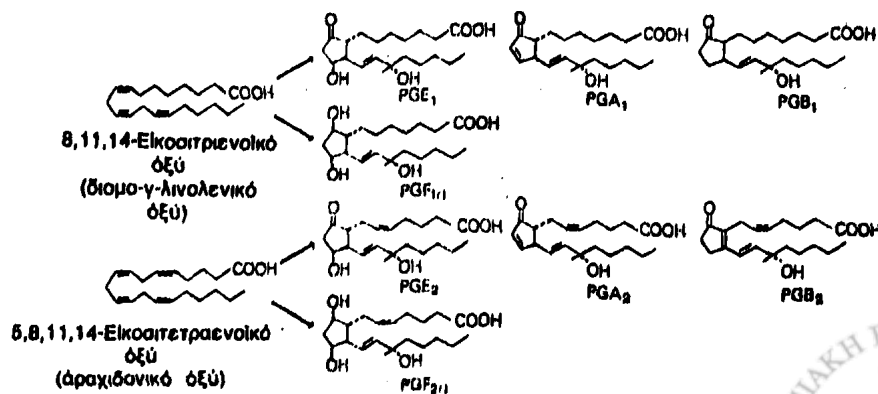
Γ2. ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ

Οι προσταγλανδίνες είναι όξινα λιπίδια με φαρμακολογικές ιδιότητες, που οφείλουν το όνομα τους στο ότι απομονώθηκαν για πρώτη φορά από το προστατικό υγρό. Η ευρεία τους κατανομή στους ιστούς υποδηλώνει πως οι ουσίες αυτές ασκούν κάποια βασική ρυθμιστική λειτουργία. Σημαντικές προσπάθειες καταβάλλονται για την αξιοποίηση των προσταγλανδινών από τη θεραπευτική. Ίσως είναι χρήσιμες για την επαγωγή του τοκετού, ως εκτρωτικά και ως αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου. Οι εφαρμογές αυτές δεν έχουν ακόμη αξιοποιηθεί από τη φαρμακευτική βιομηχανία.

Ήδη από το 1930, ήταν γνωστό ότι το σπερματικό υγρό του ανθρώπου προκαλεί σύσπαση ή χάλαση σε ανηρτημένη ταινία ανθρώπινου μυομητρίου. Οι ιδιότητες αυτές διαπιστώθηκε ότι οφείλονταν στη λιπιδική φάση του σπερματικού υγρού. Ο όρος προσταγλανδίνες χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1935 από τον von Euler, ενώ ήδη ο Sune Bergstrom είχε μελετήσει τη χημική δομή δύο τέτοιων λιπιδίων στο Ινστιτούτο Karolinska της Στοκχόλμης.

Το σπερματικό υγρό του προβάτου και του ανθρώπου είναι κατ' εξοχήν πλούσια σε προσταγλανδίνες. Οι προσταγλανδίνες απαντούν επίσης στη μήτρα, τους πνεύμονες, τον εγκέφαλο, την ίριδα, το θύμο, το πάγκρεας και τους νεφρούς, καθώς και στο αίμα της εμμήνου ρύσης.

Όπως φαίνεται από τη χημική τους δομή, οι προσταγλανδίνες είναι παράγωγα του προστανοϊκού οξέος, που είναι C₂₀ οξύ και περιέχει ένα πενταμελή δακτύλιο. Το προστανοϊκό οξύ βιοσυντίθεται από αραχιδονικό οξύ ή από διομο-γ-λινολενικό οξύ. Οι τέσσερις βασικές ομάδες προσταγλανδινών χαρακτηρίζονται ως E, F, A και B, ανάλογα με τη δομή του δακτυλίου. Ο συντελεστής που ακολουθεί αυτά τα γράμματα υποδηλώνει το βαθμό μη κορεσμού των πλαγίων αλυσίδων.



Βιοσύνθεση

Όπως φαίνεται και από τους χημικούς τύπους, οι προσταγλανδίνες συντίθενται από διομο-γ-λινολενικό και αραχιδονικό οξύ. Πιθανώς, αυτά τα λιπαρά οξέα αποσπώνται από φωσφολιπίδια με την επίδραση φωσφολιπασών. Σήμερα πιστεύεται πως το αραχιδονικό οξύ μετατρέπεται κατ' αρχήν σε κυκλικά ενδοπεροξειδία, με την επίδραση του ενζύμου συνθετάση των προσταγλανδινών. Η αντίδραση αυτή αναστέλλεται με την ασπιρίνη και την ινδομεθακίνη. Τα κυκλικά ενδοπεροξειδία είναι ασταθείς ενώσεις και ονομάζονται επίσης προσταγλανδίνες G2 και H2.

Τα κυκλικά ενδοπεροξειδία μπορούν να ακολουθήσουν τρία διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια, γιά τη σύνθεση προσταγλανδινών, θρομβοξανών και προστακυκλίνης.

Εκτός από την οδό της κυκλοξυγονάσης, που παράγει τα κυκλοπεροξειδία, το αραχιδονικό οξύ ακολουθεί επίσης την οδό της λιποξυγονάσης, όπου συντίθενται υδροξυ-οξέα (HETE) και λευκοτριένια. Ένα από τα προϊόντα αυτής της οδού συνδέεται με κυστεΐνη και αποτελεί την αναφυλακτική ουσία βραδείας αντίδρασης (SRS-A), που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο βρογχικό άσθμα.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Ο βασικός μηχανισμός δράσης των προσταγλανδινών συνίσταται στην όδωση σύνθεσης κυκλικού AMP και χρησιμοποίησης του ασβεστίου από τα διάφορα κύτταρα. Η σύνθεσή τους αναστέλλεται από την ασπιρίνη, την ινδομεθακίνη, και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Ανταγωνιστικά δρουν επίσης το εικοσιτετρανοϊκό οξύ (ETYA), που είναι παράγωγο του αραχιδονικού οξέος, και η φωσφορική ολυφλορετίνη.

Οι προσταγλανδίνες εμφανίζουν ποικίλες φαρμακολογικές ενέργειες, που μπορούν να σκιαγραφηθούν ως εξής:

Κυκλοφορικό: η PGE ελαττώνει την αρτηριακή πίεση, ενώ η PGF την αυξάνει,

Νεφροί: η PGF προκαλεί αγγειοδιαστολή, νατριούρηση, διούρηση και έκλυση ρενίνης,

Αναπνευστικό: η PGE προκαλεί βρογχοδιαστολή, ενώ η PGF βρογχόσπασμο,

Πεπτικό: και η PGE και η PGF προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του εντέρου με αποτέλεσμα διάρροια. Επί πλέον, η PGE αναστέλλει τη γαστρική έκκριση,

Οφθαλμοί: η PGE και η PGF προκαλούν μύση,

Γεννητικό: η PGE προκαλεί χάλαση της μη εγκύου μήτρας και σύσπαση της εγκύου μήτρας.

Η PGF προκαλεί σύσπαση και στις δύο περιπτώσεις.

Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο πιθανός ρόλος των προσταγλανδινών στα φαινόμενα της φλεγμονής και της ανοσίας. Η ενδοδερμική ένεση διαφόρων προσταγλανδινών προκαλεί



αντίδραση του τύπου της ισταμίνης. Επί πλέον, έχει αποδειχθεί πως η ασπιρίνη αναστέλλει τη σύνθεση των προσταγλανδινών σε πολλούς ιστούς. Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη πως η δράση της ασπιρίνης, και πιθανώς και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών. Ο ίδιος μηχανισμός ίσως εξηγεί και τις αντιθρομβωτικές ιδιότητες της ασπιρίνης.

Αν και οι προσταγλανδίνες δεν είναι ισχυρά αλγογόνα, σύμφωνα με ορισμένα πειράματα, ενισχύουν τον πόνο που προξενεί η βραδυκίνη.

Οι πρόδρομες ουσίες των προσταγλανδινών, όπως είναι το αραχιδονικό οξύ, εμφανίζουν παρόμοιες ιδιότητες όταν ενεθούν. Επίσης, τα ενδοπεροξειδία έχουν αυτά καθαυτά φαρμακολογικές ιδιότητες.

Οι θρομβοξάνες εμφανίζουν ελάχιστο χρόνο υποδιπλασιασμού, αλλά προκαλούν συγκόλληση των αιμοπεταλίων.

Η προστακυκλίνη (PGX), από την άλλη μεριά, παρεμποδίζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Θεωρητικά, η ισορροπία των ουσιών αυτών που συντίθενται στο αγγειακό ενδοθήλιο, παίζει ουσιαστικό ρόλο στην πρόληψη των θρομβώσεων.

Παθοφυσιολογία

Η υπερπαραγωγή προσταγλανδινών σχετίζεται με την εμφάνιση αρκετών νοσηρών καταστάσεων, όπως οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις, η πρωτοπαθής δυσμηνόρροια, το σύνδρομο Bartter, η επαπειλούμενη έκτρωση, ο ανοικτός βοτάλειος πόρος, η παρανεοπλασματική υπερασβεστιαμία και η ιδιοπαθής ορθοστατική υπόταση. Φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών επενεργούν ευνοϊκά σε αυτές τις καταστάσεις.

Η ασπιρίνη, η ινδομεθακίνη, η ιβουπροφαίνη και διάφορα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα οφείλουν πιθανώς τη θεραπευτική τους αξία στην αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών.

Πιθανές θεραπευτικές εφαρμογές

Η τρομεθαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως εκτρωτικό, κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Διάφορες άλλες συνθετικές προσταγλανδίνες έχουν δοκιμασθεί για το πεπτικό έλκος, την υπέρταση, το άσθμα και την υπερασβεστιαμία. Η τρομεθαμίνη χορηγείται ενδαμνιακώς για την πρόκληση έκτρωσης. Οι παρενέργειες είναι ναυτία, εμετοί, υπέρταση, αλλεργικές αντιδράσεις, βρογχόσπασμος, υπόταση, καρδιακή ανακοπή και ρήξη της μήτρας.



4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΝΣ

Αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και αγχολυτικά φάρμακα

Οι φαινοθειαζίνες αναστέλλουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Πιστεύεται ότι η αντιψυχωσική ενέργεια αυτών των φαρμάκων ασκείται κατά μήκος ντοπαμινεργικών νευρικών οδών του δρεπανοειδούς συστήματος και του φλοιού, ενώ οι κύριες παρενέργειες προέρχονται από αναστολή ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα επενεργούν ευνοϊκά, επειδή τροποποιούν τη λειτουργία της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο:

1. Η θεραπευτική ισχύς των αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι ευθέως ανάλογη προς την ικανότητά τους να επιτείνουν τη μεταβολική ανακύκλωση της ντοπαμίνης. Αυτό αποδεικνύεται από την αύξηση των μεταβολιτών της ντοπαμίνης, που είναι το ομοβανιλικό οξύ και το διυδροξυφαινυλοξικό οξύ.

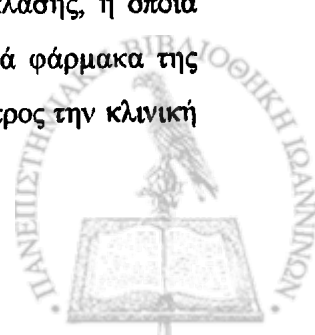
Η αναστολή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αντιρροπιστική αύξηση της σύνθεσης ντοπαμίνης.

2. Η θεραπευτική ισχύς των αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι επίσης ευθέως ανάλογη με την ικανότητά τους να επιτείνουν τη συχνότητα των νευρικών ώσεων που διατρέχουν τις ντοπαμινεργικές ίνες.

3. Οριακό ένζυμο για τη σύνθεση κατεχολαμινών είναι η υδροξυλάση της τυροσίνης. Η αναστολή αυτού του ενζύμου σε σχιζοφρενείς μειώνει σημαντικά τη δόση των αντιψυχωσικών φαρμάκων, η οποία απαιτείται για τον κλινικό έλεγχο των συμπτωμάτων.

4. Μελέτες με ραδιοϊσότοπα έχουν δείξει ότι η θεραπευτική ισχύς των ψυχοφαρμάκων είναι ευθέως ανάλογη προς το ποσοστό σύνδεσής τους με υποδοχείς ντοπαμίνης στη μεμβράνη των νευρώνων.

Στις ντοπαμινεργικές οδούς του εγκεφάλου απαντά μία μορφή αδενυλκυκλάσης, η οποία συνέχεται λειτουργικά με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα της ομάδας των φαινοθειαζινών αναστέλλουν την αδενυλκυκλάση κατ' αναλογία προς την κλινική



τους αποτελεσματικότητα. Αντίθετα, η αλοπεριδόλη και γενικότερα οι βουτυροφαινόνες ασκούν ασθενή μόνον αναστολή του ενζύμου.

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα συνδέονται εκλεκτικά με την καλμοδουλίνη, μία ρυθμιστική πρωτεΐνη, η λειτουργία της οποίας εξαρτάται από την παρουσία ασβεστίου. Πιθανώς η πρωταρχική δράση των αντιψυχωσικών οφείλεται στη σύνδεσή τους με την καλμοδουλίνη, η οποία ενεργοποιεί τόσο την αδενυλκυκλάση όσο και τη φωσφοδιεστεράση. Ωστόσο, δεν παρατηρείται θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αντιψυχωσική ισχύ και τη χημική συγγένεια προς την καλμοδουλίνη.

Προς το παρόν, η έρευνα οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι υποδοχείς της ντοπαμίνης εμφανίζουν σχετική πολυμορφία. Φαίνεται πως ένα μέρος μόνον των υποδοχέων σχετίζεται λειτουργικά με την αδενυλκυκλάση.

5. Φάρμακα που απελευθερώνουν ντοπαμίνη στον εγκέφαλο, όπως οι αμφетаμίνες, επιδεινώνουν την κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας, ή εμφανίζουν συμπτώματα παρανοϊκής σχιζοφρένειας όταν χορηγούνται συχνά σε μεγάλες δόσεις. Η επίδραση των αμφетаμινών απαλύνεται με ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και ιδιαίτερα με τη χλωροπρομαζίνη.

Οι παραπάνω ενδείξεις για τον πιθανό ρόλο της ντοπαμίνης δεν αποτελούν απόδειξη ότι η αιτιολογία της σχιζοφρένειας οφείλεται κατ' ανάγκη σε διαταραχές των ντοπαμινεργικών νευρώνων. Επί πλέον, ορισμένα νεότερα αντιψυχωσικά φάρμακα, που βρίσκονται ακόμη στο πειραματικό στάδιο, ελάχιστα επηρεάζουν τους υποδοχείς ντοπαμίνης.

Τεράστιο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι διάφορα φάρμακα επενεργούν εκλεκτικά ως αγωνιστές σε προσυναπτικούς υποδοχείς ντοπαμίνης, καταστέλλοντας έτσι τη νευρωνική δραστηριότητα. Έχει ανακοινωθεί, π.χ., ότι η απομορφίνη εμφανίζει αυτή την ιδιότητα, με αποτέλεσμα να βελτιώνει τα ψυχωσικά συμπτώματα ακόμη και μετά από χορήγηση πολύ μικρών δόσεων. Το θέμα αυτό απαιτεί εκτενέστερη μελέτη, προκειμένου να συντεθούν αγωνιστές με αποκλειστική δράση στους προσυναπτικούς ντοπαμινεργικούς υποδοχείς.

Ο συνδυασμός βασικής και κλινικής έρευνας βοήθησε στην ανάπτυξη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και στην κατανόηση της βιολογικής τους δράσης. Οι αναστολείς της ΜΑΟ αίρουν την καταληψία ρεζερπινισθέντων πειραματοζώων και δρουν ευνοϊκά σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν το επίπεδο των ελεύθερων μονοαμινών στο ΚΝΣ. Σήμερα, η αντιμετώπιση της κατάθλιψης γίνεται με τρικυκλικές ενώσεις του τύπου της μιπραμίνης, επειδή πρόκειται για ατοξικότερα και αποτελεσματικότερα φάρμακα. Τα



τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά παρεμποδίζουν την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης στα συναπτοσώματα, ενώ δεν επηρεάζουν την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης.

Η αναστολή της αντλίας αμινών δεν αποτελεί το κύριο μηχανισμό δράσης των τρικυκλικών ενώσεων, δεδομένου ότι η κλινική βελτίωση του ασθενούς καθυστερεί περίπου δύο εβδομάδες, παρά το γεγονός ότι η επαναπρόσληψη αμινών δυσπραγεί αμέσως μετά από τη χορήγηση. Έχει αποδειχθεί ότι η μακροχρόνια χρήση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών τροποποιεί την ευαισθησία των προσυναπτικών και μετασυναπτικών αδρενεργικών υποδοχέων, καθώς και των υποδοχέων της σεροτονίνης στο ΚΝΣ. Επίσης, απενεργοποιεί το σύστημα νοραδρεναλίνη-αδενυλκυκλάση στον εγκέφαλο, όπως άλλωστε συμβαίνει και με το ηλεκτροσόκ.

Οι βενζοδιαζεπίνες φαίνεται ότι επενεργούν σε ειδικούς υποδοχείς, BZ₁ και BZ₂, οι οποίοι είναι σε στενή λειτουργική σχέση με τους υποδοχείς του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), που είναι ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία τους επιτείνει τις ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις του GABA. Επίσης, το GABA επιτείνει τη σύνδεση των βενζοδιαζεπινών σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη φαρμακολογική τους δράση. Κατ' αναλογία, η σύνδεσή τους παρακωλύεται από γνωστούς ανταγωνιστές του GABA. Η ικανότητα σύνδεσης των βενζοδιαζεπινών στον εγκέφαλο είναι συνάρτηση της φαρμακολογικής τους ισχύος.

A. ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα χαρακτηρίζονται συχνά και ως νευροληπτικά. Ο όρος νευροληψία είναι περιεκτικός και υποδηλώνει βραδυψυχισμό, συναισθηματική άμβλυνση και πλήρη αδιαφορία προς το περιβάλλον. Τα φάρμακα αυτά δεν ασκούν κατ' ανάγκη και υπνωτική ενέργεια. Προς το παρόν, τα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι πράγματι νευροληπτικά. Η μελλοντική θεραπευτική θα χρησιμοποιεί ενδεχομένως για τη σχιζοφρένεια φάρμακα που δεν θα ασκούν νευροληπτική επίδραση.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα ελέγχουν τη γενική συμπτωματολογία της σχιζοφρένειας, δηλαδή την απροσφορότητα του συναισθήματος, τον αυτισμό, τις παρανοϊκές ιδέες και τις ψευδαισθήσεις. Η κατευναστική τους ενέργεια διευκολύνει το έργο της ψυχοθεραπείας, όταν



πρόκειται για ασθενείς με έντονη ανησυχία και διέγερση. Καλά αποτελέσματα προκύπτουν επίσης σε περιπτώσεις τοξικής ψύχωσης.

Από χημική άποψη, τα αντιψυχωσικά φάρμακα περιλαμβάνουν τις φαινοθειαζίνες, τα θειοξανθένια, τις βουτυροφαινόνες, τις διυδροϊνδολόνες, τις διβενζοξαζεπίνες κ.ά. Όλα παρεμβαίνουν σε κάποιο σημείο στη λειτουργία της ντοπαμίνης.

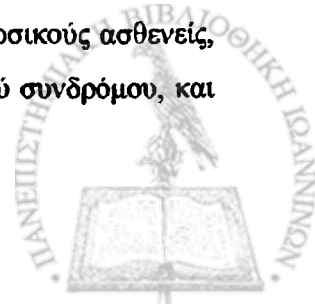
Οι παρενέργειες είναι παρόμοιες σε γενική θεώρηση αλλά διαφέρουν στην ένταση, ώστε η επιλογή του φαρμάκου μπορεί να γίνει εν μέρει με αυτό το κριτήριο.

Πίνακας 18. Παρενέργειες αντιψυχωσικών φαρμάκων

ΚΝΣ Καταστολή Επιληψία (αν προϋπάρχει βλάβη στο ΚΝΣ) Ορθοστατική υπόταση (κεντρική, περιφερική αιτιολογία) Σεξουαλική δυσλειτουργία (50% άνδρες και 30% γυναίκες, λόγω διαταραχών αυτόνομου και ενδοκρινικού) Υπερθερμία Παρκινσονικό σύνδρομο Μυϊκή δυστονία Ακαθυσία Προϊούσα δυσκινησία Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ (περιφερική) Ξηροστομία (το συχνότερο σύμπτωμα) Διαταραχές όρασης Επιδείνωσης γλαυκώματος (κλειστής γωνίας), Κατακράτηση ούρων	ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ Ταχυκαρδία Αρρυθμίες (προσοχή να μη λαμβάνονται συμπαθητικομιμητικά) ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ Υπεργλυκαιμία Υπερπρολακτιναμία Διαταραχές έμμηνης ρύσης Αύξηση βάρους ΑΛΛΑ Χολοστατικός ίκτερος (ειδικά με φαινοθειαζίνες) Αιματολογικές ανωμαλίες (ιδιαίτερα η κλοζαπίνη) Φωτοευαισθησία, διαταραχές εναπόθεσης μελανίνης (περιλαμβάνεται ο αμφιβληστροειδής)

Παρακάτω περιγράφονται εκτενέστερα οι φαινοθειαζίνες, επειδή όλες οι ομάδες των αντιψυχωσικών φαρμάκων εμφανίζουν μεγάλες ομοιότητες.

Το πρότυπο φάρμακο των φαινοθειαζινών, η χλωροπρομαζίνη, αναπτύχθηκε ως αντιισταμινικό παράγωγο της προμεθαζίνης. Μετά τη διαπίστωση ότι δρα ευνοικά στους ψυχωσικούς ασθενείς, η έρευνα στράφηκε προς παρεμφερείς ενώσεις. Η ομάδα των φαρμάκων αυτών χαρακτηρίζεται από την ηρεμιστική επίδραση στους ψυχωσικούς ασθενείς, την έλλειψη σημαντικής υπνωτικής ενέργειας, την ανάπτυξη εξωπυραμιδικού συνδρόμου, και



την παράδοση ιδιότητα να μην προκαλούν εξάρτηση. Τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται και ως αντισπασμωδικά, και μερικά επίσης εναντίον του κνησμού.

Παράγωγα φαινοθειαζίνης

Τα φαινοθειαζινικά παράγωγα που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι πάρα πολλά. Η φαρμακολογική τους ενέργεια μοιάζει με της χλωροπρομαζίνης, αλλά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ισχύ, τις κλινικές ενδείξεις και την τοξικότητα.

Οι φαινοθειαζίνες εμφανίζουν μεγάλη ποικιλία φαρμακολογικών ενεργειών. Εκτός από την επίδρασή τους στην ψυχική σφαίρα, έχουν αντισπασμωδικές ιδιότητες και επίσης τροποποιούν τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η χορήγηση τοξικών δόσεων προκαλεί μεταξύ των άλλων και παρκινσονισμό.

Οι φαινοθειαζίνες ταξινομούνται σε τρεις ομάδες, ανάλογα με τη χημεία τους και τη φαρμακολογία τους. Οι διαφορές οφείλονται σε υποκαταστάσεις του φαινοθειαζινικού δακτυλίου στο άτομο του αζώτου.

Υπάρχουν πολυάριθμες υποκαταστάσεις πιπεραζίνης, από τις οποίες προκύπτουν φάρμακα με μεγάλη κλινική εφαρμογή, όπως η προχλωροπεραζίνη, η τριφθοριοπεραζίνη, η περφαιναζίνη, η φθοριοφαιναζίνη και η θειοπροπαζάτη.

Οι αλειφατικές υποκαταστάσεις περιλαμβάνουν τη χλωροπρομαζίνη, την προμαζίνη και την τριφθοριοπρομαζίνη. Οι υποκαταστάσεις πιπεριδίνης εκπροσωπούνται από τη μεσοριδαζίνη και τη θειοριδαζίνη.

Τα παράγωγα του θειοξανθένιου μοιάζουν από κάθε άποψη με τις φαινοθειαζίνες και ιδιαίτερα με τις αλειφατικές υποκαταστάσεις του τύπου της χλωροπρομαζίνης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν το χλωροπροθιζένιο και το θειοθιζένιο. Από τις βουτυροφαινόλες χρησιμοποιείται η αλοπεριδόλη που είναι από φαρμακολογική άποψη παρόμοια με τις φαινοθειαζίνες.

Βασικές διαφορές ανάμεσα στα φαινοθειαζινικά παράγωγα.

Τα διάφορα φαινοθειαζινικά παράγωγα διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ισχύ, την πρόκληση εξωπυραμидικού συνδρόμου και την κεντρική καταστολή.

Αυτά που περιέχουν ομάδα πιπεραζίνης είναι τα ισχυρότερα, προκαλούν σημαντικά εξωπυραμидικά συμπτώματα και δεν είναι πολύ κατασταλτικά.



Αυτά που περιέχουν ομάδα πιπεριδίνης είναι τα λιγότερο ισχυρά, δεν προκαλούν σημαντικά εξωπυραμιδικά συμπτώματα, αλλά ασκούν μεγάλη κατασταλτική ενέργεια. Τα αλειφατικά παράγωγα εμφανίζουν ενδιάμεσες ιδιότητες αναφορικά με τις άλλες δύο ομάδες.

Το εξωπυραμιδικό σύνδρομο που προκαλούν οι φαινοθειαζίνες βελτιώνεται με τη χορήγηση αντιχολινεργικών. Κατά πάσα πιθανότητα, οι διαφορές των φαρμάκων αυτών στην εμφάνιση εξωπυραμιδικού συνδρόμου οφείλονται στην ενδογενή αντιχολινεργική τους ισχύ.

Η χλωροπρομαζίνη, και οι φαινοθειαζίνες γενικότερα, είναι χρήσιμα αντιεμετικά φάρμακα, ιδιαίτερα όταν οι εμετοί προέρχονται από ερεθισμό της χημειοαισθητικής ζώνης στον προμήκη. Η αποτελεσματικότητα της χλωροπρομαζίνης αφορά κυρίως εμετούς από ναρκωτικά και γενικά αναισθητικά. Επίσης, είναι χρήσιμο αντιεμετικό φάρμακο σε ασθενείς με ουραιμία, καθώς και στους καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε κυτταροστατική αγωγή ή σε ακτινοθεραπεία.

Οι εμετοί που οφείλονται σε ναυτία από ταξίδι, στον τοξικό δακτυλιδισμό και σε δηλητηρίαση από αλκαλοειδή του βεράτρου δεν επηρεάζονται από τις φαινοθειαζίνες. Στις περιπτώσεις αυτές χρησιμοποιούνται με επιτυχία αντιϊσταμινικά και αντιχολινεργικά φάρμακα. Ειδικά η ναυτία των ταξιδιωτών αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά με προμεθαζίνη, μία αντιϊσταμινική φαινοθειαζίνη χωρίς αντιψυχωσικές ιδιότητες.

Μερικές από τις φαινοθειαζίνες με ισχυρή αντιϊσταμινική ενέργεια χρησιμοποιούνται πολύ για την ανακούφιση του κνησμού σε διάφορες δερματοπάθειες. Η υδροχλωρική προμεθαζίνη είναι ισχυρό αντιϊσταμινικό με θειαζινική χημική δομή.

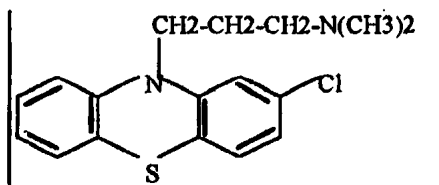
Αντιϊσταμινική ενέργεια

Η τρυγική τριμεπραζίνη είναι χημικά συγγενής της προμαζίνης. Η μεθοδιλαζίνη είναι ένα ακόμη παράδειγμα αντιϊσταμινικής φαινοθειαζίνης που χρησιμοποιείται ως αντικνησμάδες. Αυτού του τύπου οι φαινοθειαζίνες προκαλούν ζάλες και όλες τις άλλες τοξικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω. Κατά συνέπεια, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αλόγιστα.



* **ΧΛΩΡΟΠΡΟΜΑΖΙΝΗ (Chlorpromazine Hydrochloride)**

Ενδείξεις Ψυχωσικές καταστάσεις, ιδιαίτερα όταν συνοδεύονται από ψυχοκινητική διέγερση. Εμετοί τοξικής αιτιολογίας. Έντονοι μετεγχειρητικοί εμετοί ή ναυτία, επίμονος λόξυγκας.



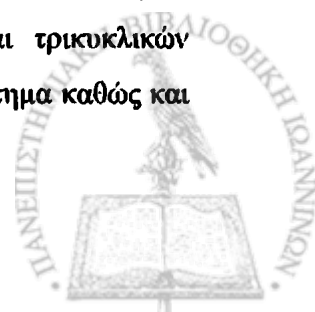
Αντενδείξεις Υπερευαισθησία, κωματώδεις καταστάσεις, γλαύκωμα κλειστής γωνίας, καταστολή του μυελού.

Παρενέργειες Από το ΚΝΣ, υπνηλία, λήθαργος, απάθεια, κατάθλιψη, σύγχυση. Εξωπυραμιδικά συμπτώματα, όπως οξείες δυστονίες, παρκινσονισμός, ακαθσία, όψιμη δυσκινησία μετά μακροχρόνια χορήγηση. Διαταραχές της θερμορύθμισης. Από το κυκλοφορικό ορθοστατική υπόταση, ζάλη, ίλιγγος (ιδίως μετά από ενδομυϊκή χορήγηση), ταχυκαρδία, αρρυθμίες. **Αντιχολινεργικά** συμπτώματα, όπως ξηρότητα στόματος, δυσκοιλιότητα, διαταραχές προσαρμογής των οφθαλμών, κατακράτηση σύρων.

Από τους **ενδοκρινείς αδένες** υπερπρολακτιναιμία, μεταβολές στη libido, επιβράδυνση της εκσπερμάτωσης, γυναιοκομασία, γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμηνορρυσίας, αμηνόρροια, υπογλυκαιμία, γλυκοζουρία, αύξηση του σωματικού βάρους. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ίκτερος (ενδοηπατική χολόσταση), φωτοευαισθησία, δερματίτιδες. Ακοκκιοκυταραιμία (λιγότερο από 0.01%). Σπανιότατα, θρομβοπενία, αιμολυτική αναιμία. Μετά από μακροχρόνια χορήγηση μεγάλων δόσεων μελάγχρωση του δέρματος και του αμφιβληστροειδούς. Στις αντιεμετικές δόσεις οι παρενέργειες είναι ήπιες και σχετικά σπάνιες.

Προφυλάξεις Σε αλλεργικά άτομα, σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις, γλαύκωμα, επιληψία, ηπατοπάθεια, νευροπάθεια, αναπνευστικές παθήσεις, οξείες λοιμώξεις, νόσο του Parkinson, υπερτροφία του προστάτη, θυρεοτοξίκωση. Σε οδηγούς αυτοκινήτων, χειριστές μηχανών και γενικά σε καταστάσεις όπου απαιτείται αυξημένη ετοιμότητα και εγρήγορση. Σε ηλικιωμένα άτομα και παιδιά συνιστώνται μικρότερες δόσεις. Στο πρώτο τρίμηνο της κύησης καθώς και κατά το θηλασμό πρέπει να αποφεύγεται ή να σταθμίζεται με τη θεραπευτική αναγκαιότητα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποφυγή λήψης οινοπνεύματος και φαρμάκων όπως η φαινυλβουταζόνη, που μπορεί να περιορίσουν την παραγωγή λευκοκυττάρων.

Αλληλεπιδράσεις Η κατασταλτική της επίδραση ενισχύεται με το οινόπνευμα, τα βαρβιτουρικά, τα γενικά αναισθητικά και διάφορα άλλα φάρμακα με κατασταλτικές ιδιότητες. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αντιχολινεργικών αντιπαρκινσονικών και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών επιτείνονται οι παρενέργειες από το αυτόνομο νευρικό σύστημα καθώς και



από το ΚΝΣ (σύγχυση, οργανικό ψυχοσύνδρομο). Σε ταυτόχρονη χορήγηση με προπρανολόλη αυξάνονται τα επίπεδα στο πλάσμα και των δυο φαρμάκων.

Εργαστηριακές εξετάσεις Αύξηση στο αίμα της αλκαλικής φωσφατάσης, της γαλακτικής αφυδρογονάσης, των ηπατικών τρανσαμινασών, της χολερυθρίνης, της προλακτίνης και της γλυκόζης. Μειώνει την HDL-χοληστερόλη και την δοκιμασία έκλυσης της TSH. Μπορεί τέλος να επηρεάσει την καμπύλη ανοχής της γλυκόζης και τον προσδιορισμό της φαινυτοΐνης.

Δοσολογία Σε ψυχωσικές καταστάσεις χορηγούνται αρχικά 75mg σε 2-3 δόσεις (η δόση μπορεί να διπλασιαστεί σε κλινίκες ασθενείς). Προοδευτικά η δόση αυξάνεται και μπορεί να φθάσει το 1.5g την ημέρα. Ενδομυϊκώς χορηγούνται 25mg κάθε 6-8 ώρες.

Παιδιά. Σε παιδιά μέχρι 5 ετών η δόση από το στόμα είναι 5-10mg 2-3 φορές/ημέρα και 6-12 ετών μέχρι το ήμισυ της δόσης του ενήλικου. Ενδομυϊκώς, παιδιά μέχρι 5 ετών 30mg την ημέρα. Παιδιά 6-12 ετών, συνήθως μέχρι 75mg /ημέρα. Η ενδομυϊκή χορήγηση είναι επώδυνη και μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη οξείων. Ως αντιμετατικό από το στόμα 50-150mg την ημέρα σε 3-4 δόσεις. Παιδιά 0.5mg/kg την ημέρα. Ενδομυϊκώς αρχικά 12.5-25mg. Αν δεν εμφανιστούν παρενέργειες, ιδίως υπόταση, 25-50mg κάθε 3-4 ώρες μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Ακολουθώσ συνέχεια της θεραπείας από το στόμα.

Ιδιοσκ. Largactil κ.α.

Παράγωγα θειοξανθενίου

Το χλωροπροθιζένιο και το θειοθιζένιο είναι παράγωγα του θειοξανθενίου παρόμοια με τις φαινοθειαζίνες. Η μόνη διαφορά είναι ότι το άζωτο του μεσαίου φαινοθειαζινικού δακτυλίου έχει αντικατασταθεί από άνθρακα. Το χλωροπροθιζένιο είναι αποτελεσματικό σε ψυχώσεις όπου προεξάρχουν η διέγερση και το άγχος. Το θειοθιζένιο είναι χρήσιμο σε σχιζοφρενείς που χαρακτηρίζονται από συναισθηματική αδιαφορία. Το θειοθιζένιο είναι πολύ ισχυρότερο από το χλωροπροθιζένιο, ίσως επειδή στην πλάγια αλυσίδα έχει δακτύλιο πιπεραζίνης και όχι απλή αλκυλαμίνη.

Παράγωγα βουτυροφαινόνης

Διάφορα υποκατάστατα βουτυροφαινονών συντέθηκαν στο Βέλγιο το 1956 και έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως μείζονα ηρεμιστικά, κυρίως στην ψυχιατρική και την αναισθησιολογία. Πρότυπη ένωση της σειράς των βουτυροφαινονών είναι η αλοπεριδόλη.

Η αλοπεριδόλη (Aloperidin tabl, drops, amp.) είναι ισχυρό αντιμετατικό, ιδιαίτερα προκειμένου για εμετούς που προέρχονται από ερεθισμό της χημειοαισθητικής ζώνης του προμήκη. Γενικά, οι βουτυροφαινόνες εμφανίζουν παρόμοιες φαρμακολογικές ενέργειες για τις φαινοθειαζίνες. Η αλοπεριδόλη δρα ευεργετικά σε ψυχωσικούς ασθενείς, αλλά εμφανίζει κατά κανόνα εξωπιραμидικά συμπτώματα.

Οι βουτυροφαινόνες χρησιμοποιούνται επίσης στην αναισθησιολογία, σε συνδυασμό με διάφορα ισχυρά ναρκωτικά αναλγητικά.



Ένα τέτοιο φάρμακο είναι η δροπεριδόλη (Ιδιοσκ. Dehydrophenzperidol), που χρησιμοποιείται στη "νευροληπταναλγησία" ή "νευροληπταναισθησία", μαζί με τη φεντανύλη, που είναι παράγωγο της πεθιδίνης.

Ανθρακικό λίθιο.

Το ανθρακικό λίθιο, αν και απλή ανόργανη ένωση, εμφανίζει κάποια αποτελεσματικότητα στην αγωγή των φάσεων μανίας της μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης. Η εφαρμογή του άρχισε το 1949 στην Αυστραλία, όταν ο Cade παρατήρησε πως το ανθρακικό λίθιο προκαλεί ληθαργικότητα στα ινδικά χοιρίδια.

Ο μηχανισμός δράσης του λιθίου στην πρόληψη της μανιακής ψύχωσης δεν είναι σαφής. Οι βιολογικές ενέργειες του λιθίου μοιάζουν πολύ με του νατρίου, που απαιτείται για την επαναπρόσληψη των κατεχολαμινών από τους νευρώνες. Η έρευνα σήμερα έχει στραφεί στη μελέτη της επίδρασης του λιθίου στην αντλία των αμινών. Φαίνεται πως το λίθιο επιταχύνει την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης σε απομονωμένες νευρικές απολήξεις (συναπτοσωμάτια).

Ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε οξεία μανιακή φάση συνήθως απαιτούν δόσεις τρεις φορές την ημέρα, που οδηγούν σε δραστικά επίπεδα πλάσματος. Μόλις εμφανιστεί θετικό κλινικό αποτέλεσμα, η δοσολογία ελαττώνεται. Τα επίπεδα του λιθίου στο πλάσμα πρέπει να παρακολουθούνται. Πρώιμες τοξικές εκδηλώσεις είναι η διάρροια, οι εμετοί, οι ζάλες και η αταξία. Επίσης μπορεί να επηρεασθεί η λειτουργία του θυρεοειδούς. Το λίθιο κατανέμεται σε όλη την υδάτινη φάση του οργανισμού και αποβάλλεται από τα νεφρά με ρυθμό ανάλογο της συγκέντρωσής του στο πλάσμα. Παρεμποδίζει την επαναρρόφηση του νατρίου και μπορεί να προξενήσει υπονατρίαμια.

Οι παρενέργειες του λιθίου εξαρτώνται από τη δοσολογία. Τα πρώιμα συμπτώματα είναι ήπια και περιλαμβάνουν ναυτία, εμετούς, διάρροια και μυϊκές τινιδώσεις. Τοξικά επίπεδα θα οδηγήσουν σε αύξηση των αντανεκλαστικών, επιληπτοειδείς σπασμούς, υπνηλία, κυκλοφορική καταπληξία, γενικευμένους σπασμούς, κώμα και θάνατο. Οι πολύ σοβαρές εκδηλώσεις αρχίζουν να εμφανίζονται όταν τα επίπεδα του πλάσματος ξεπεράσουν τα 2.5 mEq/L.



B. ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΗΠΤΙΚΑ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΜΟΝΟΑΜΙΝΟ-ΟΞΕΙΔΑΣΗΣ (ΜΑΟ)

Ταξινόμηση και ενέργειες. Από άποψη δομής, οι αναστολείς της ΜΑΟ διακρίνονται σε παράγωγα της υδραζίνης και άλλες χημικές ενώσεις. Οι κύριοι εκπρόσωποι των υδραζινικών παραγώγων είναι η φαινελζίνη και η ισοκαρβοξαζίδη. Από τα μη υδραζινικά παράγωγα, χρησιμοποιείται μόνον η τρανυλκυπρομίνη.

Τα υδραζινικά παράγωγα προκαλούν παρατεταμένη αναστολή της ΜΑΟ, χωρίς να εμφανίζουν απ' ευθείας διεγερτική δράση στο ΚΝΣ. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται ηπατοτοξικότητα, νευρική και ορθοστατική υπόταση. Ωστόσο, σοβαρότερα ακόμη προβλήματα προκύπτουν από την παράλληλη λήψη τροφίμων και ποτών που περιέχουν μονοαμίνες του τύπου της τυραμίνης. Στην περίπτωση αυτή παρουσιάζεται εντονότερη υπερτασική κρίση, που είναι δυνατόν να καταλήξει και στο μοιραίο. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται "αντίδραση τυραμίνης". Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι μονοαμίνες της τροφής διασπώνται από τη ΜΑΟ στο εντερικό επιθήλιο και το ήπαρ. Η αναστολή του ενζύμου επιτρέπει την είσοδο των ουσιών αυτών στην κυκλοφορία, με τελικό αποτέλεσμα την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τους αδρενεργικούς νευρώνες.

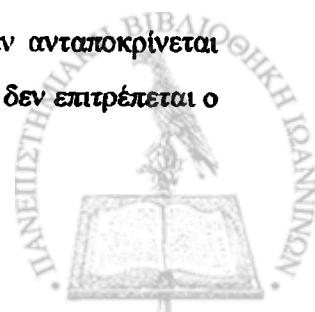
Τρανυλκυπρομίνη

Η τρανυλκυπρομίνη, εκτός από την αναστολή της ΜΑΟ, ασκεί και άμεση διεγερτική επίδραση του τύπου της αμφεταμίνης. Δηλαδή είναι αντικαταθλιπτικό διπλής δράσης. Είναι το πιο επικίνδυνο. Από χημική άποψη, μοιάζει πολύ με την αμφεταμίνη.

Η τρανυλκυπρομίνη προξενεί ταχεία και άμεση διέγερση του τύπου της αμφεταμίνης, η οποία όμως είναι παρατεταμένη, πιθανώς ως συνέπεια της παράλληλης αναστολής της ΜΑΟ. Η ταχεία έναρξη δράσης ανήκει στα βασικά πλεονεκτήματα του φαρμάκου. Μπορεί, όμως, να προκαλέσει υπερδιέγερση, γι'α την καταπολέμηση της οποίας χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κάποια φαινοθειαζίνη. Είναι εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας της ΜΑΟ, και εμφανίζει επίσης "αντίδραση τυραμίνης". Η χρήση του φαρμάκου πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται, ή βρίσκονται υπό άμεση παρακολούθηση γιατρού.

Αλληλεπιδράσεις

Γενικά, οι αναστολείς της ΜΑΟ χορηγούνται μόνον όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στην αγωγή με άλλα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Σε καμιά όμως περίπτωση δεν επιτρέπεται ο



συνδυασμός αναστολέων της ΜΑΟ και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, επειδή προκύπτουν σοβαρές τοξικές εκδηλώσεις, όπως υπερτασική κρίση, πυρετός και σπασμοί. Γιά την αποφυγή αυτών των συμπτωμάτων, συνιστάται μεσοδιάστημα τουλάχιστον μίας εβδομάδας, όταν το ένα θεραπευτικό σχήμα πρέπει να αντικατασταθεί από το άλλο.

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Αποτελούν τα περισσότερο χρησιμοποιούμενα φάρμακα στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η ιμιπραμίνη (Tofranil), η αμιτρυπτιλίνη (Tryptizol), τα απομεθυλιωμένα τους παράγωγα δεσιπραμίνη (Pertofran), νοτριπυλίνη (Motival), προτριπυλίνη (Concordin) και η δοξεπίνη (Sinequan).

Φαρμακολογικές ενέργειες

Οι κύριες ενέργειες των τρικυκλικών ενώσεων είναι συνέπειες της αντικαταθλιπτικής και αντιχολινεργικής τους δράσης. Σε μικρότερο βαθμό, εμφανίζουν επίσης καταστολή, αντιϊσταμινική ενέργεια, συνέργεια με τα αδρενεργικά φάρμακα και επίδραση τύπου κινιδίνης στην καρδιά.

Αντικαταθλιπτική ενέργεια. Μετά από καθυστέρηση αρκετών ημερών, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά βελτιώνουν την ψυχική διάθεση, προκαλούν εγρήγορση και ανοίγουν την όρεξη περίπου στο 80% των ασθενών που εμφανίζουν ενδογενή κατάθλιψη. Εκτός από την επίδραση στην ψυχική σφαίρα, οι άλλες ενέργειες θα πρέπει να θεωρηθούν ως ανεπιθύμητες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις

Η αντιχολινεργική ενέργεια των τρικυκλικών ενώσεων εξηγεί ανεπιθύμητες εκδηλώσεις του τύπου της ξηροστομίας, της αμβλυωπίας, της δυσκοιλιότητας και της δυσουρίας. Επίσης έχουν παρατηρηθεί διανοητική σύγχυση και διαταραχές του προσανατολισμού που πρέπει να αποδοθούν σε κεντρική αντιχολινεργική ενέργεια τύπου ατροπίνης, δεδομένου ότι αντιμετωπίζονται με φυσοστιγμίνη. Η παρατηρούμενη καταστολή είναι σημαντική, και συνήθως τα τρικυκλικά χορηγούνται σε μία δόση το βράδυ πριν ο ασθενής ξαπλώσει. Η αντιϊσταμινική ενέργεια των φαρμάκων αυτών δεν παρουσιάζει πρακτικό ενδιαφέρον.

Οι εκδηλώσεις από την καρδιά περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, αρρυθμίες και παράταση του χρόνου της κολποκοιλιακής αγωγής. Ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με τρικυκλικά φάρμακα θα πρέπει να παίρνουν με μεγάλη προσοχή αντιχολινεργικά ή βαρβιτουρικά, επειδή υπάρχει ο κίνδυνος της συνέργειας. Οι ίδιοι ασθενείς απαγορεύεται ρητώς να πάρουν ταυτόχρονα και αναστολείς της ΜΑΟ. Ο κίνδυνος αρρυθμιών επιτείνεται κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας.



Γ. ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΑ

Τα αγχολυτικά φάρμακα χορηγούνται συχνά, χωρίς να είναι πάντοτε απαραίτητα, για την υπερένταση και τη νευρική φύσιολογικών ή νευρωτικών ατόμων. Ο παλιότερος όρος "ελάσσονα ηρεμιστικά" θα πρέπει να εγκαταλειφθεί, επειδή υποδηλώνει κάποια ομοιότητα προς τα "μείζονα ηρεμιστικά", δηλαδή τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Η πλειονότητα των αγχολυτικών φαρμάκων έχει κατασταλτική ή ακόμη και υπνωτική ενέργεια, παρατηρείται δε επίσης κεντρική μυοχάλαση. Σε αντίθεση με τις φαινοθειαζίνες, δεν προκαλούν εξωπυραμιδικά συμπτώματα και δεν επηρεάζουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ενώ αναπτύσσουν φυσική εξάρτηση.

Τα κυρίως αγχολυτικά φάρμακα είναι οι βενζοδιαζεπίνες και τα παρεμφερή προς τη μεπροβαμάτη. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει την υδροχλωρική χλωροδιαζεποξείδη, τη διαζεπάμη, την οξαζεπάμη, τη μεπροβαμάτη, την οξαναμίδη, τη φαιναγλυκοδόλη, τη μεφαινοξαλόνη, την υδροξυφαιναμάτη και την τυβαμάτη.

Υπάρχει μία ακόμη ομάδα φαρμάκων που περιλαμβάνει μερικά αντιϊσταμινικά και αντιχολινεργικά φάρμακα, και ορισμένα άλλα που είναι δύσκολο να ταξινομηθούν. Η υδροξυζίνη και η βουκλιζίνη είναι αντιϊσταμινικά και αντιχολινεργικά φάρμακα, και η βενακτυζίνη είναι αντιχολινεργικό φάρμακο.

Βενζοδιαζεπίνες

Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει την υδροχλωρική χλωροδιαζεποξείδη, τη διαζεπάμη και την οξαζεπάμη που χρησιμοποιούνται πολύ ως αγχολυτικά και ως κεντρικά μυοχαλαρωτικά. Η φλουραζεπάμη είναι συγγενές φάρμακο, αλλά χρησιμοποιείται ως υπνωτικό. Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν την ίδια φαρμακολογία με τα βαρβιτουρικά, μόνο που είναι δραστικές σε επίπεδα που δεν προκαλούν σημαντική καταστολή και αταξία. Ασκούν ηρεμιστική ενέργεια σε πειραματόζωα με δόσεις που δεν οδηγούν σε πλήρη αδράνεια. Μελέτες συμπεριφοράς των ζώων δείχνουν πως υπάρχει μεγάλο όριο ασφαλείας μεταξύ των δόσεων που μεταβάλλουν τη συμπεριφορά και εκείνων που απαιτούνται για γενική καταστολή. Οι βενζοδιαζεπίνες προλαβαίνουν τους σπασμούς από στρυχνίνη και πεντυλενοτετραζόλη. Από την άποψη αυτή, μοιάζουν με τα βαρβιτουρικά, ενώ διαφέρουν από τις φαινοθειαζίνες και τη



ρεσερπίνη που δεν είναι αντισπασμωδικά. Δεν εμφανίζουν επίσης σε σημαντικό βαθμό παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό ή το αυτόνομο σύστημα.

Στις νεότερες βενζοδιαζεπίνες ανήκουν η λοραζεπάμη και η κλοναζεπάμη. Το δεύτερο θεωρείται αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση σπασμών.

Η ευρεία διάδοση των βενζοδιαζεπινών οφείλεται πιθανώς στις διαφορές τους από τα βαρβιτουρικά. Συνήθως δεν αναπτύσσουν αντοχή και φυσική εξάρτηση, και επί πλέον είναι σχετικά ατοξικά φάρμακα ακόμη και όταν παίρνονται σε μεγάλες δόσεις με σκοπό την αυτοκτονία.

Οι παρενέργειες των βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν ζάλη, αταξία, καρδιακή ανακοπή, παράδοση διέγερση, εξάνθημα, ναυτία και μεταβολές της libido. Η παρεντερική χορήγηση βενζοδιαζεπινών πρέπει να γίνεται με πολύ μεγάλη προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διάφορα κατασταλτικά του ΚΝΣ, όπως τα βαρβιτουρικά, η αιθανόλη, μερικά αντιυπερτασικά φάρμακα, και τα ναρκωτικά αναλγητικά.

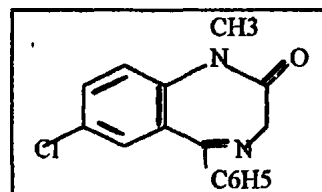
Πρόκειται για φάρμακα που οδηγούν σε κατάχρηση από ψυχολογική εξάρτηση. Η μακροχρόνια λήψη μεγάλων δόσεων προκαλεί επίσης φυσική εξάρτηση, που μπορεί να εκδηλωθεί με σπασμούς μετά από τυχόν απότομη διακοπή.

Ο χρόνος ημιζωής της χλωροδιαζεποξείδης είναι γύρω στις 24 ώρες. Παρατεταμένης επίσης δράσης είναι η διαζεπάμη, δεδομένου μάλιστα ότι ένας από τους κύριους μεταβολίτες αυτού του φαρμάκου είναι η οξαζεπάμη.

ΔΙΑΖΕΠΑΜΗ (Diazepam)

Ανήκει στις 1,4-βενζοδιαζεπίνες.

Μηχανισμός δράσης. Συνδέεται σε υποδοχείς GABA του ΚΝΣ, όπου διευκολύνει την συναπτική νευρομεταβίβαση. Επειδή πρόκειται για ανασταλτικά νευρωνικά κυκλώματα, το τελικό



φαρμακολογικό αποτέλεσμα συνίσταται σε διάχυτη κεντρική καταστολή. Η παρουσία εξειδικευμένων βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων πιθανολογείται στον εγκεφαλικό φλοιό.

Κινητική Απορροφάται καλώς p.o. (βιοδιαθεσιμότητα 100%), Vd 1.1 l/kg, πρωτεϊνική σύνδεση 98-99%, παρουσιάζει μέγιστη τιμή πλάσματος σε 30-60 min (p.o.), T_{1/2} 40 hr (άνω των 50 hr όταν συνυπολογίζονται οι δραστικοί μεταβολίτες τεμαζεπάμη, νορδιαζεπάμη και οξαζεπάμη). Αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς ως γλυκουρονίδιο (70%). Η

απομάκρυνση του φαρμάκου δεν επιταχύνεται ουσιαστικά με αιμοκάθαρση, λόγω της σημαντικής πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Ενδείξεις Άγχος, αϋπνία (ιδίως όταν η υπνηλία κατά τη διάρκεια της μέρας δεν αποτελεί πρόβλημα). Χρησιμοποιείται επίσης στην αναισθησιολογία προνάρκωση, εισαγωγή στην αναισθησία, μικρής διάρκειας διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις, καρδιοανάταξη, αντιμετώπιση σπασμών (εκλαμψία, τέτανος). Χρησιμοποιείται επίσης στο status epilepticus και σε περτυτώσεις σπασμών από δηλητηριάσεις και ως μυοχαλαρωτικό σε μυϊκή υπέρταση ή σπαστικότητα, όπως σε μυϊκές συσπάσεις τοπικής αιτιολογίας, σε βλάβες του ανώτερου κινητικού νευρώνα, σε αθέτωση, σε σύνδρομο "stiff-man" (προϊούσα μυϊκή δυσκαμψία άγνωστης αιτιολογίας). Επίσης σε σύνδρομο ακαθυσίας από λήψη νευροληπτικών.

Αντενδείξεις Υπερευαισθησία, μυασθένεια, βαριές πνευμονοπάθειες.

Παρενέργειες Συχνότερες είναι υπνηλία, καταστολή, κόπωση, αστάθεια, αταξία, ιδίως στα ηλικιωμένα άτομα που μπορεί επιπλέον να παρουσιάσουν σύγχυση. Σπανιότερα παρατηρούνται υπόταση, γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές στην όραση, πονοκέφαλος, ίλιγγοι, διαταραχές στη libido, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αύξηση βάρους. Έχουν αναφερθεί και παράδοξες αντιδράσεις όπως διέγερση, επιθετικότητα, διαταραχές του ύπνου. Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ή και καρδιακή ανακοπή, τοπικό ερεθισμό και φλεβοθρόμβωση. Επίσης έντονη υπόταση, ιδίως σε ασθενείς που παίρνουν ταυτόχρονα παραλδεΐδη ή άλλα κατασταλτικά φάρμακα.

Προφυλάξεις. Επειδή έχει μακρό χρόνο δράσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαρκούν πολλές ώρες μετά την τελευταία λήψη. Για τον ίδιο λόγο μπορεί να παρουσιαστούν αθροιστικά φαινόμενα μερικές ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ιδίως σε ηλικιωμένους. Επίσης σε ηπατική βλάβη, επειδή επιβραδύνεται ο μεταβολισμός, παρατείνεται σημαντικά η διάρκεια δράσης του φαρμάκου. Η ικανότητα για οδήγηση, ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανημάτων και γενικώς δραστηριότητες που απαιτούν αυξημένη ετοιμότητα και εγρήγορση μπορεί να επηρεαστούν σημαντικά. Σε ηλικιωμένα άτομα πρέπει να χρησιμοποιούνται μικρές δόσεις. Το φάρμακο πρέπει να αποφεύγεται στην εγκυμοσύνη (ιδίως το πρώτο και το τρίτο τρίμηνο), στον τοκετό (κίνδυνος επιπλοκών στο νεογνό) και στη γαλουχία. Ιδιαίτερη προσοχή στο γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Σε μακροχρόνια χορήγηση ακόμα και θεραπευτικών δόσεων μπορεί να δημιουργηθεί εξάρτηση. Λόγω του κινδύνου αναπνευστικής ή καρδιακής ανακοπής ή υπότασης πρέπει να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα μηχανικά και φαρμακευτικά μέσα για την αντιμετώπιση των επιπλοκών αυτών.



Αλληλεπιδράσεις Η κατασταλτική του δράση επιτείνεται από το οινόπνευμα και γενικώς από τα κατασταλτικά του ΚΝΣ (νευροληπτικά, αντιεπιληπτικά, αναισθητικά, αντικαταθλιπτικά κλπ). Επίσης το οινόπνευμα καθώς και η δισουλφιδάμη και η σιμετιδίνη παρατείνουν σημαντικά τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου.

Εργαστηριακές εξετάσεις Στο πλάσμα, ανιχνεύονται ελαφρώς αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης, προλακτίνης, τεστοστερόνης, φαινοτοϊνης και χοληστερόλης.

Δοσολογία Ως αγχολυτικό, 5-40mg την ημέρα, σε 2-3 δόσεις. Μετά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας συνήθως αρκεί μια βραδινή δόση. Για την αϋπνία 5-15mg μια δόση το βράδυ. Έντονες κρίσεις άγχους ή πανικού ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς 5-10mg. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά 3-4 ώρες. Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και πολύ βραδέως (όχι περισσότερο από 5mg/min). Η ενδομυϊκή είναι αμφίβολο αν πλεονεκτεί σχετικά με τη χορήγηση από το στόμα, επειδή η απορρόφηση μπορεί να μη γίνεται ομαλά.

Παιδιά: από το στόμα 0.2-0.8mg/kg την ημέρα σε 3-4 δόσεις. Να μη χορηγείται σε βρέφη κάτω των 6 μηνών. Για προνάρκωση 0.1-0.2mg/kg από το στόμα 60-90 λεπτά πριν την εγχείρηση.

Για εισαγωγή στην αναισθησία 0.2-0.6mg/kg ενδοφλεβίως. Στο status epilepticus ή σε σπασμούς από δηλητηριάσεις, ενδοφλεβίως 0.15-0.25mg/kg βάρους με ρυθμό όχι ταχύτερο του 0.5ml (2.5mg) ανά 30 δευτερόλεπτα. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά 30-60 λεπτά. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με ενδοφλέβια έγχυση διαλύματος 0.008% (40mg διαζεπάμης σε 500mg δεξτρόζης 5% ή χλωριούχου νατρίου 0.9%). Το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 6 ώρες.

Μέγιστη δόση 100mg το 24ωρο (σε παιδιά 3mg/kg). Μέρος του φαρμάκου προσροφάται στο πλαστικό τοίχωμα της φιάλης και της συσκευής έγχυσης. Κατά την ενδοφλέβια έγχυση, να μην αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα. Ως μυοχαλαρωτικό από το στόμα 2-10mg 3-4 φορές την ημέρα. Η δόση αυξάνεται και εξατομικεύεται ανάλογα με την ανταπόκριση και την ανοχή μέχρι 60mg την ημέρα.

Ιδιοσκευάσματα. Valium, Stedon, Atarviton κ.ά. σε δισκία και ενέσιμη μορφή.

Η φλουμαζενίλη (Anexate inj 100mg/ml) είναι ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινών και αναστρέφει τα κεντρικά κατασταλτικά αποτελέσματά τους.

Πίνακας 19

BENZODIAZEΠΙΝΕΣ ΕΝΑΡΞΗ ΔΡΑΣΗΣ ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ ΕΝΔΕΙΞΗ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑ

Βραχείας δράσης				
Τριαζολαμη	15-20 λεπτά	3 ώρες	Υπνωτικό	Halcion
Μέσης διάρκειας				
Αλπραζολάμη	1+ ώρα	6-24 ώρες	Αγχολυτικό	Xanax
Λοραζεπάμη	1 "	"	"	Tavor
Τεμαζεπάμη	1 "	"	"	Tonirem
Μεγάλης διάρκειας				
Χλωραζεπάτη	30 λεπτά	1-7 ημέρες	Αγχολ-υπνωτ	Tranxene
Διαζεπάμη	"	"	Αγχολυτικό	Valium
Χλωροδιαζεποξείδη	"	"	"	Oasil
Φλουραζεπάμη	"	"	"	Dalmane



Δ. ΚΑΤΑΣΤΑΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΝΣ

ΥΠΝΩΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Βενζοδιαζεπίνες

Χρησιμοποιούνται κυρίως οι βραχείας διάρκειας βενζοδιαζεπίνες όπως η τεμαζεπάμη, η λορμεταζεπάμη κ.ά. Επίσης οι μακράς διάρκειας όπως η νιτραζεπάμη, φλουραζεπάμη κ.ά. αλλά τα αποτελέσματα τους παρατείνονται και κατά τη διάρκεια της ημέρας και αθροίζονται στον οργανισμό λόγω μεγάλου T/2. Βλέπε σελίδα 241.

Ένυδρος χλωράλη και συγγενή φάρμακα

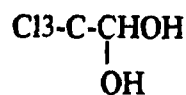
Η ένυδρος χλωράλη είναι παλιό αλλά ακόμη χρήσιμο υπνωτικό. Συνήθως χορηγείται σε ηλικιωμένους ασθενείς που εμφανίζουν ιδιοσυγκρασικές αντιδράσεις στα βαρβιτουρικά. Μεταβολίζεται προς τριχλωροαιθανόλη, που έχει επίσης υπνωτικές ιδιότητες, και ίσως είναι η ουσία στην οποία οφείλεται η τελική φαρμακολογική ενέργεια της ένυδρης χλωράλης. Ένα μέρος του φαρμάκου μεταβολίζεται προς τριχλωροξεικό οξύ. Η τριχλωροαιθανόλη απεκκρίνεται ως γλυκουρονίδιο.

Η συνηθισμένη δόση είναι 1 g, που όμως αν δοθεί ως πυκνό διάλυμα προκαλεί γαστρικό ερεθισμό. Όταν χορηγείται αραιωμένη μαζί με κάποιο βελτιωτικό της γεύσης, είναι λιγότερο ερεθιστική και προκαλεί ξεκούραστο ύπνο για 4 μέχρι 8 ώρες.

Η ένυδρος χλωράλη έχει μικρή τοξικότητα, που ενισχύεται όμως με την παράλληλη λήψη αιθανόλης. Η θανατηφόρα δόση του φαρμάκου μπορεί να ποικίλει. Ενδεχομένως αυτή η μεγάλη διαφορά από άτομο σε άτομο οφείλεται σε κάποια ηπατοπάθεια ή σε ελαττωμένη ικανότητα του οργανισμού να εξουδετερώνει το φάρμακο. Οι συνηθισμένες υπνωτικές δόσεις δεν εμφανίζουν παρενέργειες από την καρδιά. Η υπέρβαση, όμως, της δοσολογίας δρα τοξικά στο μυοκάρδιο, και γι' αυτό η ένυδρος χλωράλη δεν δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας.

Το βασικό μειονέκτημα της ένυδρης χλωράλης είναι ο γαστρικός ερεθισμός, καθώς επίσης και η δυσάρεστη γεύση της. Το φάρμακο κυκλοφορεί επίσης σε δισκία, από τα οποία απελευθερώνεται βαθμιαία στον αυλό του πεπτικού συστήματος.

Ένυδρος χλωράλη



Παραλδεύδη

Η παραλδεύδη, ένας κυκλικός αιθέρας που προκύπτει από τον πολυμερισμό της ακεταλδεύδης, είναι αποτελεσματικό υπνωτικό με περιορισμένη όμως χρήση λόγω της δυσάρεστης οσμής της. Είναι το μόνο από τα υπνωτικά που κατά ένα σημαντικό ποσοστό αποβάλλεται αναλλοίωτο από τους πνεύμονες. Το υπόλοιπο μεταβολίζεται μέσω του σχηματισμού ακεταλδεύδης. Φάρμακα που αναστέλλουν την οξείδωση της ακεταλδεύδης, όπως η δισουλφιράμη, προξενούν σοβαρές αντιδράσεις όταν ληφθούν μαζί με παραλδεύδη.

Η παραλδεύδη χορηγείται από το στόμα, συνήθως σαν κρύο ρόφημα για να καλυφθεί η δυσάρεστη γεύση της. Η χρήση της περιορίζεται αποκλειστικά σε ενδοноσοκομειακούς ασθενείς που κάνουν αποτοξίνωση αλκοολισμού, ή εμφανίζουν σπασμούς, όπως συμβαίνει στην εκλαμψία και τον τέτανο. Μερικές φορές χορηγείται και σε νεφροπαθείς, επειδή ακριβώς ένα σημαντικό μέρος εκπνέεται (28%), ενώ το υπόλοιπο μεταβολίζεται προς διοξείδιο του άνθρακα και νερό.

Η παραλδεύδη μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκώς, αν και συνήθως προκαλεί ιστική βλάβη στο σημείο ένεσης. Η ενδοφλέβια χορήγησή της απαγορεύεται, επειδή μπορεί να γίνει ακόμη και αιτία θανάτου. Η παραλδεύδη απορροφάται πολύ καλά από το ορθό και μπορεί να χορηγηθεί με υποκλυσμό διαλυμένη σε 2 έως 3 μέρη ελαιόλαδου.

Η θανατηφόρα δόση της παραλδεύδης ποικίλλει πολύ, επειδή εξαρτάται από την οδό χορήγησης και άλλους παράγοντες. Θάνατοι έχουν παρατηρηθεί μετά από υποκλυσμό μόλις 12-24ml του φαρμάκου, ενώ ακόμη και δόση έχει δοθεί χωρίς να οδηγήσει στο μοιραίο. Οι ηπατοπάθειες αυξάνουν την τοξικότητα της παραλδεύδης, πιθανώς επειδή παρεμποδίζεται ο μεταβολισμός του φαρμάκου. Για τον ίδιο λόγο η χορήγηση παραλδεύδης δεν πρέπει να γίνεται ποτέ σε άτομα που ήδη παίρνουν δισουλφιράμη.

Η μεθακαλόνη, η μεπροβαμάτη και η γλουτεθιμίδη έχουν χρησιμοποιηθεί ως υπνωτικά φάρμακα.

Κλινική εφαρμογή των υπνωτικών φαρμάκων

Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση των υπνωτικών απαιτεί την εφαρμογή ορισμένων απλών φαρμακολογικών κανόνων.

1. Τα υπνωτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο σε αμιγείς περιπτώσεις αϋπνίας, όταν δηλαδή άλλοι παράγοντες, όπως επώδυνες καταστάσεις ή η υπερβολική χρήση καφέ, έχουν αποκλεισθεί.



2. Η δυσκολία να αποκοιμηθεί κανείς είναι διαφορετικό πρόβλημα από την εμφανιζόμενη συνήθως δυσκολία να παραμείνει κοιμισμένος. Ίσως κάποιων λεπτών καθυστέρηση στο να πάει κανείς στο κρεβάτι λύνει το πρόβλημα χωρίς την χρήση φαρμάκων.

3. Οι διαφορές στην έναρξη δράσης των διαφόρων υπνωτικών στερούνται μεγάλης πρακτικής σημασίας.

4. Η κλινική εφαρμογή και η εμπορική προώθηση των διαφόρων υπνωτικών αποδίδει μεγάλη έμφαση στη διάρκεια ενέργειας των φαρμάκων. Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο τύπος της αϋπνίας, η ηλικία του ασθενούς, το επάγγελμά του κ.α.

5. Η υπνωτική δόση ενός φαρμάκου ποικίλλει από άτομο σε άτομο, και γι' αυτό πρέπει να καθορίζεται με προσοχή. Από την άλλη μεριά, οι ηπατοπάθειες και η μέτριου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζουν σημαντικά τη διάρκεια δράσης των υπνωτικών. Άλλα όμως φάρμακα και ουσίες με κατασταλτικές ιδιότητες μπορεί να εμφανίσουν ισχυρή συνέργεια και να επιβάλουν τροποποίηση στη δόση. Η απότομη διακοπή όλων των υπνωτικών φαρμάκων μπορεί να έχει δυσάρεστα επακόλουθα.

6. Όταν τα υπνωτικά φάρμακα χορηγούνται με προσοχή είναι σχετικά ακίνδυνα. Η μακροχρόνια μόνο χορήγηση εγκυμονεί τους σοβαρούς κινδύνους της ψυχολογικής ή ακόμη και φυσικής εξάρτησης.



ΑΙΘΑΝΟΛΗ

Η αιθανόλη εφαρμόζεται ελάχιστα στη θεραπευτική, αλλά εμφανίζει τεράστιο τοξικολογικό και κοινωνικό ενδιαφέρον, δεδομένου ότι ο αλκοολισμός αποτελεί μάλιστα της ανθρωπότητας.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η κύρια δράση της αιθανόλης ασκείται στο ΚΝΣ και συνεπώς μπορεί να θεωρηθεί ως υπνωτικό και αναισθητικό φάρμακο. Ακόμη και η αρχική διεγερτική ενέργειά της αποδίδεται σε καταστολή ανωτέρων εγκεφαλικών κέντρων, που οδηγεί σε ανεξέλεγκτη συμπεριφορά.

Εκτός από την επίδραση στη συμπεριφορά και στο επίπεδο συνείδησης, η αιθανόλη επηρεάζει τη λειτουργία του κυκλοφορικού και γαστρεντερικού συστήματος, καθώς και των νεφρών.

Η λήψη αλκοολούχων ποτών ακολουθείται συχνά από αγγειοδιαστολή στο δέρμα και από αίσθημα θερμότητας. Η αγγειοδιαστολή δεν οφείλεται σε άμεση επίδραση στα αγγεία, αλλά ασκείται εμμέσως ως συνέπεια των κεντρικών ενεργειών της αιθανόλης. Υπάρχει η κοινή πεποίθηση πως η αιθανόλη διαστέλλει και τα στεφανιαία αγγεία, αν και το ηλεκτροκαρδιογράφημα κόπωσης ασθενών με στεφανιαία ανεπάρκεια δεν μεταβάλλεται από τη λήψη αιθανόλης. Η αιθανόλη ίσως ελαττώνει το προκάρδιο άλγος, αλλά η ενέργεια αυτή ασκείται μάλλον στον εγκέφαλο, παρά απ' ευθείας στα στεφανιαία αγγεία. Πειράματα με ζώα απέδειξαν πως η αιθανόλη είναι τοξική ουσία για τις μυοκαρδιακές ίνες.

Η λήψη αιθανόλης προκαλεί αύξηση της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι, που πιθανώς οφείλεται σε απελευθέρωση ισταμίνης ή γαστρίνης από κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου.

Οι πότες εμφανίζουν αυξημένη διούρηση, που πρέπει να αποδοθεί εν μέρει και στην παράλληλη λήψη μεγάλων ποσοτήτων υγρών. Έχει επί πλέον αποδειχθεί πως η αιθανόλη αναστέλλει την έκλυση αντιδιουρητικής ορμόνης από τον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης.

Μεταβολισμός Η αιθανόλη απορροφάται γρήγορα από το στομάχι και το λεπτό έντερο, με ρυθμό που εξαρτάται από το ποσό που ελήφθη και κυρίως από την παρουσία ή όχι τροφής στο στομάχι. Με άδειο στομάχι, η λήψη αιθανόλης οδηγεί σε λιγότερο από μία ώρα στη δημιουργία μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα. Το χρονικό αυτό διάστημα μπορεί να παραταθεί σημαντικά όταν το στομάχι είναι γεμάτο με τροφή.



Μετά την απορρόφησή της, η αιθανόλη κατανέμεται στους διάφορους ιστούς ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε νερό.

Η συγκέντρωση της αιθανόλης στο αίμα έχει τεράστια ιατροδικαστική σημασία, δεδομένου ότι εάν το επίπεδο αίματος είναι 150mg/100ml το άτομο θεωρείται μεθυσμένο πέρα από κάθε αμφιβολία. Η συγκέντρωση της αιθανόλης στο αίμα εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

- 1) την ποσότητα της αιθανόλης και την ταχύτητα με την οποία ελήφθη,
- 2) την ταχύτητα απορρόφησης,
- 3) το σωματικό βάρος και την περιεκτικότητα του οργανισμού σε νερό, και
- 4) το ρυθμό μεταβολισμού της αιθανόλης.

Είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της αιθανόλης στο αίμα, εάν είναι γνωστό το είδος των αλκοολούχων ποτών που ελήφθησαν. Δεδομένου ότι η μέθη επέρχεται όταν το επίπεδο γίνει 150mg/100ml αίματος (0.15%), μπορεί να υπολογιστεί ότι αυτό θα συμβεί όταν το άτομο πει γρήγορα περίπου 240ml ενός ποτού με περιεκτικότητα 45% σε αιθανόλη.

Απομάκρυνση

Περίπου το 10% της αιθανόλης απομακρύνεται αναλλοίωτο από τον οργανισμό μέσω των νεφρών και των πνευμόνων. Το υπόλοιπο μεταβολίζεται και δίνει ως τελικά προϊόντα διοξείδιο του άνθρακα και νερό.

Τα στάδια μεταβολισμού της αιθανόλης περιλαμβάνουν αρχική οξείδωση προς ακεταλδεΐδη και κατόπιν οξείδωση προς οξικό οξύ που ενσωματώνεται στον κύκλο του Krebs.

Σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της αιθανόλης παίζει το ήπαρ, όπου γίνεται σχεδόν αποκλειστικά το πρώτο στάδιο (οξείδωση προς ακεταλδεΐδη).

Ένα άτομο μέσου σωματικού βάρους μεταβολίζει 6 έως 8g (7.5 έως 10ml) αιθανόλης σε μία ώρα. Το ποσό αυτό είναι σταθερό και ανεξάρτητο από το ολικό ποσό της αιθανόλης στον οργανισμό. Οι συστηματικοί πότες μεταβολίζουν ενδεχομένως την αιθανόλη ταχύτερα από αυτούς που δεν πίνουν.

Έχει υποστηριχθεί κατά καιρούς πως η χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης, οι διάφορες βιταμίνες, η δινιτροφαινόλη, καθώς και η σωματική άσκηση επιταχύνουν το ρυθμό μεταβολισμού της αιθανόλης. Οι ισχυρισμοί όμως αυτοί δεν ευσταθούν.

Ο μεταβολισμός 1g αιθανόλης αποδίδει 7 θερμίδες. Το μέγιστο ποσό αιθανόλης που μπορεί να μεταβολισθεί ανά 24ωρο είναι περίπου 170g, από τα οποία αποδίδονται 1200 θερμίδες.



Επίδραση στο μεταβολισμό

Η αιθανόλη επηρεάζει σημαντικά το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών. Η λήψη 35 έως 50ml αιθανόλης μετά από νηστεία 2 ημερών οδηγεί σε υπογλυκαιμία. Στα άτομα αυτά, το επίπεδο του ηπατικού γλυκογόνου πρέπει να είναι χαμηλό, δεδομένου ότι η γλυκόζη του αίματος δεν ανεβαίνει παρά τη χορήγηση γλυκαγόνης. Σε πειραματόζωα, η αιθανόλη αναστέλλει τη σύνθεση γλυκογόνου, πιθανώς παρεμποδίζοντας τη γλυκογένεση από αμινοξέα.

Η οξεία υπερλιπαιμία που ακολουθεί τη λήψη αιθανόλης και η υπερλιπαιμία του χρόνιου αλκοολισμού έχουν διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η οξεία υπερλιπαιμία οφείλεται σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού, την έκλυση νοραδρεναλίνης και τη λιπόλυση στις λιπαροθήκες. Η ενέργεια αυτή μπορεί να ανασταλεί με τη χορήγηση β-αδρενεργικών αναστολέων. Οι χρόνιοι αλκοολικοί εμφανίζουν ανεπαρκή απομάκρυνση των λιπιδίων από το αίμα, που οφείλεται σε ελαττωμένη δραστικότητα του ενζύμου λιποπρωτεϊνική λιπάση.

Οι αλκοολικοί εμφανίζουν συχνά λιπώδη διήθηση του ήπατος με τους εξής μηχανισμούς:

- 1) αυξημένη κινητοποίηση του λίπους των λιπαροθηκών,
- 2) αυξημένη εστεροποίηση προς σχηματισμό τριγλυκεριδίων μάλλον, παρά φωσφολιπιδίων ή εστέρων χοληστερόλης, και
- 3) ελάττωση της εξόδου τριγλυκεριδίων από το ηπατοκύτταρο.

Αντοχή και εξάρτηση

Είναι γνωστό πως άτομα τα οποία πίνουν συχνά ανέχονται πολύ καλύτερα το οινόπνευμα από άλλα που συνήθως δεν πίνουν. Η μέτρια αυτή αντοχή δεν μπορεί να εξηγηθεί με βάση τις γνώσεις μας για την απορρόφηση, την κατανομή και το μεταβολισμό της αιθανόλης. Θεωρείται πιθανότερο πως ο συστηματικός πότης έχει μάθει να συμπεριφέρεται σωστά και να εκτελεί διάφορες απλές καθημερινές πράξεις με επίπεδα αιθανόλης αίματος που θα ήταν υπεραρκετά για την αποδιοργάνωση της συμπεριφοράς ενός άπειρου ατόμου. Η φαινομενική αυτή αντοχή δεν επεκτείνεται και στα θανατηφόρα αποτελέσματα της αιθανόλης, δεδομένου ότι επίπεδο αίματος πάνω από 550mg/100ml αποβαίνει μοιραίο ακόμη και για το χρόνιο αλκοολικό.



Η βαριά δηλητηρίαση με αιθανόλη αντιμετωπίζεται με τα εξής γενικά μέτρα.

1. Τεχνητή αναπνοή, σε περίπτωση έντονης βραδυπνοίας.
2. Τοποθέτηση του ασθενούς με πλαγιοπρηνή θέση με το στόμα προς τα κάτω, γιά να αποφευχθεί πνευμονική εισρρόφηση από εμετούς.
3. Εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Ο ασθενής μπορεί να είναι αφυδατωμένος ή να έχει περίσσεια υγρών.
4. Η γαστρική πλύση μπορεί να αποβεί ωφέλιμη.
5. Η κωματώδης κατάσταση, οι σπασμοί ή άλλες ασυνήθεις νευρολογικές εκδηλώσεις, είναι δυνατόν να προέρχονται από υπογλυκαιμία. Συνιστάται η ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης και η ενδομυϊκή ένεση θειαμίνης.
6. Η παρουσία έντονης μεταβολικής οξέωσης απαιτεί τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου.
7. Η αιμοκάθαρση είναι χρήσιμη, όταν το επίπεδο της αιθανόλης στο πλάσμα είναι πολύ υψηλό.
8. Δεν συνιστάται η χορήγηση φρουκτόζης, ή άλλων ουσιών, που υποτίθεται ότι επιταχύνουν το μεταβολισμό της αιθανόλης.

Στο σύνδρομο στέρησης επιβάλλεται συχνά η αποκατάσταση της συγκέντρωσης του μαγνησίου. Συνήθως ενίεται ενδομυϊκώς 3 φορές την ημέρα γιά 2 ημέρες ποσότητα θεικού μαγνησίου. Επίσης διαδεδομένη είναι και η χρήση βενζοδιαζεπινών (χλωροδιαζεποξείδη και διαζεπάμη). Ωστόσο, η μακροχρόνια χορήγηση αυτών των φαρμάκων δημιουργεί νέα φυσική εξάρτηση και δευτεροπαθές σύνδρομο στέρησης. Η προπρανολόλη επιδρά κατασταλτικά στην τρεμούλα των αλκοολικών.

Τα επίπεδα της αιθανόλης αποβαίνουν θανατηφόρα όταν ξεπερνούν την τιμή των 550mg/100ml, εκτός εάν γίνει παράλληλη λήψη και άλλων κατασταλτικών, οπότε αρκούν πολύ χαμηλότερες τιμές.

Χρόνιος αλκοολισμός

Ο χρόνιος αλκοολισμός εμφανίζει μεγάλη ποικιλία παθολογικών καταστάσεων. Οι πιο κοινές εκδηλώσεις είναι η χρόνια γαστρίτιδα, η ηπατική κίρρωση και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές που είναι γνωστές με το όνομα σύνδρομο Korsakoff. Η παθογένεια αυτών των διαταραχών είναι δύσκολο να καθοριστεί, επειδή συνήθως η διατροφή του χρόνιου αλκοολικού είναι ελλιπής. Η υποστηρικτική ψυχοθεραπεία βοηθά τους αλκοολικούς να σταματήσουν το ποτό κατά ένα πολύ σημαντικό ποσοστό.



Μία άλλη προσέγγιση του προβλήματος αποτελούν διάφορα φάρμακα που καθιστούν τη λήψη αιθανόλης δυσάρεστη ή και επικίνδυνη. Το γνωστότερο από αυτά είναι η *δισουλφιδράμη*. Από χημική άποψη, η δισουλφιδράμη είναι δισουλφίδιο της τετρααιθυλοθειουράμης. Έχει παρατηρηθεί πως και άλλα δισουλφίδια δημιουργούν δυσανεξία αιθανόλης.

Αρκετές ώρες μετά από χορήγηση δισουλφιδράμης, η λήψη αιθανόλης προκαλεί τυπική αντίδραση που χαρακτηρίζεται από ναυτία, εμετούς, εξάψεις, ταχυκαρδία και πονοκέφαλο. Η αρτηριακή πίεση πέφτει μέχρι βαθμού καταπληξίας. Τα συμπτώματα αυτά είναι τόσο δυσάρεστα και επικίνδυνα, ώστε ο ασθενής αποφεύγει να πει οινόπνευμα όσο διάστημα παίρνει δισουλφιδράμη με δόσεις συντήρησης 0.25 έως 0.5g. Μετά την πλήρη διακοπή του φαρμάκου, η δυσανεξία στην αιθανόλη διατηρείται ακόμη για μία περίπου εβδομάδα. Η χρόνια λήψη δισουλφιδράμης εμφανίζει σημαντική τοξικότητα, όπως αίσθημα μεταλλικής γεύσης, ζάλες, ελάττωση της libido, μεταβολές στο Η.Ε.Γ. και δερματικά εξανθήματα. Η δισουλφιδράμη παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της αιθανόλης με αποτέλεσμα την άθροιση ακεταλδεϋδης στο αίμα μέχρι και επιπέδου 1mg/100ml. Φαίνεται πως η δισουλφιδράμη αναστέλλει το μεταβολισμό της ακεταλδεϋδης, η οποία αθροίζεται και τελικά ευθύνεται για όλα τα παραπάνω συμπτώματα που ονομάζονται συνήθως "αντίδραση δισουλφιδράμης". Άλλωστε, η ενδοφλέβια χορήγηση ακεταλδεϋδης, σε δόση που να προσομοιάζει με τα επίπεδα που δημιουργεί η παράλληλη λήψη δισουλφιδράμης και αιθανόλης, οδηγεί σε παρόμοια αντίδραση.

Η ακεταλδεϋδη είναι βιολογικά δραστική ουσία με αγγειοσυσπαστικές και αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Επίσης, απελευθερώνει κατεχολαμίνες στους ιστούς, δηλαδή δρα σαν έμμεσο συμπαθητικομιμητικό. Πιθανώς απελευθερώνει και άλλες αμίνες που συμβάλλουν στην κλινική εικόνα του συνδρόμου δισουλφιδράμης.

Η δισουλφιδράμη χορηγείται την πρώτη ημέρα σε ορισμένη δόση, που βαθμιαία ελαττώνεται τις επόμενες 4 μέρες.

Δυσανεξία αιθανόλης και αντίδραση δισουλφιδράμης προκαλούν και άλλα φάρμακα, όπως οι αντιδιαβητικές σουλφονυλουρίες (τολβουταμίδη, χλωροπροπαμίδη), και διάφορα αντιμικροβιακά φάρμακα (χλωραμφαινικόλη, φουραζολιδόνη, γκριζεοφουλβίνη, ισονιαζίδη, μετρονιδαζόλη, κινακρίνη).



Ε. ΨΥΧΟΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΑΜΦΕΤΑΜΙΝΗ (βλέπε και σελ. 191)

Φυσική εξάρτηση και αντοχή

Οι αμφεταμίνες προκαλούν μικρού βαθμού φυσική εξάρτηση, η σημασία της οποίας αμφισβητείται γενικώς από πολλούς. Η απότομη διακοπή δεν οδηγεί σε σύνδρομο στέρησης, παρά μόνο σε διαταραχή του ύπνου και ορισμένες ελαφρές μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Συχνά συνυπάρχει και ληθαργικότητα με καταθλιπτικά στοιχεία, που είναι δυνατόν να καταλήξουν σε αυτοκτονία. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν πως τα συμπτώματα αυτά μπορούν να θεωρηθούν ως σύνδρομο στέρησης.

Οι αμφεταμίνες είναι χρήσιμες σε καταστάσεις που απαιτούν αντοχή και πνευματική οξύτητα, γι' αυτό και χορηγούνται σε πιλότους της πολεμικής αεροπορίας και σε αστροναύτες κατά τη διάρκεια δύσκολων επιχειρήσεων.

Κατάχρηση των φαρμάκων γίνεται συχνά από φοιτητές, νοικοκυρές, οδηγούς φορτηγών, και από άτομα που εργάζονται τις νύχτες. Στο παρελθόν, η συχνή καταχρηστική εφαρμογή των αμφεταμινών σχετιζόταν κυρίως με χορήγηση σε παχύσαρκα άτομα, ως απισχναντικών.

Η μακροχρόνια λήψη αμφεταμινών συνοδεύεται από πολλές ανεπιθύμητες και τοξικές ενέργειες. Όπως πολλοί φοιτητές έχουν διαπιστώσει, συχνά προκαλούνται διαλείψεις και διαταραχές των συνειρμών την πιο ακατάλληλη στιγμή, δηλαδή κατά τη διάρκεια των εξετάσεων. Επίσης εμφανίζονται στιγμιαίες άρσεις του μυϊκού τόνου (κυρίως σαν "πέσιμο" του κεφαλιού) εντελώς απροειδοποίητα, δηλαδή χωρίς προηγούμενα υποκειμενικά σημεία καμάντου. Η κατάσταση αυτή μπορεί να έχει καταστροφικές συνέπειες σε άτομα που χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα, τα οποία απαιτούν άριστο συντονισμό των κινήσεων.

Μεγάλες δόσεις αμφεταμινών αμβλύνουν τις πνευματικές λειτουργίες και παρεμποδίζουν το συντονισμό των κινήσεων. Επίσης μπορεί να προκληθεί παράλογη συμπεριφορά, όπως, π.χ. η ψυχαναγκαστική επανάληψη ορισμένων στερεοτυπικών πράξεων.

Η κατάχρηση αμφεταμινών αναπτύσσει τοξική ψύχωση, με οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις και παρανοϊκό περιεχόμενο. Το άτομο διατηρεί την ικανότητα να προσανατολίζεται, και γενικά δεν παρατηρούνται συγχυτικά φαινόμενα. Η όλη εικόνα μοιάζει με παρανοειδή σχιζοφρένεια, με ιδεοληψίες και οργανωμένο διωκτικό παραλήρημα. Τα συμπτώματα αυτά υποχωρούν εντελώς, μέσα σε λίγες μέρες μετά από τη διακοπή των αμφεταμινών.



Οι αμφεταμίνες αναπτύσσουν αντοχή σε τόσο μεγάλο βαθμό, ώστε να ενίνονται δόσεις αρκετών εκατοντάδων mg με μεσοδιαστήματα λίγων ωρών. Η i.v. χορήγηση αμφεταμινών προκαλεί τα ίδια συμπτώματα με την κοκαΐνη, με μεγαλύτερη όμως χρονική διάρκεια.

Η παράδοση ηρεμιστική ενέργεια των αμφεταμινών και της μεθυλφαινιδάτης στα υπερκινητικά παιδιά εξακολουθεί να παραμένει ένα μυστήριο. Μία σχετική πειραματική εργασία έδειξε ότι η χορήγηση αμφεταμινών σε νεογνά επίμυων αυξάνει το φυσιολογικό συγχρωτισμό. Αντίθετα, οι ενήλικες επίμυες δείχνουν μία τάση απομάκρυνσης και σημαντική άσκοπη υπερκινητικότητα.

Οι εγέργειες μεγάλων δόσεων αμφεταμινών περιλαμβάνουν μυδρίαση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, επίταση των αντανεκλαστικών και υπερθερμία. Αναφέρονται περιπτώσεις όπου η ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση μεθαμφεταμίνης προκάλεσε εγκεφαλική αιμορραγία ως συνέπεια υπερτασικής κρίσης. Υπενθυμίζεται πως οι αμφεταμίνες είναι έμμεσα συμπαθητικομιμητικά, που προκαλούν και έκλυση ντοπαμίνης στο ΚΝΣ

Συχνά γίνεται χρήση και κατάχρηση αμφεταμινών για την καταπράυνση του πόνου. Φαίνεται πως σε συνδυασμό με αναλγητικά φάρμακα είναι αρκετά αποτελεσματικές. Η χορήγηση μορφίνης μαζί με 10mg δεξτραμφεταμίνης είχε διπλάσια αναλγητική ισχύ από την απλή χορήγηση μορφίνης.

Αντικείμενο κατάχρησης γίνονται και διάφορα άλλα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα που μοιάζουν χημικά με τις αμφεταμίνες, όπως η εφεδρίνη, η φαινομετραζίνη, η μεφαιντερμίνη και η μεθυλφαινιδάτη. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν κεντρική διέγερση, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τις αμφεταμίνες. Όπως και οι αμφεταμίνες, δεν αναπτύσσουν φυσική εξάρτηση.



ΚΟΚΑΙΝΗ

Η κοκαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό με αγγειοσυσπαστική ενέργεια, καθώς επίσης και ισχυρό διεγερτικό του ΚΝΣ. Απαντά στα φύλλα του φυτού *Erythroxylon coca*, που είναι ενδημικό στο Περού και τη Βολιβία. Ήδη από την εποχή των Ίνκας, το μάσημα φύλλων κόκας είναι συνυφασμένο με την καθημερινή ζωή των Ινδιάνων που ζουν στην οροσειρά των Άνδεων.

Φυσική εξάρτηση και αντοχή

Η μακροχρόνια χρήση κοκαΐνης δεν συνοδεύεται από ανάπτυξη φυσικής εξάρτησης ή αντοχής. Απεναντίας, αναφέρονται περιπτώσεις ανάπτυξης μεγαλύτερης ευαισθησίας.

Χαρακτηριστικά της κατάχρησης

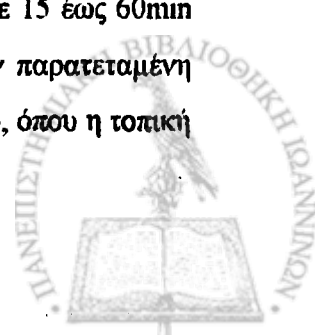
Η κοκαΐνη προκαλεί μεγάλου βαθμού ευφορική διέγερση, ακόμη και όταν αναρροφάται από τη μύτη. Συνήθως προεξάρχουν συμπτώματα μεγαλομανίας, κατά την οποία το άτομο υπερεκτιμά τις σωματικές και πνευματικές του ικανότητες. Προκαλείται επίσης αύξηση της libido, γι' αυτό και η κοκαΐνη χρησιμοποιείται συχνά ως αφροδισιακό. Αναφέρεται ότι η ενδοφλέβια ένεση κοκαΐνης μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη εκσπερμάτιση, δηλαδή χωρίς να προηγηθεί καμιά σεξουαλική διέγερση.

Η ενέργεια κάθε ένεσης είναι φευγαλέα και πολύ συχνά η βελόνα παραμένει στη φλέβα ώστε η "δόση" να επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα πέντε έως δέκα λεπτών.

Η υπέρβαση της δοσολογίας προκαλεί τοξικές εκδηλώσεις, όπως ταχυκαρδία, ψευδαισθήσεις (οπτικές, ακουστικές και απτικές) και διωκτικό παραλήρημα. Τα συμπτώματα αυτά γίνονται συχνά αιτία αντικοινωνικής συμπεριφοράς. Το διωκτικό παραλήρημα και οι ψευδαισθήσεις μοιάζουν πολύ με την τοξική ψύχωση των αμφεταμινών. Πολλές φορές, το άτομο αντιλαμβάνεται έγκαιρα ότι έχει υπερβεί τη δόση ασφαλείας, οπότε και χρησιμοποιεί ένεση οπιούχων ως κατασταλτικό μέσο.

Από πολλά χρόνια είχε επικρατήσει η άποψη, ότι η κοκαΐνη υδρολύεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και έτσι αδρανοποιείται. Μία μελέτη απέδειξε ότι στον άνθρωπο η κοκαΐνη που λαμβάνεται p.o. απορροφάται καλά από το πεπτικό σύστημα και εμφανίζει μέγιστη τιμή πλάσματος σε διάστημα 50-90 min.

Επειδή η κοκαΐνη είναι ισχυρό αγγειοσυσπαστικό, η λήψη με αναρρόφηση από τη μύτη (ερρινισμός ή 'σνιφάρισμα') μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του ρινικού διαφράγματος. Η αναρρόφηση από τη μύτη οδηγεί σε μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος μέσα σε 15 έως 60min και η κοκαΐνη παραμένει στο πλάσμα για περίπου 4 έως 6hr. Αιτία για την παρατεταμένη παραμονή στο πλάσμα είναι η βαθμιαία απορρόφηση από το ρινικό βλεννογόνο, όπου η τοπική



κυκλοφορία περιορίζεται από την έντονη αγγειοσύσπαση που προκαλεί η κοκαΐνη. Το φάρμακο παραμένει στο ρινικό βλεννογόνο για τρεις ώρες μετά την αναρρόφηση.

Άλλες τοξικές εκδηλώσεις από τη χρήση κοκαΐνης είναι υπερπυρεξία, μυδρίαση, ταχυκαρδία, άρρυθμη αναπνοή, κοιλιακά άλγη, εμετοί και επιληπτοειδείς σπασμοί. Την αρχική κεντρική διέγερση ακολουθεί κατάθλιψη, που υποδηλώνει καταστολή των ανωτέρων εγκεφαλικών κέντρων. Επέκταση της καταστολής στα κατώτερα εγκεφαλικά κέντρα οδηγεί τελικά στο θάνατο λόγω παράλυσης της αναπνοής. Η οξεία δηλητηρίαση με κοκαΐνη μπορεί να έχει ταχύτατη κλινική πορεία.

Καφεΐνη

Η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) έχει ευρεία καθημερινή χρήση ως διεγερτικό του ΚΝΣ. Ο καφές περιέχει περίπου 1.3% καφεΐνη, και ένα φλιτζάνι καφέ περιέχει από 100 έως 150mg. Υπολογίζεται πως μόνο στις Η.Π.Α. καταναλώνονται με τον καφέ περί τα 7.000.000kg καφεΐνης κάθε χρόνο.

Η καφεΐνη είναι τριμεθυλωμένη ξανθίνη. Αν και χημικά συγγενής της θεοφυλλίνης, η καφεΐνη εμφανίζει μεγαλύτερη κεντρική διεγερτική επίδραση.

Οι κύριες ενέργειες της καφεΐνης εμφανίζονται στο ΚΝΣ και το κυκλοφορικό. Επίσης, δρα ως διουρητικό, και επίσης αυξάνει τις γαστρικές εκκρίσεις.

Η καφεΐνη διεγείρει τον εγκεφαλικό φλοιό και τα προμηκικά κέντρα, με αποτέλεσμα να προκαλεί αύπνία, νευρικότητα και εγρήγορση. Πολλά άτομα θεωρούν τις ενέργειες αυτές ευχάριστες, γι' αυτό και ανέκαθεν πολλοί λαοί χρησιμοποιούσαν αφενήματα φυτών με μεγάλη περιεκτικότητα σε καφεΐνη. Η χρήση καφεΐνης προκαλεί μόνο ψυχολογική εξάρτηση.

Οι φαρμακολογικές δόσεις της καφεΐνης προκαλούν διέγερση της αναπνοής και μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε γενικευμένους σπασμούς.

Η καφεΐνη διεγείρει επίσης το μυοκάρδιο και προκαλεί αύξηση του όγκου παλμού, καθώς επίσης και αύξηση της στεφανιαίας ροής αίματος. Οι συνηθισμένες δόσεις καφεΐνης δεν επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση, αν και το φάρμακο διαστέλλει ορισμένα αγγεία. Αντίθετα, τα εγκεφαλικά αγγεία συσπώνται με την καφεΐνη. Παρόμοιες ενέργειες εμφανίζει και η αμινοφυλλίνη.

Το τελικό προϊόν από το μεταβολισμό της καφεΐνης είναι το μεθυλουρικό οξύ και διάφορα άλλα μεθυλωμένα παράγωγα του ουρικού οξέος. Αυτό καθ' εαυτό το ουρικό οξύ δεν αυξάνεται, και επομένως η καφεΐνη δεν αντενδείκνυται σε ουρική αρθρίτιδα.



Γιά θεραπευτική χρήση κυκλοφορεί η βενζοϊκή νατριούχος καφεΐνη σε αμπούλες για ενδομυϊκή χορήγηση. Υπάρχουν επίσης δισκία κιτρικής καφεΐνης για p.o. χορήγηση. Η καφεΐνη συνδυάζεται συχνά με σαλικυλικά ή ακετοφαινετιδίνη σε ιδιοσκευάσματα για τον πονοκέφαλο, καθώς και με εργοταμίνη για την ημικρανία.

Έχει αποδειχθεί πως οι μεθυλοξανθίνες αναστέλλουν το ένζυμο φωσφοδιεστεράση, που αδρανοποιεί το κυκλικό AMP. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι κατεχολαμίνες και οι μεθυλοξανθίνες εμφανίζουν παρόμοια δράση στο μυοκάρδιο και τις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων. Ίσως κοινός παρονομαστής των ενεργειών αυτών είναι η αύξηση του επιπέδου του κυκλικού AMP.



ΣΤ. ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των αντιεπιληπτικών φαρμάκων παραμένει άγνωστος, αν και πολλά επιφέρουν συγκεκριμένες νευροφυσιολογικές και βιοχημικές μεταβολές. Η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη περιορίζουν την επέκταση της εκπόλωσης από την αρχική επιληπτική εστία. Η φαινοβαρβιτάλη, η πριμιδόνη, η τριμεθαδιόνη, η αιθοσουξιμίδη και η διαζεπάμη ανεβάζουν τον ουδό διέγερσης των νευρώνων, όπως προκύπτει από πειράματα προκλητών επιληπτικών σπασμών με ηλεκτροσόκ ή πεντυλενοτετραζόλη.

Από βιοχημική άποψη, έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στη διαπερατότητα των νευρώνων για τα ιόντα νατρίου και καλίου. Η διαπερατότητα για το κάλιο επηρεάζεται από την τριμεθαδιόνη, την αιθοσουξιμίδη και τη διαζεπάμη, ενώ η φαινυτοΐνη μεταβάλλει την κινητική των ιόντων νατρίου.

Ως γενικός κανόνας, ισχύει η παρατήρηση πως τα φάρμακα για τις αφαιρέσεις ελαττώνουν τη διαπερατότητα για τα ιόντα καλίου.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα διακρίνονται στις εξής χημικές ομάδες:

Βαρβιτουρικά και συγγενή αντιεπιληπτικά

Φαινοβαρβιτάλη
Μεφοβαρβιτάλη
Μεθαρβιτάλη
Πριμιδόνη

Σουκινιμίδια

Φαινοσουξιμίδη
Μεθοσουξιμίδη
Αιθοσουξιμίδη

Υδαντοΐνες

Φαινυλαιθυλυδαντοΐνη
Μεφαινυτοΐνη
Φαινυτοΐνη

Διάφορα

Φαινακεμίδη
Βρωμιούχα
Ακεταζολαμίδη
Αμινογλουτεθιμίδη
Διαζεπάμη
Καρβαμαζεπίνη

Οξαζολιδινοδιόνες

Τριμεθαδιόνη
Παραμεθαδιόνη

Οι βασικές ομάδες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων, δηλαδή τα βαρβιτουρικά, οι υδαντοΐνες, οι οξαζολιδινοδιόνες και τα σουκινιμίδια, παρουσιάζουν μεταξύ τους μεγάλες ομοιότητες από άποψη χημικής δομής.



Τα βαρβιτουρικά είναι ουρείδια του μηλεϊνικού οξέος, και οι υδαντοΐνες μπορεί να θεωρηθούν ως προϊόντα συνδυασμού ουρίας και οξεικού οξέος.

Στις οξαζολιδινοδιόνες, το άζωτο του υδαντοϊνικού δακτυλίου έχει αντικατασταθεί με οξυγόνο. Τα σουκινιμίδια έχουν παρεμφερή δομή με τις οξαζολιδινοδιόνες.

Βαρβιτουρικά και συγγενή φάρμακα

Η **φαινοβαρβιτάλη** είναι ένα από τα παλαιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Χορηγείται σε συνολική ημερήσια δόση 100-200mg. Η φαινοβαρβιτάλη διαφέρει από τα άλλα βαρβιτουρικά στο ότι εμφανίζει σημαντική αντιεπιληπτική ενέργεια σε δόσεις που δεν προκαλούν κλινικά εμφανή καταστολή. Η διακοπή του φαρμάκου πρέπει να γίνει σταδιακά, γιατί σε αντίθετη περίπτωση θα προκληθεί κρίση grand mal.

Η φαινοβαρβιτάλη είναι αποτελεσματική κυρίως για την επιληψία grand mal. Η αποτελεσματικότητά της στο petit mal είναι περιορισμένη, αλλά ο συνδυασμός της με τριμεθαδιόνη δίνει πολύ καλά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν και τους δύο τύπους επιληψίας.

Ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου είναι 50-150hr και τα θεραπευτικά του επίπεδα 10-30μg/ml πλάσματος. Οι κύριες παρενέργειες της φαινοβαρβιτάλης είναι υπνηλία και ευερεθιστότητα. Ιδιαίτερα στα παιδιά, η χρήση της φαινοβαρβιτάλης είναι προβληματική, επειδή δυσχεραίνει τις διαδικασίες της μάθησης.

Η **μεφοβαρβιτάλη** είναι N-μεθυλοφαινοβαρβιτάλη και έχει παρόμοιες ενδείξεις και χρήσεις με τη φαινοβαρβιτάλη. Αυτό οφείλεται, κατά πάσα πιθανότητα, στο γεγονός ότι μέσα στον οργανισμό το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου απομεθυλιώνεται και μεταπίπτει σε φαινοβαρβιτάλη. Η μεφοβαρβιτάλη χορηγείται σε ημερήσια δόση 300-600mg.

Η **μεθαρβιτάλη** είναι N-μεθυλοβαρβιτάλη και πιθανώς μέσα στον οργανισμό μεταπίπτει σε βαρβιτάλη με απομεθυλίωση.

Η **πριμιδόνη**, αν και χημικά δεν ανήκει στα βαρβιτουρικά, έχει πολλές ομοιότητες με τη φαινοβαρβιτάλη, προς την οποία μεταβολίζεται κατά ένα μέρος. Πολύ συχνά προκαλεί ζάλες και ιλίγγους, πράγμα το οποίο επιβάλλει τη βαθμιαία αύξηση των δόσεων.



* ΦΑΙΝΟΒΑΡΒΙΤΑΛΗ (Phenobarbital)

Ανήκει στα λίγα βαρβιτουρικά παράγωγα που έχουν εναπομένει στη θεραπευτική φαρέτρα και χρησιμοποιείται μόνον στην επιληψία (τονικοκλονικές γενικευμένες ή εστιακές κρίσεις).

Αντενδείξεις Οξεία διαλείπουσα πορφυρία.

Παρενέργειες Δοσοεξαρτώμενες. Ζάλη και υπνηλία, ιδίως τις πρώτες ημέρες, σύγχυση, ειδικότερα σε ηλικιωμένα άτομα. Επίσης επίδραση στις πνευματικές λειτουργίες. Σε ένα ποσοστό παιδιών ευερεθιστότητα και υπερκινητικότητα. Έλλειψη φυλλικού οξέος με ή χωρίς μεγαλοβλαστική αναιμία. Υπασβεστιαμία και οστεομαλάκυνση μετά μακρά χρήση. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (σπάνια). Ερύθημα ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, ίκτερος, ηπατίτιδα, βαρύ πολύμορφο ερύθημα (σύνδρομο Stevens-Johnson). Επίδραση στο έμβρυο και το νεογνό. Λυκόστομα και λαγώχειλος έχουν περιγραφεί σπάνια. Έχουν παρατηρηθεί μερικές φορές διαταραχές της πηκτικότητας και εμφάνιση αιμορραγικής διάθεσης στα νεογνά, γι' αυτό συνιστάται η προληπτική χορήγηση βιταμίνης Κ.

Προφυλάξεις Σε οδηγούς αυτοκινήτων και χειριστές μηχανημάτων, σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ή βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια. Δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής γιατί ανταγωνίζεται τη δράση των κουμαρινικών ή θα πρέπει τα κουμαρινικά σκευάσματα να χορηγούνται σε μεγαλύτερες δόσεις όπως και τα κορτικοστεροειδή. Η απότομη διακοπή της φαινοβαρβιτάλης σε άτομα που παίρνουν αντιπηκτικά μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες αιμορραγίες. Αποφυγή απότομης διακοπής του φαρμάκου όπως και σύγχρονης χορήγησης με οινόπνευμα.

Αλληλεπιδράσεις Επιταχύνει το μεταβολισμό της κορτιζόλης, χολερυθρίνης, κουμαρινικών αντιπηκτικών, φαινυλβουταζόνης, διτυρόνης, διγιοξίνης, γκριζεοφουλβίνης, αντισυλληπτικών και μειώνει τα επίπεδά τους στο αίμα. Επίσης, υπάρχει αλληλεπίδραση με τη φαινυτοΐνη. Η δικουμαρόλη και η φαινυλβουταζόνη μπορούν να ελαττώνουν τη συγκέντρωση της φαινοβαρβιτάλης στο αίμα, ενώ το βαλπροϊκό οξύ και πιθανώς η καρβαμαζεπίνη την αυξάνουν.

Εργαστηριακές εξετάσεις Αυξάνει στο αίμα τις ηπατικές αμινοτρανσφεράσες, την αλκαλική φωσφατάση, τη γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση, την αμμωνία, την προλακτίνη, την τεστοστερόνη και την HDL-χοληστερόλη. Μειώνει την στάθμη του ασβεστίου, την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH), την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH), την οιστριόλη και τα τριγλυκερίδια. Επίσης, μειώνει την στάθμη των εξής φαρμάκων βαλπροϊκό οξύ, θεοφυλλίνη, φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη. Μπορεί να επηρεάσει τις ολικές πρωτεΐνες του πλάσματος, τη χολερυθρίνη και τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH).



Δοσολογία Από το στόμα συνήθως 100-300mg χορηγούμενα το βράδυ ή σε διαιρεμένες δόσεις, που μπορεί να φτάσουν μέχρι 400mg. Παιδιά, 3-5mg/kg βάρους. Δραστικά επίπεδα στο αίμα 10-30μg/ml. Ενδομυϊκώς 50-200mg εφάπαξ.

Υδαντοΐνες

Η φαινυλαιθυλδαντοΐνη είχε χρησιμοποιηθεί ως κατασταλτικό ήδη από το 1916. Η χρήση του φαρμάκου, όμως, εγκαταλείφθηκε όταν διαπιστώθηκε πως προκαλεί σχεδόν πάντοτε πυρετό, αλλεργικά εξανθήματα και ηωσινοφιλία. Με την αντικατάσταση της αιθυλικής ομάδας από φαινολικό δακτύλιο προκύπτει το πολύ χρήσιμο φάρμακο φαιντοΐνη, που σχεδόν στερείται εντελώς αλλεργικών εκδηλώσεων.

Αλλεργικές εκδηλώσεις εμφανίζει σε μεγάλο ποσοστό και η μεφαιντοΐνη που είναι το N-μεθυλιωμένο παράγωγο της φαινυλαιθυλδαντοΐνης. Αυτό οφείλεται στο ότι απομεθυλιώνεται μέσα στον οργανισμό προς τη μητρική τοξική ουσία. Οι λόγοι αυτοί επιβάλλουν πολύ προσεκτική χρήση της μεφαιντοΐνης.

Η φαιντοΐνη πρωτοχρησιμοποιήθηκε το 1938 και εξακολουθεί να είναι ένα από τα καλύτερα αντιεπιληπτικά. Χορηγείται ως νατριούχο άλας σε συνολική ημερήσια δόση 150-400mg.

Το βασικό πλεονέκτημα της φαιντοΐνης είναι ότι οι δραστικές αντιεπιληπτικές δόσεις προκαλούν μόνο μικρή κεντρική καταστολή. Παρ' όλα αυτά, μεγάλες δόσεις του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσουν αταξία, τρεμούλα και ναυτία.

Οι παρενέργειες της φαιντοΐνης ανήκουν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τις τοξικές εκδηλώσεις, τις πραγματικές παρενέργειες και τις ιδιοσυγκρασικές αντιδράσεις. Οι τοξικές εκδηλώσεις είναι καταστολή, αταξία και νυσταγμός. Η εμφάνισή τους εξαρτάται από τη δόση και συνήθως γίνεται με επίπεδα αίματος μεγαλύτερα από 20-40μg/ml.

Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν οστεομαλάκυνση και υπασβεστιασμία, που αποδίδονται σε διαταραχές του μεταβολισμού της βιταμίνης D. Η μακροχρόνια χρήση φαιντοΐνης μπορεί να προκαλέσει μεγαλοβλαστική αναιμία, κατεβάζοντας τα επίπεδα του φυλλικού οξέος στο πλάσμα. Η φαιντοΐνη προκαλεί και μία ασυνήθιστη ανεπιθύμητη ενέργεια που οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας των ινοβλαστών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφανίζουν σε ποσοστό 20% υπερτροφία των σύλων.

Οι υδαντοΐνες προκαλούν δυσκρασίες του αίματος, ανάμεσα στις οποίες και μία σπάνια κατάσταση που μοιάζει κλινικά με κακήθες λέμφωμα. Η φαιντοΐνη εμφανίζει αντιαρρυθμικές ιδιότητες και έχει χρησιμοποιηθεί επίσης ως αντιαρρυθμικό.



Φαρμακοκινητική. Η φαινυτοΐνη απορροφάται ταχύτατα από το πεπτικό και έχει χρόνο ημιζωής 24-30 ώρες. Συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό 90% και το θεραπευτικό της επίπεδο κυμαίνεται από 10 έως 20μg/ml πλάσματος. Η απομάκρυνση του φαρμάκου ακολουθεί κινητική πρώτης τάξης, όταν το επίπεδο στο πλάσμα ξεπεράσει τα 10μg/ml. Αυτό αποδίδεται σε κορεσμό των ενζύμων της μεταβολικής κάθαρσης του φαρμάκου στο ήπαρ. Πρακτική συνέπεια αυτού του φαινομένου είναι η επιμήκυνση του χρόνου ημιζωής της φαινυτοΐνης, κατά τρόπο ανάλογο προς την άνοδο του επιπέδου της στο πλάσμα. Σημαντικό στοιχείο στην αντιεπιληπτική αγωγή με φαινυτοΐνη αποτελεί ο προσδιορισμός του επιπέδου της στο πλάσμα, δεδομένου ότι και μικρή αύξηση της δοσολογίας μπορεί να οδηγήσει σε τοξικά επίπεδα. Παραδόξως, στις τοξικές εκδηλώσεις περιλαμβάνεται και η εμφάνιση σπασμών.

Οξαζολιδινοδιόνες

Η *τριμεθαδιόνη* και η *παραμεθαδιόνη* χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του petit mal. Οι ασθενείς που παίρνουν οξαζολιδινοδιόνες εμφανίζουν ζάλη και αταξία, φωτοφοβία, και μία σπάνια οπτική διαταραχή και παρουσιάζεται σαν λευκή φωτεινή άλως γύρω από τα διάφορα αντικείμενα. Η μακροχρόνια χρήση τους μπορεί να οδηγήσει σε μυελική καταστολή και σε νεφρική βλάβη. Έχουν επίσης δημοσιευθεί περιπτώσεις εξανθημάτων και αλωπεκίας.

Σουκινιμίδια

Τα σουκινιμίδια, όπως η φαινοσουξιμίδη, η μεθοσουξιμίδη και η αιθοσουξιμίδη χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του petit mal. Είναι λιγότερο τοξικά φάρμακα από τις οξαζολιδινοδιόνες, αν και έχουν αναφερθεί περτυτώσεις ζάλης, εξανθημάτων καθώς και δυσκρασιών αίματος.

Η αιθοσουξιμίδη θεωρείται σήμερα το φάρμακο εκλογής για το petit mal και χορηγείται σε δόση δύο με τρεις φορές την ημέρα.

Διάφορα αντιεπιληπτικά

Η φαινακεμίδη είναι πολύ ισχυρό αλλά και τοξικό αντιεπιληπτικό φάρμακο, που χρησιμοποιείται σπάνια όταν τα άλλα φάρμακα έχουν αποτύχει. Ακόμη και στη συνηθισμένη δοσολογία μπορεί να προκαλέσει μυελική καταστολή, ηπατική βλάβη και τοξική ψύχωση.

Τα βρωμιούχα θεωρούνται πλέον απαρχαιωμένα αντιεπιληπτικά. Η χρήση τους συνοδεύεται από κατάθλιψη, τοξική ψύχωση και εξανθήματα.



Ακεταζολαμίδη (Diamox). Είναι αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης και χρησιμοποιείται μόνον περιστασιακά στην επιληψία. Μία από τις πρώτες θεραπευτικές προσεγγίσεις της επιληψίας ήταν η πρόκληση μέτριας μεταβολικής οξέωσης με κάποια κετονογόνο δίαιτα. Οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης προκαλούν μεταβολική οξέωση και δίνουν καλά αποτελέσματα σε όλους τους τύπους της επιληψίας. Πιθανώς η αποτελεσματικότητά τους δεν οφείλεται στην προκαλούμενη μεταβολική οξέωση, αλλά στην αναστολή της καρβονικής ανυδράσης του εγκεφάλου. Η ακεταζολαμίδη χρησιμοποιείται σε δόσεις δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Καρβαμαζεπίνη (Tegretol). Πρόκειται για παράγωγο του ιμινοστύλβενιου, με χημική ομοιότητα προς τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Χρησιμοποιείται από το 1974 για την αντιμετώπιση των γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών και των εστιακών μορφών επιληψίας. Απορροφάται με βραδύ ρυθμό από το πεπτικό και έχει χρόνο ημιζωής 12hr. Στο πλάσμα, συνδέεται με πρωτεΐνες σε ποσοστό 75%. Η καρβαμαζεπίνη διατίθεται σε κάψουλες των 200mg. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται αταξία, ζάλες, ληθαργικότητα και, σπανιότερα, ηπατική βλάβη και καταστολή του οστικού μυελού.

Κλοναζεπάμη (Rivotril) και διαζεπάμη (Stedon). Αποτελούν τις μόνες βενζοδιαζεπίνες που χρησιμοποιούνται ως αντιεπιληπτικά φάρμακα. Η κλοναζεπάμη είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση των αφαιρέσεων. Η ενδοφλέβια ένεση διαζεπάμης θεωρείται η αγωγή εκλογής στο status epilepticus.

Τα θεραπευτικά επίπεδα της κλοναζεπάμης κυμαίνονται από 20 έως 80ng/ml πλάσματος. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αταξία και ληθαργικότητα. Ειδικά στα παιδιά, η κλοναζεπάμη δημιουργεί και διαταραχές της προσωπικότητας. Η κλοναζεπάμη διατίθεται σε δισκία, ενώ η διαζεπάμη σε ενέσιμο διάλυμα.

Βαλπροϊκό οξύ (διπροπυλοξεϊκό οξύ) (Epilim). Πρόκειται για το νεότερο αντιεπιληπτικό φάρμακο και δρα πιθανώς με αύξηση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος στον εγκεφαλο. Απορροφάται ταχέως από το πεπτικό και έχει χρόνο ημιζωής 6-13 ώρες. Χορηγείται από το στόμα τρεις έως τέσσερις φορές την ημέρα.

Το βαλπροϊκό οξύ ενδείκνυται στις γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις και τις αφαιρέσεις. Στις παρενέργειες περιλαμβάνονται ληθαργικότητα, επιγαστρικά άλγη, παροδική τριχόπτωση, αύξηση του σωματικού βάρους και ηπατοτοξικότητα. Το βαλπροϊκό οξύ αναστέλλει το μεταβολισμό της φαινοβαρβιτάλης, και παρεκτοπίζει την φαινυτοΐνη από τα πρωτεϊνικά σημεία σύνδεσης, μειώνοντας έτσι το επίπεδό της στο πλάσμα.



Κλινική εφαρμογή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Η θεραπευτική προσέγγιση κάθε τύπου επιληψίας είναι, κατά σειρά προτίμησης, η ακόλουθη:

Γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί (Grand mal) και εστιακά φαινόμενα (κρίσεις Jackson)	Αφαιρέσεις (Petit mal) Αιθοσουςζιμίδη Κλοναζεπάμη Βαλπροϊκό οξύ
Φαιнуτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη Πριμιδόνη Καρβαμαζεπίνη Βαλπροϊκό οξύ	Status epilepticus Διαζεπάμη

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις

Γενικά, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα εκδηλώνουν παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, το δέρμα, την ψυχική σφαίρα, το αιμοποιητικό σύστημα και τους νεφρούς.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές εκδηλώνονται συνήθως στην αρχή της θεραπείας και υποχωρούν μετά από ελάττωση της δόσης. Οι ζάλες και η αταξία αποτελούν συνηθισμένες παρενέργειες. Η αταξία εμφανίζεται συχνότερα με τις υδαντοΐνες και τα βαρβιτουρικά. Πολλά αντιεπιληπτικά προκαλούν εξανθήματα, η σοβαρότητα των οποίων ποικίλλει ανάλογα με το φάρμακο.

Μεταβολές στην ψυχική διάθεση των ατόμων που βρίσκονται σε αντιεπιληπτική αγωγή είναι συνηθισμένο φαινόμενο.

Η χρήση των υδαντοϊνών, των βαρβιτουρικών και της πριμιδόνης προκαλεί μεγαλοβλαστική αναιμία, που υποχωρεί με τη χορήγηση φυλλικού οξέος. Η φαιнуτοΐνη και η μεφαιнуτοΐνη προκαλούν λεμφαδενοπάθειες που μοιάζουν με κακοήγη λεμφώματα. Σοβαρές δυσκρασίες του αίματος μπορεί να προκύψουν από τη φαινακεμίδη, τη μεφαιнуτοΐνη, την παραμεθαδιόνη και την τριμεθαδιόνη.

Η τριμεθαδιόνη και η παραμεθαδιόνη μπορεί επίσης να προκαλέσουν νεφροπάθεια, καθώς και συγγενείς ανωμαλίες σε παιδιά επιληπτικών μητέρων.

Οι υδαντοΐνες προκαλούν υπερτροφία των σύλων, όπως ήδη αναφέρθηκε, καθώς επίσης και σοβαρές ηπατικές βλάβες.



Οι αλληλεπιδράσεις με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι πολυποίκιλες.

Η φαινοβαρβιτάλη επιταχύνει το μεταβολισμό της φαινυτοΐνης, χωρίς όμως ουσιαστικές κλινικές συνέπειες. Η φαινοβαρβιτάλη επιταχύνει επίσης το μεταβολισμό των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Αντίθετα, η δικουμαρόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της φαινυτοΐνης.

Η ισονιαζίδη, το αμινοσαλικυλικό οξύ, η χλωραμφαινικόλη και η δισουλφιράμη ενισχύουν τη δράση της φαινυτοΐνης, αναστέλλοντας το μεταβολισμό της. Η ρεσερπίνη ανταγωνίζεται τα αντιεπιληπτικά, επειδή ελαττώνει τον ουδό ευαισθησίας των νευρώνων.



5. ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Διακρίνονται σε γενικά αναισθητικά και τοπικά αναισθητικά.

ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Στη γενική αναισθησία έχουμε αναστρέψιμη απώλεια συνείδησης και μη απάντηση σε επώδυνα ερεθίσματα. Η λειτουργία του αναπνευστικού και κυκλοφορικού συστήματος δεν επηρεάζονται σημαντικά στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις των γενικών αναισθητικών. Τα γενικά αναισθητικά είναι λιποδιαλυτά και η ισχύς τους σχετίζεται με τη λιποδιαλυτότητα τους. Ο βαθμός της αναισθησίας εξαρτάται από τη συγκέντρωση στα σημεία δράσης (στην προκειμένη περίπτωση στο ΚΝΣ), όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα.

Η ισχύς των εισπνεόμενων αναισθητικών εκφράζεται με την ελάχιστη αναισθητική συγκέντρωση (minimal anaesthetic concentration, MAC), ήτοι τη συγκέντρωση του αναισθητικού σε εκατοστιαίο ποσοστό (% όγκο) που εξουδετερώνει την αντίδραση προς σταθερό επώδυνο ερέθισμα σε 50% των ανθρώπων ή πειραματοζώων. Ωστόσο, τα εισπνεόμενα γενικά αναισθητικά παρουσιάζουν πολλές φαρμακοκινητικές ιδιομορφίες, η λεπτομερής περιγραφή των οποίων ξεφεύγει από τα πλαίσια του παρόντος βιβλίου.

ΣΤΑΔΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Τα γενικά αναισθητικά μπορεί να είναι αέρια ή πτητικά υγρά, που χορηγούνται με ειδικές αναπνευστικές συσκευές, ή να είναι σκευάσματα που προορίζονται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να σημειωθεί, ότι σχεδόν πάντοτε είναι απαραίτητος ο συνδυασμός και η αλληλοδιαδοχή πολλών διαφορετικών αναισθητικών φαρμάκων, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για μεγάλης διάρκειας χειρουργικές επεμβάσεις. Κατά παράδοση, διακρίνουμε τέσσερα στάδια γενικής αναισθησίας με βάση την αναισθησία που προκαλεί ο αιθέρας, αν και το φάρμακο αυτό έχει εγκαταλειφθεί πλέον στην κλινική πράξη επειδή παρουσιάζει πολλά μειονεκτήματα σε σύγκριση με τα νεότερα αναισθητικά φάρμακα.

Στάδιο I - Αναλγησία. Αντιστοιχεί στην αρχική εγκατάσταση ήπιας ευφορίας και αναλγησίας, που κατόπιν μεταπίπτουν σε ύπνο και απώλεια της συνείδησης, οπότε αρχίζει το στάδιο II.



Στάδιο II - Διέγερση. Είναι το στάδιο που αντιστοιχεί σε συχνή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Διακρίνεται από διέγερση και επίταση των αντανακλαστικών, αθέλητες κινήσεις, και εμέτους. Υπάρχει απώλεια της συνείδησης, αλλά δεν έχει ακόμη εγκατασταθεί η βαθιά αναισθησία που απαιτείται για την έναρξη της επέμβασης. Παρατηρούνται αυξομειώσεις της αναπνοής και της αρτηριακής πίεσης. Παλαιότερα, η χρήση αιθέρα συνοδευόταν σχεδόν πάντοτε από εμέτους, καθώς και από έντονο ερεθισμό του αναπνευστικού βλεννογόνου με επίταση των βρογχικών εκκρίσεων.

Στάδιο III - Χειρουργική αναισθησία. Ονομάζεται έτσι, επειδή εγκαθίσταται κατάργηση των αντανακλαστικών και βαθιά αναισθησία, που επιτρέπουν την έναρξη της επέμβασης. Αρχικά χαρακτηρίζεται από αυτόματη ρυθμική αναπνοή (βαθιές εισπνοές και εκπνοές) και προοδευτική καταστολή διαφόρων λειτουργιών.

1η φάση. Ύπνος και αναλγησία

2η φάση. Διαστολή κόρης, έναρξη χάλασης μεσοπλευρίων μυών.

3η φάση. Χάλαση των μεσοπλευρίων μυών, διαφραγματική αναπνοή.

4η φάση. Πλήρης παράλυση των μεσοπλευρίων μυών και του διαφράγματος.

Στάδιο IV, - Προμηκική παράλυση. Κατάργηση της κεντρικής αναπνευστικής λειτουργίας, δηλαδή παράλυση του κέντρου της αναπνοής στον προμήκη, που αποτελεί κοινή κατάληξη της επίδρασης όλων των κατασταλτικών φαρμάκων όταν δίνονται σε μεγάλες δόσεις. Η αναπνοή διατηρείται με τεχνητά μέσα. Η διακοπή χορήγησης του αναισθητικού και η παροχή καθαρού οξυγόνου ή μίγματος οξυγόνου και ατμοσφαιρικού αέρα επαναφέρει ταχέως τη λειτουργία της αναπνοής.

Μηχανισμός δράσης. Η δράση των γενικών αναισθητικών ασκείται σε διάφορες θέσεις του νευρικού συστήματος και με διάφορους μηχανισμούς, οι οποίοι δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί. Η απώλεια της συνείδησης οφείλεται σε δράση στον φλοιό του εγκεφάλου μέσω καταστολής διεγερτικών οδών (όπως το ανιόν σκέλος του δικτυωτού σχηματισμού). Η αμνησία οφείλεται σε επιδράσεις στο φλοιό, τον υπόκαμπο και την αμυγδαλή. Για την αναλγησία, πιθανολογείται κάποια επίδραση σε διάφορα σημεία των νευρικών δεματίων κεντρικής μεταφοράς των ερεθισμάτων του πόνου, ίσως με την απελευθέρωση ενδορφίνης. Τα περισσότερα γενικά αναισθητικά δρουν επίσης ενισχυτικά στους GABAεργικούς νευρώνες, οι οποίοι συμμετέχουν σε κατασταλτικά νευρωνικά κυκλώματα. Επίσης υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν κάποια επίδραση στις νευρωνικές μεμβράνες, με τελικό αποτέλεσμα την υπερπόλωση.



Ο συνδυασμός αναισθητικών προκαλεί μικρότερη τοξικότητα. Συχνά χρησιμοποιείται ένα ενδοφλέβιο αναισθητικό για επαγωγή της αναισθησίας η οποία διατηρείται συνήθως με κάποιο εισπνεόμενο. Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας μπορεί να χρειασθούν ειδικά φάρμακα, για παράδειγμα η τριμεθαφάνη ή το νιτροπρωσσικό νάτριο για ελεγχόμενη υπόταση, μυοχαλαρωτικά φάρμακα, αντιαρρυθμικά φάρμακα, κ.ά.

ΓΕΝΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Προαναισθητική αγωγή

Πριν από την αναισθησία μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα φάρμακα, όπως αγχολυτικά, νευροληπτικά και οπιοειδή αναλγητικά και επίσης αντιχολινεργικά και μυοχαλαρωτικά. Τα φάρμακα αυτά εντάσσονται στα πλαίσια της καλούμενης 'προαναισθητικής αγωγής', η οποία στοχεύει αφ' ενός στην καλύτερη προετοιμασία του ασθενούς (ηρεμιστικά, υπνωτικά, ναρκωτικά αναλγητικά) και αφ' ετέρου στην ομαλότερη εισαγωγή στη νάρκωση.

Τα αγχολυτικά και τα υπνωτικά (διαζεπάμη, τεναζεπάμη, λοραζεπάμη κ.ά) δίνονται συνήθως από το προηγούμενο βράδυ, ώστε να διασφαλίσουν έναν ήρεμο ύπνο.

Από τα νευροληπτικά η δροπεριδόλη συνδυάζεται συχνά με φεντανύλη στην αναισθησία με υποξείδιο του αζώτου, αλλά και προεγχειρητικά. Τα δύο αυτά φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν και μόνα, για την επίτευξη της καλούμενης 'νευροληπταναισθησίας', η οποία είναι κατάλληλη για επεμβάσεις βραχείας διάρκειας (βλ. και βουτυροφαινόνες).

Εκτός από τη φεντανύλη, άλλα οπιοειδή είναι η αλφεντανύλη και η σουφεντανύλη, που έχουν μικρή διάρκεια δράσης και δίνονται μαζί με υποξείδιο του αζώτου ή με θειοπεντάλη για να μειωθεί η δόση των αναισθητικών αυτών.

Η μορφίνη και η πεθιδίνη δίνονται συνήθως μία ώρα πριν την χειρουργική επέμβαση, οπότε δρουν κατασταλτικά και συνεργούν στην εισαγωγή κι την εγκατάσταση της αναισθησίας.

Παλαιότερα, ήταν επιβεβλημένη η χρήση ατροπινούχων, όπως η σκοπολαμίνη, για την καταπολέμηση των εμετών και για τον περιορισμό των βρογχικών εκκρίσεων που συνόδευαν τα ερεθιστικά εισπνεόμενα φάρμακα του τύπου του αιθέρα και του κυκλοπροπανίου. Η χρήση ατροπινούχων έχει σήμερα εγκαταλειφθεί. Αντίθετα, χορηγούνται Η2-αναστολείς (π.χ. ρανιτιδίνη), που μειώνουν τις γαστρικές εκκρίσεις και αποτρέπουν τον κίνδυνο τυχόν εισρρόφησης κατά το στάδιο της ανάνηψης, δηλαδή μετά από την αφαίρεση του ενδοτραχειακού σωλήνα.



A. ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα ενδοφλέβια αναισθητικά χρησιμοποιούνται για βραχείας διάρκειας επεμβάσεις και συνιθέστερα για επαγωγή αναισθησίας.

Βαρβιτουρικά.

Η *θειοπεντάλη* (Thiopentone sodium) είναι βαρβιτουρικό παράγωγο που διέρχεται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δρα πολύ γρήγορα. Η ανάνηψη σε μέτριες δόσεις είναι ταχεία λόγω ανακατανομής του φαρμάκου στους ιστούς και επέρχεται σε 15 περίπου λεπτά μετά από i.v. έγχυση. Παρ' όλα αυτά, η πλήρης απομάκρυνση της θειοπεντάλης από τον οργανισμό καθυστερεί αρκετές ώρες (ανάλογα με τη δόση), επειδή το φάρμακο δεν απομακρύνεται από τους πνεύμονες, όπως τα εισπνεόμενα αναισθητικά, αλλά μεταβολίζεται στο ήπαρ και μόνον ελάχιστο ποσοστό απεκκρίνεται τελικώς αναλλοίωτο από τους νεφρούς. Ο $T_{1/2}$ είναι 11 ώρες.

Η θειοπεντάλη αναστέλλει τη λειτουργία του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού και υπάρχει πιθανότητα υπερδοσολογίας με καρδιοαναπνευστική καταστολή λόγω της ισχύος του φαρμάκου. Χορηγείται σε δόση 100-150mg (4-6ml από υδατικό διάλυμα 2,5%) με i.v. ένεση σε 10-15sec, η οποία μπορεί να επαναληφθεί ανάλογα με την απάντηση σε 20-30 δευτερόλεπτα (ιδιοσκ. Intraval sodium). Η έναρξη δράσης είναι ταχεία, επειδή το φάρμακο φθάνει στον εγκέφαλο σε 30sec. Πρόκειται για εντόνως αλκαλικό διάλυμα που προκαλεί βλάβη των ιστών αν εγχυθεί εκτός φλέβας. Η εξωαγγειακή έγχυση αντιμετωπίζεται διηθώντας την περιοχή με 1500 μονάδες υαλουρονιδάσης. Αν γίνει ενδαρτηριακή έγχυση κατά λάθος, προκαλείται έντονος πόνος και μείωση της κυκλοφορίας του άκρου (λόγω σπασμού της αρτηρίας) που μπορεί να καταλήξει σε γάγγραινα. Η αντιμετώπιση γίνεται αφήνοντας τη βελόνα στην αρτηρία και εγχέοντας α-αδρενεργικό αποκλειστή (π.χ. τολαζολίνη) και ηπαρίνη.

Η θειοπεντάλη μειώνει την αιμάτωση και το μεταβολισμό του εγκεφαλικού παρεγχύματος και μπορεί να αποβεί σωτήρια στο σύνδρομο Reye (εγκεφαλοπάθεια συνοδευόμενη από ηπατική ανεπάρκεια).

Η *μεθεξιτάλη* (Methohexitone sodium) είναι λιγότερο ερεθιστική για τους ιστούς και η ανάνηψη είναι λίγο ταχύτερη από ότι με τη θειοπεντάλη. Η επαγωγή αναισθησίας είναι λιγότερο ήπια. Ο $T_{1/2}$ είναι 5 ώρες. Προκαλεί πόνο και ακούσιες κινήσεις στη περιοχή της ένεσης. Δόση 1mg/kg αργά. Ιδιοσκ Brietal sodium.



Μη βαρβιτουρικά ενδοφλέβια αναισθητικά

Η *κεταμίνη* (Ιδιοσκ. Ketalar) είναι παράγωγο της φαινοκυκλιδίνης και δίνεται i.m. ή i.v. Ο T_{1/2} είναι 2,5 ώρες. Έχει αναλγητική δράση, αλλά ερεθίζει το αγγειοκινητικό κέντρο του προμήκη και προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία. Σε ενήλικους προκαλεί ψευδαισθήσεις, εφιαλτικά όνειρα και άλλες ψυχικές διαταραχές. Αυτό έχει περιορίσει τη χρήση του σε ελαφρές παιδοχειρουργικές επεμβάσεις, αν και είναι πολύτιμο φάρμακο ιδιαίτερα σε πολυτραυματίες που χειρουργούνται επείγοντως με ολιγαμία και κυκλοφορικό shock.

Η *προποφόλη* (παράγωγο φαινόλης, ιδιοσκ. Diprivan) διατίθεται ως διάλυμα σε έλαιο σόγιας και χορηγείται i.v. για την επαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας. Μπορεί να προκαλέσει έντονη βραδυκαρδία.

Η *ετομιδάτη* (Ιδιοσκ. Hypnomidate) είναι ιμιδαζόλη και δίνεται για επαγωγή αναισθησίας. Ο T_{1/2} είναι 3,5 ώρες. Η ανάνηψη είναι ταχεία. Είναι κατάλληλη για ηλικιωμένους.

Β. ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Διακρίνονται στα αέρια και στα πτητικά υγρά. Χορηγούνται μέσω των πνευμόνων με ειδικές αναπνευστικές συσκευές. Στο χορηγούμενο μίγμα αερίων, υπάρχει τουλάχιστον 20% οξυγόνο. Ο εκπνεόμενος αέρας παραμένει σε κλειστό σύστημα, και έτσι το φάρμακο δεν διαφεύγει στο περιβάλλον του χειρουργείου, αλλά επαναφέρεται στον ασκό και επαναχορηγείται. Στο κλειστό αυτό σύστημα, λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα για την κατακράτηση του CO₂ από τον εκπνεόμενο αέρα (συνήθως με τη χρήση νατρασβέστου).

Επίδραση στα διάφορα συστήματα

Αναπνευστικό.

Σε υψηλές δόσεις, η συχνότητα και το βάθος της αναπνοής μειώνονται, με αποτέλεσμα να προκύπτει κίνδυνος πλήρους άπνοιας.

Κυκλοφορικό.

Γενικά προκύπτει κατασταλτική δράση, η οποία συνοδεύεται από μείωση των αντανεκλαστικών που σχετίζονται με τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και ιδιαίτερα με τη ρύθμιση και τη διατήρηση ικανοποιητικής αρτηριακής πίεσης. Μπορεί να εμφανιστούν αρρυθμίες ειδικά με ορισμένα φάρμακα.



Σκελετικοί μύες (πλην των αναπνευστικών).

Καταστολή της λειτουργίας της νευρομυϊκής σύναψης και των αντανακλαστικών διατήρησης του μυϊκού τόνου. Η επίδραση αυτή εξηγεί την έντονη μυοχάλαση που προκαλούν πολλά αναισθητικά φάρμακα, με αποτέλεσμα να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης, ή ακόμη και η πλήρης αποφυγή, των μυοχαλαρωτικών εκείνων που συνήθως χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας.

Όψιμες επιπτώσεις.

Κατά το μεταβολισμό ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων μπορεί να προκύψουν διάφοροι τοξικοί μεταβολίτες που επιδρούν δυσμενώς στον οργανισμό. Τέτοια παραδείγματα όψιμης τοξικότητας αφορούν κυρίως το ήπαρ και τους νεφρούς, και έχουν παρατηρηθεί κυρίως με τα φάρμακα μεθοξυφλουράνιο και αλοθάνιο. Υποτίθεται ότι μπορεί να υπάρχει κάποια κληρονομική προδιάθεση, χωρίς να αποκλείεται και η συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως ορισμένα συστατικά της τροφής ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που ενδεχομένως δημιουργούν συνθήκες επαγωγής ή αναστολής των ηπατικών ενζύμων.

Ατυπες αντιδράσεις.

Μία σημαντική παρενέργεια που μπορεί να προκληθεί από τα εισπνεόμενα αναισθητικά είναι η κακοήθης υπερθερμία που χαρακτηρίζεται αρχικά από σπασμό των μαστητήρων και των κροταφικών μυών (τρισμός), γενικευμένη αύξηση του μυϊκού τόνου, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, πυρετό, αιμορραγική διάθεση (από κατανάλωση των παραγόντων πήξης), καρδιακή ανεπάρκεια, μυοσφαιρινουρία. Αν δεν αντιμετωπισθεί εγκαίρως, η διαταραχή αυτή έχει μοιραία κατάληξη. Η αντιμετώπιση γίνεται με δανδρολένη (βλ. ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ και ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ).

Έχει διαπιστωθεί ότι πρόκειται για σπάνια παρενέργεια, η οποία συμβαίνει σε άτομα με κάποια κληρονομική προδιάθεση. Οφείλεται σε διαταραχή της διακίνησης ιόντων ασβεστίου στις σκελετικές ίνες, με αποτέλεσμα το ασβέστιο να συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα σε βάρος του σαρκοπλασματικού δικτύου.



1. ΑΕΡΙΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Υποξείδιο του αζώτου (N_2O).

Είναι ασθενές αναισθητικό και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αναισθητικά. Πρόκειται για άχρωμο, άοσμο και άγευστο αέριο που δεν μεταβολίζεται στον οργανισμό. Πύλη εισόδου και εξόδου του υποξειδίου του αζώτου είναι οι πνεύμονες. Αν ήταν ισχυρότερο, θα μπορούσε να αποτελέσει το ιδανικό γενικό αναισθητικό, επειδή παρουσιάζει μηδαμινή τοξικότητα από το ΚΝΣ και τα άλλα ζωικά όργανα. Εξαίρεση αποτελεί μία ελαφρά κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο (αρνητική ινότροπος ενέργεια). Παρ' όλα αυτά, πρόκειται για πολύτιμο φάρμακο, επειδή συνδυαζόμενο με άλλα ισχυρότερα αναισθητικά περιορίζει σημαντικά την τοξικότητά τους.

2. ΥΓΡΑ ΠΤΗΤΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Αλοθάνιο ($CF_3-CHClBr$)

Είναι πτητικό υγρό με ευχάριστη οσμή. Είναι ισχυρό αναισθητικό και δεν ερεθίζει τους βρόγχους ούτε προκαλεί βήχα. Η MAC για το αλοθάνιο είναι μικρότερη από 1%. Περισσότερο από 80% αποβάλλεται από τους πνεύμονες και 15% περίπου μεταβολίζεται στο ήπαρ. Είναι κατάλληλο για μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και συνδυάζεται συνήθως με μείγμα υποξειδίου του αζώτου και οξυγόνου. Έχει κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο με βραδυκαрдία και πτώση όγκου παλμού και των αντιστάσεων. Ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στις κατεχολαμίνες. Καταστέλλει το αναπνευστικό κέντρο του προμήκη. Προκαλεί ικανοποιητική μυοχάλαση.

Σε καισαρική τομή δίνεται σε συγκέντρωση 0,5% επειδή προδιαθέτει σε αιμορραγία. Το αλοθάνιο αναφέρεται ότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατοτοξικότητα, η συχνότητα της οποίας αυξάνεται μετά από επανειλημμένη έκθεση σε αλοθάνιο σε μικρό χρονικό διάστημα (μήνες). Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται δυο φορές σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών. Πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικό ιστορικό και σε υποψία ηπατικής βλάβης μετά χρήση αλοθάνιου δεν πρέπει να χορηγηθεί στον ασθενή.

Ενφλουράνιο. Είναι παρόμοιο με το αλοθάνιο αλλά έχει μικρότερη ισχύ.

Προκαλεί και αυτό καρδιοαναπνευστική καταστολή αλλά δεν ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο στις κατεχολαμίνες. Συνδυάζεται συνήθως με υποξείδιο του αζώτου. Δεν πρέπει να δίνεται σε άτομα με επιληψία επειδή το ΗΕΓ έχει δείξει επιληπτοειδή δραστηριότητα στη διάρκεια της αναισθησίας.



Ισοφλουράνιο.

Είναι ισομερές του ενφλουράνιου με ισχύ μεταξύ αλοθάνιου και ενφλουράνιου. Είναι ερεθιστικό και μπορεί να προκαλέσει βήχα και λαρυγγόσπασμο στην αρχή της αναισθησίας.

Άλλα πτητικά υγρά είναι ο διαιθυλαιθέρας ο οποίος δεν χρησιμοποιείται σήμερα. Είναι εκρηκτικό σε συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναισθησία με βραδεία επαγωγή αναισθησίας και παρατεταμένη διάρκεια και εμέτους κατά την ανάνηψη. Εξίσου απαρχαιωμένο αναισθητικό φάρμακο είναι το κυκλοπροπάνιο, που εγκαταλείφθηκε επειδή είναι εκρηκτικό και έχει μεγάλη καρδιοτοξικότητα. Το μεθοξυφλουράνιο επίσης δεν χρησιμοποιείται επειδή έχει ενοχοποιηθεί για νεφροτοξικότητα.

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα τοπικά αναισθητικά εφαρμόζονται για πρόκληση παροδικής αναισθησίας μιας περιοχής του σώματος με τοπική εφαρμογή (ένεση, επάλειψη, ψεκασμός). Προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της νευρωνικής αγωγιμότητας. Αναστέλλουν τους διαύλους των ιόντων Na^+ που ενεργοποιούνται από το δυναμικό ενεργείας, δηλαδή τα φάρμακα αυτά επιδρούν κατασταλτικά στην αρχική εκπολωτική φάση.

Από χημική άποψη, είναι εστέρες ή αμίδια που συνήθως φέρουν έναν αρωματικό δακτύλιο, ένα αλειφατικό τμήμα και μία αμινομάδα. Έτσι αποκτούν ιδιότητες φυσικοχημικού διπόλου, με λιπόφιλο (αρωματικός δακτύλιος) και υδρόφιλο άκρο (αμινομάδα), γεγονός που εξηγεί την ικανότητά τους να ενσωματώνονται και να επηρεάζουν την κυτταρική μεμβράνη.

Οι εστέρες είναι συνήθως παράγωγα ενώσεων του βενζοϊκού οξέος και περιλαμβάνουν διάφορα τοπικά αναισθητικά με πολλές κλινικές εφαρμογές, όπως η προκαΐνη, η τετρακαΐνη και η κοκαΐνη.

Στα αμίδια υπάγονται η βουπιβακαΐνη, η λιδοκαΐνη και η πρίλοκαΐνη.

Η διαφορές στη χημική δομή αυτών των ουσιών καθορίζουν και την κινητική τους. Οι εστέρες υδρολύονται αρκετά γρήγορα από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος. Αντίθετα, τα αμίδια διασπώνται στο ήπαρ και εμφανίζουν σχετικά παρατεταμένη διάρκεια δράσης. Επίσης, παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα γενικευμένης τοξικότητας, επειδή ορισμένοι μεταβολίτες τους διατηρούν μέρος των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων.



Οι διαφορετικές χημικές, φαρμακολογικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες αυτών των φαρμάκων καθορίζουν και την καταλληλότητα τους σε διάφορες εφαρμογές. Η χρήση των τοπικών αναισθητικών καταργεί την αισθητικότητα με την εξής σειρά: πόνος, θερμοκρασία, αφή, σωματαιοσθησία και μυϊκός τόνος.

Μερικές από τις εφαρμογές των τοπικών αναισθητικών είναι:

1. Επιφανειακή αναισθησία. Βενζοκαΐνη, κοκαΐνη (στην οφθαλμολογία και ωτορινολαρυγγολογία), λιδοκαΐνη, τετρακαΐνη κ.ά.
2. Διήθηση και στελεχιαία αναισθησία. Προκαΐνη, λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, πριλοκαΐνη κ.ά.
3. Νωτιαία αναισθησία (υπαραχνοειδής και υποσκληρίδιος ή ενδορραχιαία). Λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη, τετρακαΐνη κ.ά.
4. Επισκληρίδιος αναισθησία. Λιδοκαΐνη, βουπιβακαΐνη κ.ά.

Τα τοπικά αναισθητικά απορροφώνται από το σημείο εφαρμογής και μπορούν να δράσουν συστηματικά. Προκαλούν αγγειοδιαστολή και η διάρκεια τους δεν διαρκεί πολύ. Γι' αυτό το λόγο, συνδυάζονται με κάποιο αγγειοσυσπαστικό όπως η αδρεναλίνη (1:200.000 και για οδοντιατρική χρήση 1:80.000) ή η φαινυλεφρίνη. Εξαιρεση αποτελεί η κοκαΐνη που προκαλεί αγγειοσύσπαση.

Η έναρξη δράση σε 5-7 λεπτά. Η διάρκεια ποικίλλει ανάλογα με το φάρμακο και τη συγκέντρωση του στο σημείο εφαρμογής από 20 λεπτά μέχρι και ώρες. Η τυχόν συστηματική δράση αυτών των φαρμάκων εξαρτάται από τη δόση και το σημείο εφαρμογής.

Γενικά, προκαλούν διέγερση του ΚΝΣ που μπορεί να μεταπέσει σε κώμα και αναπνευστική καταστολή. Στο καρδιαγγειακό μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμίες (χρησιμοποιούνται μερικά από αυτά ως αντιαρρυθμικά) και υπόταση.

Η κοκαΐνη χρησιμοποιείται μόνον στην οφθαλμολογία, επειδή είναι αρκετά τοξική.

Η πριλοκαΐνη είναι κατάλληλη για περιοχική αναισθησία ΕΦ (Bier's block)

Η βουπιβακαΐνη, με $T_{1/2}$ 2-3 ώρες, αντενδείκνυται για Bier's block.

Παρενέργειες και τοξικότητα

Τοπική αλλεργική αντίδραση σύμφωνα κυρίως με εστέρες όπως η προκαΐνη, η τετρακαΐνη, και η κοκαΐνη. Η τυχόν είσοδος μεγάλων ποσοτήτων στη συστηματική κυκλοφορία θα προκαλεί κεντρική τοξικότητα με τα συμπτώματα που προαναφέρθηκαν.



Η δοσολογία για τη λιδοκαΐνη (Lidocaine ή lignocaine hydrochloride, ή xylocaine), το πλέον χρησιμοποιούμενο τοπικό αναισθητικό, είναι:

Μέχρι 200mg από ενέσιμο διάλυμα 0,5-1%, και μέχρι 500mg όταν περιέχεται αδρεναλίνη (1:200.000). Για επιφανειακή αναισθησία κρέμα, γέλη (gel), ψεκασμός, σε διάφορες πυκνότητες από 2-4%.

* ΛΙΔΟΚΑΙΝΗ [ΛΙΓΝΟΚΑΙΝΗ]

Lidocaine Hydrochloride

Ανήκει στα αμιδικά τοπικά αναισθητικά και συμπεριφέρεται ως ασθενής βάση. Λευκή κρυσταλλική σκόνη με αμβλεία πικρή γεύση, ευδιάλυτη στο νερό.

Μηχανισμός δράσης Αναστέλλει το ταχύ ρεύμα νατρίου στη κυτταρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να καταργεί την αγωγιμότητα των ερεθισμάτων και το δυναμικό ενεργείας. Αποτελεί το πρότυπο τοπικό αναισθητικό και έχει εφαρμογές και ως αντιαρρυθμικό φάρμακο.

Κινητική Έχει βιοδιαθεσιμότητα μικρότερη του 15% από το πεπτικό σύστημα, επειδή παρουσιάζει εντονότατο φαινόμενο αρχικής διάβασης. Εφαρμόζεται στους ιστούς, ως τοπικό αναισθητικό, ή ενίεται ενδοφλεβίως ως αντιαρρυθμικό φάρμακο. Μετά την είσοδό της στη συστηματική κυκλοφορία, η λιδοκαΐνη διαχέεται σε ολόκληρο τον οργανισμό και έχει την τάση της εκλεκτικής καθήλωσης στον λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μυς. Η πρωτεϊνική σύνδεση στο πλάσμα είναι της τάξης του 60%. Μεταβολίζεται εκτενέστατα στο ήπαρ (95%) και δίνει ορισμένα προϊόντα διάσπασης με αντιαρρυθμική ενέργεια και με κάποια κεντρική δράση. Η μητρική ένωση έχει $T/2$ 90 min, αλλά ο δραστικός μεταβολίτης γλυκινόξυλιδίνη έχει $T1/2$ 10hr, γεγονός στο οποίο αποδίδουν ορισμένες όψιμες ενέργειες του φαρμάκου από το ΚΝΣ. Η λιδοκαΐνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα.

Ενδείξεις Αναλγησία στη γενική χειρουργική, μαιευτική και οδοντιατρική. Αναλγησία επιφανείας και βλεννογόνων. Κατάργηση αντανάκλαστικών. Θεραπευτικός και διαγνωστικός αποκλεισμός νεύρων. Αντιμετώπιση μετεγχειρητικού και χρόνιου πόνου. Πρόκληση τοπικής αναισθησίας για μείζονος σημασίας οφθαλμικές επεμβάσεις. Κοιλιακές αρρυθμίες, ιδίως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αντενδείξεις Υπερευαισθησία, κολλοκοιλιακός αποκλεισμός. Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες. Φλεγμονή στο σημείο εφαρμογής. Εκλαμψία. Σε αρρώστους υπό θεραπεία με β-αναστολείς. Η προσθήκη αγγειοσυσπαστικού αντενδείκνυται σε περιοχές που αιματώνονται από τελικές αρτηρίες (δάκτυλα, χέρια, πόος), σε αρρώστους με περιφερικές αρτηριοπάθειες, υπέρταση ή υπερθυρεοειδισμό και στη ραχιαία αναισθησία.

Παρενέργειες Σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Τοπικές αντιδράσεις όπως δερματίτις εξ επαφής (κνησμός, αιμορραγική κνίδωση, οίδημα), κυρίως σε άτομα που χειρίζονται το φάρμακο (οδοντίατροι) ή σε επανειλημμένη εφαρμογή. Κερατίτιδα σε



παρατεταμένη επίθεση στον κερατοειδή. Τοξικές αντιδράσεις με διέγερση, παραλήρημα, διαταραχές της όρασης, τονικούς ή κλονικούς σπασμούς και στη συνέχεια κώμα, καταστολή του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού, άπνοια και καρδιακή ανακοπή. Πρώιμα σημεία τοξικών αντιδράσεων είναι ανησυχία, ζάλη, τρόμος, εμβοές, αιμαδία γλώσσας, ρίγος κ.α. Αν προστεθεί αδρεναλίνη στο τοπικό αναισθητικό μπορεί να εκδηλωθούν άγχος, ανησυχία, ωχρότητα, τρόμος, ζάλη, κεφαλαλγία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία και υπέρταση. Σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να προκαλέσει ζάλη, αδυναμία και αμνησία. Επίσης έντονη εμβρυϊκή βραχυκαρδία σε αποκλεισμό του παρατραχηλικού πλέγματος, υπόταση σε επισκληρίδιο και υπαραχνοειδή αναλγησία. Σπανίως, αλλεργικές αντιδράσεις από τους επιπεφυκότες. Τοπικό άλγος κατά την έγχυση.

Προφυλάξεις Να διατίθενται τα απαραίτητα μέσα για την αντιμετώπιση των παρενεργειών. Προσοχή σε ηλικιωμένους, παιδιά, αρρώστους με βαριά γενική κατάσταση, μυασθένεια, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια (μικρότερες δόσεις). Επίσης σε αρρώστους με βαριά ηπατική νόσο. Να μη γίνεται τοπική αναλγησία ή διήθηση σε περιοχές με πλούσια αιμάτωση, επίσης η επάλειψη μιας επιφάνειας δέρματος ή βλεννογόνων με αλοιφή πάνω από 24 ώρες. Η συνολική δόση να μην υπερβαίνει τη μέγιστη επιτρεπτή δόση του φαρμάκου. Η πυκνότητα της προστιθέμενης αδρεναλίνης να μην είναι μεγαλύτερη από 1:200.000 και η συνολική δόση της να μην υπερβαίνει τα 500μg. Ο βρασμός ή κλιβανισμός των διαλυμάτων με αδρεναλίνη απαγορεύεται. Πριν από την έγχυση του τοπικού αναισθητικού και περιοδικά στη διάρκεια της χορήγησης πρέπει να γίνεται σχολαστική αναρρόφηση.

Αλληλεπιδράσεις Βαριά υπόταση σε άτομα υπό θεραπεία με αντιυπερτασικά ή κορτικοστεροειδή. Υπέρταση ή υπόταση με τρικυκλικά ή αναστολείς της MAO και ωκυτοκίνη. Με αγγειοσυσπαστικά κοιλιακές αρρυθμίες. Οι αμινοεστέρες παρατείνουν τη δράση της σουκινυλοχολίνης. Τα διουρητικά ανταγωνίζονται τη δράση της λόγω της υποκαλιαιμίας.

Εργαστηριακές εξετάσεις Η λιδοκαΐνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της κρεατινινοκινάσης στο αίμα.

Δοσολογία Η δόση εξαρτάται από την ηλικία, το σωματικό βάρος, τη γενετική κατάσταση του αρρώστου, το βαθμό αιμάτωσης της περιοχής που εφαρμόζεται το φάρμακο, τη διάρκεια της χορήγησης και το είδος του φαρμάκου. Για άνδρα 70kg η μέγιστη δόση είναι 20mg από 1% διάλυμα ή 10ml από 2% διάλυμα. Μέγιστη εφάπαξ δόση 300mg (4.5mg/kg) χωρίς αδρεναλίνη και 500mg (7mg/kg) με αδρεναλίνη. Παιδιά. Χρησιμοποιείται διάλυμα 0.5% και 1%. Οι δόσεις μειώνονται με την ηλικία.

Κοιλιακές αρρυθμίες. Ενδοφλεβίως 50-100mg διαλύματος 2% εφάπαξ. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί σε 5 λεπτά. Δόση συντήρησης 1-4mg/min σε στάγδην έγχυση. Σε οξύ έμφραγμα μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 300mg ενδομυϊκώς μέχρι να μεταφερθεί ο ασθενής σε νοσοκομείο και εφόσον δεν παρουσιάζεται βραδυκαρδία. Ιδιοσκ. Xylocaine gel 2% (αναισθησία ουρήθρας για ενδοσκοπηση), spray, inj με ή χωρίς αδρεναλίνη για μικροεπεμβάσεις και για τοπική μικρής διάρκειας αναισθησία (π.χ. οδοντιατρικές), cream για τοπική χρήση.



[illegible]

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1863. It is a very short letter, and it is the only one of its kind in the collection. It is a letter of introduction, and it is the only one of its kind in the collection. It is a letter of introduction, and it is the only one of its kind in the collection.

SECRET

4

[illegible]

1. The first step is to identify the problem or question that needs to be answered. This involves understanding the context and the specific requirements of the task.

14-00000

1. The first of these is the fact that the majority of the population of the United States is now living in urban areas. This is a result of the process of urbanization, which has been going on since the beginning of the 20th century. The population of the United States has increased from about 100 million in 1900 to over 200 million in 1960. At the same time, the population of rural areas has decreased from about 100 million in 1900 to about 50 million in 1960. This has led to a concentration of the population in urban areas, which has had a profound effect on the economy and society.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the situation.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the situation.

11

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the situation.

1. The first step in the process of the investigation is the identification of the problem. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must identify the problem and the scope of the investigation. The next step is the collection of data. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must collect data from the sources that are available. The next step is the analysis of the data. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must analyze the data and determine the cause of the problem. The next step is the development of a solution. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must develop a solution that will solve the problem. The next step is the implementation of the solution. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must implement the solution and monitor the results. The final step is the evaluation of the results. This is done by the investigator who is responsible for the investigation. The investigator must evaluate the results and determine if the problem has been solved.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the situation.

1. The first part of the document is a letter from the President of the United States to the Congress, dated January 1, 1861. It is a very important document, as it sets out the President's policy for the new year. The President, Abraham Lincoln, writes that he is pleased to see the Congress assembled, and that he is confident that the country will be well governed. He also mentions the recent election of a new President, and that he is confident that the country will be well governed. The letter is a very important document, as it sets out the President's policy for the new year.

6. ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ

A. ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Με τον όρο 'ναρκωτικά αναλγητικά' εννοούμε φάρμακα που έχουν δράση παρόμοια της μορφίνης. Ακριβέστερος είναι ο όρος "οπιοειδή αναλγητικά". Με τον όρο οπιοειδή εννοούμε τόσο τα οπιούχα (προέρχονται από το όπιο και έχουν δράση παρόμοια με μορφίνη) όσο και ουσίες που έχουν δράση παρόμοια με μορφίνη ή συνδέονται με υποδοχέα οπιούχων και διαφέρουν φαρμακολογικά στο ότι μπορεί να είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές ή μερικοί αγωνιστές ή και ισχυροί αγωνιστές ανάλογα με τη δράση τους σε τρεις ειδικούς υποδοχείς, τους μ , κ και σ (σίγμα). Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν τόσο τα οπιοειδή που έχουν αναλγητική δράση όσο και οπιοειδή που δεν έχουν αναλγητική δράση (ανταγωνιστές οπιοειδών) αλλά συνηθίζεται να περιγράφονται μαζί με τα αναλγητικά οπιοειδή.

Η τελειοποίηση της υποδερμικής σύριγγας το 1853 από τον Al. Wood συνέτεινε στη διάδοση και εξάρτηση από τη μορφίνη. Το πρόβλημα της εξάρτησης οδήγησε στη προσπάθεια ανεύρεσης άλλων ισχυρών αναλγητικών που να μη προκαλούν εξάρτηση. Στο Β παγκόσμιο πόλεμο συνετέθη η μεπεριδίνη και η μεθαδόνη που όμως είχαν δράση μορφίνης. Στη συνέχεια η ναλορφίνη και αργότερα η ναλοξόνη και ουσίες με μεικτή δράση (πενταζοκίνη, βουπρενορφίνη κ.ά.). Το 1967 ο Martin et al. υπόθεσαν ότι υπάρχουν διαφορετικοί τύποι υποδοχέων για τα οπιοειδή και το 1973 ο Goldstein περιέγραψε 3 διαφορετικούς τύπους υποδοχέων για τα οπιοειδή στο νευρικό σύστημα των θηλαστικών. Στη συνέχεια ανακαλύφθηκαν στον εγκέφαλο του χοίρου 2 πενταπεπτίδια με δράση μορφίνης και ακολούθως εδείχθη ότι υπάρχουν 3 οικογένειες οπιοειδών πεπτιδίων και αρκετοί τύποι (κατηγορίες) υποδοχέων.

Τα ενδογενή πεπτίδια είναι οι εγκεφαλίνες (δρουν κυρίως σε δ υποδοχείς), οι ενδορφίνες (σε μ υποδοχείς) και οι δυνορφίνες (σε κ υποδοχείς στο επίπεδο της ΣΣ) που προέρχονται από τα πρόδρομα πεπτίδια--> προεγκεφαλίνη, προοπιομελανοκορτίνη και την προδυνορφίνη.



ΠΡΟΕΓΚΕΦΑΛΙΝΗ -----> ΕΓΚΕΦΑΛΙΝΕΣ --> δ υποδοχείς

ΠΡΟΟΠΙΟΜΕΛΑΝΟΚΟΡΤΙΝΗ -----> ΕΝΔΟΡΦΙΝΕΣ --> μ υποδοχείς

ΠΡΟΔΥΝΟΡΦΙΝΗ -----> ΔΥΝΟΡΦΙΝΕΣ --> κ υποδοχείς

Η λειτουργία των ενδογενών πεπτιδίων με οπιοειδή δράση δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Τροποποιούν την απάντηση στα επώδυνα ερεθίσματα.

1. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Υπάρχουν διάφοροι τύποι υποδοχέων στον εγκέφαλο και λοιπό νευρικό σύστημα όπου συνδέονται τα οπιοειδή ή τα ενδογενή πεπτίδια.

Υπάρχουν 5 κατηγορίες υποδοχέων μ, κ, σ, δ, ε. Οι ενέργειες των ναρκωτικών αναλγητικών καθορίζεται από τη δραστηριότητα σε τρεις ειδικούς υποδοχείς, τους μ, κ και σ. Ο ρόλος των δ και ε υποδοχέων δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Πιθανώς δρουν μέσω των μ υποδοχέων.

Η αναλγησία οφείλεται σε ενεργοποίηση των μ υποδοχέων και εν μέρει των κάπα. (Παραδείγματα δίνονται στον πίνακα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 20

ΔΡΑΣΗ ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ, ΑΓΩΝ / ΑΝΤΑΓΩΝ, ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΕΙΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ			
Οπιοειδές	μ	κ	σ
ΜΟΡΦΙΝΗ	++	+	
ΜΠΟΥΤΙΡΕΝΟΡΦΙΝΗ	+/-		
ΠΕΝΤΑΖΟΚΙΝΗ	-	++	++
ΝΑΛΟΞΟΝΗ	-	-	
+=αγωνιστική δράση, -=ανταγωνιστική δράση			

Οι αγωνιστές καταλαμβάνουν τους ίδιους υποδοχείς όπως τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια (εγκεφαλίνες ή ενδορφίνες).



Η διέγερση των υποδοχέων προκαλεί (Hanks 1987)

ΠΙΝΑΚΑΣ 21

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ		
μ (μ ₁ , μ ₂)	κ	σ
Αναλγησία πάνω από ΣΣ	Αναλγησία επίπεδο ΣΣ	Δυσφορία
Ευφορία	Ηρεμιστική δράση	Ψυχομιμητικά
Μύση	Μύση	αποτελέσματα
Αναπν. καταστολή (μ ₂)	Αναπν. καταστολή	
Φυσική εξάρτηση		
Δυσκοιλιότητα		

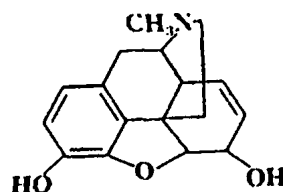
Στους σ υποδοχείς συνδέονται οι αγωνιστές/ανταγωνιστές όπως η πενταζοκίνη. Μέσω των σ υποδοχέων προκαλούνται τα ψυχομιμητικά αποτελέσματα ορισμένων οπιοειδών που δεν αντιμετωπίζονται με ναλοξόνη.

Οι μερικοί αγωνιστές δεν προκαλούν ψυχομιμητικά αποτελέσματα. Έχουν επίσης μια αναλγητική οροφή (Kaiko 1986).

Η μορφίνη συνδέεται στερεοειδικά σε ειδικούς υποδοχείς στο ΚΝΣ. Το σύστημα του υποδοχέα βρίσκεται στη νευρική μεμβράνη και περιέχει θέσεις για τα διάφορα τμήμα-τα του μορίου των οπιοειδών. Αλλαγές στα τμήματα των μορίων που συνδέονται στη θέση πυρήνα ή στις δευτερεύουσες προκαλούν και αλλαγές στη δραστηριότητα.

ΘΕΣΕΙΣ ΜΟΡΙΟΥ ΜΟΡΦΙΝΗΣ

	3	6
ΜΟΡΦΙΝΗ	-OH	-OH
ΗΡΩΙΝΗ	-OCOCH ₃	-OCOCH ₃
ΚΩΔΕΙΝΗ	-OCH ₃	-OH



Σχήμα 17

Μηχανισμός αναλγητικής δράσης. Η αναλγητική δράση ασκείται στο νωτιαίο μυελό, μέσω εγκεφαλο, θάλαμο και φλοιό μέσω μ (μ₁), δ και κ υποδοχέων.

Η λειτουργία των υποδοχέων είναι ανασταλτική στην συναπτική μεταβίβαση του ερεθίσματος.



Τα αντανακλαστικά του πόνου καταστέλλονται στη ΣΣ μέσω δράσης στο οπίσθιο κέρασ (ζελατινώδης ουσία). Υποδοχείς (κ) στο τέλος των αρχικών κεντρομόλων ινών προκαλούν αναστολή απελευθέρωσης νευρομεταβιβαστών (και ουσίας P) και μετασυναπτικά ανασταλτική δράση στους ενδονευρώνες και στους νευρώνες της νωτιαιοθλαμικής οδού που μεταφέρουν τις πληροφορίες στα ανώτερα κέντρα στον εγκέφαλο.

Μετά συστηματική χορήγηση δρα στο μεσεγκέφαλο (κεντρική φαιά ουσία) καθώς και μεταβάλλοντας τη λειτουργία περιοχών νωτιαίου, υποθλαμικών και προμετωπιαίων. Μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν υποδοχείς και στην περιφέρεια και μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο. Η λειτουργία των υποδοχέων είναι ανασταλτική στην συναπτική μεταβίβαση του ερεθίσματος. Η διέγερση των μ υποδοχέων προκαλεί υπερπόλωση της μεμβράνης αυξάνοντας την είσοδο του K^+ και καταστέλλοντας τη διεγερσιμότητα στο νευρικό σύστημα. Η αμφεταμίνη και ντοπαμίνη τείνουν να μειώσουν τον πόνο ενώ οι χολινεργικοί και σεροτονινεργικοί παράγοντες να τον αυξήσουν. Οι κ υποδοχείς επιδρούν στα κανάλια ασβεστίου (τα κλείνουν).

Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν ότι ο πόνος υπάρχει αλλά δεν τους ενοχλεί ιδιαίτερα. Στην ανακούφιση από τον πόνο συντελούν η απελευθέρωση από το άγχος την ανησυχία και την ένταση.

Ο πόνος διαχωρίζεται σε εκείνο που προέρχεται από τη διέγερση των υποδοχέων του πόνου (nociceptive) και πόνο που προκαλείται από βλάβη σε νευρικές δομές περιλαμβάνοντας συχνά υπερευαισθησία του νεύρου (πόνος νευροπάθειας, νευροπαθητικός πόνος). Ο πρώτος απαντά στα οπιοειδή ενώ ο νευροπαθητικός πόνος απαντά πτωχά.

Οι κυριότερες ενέργειες των οπιοειδών εκτός της αναλγητικής αναφέρονται στον επόμενο πίνακα 22 .



Αλλαγή διάθεσης	Ευφορία, δυσφορία
Καταπραυντική	Νύστα, ζάλη, υπνηλία, λήθαργος, αδυναμία συγκέντρωσης, απάθεια
Διέγερση χημειοαισθ. ζώνης	Ναυτία, έμετος
Διέγερση οφθαλ/κού πυρήνα	Μύση
Μειωμένη κινητικ. εντέρου	Δυσκοιλιότητα
Αναπνευστικό κέντρο	Αναπνευστική καταστολή, Μειωμένη συχνότητα και βάθος
(μειωμένη απάντηση στο CO ₂)	(Αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης λόγω αυξημένου (CO ₂))
Κέντρο βήχα	Καταστολή αντανακλαστικού του βήχα
Αγγειοκινητικό κέντρο	Αγγειοδιαστολή, υπόταση
Αύξηση τόνου σφιγκτήρων	Σπασμός χοληδόχου, κατακράτηση σύρων
Υποθαλαμικές λειτουργίες	Αυξημένη ADH, μειωμένες CRF GhRH, LH, FSH, ACTH και πτώση τεστοστερόνης & κορτιζόλης
Απελευθέρωση ισταμίνης	Ανωμαλία ρύθμισης θερμοκρασίας
Αντοχή	Κνίδωση, κνησμός, βρογχόσπασμος
Φυσική εξάρτηση	Αυξημένες δόσεις για ίδιο αποτέλεσμα
	Σύνδρομο στέρησης (απότομη διακοπή)

Τα κυριότερα οπιοειδή και μερικά χαρακτηριστικά τους δίνονται στον πίνακα 23

ΠΙΝΑΚΑΣ 23

ΟΠΙΟΕΙΔΕΣ	ΚΑΤΗ- ΓΟΡΙΑ	ΔΟΣΗ (mg) Π Σ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΑΛΓΗΣ	T/2 ΩΡΕΣ
ΜΟΡΦΙΝΗ	A	10 60	4-5	2
ΗΡΩΙΝΗ	A	5 60	4-7	0,5
ΥΔΡΟΜΟΡΦΟΝΗ	A	1,5 7,5	4-5	2-3
ΟΞΥΜΟΡΦΟΝΗ	A	1 6	4-5	2-3
ΜΕΠΕΡΙΔΙΝΗ	A	75-100 300	2-4	3-4
ΔΙΦΑΙΝΟΞΥΛΑΤΗ				
ΛΟΠΕΡΑΜΙΔΗ				
ΦΕΝΤΑΝΥΛΗ	A	0,1 -	<1	3-4
(Διαδερμικό σύστημα)			72	
ΜΕΘΑΔΟΝΗ	A	10 20	4-7	20-30
ΠΡΟΠΟΞΥΦΑΙΝΗ	A	- 65	4-6	6-12
ΛΕΒΟΡΦΑΝΟΛΗ	A	2 4	4-6	12-16
ΚΩΔΕΙΝΗ	A	30 30-60	4-6	2-4
ΔΙΥΔΡΟΚΩΔΕΙΝΗ	A	30-50 30	4-5	4
ΟΞΥΚΩΔΟΝΗ	A	- 20-30	4-5	-
ΥΔΡΟΚΩΔΟΝΗ	A	- 30	4-5	4
ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ	MA	0,3 0,4	6	3
ΠΕΝΤΑΖΟΚΙΝΗ	A/AN	30-60 180	4-6	4
ΝΑΛΒΟΥΦΙΝΗ	A/AN	10-20 -	4-6	3
ΝΤΕΚΟΖΙΝΗ	A/AN	10 -	2-4	2,4

A= Αγωνιστής, MA= Μερικός αγωνιστής, A/AN= Αγων/ανταγων Π= παρεντερικά, Σ= Στόμα



Παρά το ότι συνεχώς νέα αναλγητικά κυκλοφορούν η μορφίνη θεωρείται το πρωτότυπο με το οποίο συγκρίνονται τα άλλα φάρμακα και πολλοί κλινική την προτιμούν σαν πρώτη εκλογής στον μέτριο ως ισχυρό πόνο και πολύ ισχυρό πόνο.

* ΜΟΡΦΙΝΗ (Morphine)

Η μορφίνη είναι ασθενής βάση (pKa 9.85) και η λιποδιαλυτότητα της αυξάνεται σε υψηλό pH. Πτωχή διαλυτότητα πάνω από 30mg/ml.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται καλά από το στόμα, το ορθό και ρινικό και στοματικό βλεννογόνο. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι περίπου 25%-40% αλλά η διάρκεια της δράσης είναι μεγαλύτερη από την αντίστοιχη ενδοφλέβια. Η σύνδεση με πρωτεΐνες είναι 30%. Μετά 24 ώρες η συγκέντρωση στους ιστούς είναι ελάχιστη. Μικρά ποσά διέρχονται στο ΚΝΣ συγκριτικά με κωδεΐνη ή μεθαδόνη. Η μέγιστη αναλγητική δράση σε 1 ώρα και διαρκεί 2-6 ώρες. Η επισκληρίδια ή ενδορραχιαία χορήγηση προκαλεί αναλγησία που διαρκεί 12-24 ώρες αλλά μπορεί να φανεί αναπνευστική καταστολή αργότερα όταν η αναλγητική επίδραση έχει παρέλθει. Μεταβολίζεται συνδεόμενη με γλυκουρονίδια σε μορφίνη-3-γλυκουρονίδιο και μορφίνη-6-γλυκουρονίδιο (M6G). Ο T/2 της μορφίνης είναι 2 ώρες και της M6G λίγο μεγαλύτερος. Η M6G έχει αναλγητική δράση και σε χρόνια χορήγηση αθροϊζόμενη συμμετέχει σημαντικά στην αναλγησία. Απέκκριση στα ούρα με πειραματική διήθηση κυρίως ως μορφίνη-3 γλυκουρονίδιο. Το 90% της δόσης απεκκρίνεται σε μία ημέρα. Υπάρχει μικρού βαθμού επίσης εντεροπατική κυκλοφορία.

Ενδείξεις.

1. Προεγχειρητικά για μείωση άγχους, μείωση ποσού απαιτούμενου αναισθητικού και αναλγησία και κάποιου βαθμού αναλγησία μετεγχειρητικά.
2. Αντιμετώπιση σοβαρού πόνου (έμφραγμα, κάταγμα, κωλικός, μεγάλα τραύματα, έγκαυμα, μεταστάσεις οστικές κλπ).
3. Μετεγχειρητικά για αναλγησία (1-2 ημέρες).
4. Χρόνιος ισχυρός πόνος (π.χ. καρκίνος)
5. Οξύ πνευμονικό οίδημα.

Αντενδείξεις. Αναπνευστική ανεπάρκεια, αλκοολισμός, παραλυτικός ειλός.

Παρενέργειες. Μπορούν να διακριθούν σε εκείνες μετά οξεία χρήση και σε χρόνια χρήση. Σε οξεία χρήση ναυτία ή και έμετος, ορθοστατική υπόταση, καταστολή αναπνευστικού, σπασμός χοληφόρων. Σε μικρή δόση 5-10mg δεν είναι σημαντικές. Επειδή σε χρόνια χρήση αναπτύσσεται ανοχή στις ενέργειες των οπιοειδών (εκτός από τη μύση και τη



δυσκοιλιότητα), οι κύριες παρενέργειες είναι ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, αναπνευστική καταστολή, φυσική και ψυχική εξάρτηση

ΑΛΛΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΟΡΦΙΝΗΣ (Βλέπε και πίνακα 22)

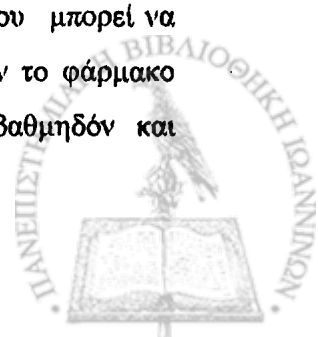
Σε άτομα χωρίς πόνο προκαλείται ευφορία ή δυσφορία. Επηρεάζει το επίπεδο συνείδησης και μειώνει τον βαθύ ύπνο. Καταπραυντική δράση, νύστα, ζάλη, υπνηλία, λήθαργος, αδυναμία συγκέντρωσης, απάθεια.

Σε ζώα επιληψία πιθανώς μέσω αναστολής GABA. Στον άνθρωπο σπανιότατα σε πολύ υψηλές δόσεις. Η ναλοξόνη ανταγωνίζεται την προκαλούμενη από μορφίνη, μεθαδόνη ή προποξυφαίνη επιληψία αλλά όχι από μεπεριδίνη.

Ναυτία και έμετος λόγω διέγερσης της ζώνης χημειουποδοχέων. Η εμετική δράση αυξάνεται σε διέγερση της αιθουσαίου και η μορφίνη προκαλεί μια ευαισθησία του αιθουσαίου. Σε πολύ μεγάλες δόσεις καταστολή του κέντρου του εμέτου. Η ναυτία και/ή ο έμετος, αν υπάρχουν, αποτελούν πρόβλημα μόνο για τις πρώτες 4-5 ημέρες επειδή αναπτύσσεται ανοχή. Σε μερικούς ασθενείς όμως επιμένουν. Αντιμετωπίζονται με αλοπεριδόλη (0,25-1mg) ή φαινοθειαζίνες (περφαιναζίνη 4mgX3, προχλωπεραζίνη 5-10mgX3), ή μετοκλοπραμίδη 10mgX3, ή αντιισταμινικά. Ποσοστό 10% δεν απαντά σε αλοπεριδόλη οπότε πρόκειται για γαστρική στάση και βοηθά η μετοκλοπραμίδη 3-6 φορές ημερησίως X10mg. Σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση ή εντερική απόφραξη δίνεται κυκλιζίνη.

Μύση. Η μορφίνη και οι περισσότεροι μ και κ αγωνιστές προκαλούν μύση μέσω του πυρήνα του οφθαλμοκινητικού νεύρου. Μεγάλες δόσεις προκαλούν μύση ως κεφαλή καρφίτσας. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών δεν έχουν αποτέλεσμα.

Αναπνοή. Καταστολή αναπνευστικού κέντρου (μείωση συχνότητας και βάθους αναπνοών και κατά λεπτό όγκου αναπνοής). Μετά ΕΦ χορήγηση αναπνευστική καταστολή σε 5-10 λεπτά και μετά ΕΜ ή ΥΔ σε 30-90'. Η αιτία είναι η μείωση ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου στο CO₂ οπότε η υποξία, μέσω των καρωτιδικών υποδοχέων μπορεί να είναι το μόνο ερέθισμα για την αναπνοή. Η απότομη αύξηση του O₂ μπορεί να προκαλέσει διακοπή της αναπνοής με περαιτέρω οξέωση και καταστολή του ΚΝΣ. Οι μερικοί αγωνιστές και οι αγωνιστές/ ανταγωνιστές δεν καταστέλλουν στον ίδιο βαθμό το αναπνευστικό κέντρο. Η οξεία τοξικότητα όλων των οπιοειδών συνδέεται με την αναπνευστική καταστολή που μπορεί να είναι θανατηφόρα. Ο κίνδυνος δεν είναι τόσο μεγάλος σε χρόνια πόνο όταν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα (χαμηλότερα επίπεδα) και η δόση αυξάνεται βαθμιαία και



επιπρόσθετα λόγω της αντοχής που αναπτύσσεται και επειδή ο πόνος αποτελεί φυσικό ανταγωνιστή της αναπνευστικής καταστολής που προξενούν τα οπιοειδή.

Η καταστολή του βήχα γίνεται μέσω ειδικών υποδοχέων που δεν είναι στερεοειδικοί. Καταστολή του αντανακλαστικού του βήχα λόγω απευθείας δράσης στο κέντρο του βήχα στον προμήκη. Δεν υπάρχει απαραίτητα σχέση μεταξύ καταστολής αναπνοής και βήχα ώστε υπάρχουν αντιβηχικά οπιοειδή που δεν καταστέλλουν την αναπνοή.

Καρδιαγγειακό. Η αγγειοδιαστολή (συμμετέχει η απελευθέρωση ισταμίνης) μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση. Η αγγειοδιαστολή μερικώς αναστέλλεται από τους H_1 ανταγωνιστές ενώ αναστέλλεται πλήρως από τη ναλοξόνη. Η μορφίνη αμβλύνει το αγγειο-συσταλτικό αντανακλαστικό που προκαλείται από την αυξημένη μερική τάση του CO_2 . Στο μυοκάρδιο προκαλεί μείωση της κατανάλωσης του O_2 , της τελοδιαστολικής πίεσης αριστεράς κοιλίας και του καρδιακού έργου και δίνεται σε οξύ πνευμονικό οίδημα και σε πόνο από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στον εγκέφαλο τα οπιοειδή που κάνουν αναπνευστική καταστολή και κατακράτηση CO_2 μπορεί να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή και αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης όχι όμως όταν η pCO_2 διατηρείται φυσιολογική με τεχνητή αναπνοή.

Γαστρεντερικό. Δυσκοιλιότητα και μείωση κινητικότητας λόγω παρατεταμένου σπασμού. Η ατροπίνη ανταγωνίζεται μερικώς τη συστολή των λ.μ. ινών. Η δράση είναι κεντρική και περιφερική. Συμμετέχει η αυξημένη απορρόφηση υγρών και ηλεκτρολυτών. Η ναλοξόνη ανταγωνίζεται την αντιεκκριτική δράση. Η δυσκοιλιότητα αντιμετωπίζεται προληπτικά διαιτητικά με αύξηση πρόσληψης φυτικών ινών και θεραπευτικά με υπακτικά φάρμακα όπως ένα μαλακτικό κοπράνων και ένα ερεθιστικό περισταλτικό (bisacodyl) ή λακτουλόζη με σέννα. Οπιοειδή με ειδική δράση στο έντερο είναι η διφαινοξυλάτη και η λοπεραμίδη.

Χοληφόροι οδοί. Προκαλεί αύξηση της πίεσης στο σφιγκτήρα του Oddi. Η μεπεριδίνη και αγωνιστές/ανταγωνιστές λιγότερο.

Ουρητήρες και ουρήθρα. Η μορφίνη αναστέλλει το αντανακλαστικό κένωσης της κύστης και αυξάνει τον τόνο του έξω σφιγκτήρα (προκαλεί κατακράτηση ούρων). Στους ουρητήρες αυξάνεται ο τόνος και η συστολή όχι όμως πάντα.

Μήτρα. Αν η μήτρα έχει αυξημένο τόνο λόγω ωκυτοκίων φαρμάκων τότε τείνει να αποκατασταθεί ο τόνος, η συστολή και η συχνότητα στο φυσιολογικό.

Δέρμα. Αγγειοδιαστολή και ερυθρότητα προσώπου, λαιμού και άνω μέρους θώρακος, εν μέρει λόγω απελευθέρωσης ισταμίνης. Σπάνια κνίδωση.



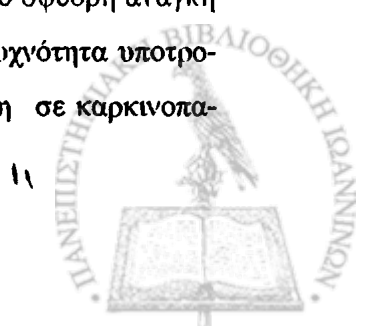
Στον υποθάλαμο επηρεάζει το θερμορυθμιστικό κέντρο. Προκαλεί υποθερμία (δόση πολύ μεγαλύτερη της αναλγητικής) ή και υπερθερμία. Η μορφίνη αναστέλλει την απελευθέρωση της GnRH (γοναδοτροπίνης απελευθέρωσης ορμόνης) και του παραγόντα απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF), μειώνοντας τα επίπεδα στη κυκλοφορία της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) της (FSH) θυλακιοτρόπου και της ACTH. Αποτέλεσμα της μείωσης των υποφυσιακών ορμονών είναι η πτώση της τεστοστερόνης και κορτιζόλης στο πλάσμα. Στις επιδράσεις της μορφίνης στην απελευθέρωση παραγόντων από υποθάλαμο αναπτύσσεται αντοχή. Αν και οι κ αγωνιστές αναστέλλουν την έκκριση της ADH προκαλώντας διούρηση, η χορήγηση μ αγωνιστών έχει αντιδιουρητικό αποτέλεσμα.

Αντοχή. Αντοχή αναπτύσσεται στις ενέργειες της μορφίνης εκτός από τη μύση και τη δυσκοιλιότητα. Η αντοχή μπορεί να φθάσει δόσεις 10-20 φορές την αρχική. Διασταυρούμενη αντοχή συμβαίνει σε όλους τους αγωνιστές. Μετα επανειλημμένη χορήγηση μπορεί να αναπτυχθεί έξις και εξάρτηση. Η έξις συνδέεται με τα ευχάριστα υποκειμενικά αποτελέσματα (ευφορία, απαλλαγή από άγχος). Σε περίπτωση αποχής από τα οπιοειδή για κάποιο διάστημα η αντοχή μειώνεται σημαντικά ώστε αρκούν πολύ μικρότερες δόσεις για το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα (αναλγητικό ή ευφορικό). Η λήψη δόσης ίσης με την τελευταία (προ της διακοπής) μπορεί να προκαλέσει θάνατο από αναπνευστική καταστολή λόγω απώλειας της αντοχής στο κατασταλτικό αποτέλεσμα.

Φυσική εξάρτηση. Η συχνή χρήση για παρατεταμένη περίοδο προκαλεί φυσική εξάρτηση. Η φυσική εξάρτηση αναφέρεται σε διαφορετική φυσιολογική κατάσταση (νευροπροσαρμογή) που προκαλείται από συνεχή χορήγηση του φαρμάκου και απαιτεί τη συνέχιση του για πρόληψη συνδρόμου απόσυρσης που εμφανίζεται με τη διακοπή. Αντοχή και φυσική εξάρτηση συμβαίνουν αλλά όχι στο βαθμό που να αποτελεί πρόβλημα όταν το οπιοειδές χορηγείται από το στόμα σε ασθενείς με χρόνιο πόνο. Για παράδειγμα οι περισσότεροι καρκινοπαθείς ασθενείς που παίρνουν αναλγητική θεραπεία χρονίως, ευρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Σε περίπτωση μείωσης του πόνου μετα άλλη θεραπεία (νευρολυτικό αποκλεισμό κλπ) η βραδεία μείωση των οπιοειδών δεν προκαλεί προβλήματα εξάρτησης.

Ψυχική εξάρτηση. Ανάγκη λήψης χωρίς ιατρικό λόγο και μπορεί να εμφανισθεί απουσία αντοχής ή φυσικής εξάρτησης.

Εθισμός είναι η εναγώνια αναζήτηση του φαρμάκου και χαρακτηρίζεται από σφοδρή ανάγκη του ατόμου να πάρει το φάρμακο, εξασφάλιση της παροχής και μεγάλη συχνότητα υποτροπής μετα αποσυρση. Δεν παρουσιάζεται συνήθως εθισμός σε χρόνια χρήση σε καρκινοπα-



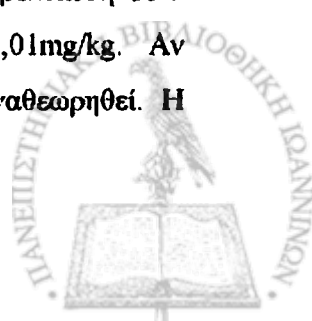
θείς αλλά και πλήρης απόσυρση από το φάρμακο συμβαίνει σε θεραπεία με ακτινοβολίες ή τοπικό αποκλεισμό νεύρου.

Σύνδρομο στέρησης. Ο βαθμός της φυσικής εξάρτησης εξαρτάται από τον αριθμό των κατειλημμένων υποδοχέων και η ένταση της αποχής είναι λειτουργία του αριθμού των υποδοχέων που έχουν εκκενωθεί από τους αγωνιστές. Σε αποτομή διακοπή των οπιοειδών εμφανίζονται συμπτώματα στέρησης που διαφέρουν σε ένταση ανάλογα με το φάρμακο.

Το σύνδρομο στέρησης χαρακτηρίζεται από συμπτώματα από το αυτόνομο (ιδρώτας, έμετος, διάρροια, κοιλιακές κράμπες, ρινόρροια, ρίγος, χηνείο δέρμα, ταχυκαρδία και υπέρταση, αύξηση θερμοκρασίας και μυδρίαση) και από ΚΝΣ- απνία, ταραγμένος ύπνος, οξυθυμία, τρόμος, πονοί μυικοί και αρθρώσεων, ανορεξία, χασμουρητά, αφυδάτωση, κέωση, απώλεια βάρους. Η μεγαλύτερη ένταση των συμπτωμάτων συμβαίνει στις 36-72 ώρες μετά τη τελευταία δόση και μειώνεται βαθμηδόν σε 2-5 εβδομάδες. Σε υγιή άτομα δεν είναι θανατηφόρο και υποχωρεί με τη χρήση ναρκωτικών αναλγητικών. Επειδή οφείλεται μερικώς στην αρση της ανασταλτικής δράσης των οπιοειδών στον υπομέλανα τόπο με αποτέλεσμα υπερδραστηριότητα νοραδρενεργικών νευρώνων η θεραπεία (απεξάρτηση) γίνεται με κλονιδίνη (α₂ αδρενεργικός διεγέρτης) και ναλοξόνη. Αρχίζουμε με κλονιδίνη ανα 6 ώρες και πολύ μικρές δόσεις ναλοξόνης και συνεχίζουμε μειώνοντας σιγά-σιγά την δόση κλονιδίνης και αυξανοντας αντίστοιχα τη ναλοξόνη μέχρις ότου ο ασθενής λαμβάνει μόνο ναλοξόνη η οποία είναι ανταγωνιστής των οπιοειδών εμποδίζοντας την δράση τους αν ο ασθενής επιχειρήσει να λάβει μορφίνη ή άλλο οπιοειδές (εθισμός).

Υπερδοσολογία. Η δόση, σε άτομα που δεν έχουν αναπτύξει ανοχή και δεν υποφέρουν από πόνο, που προκαλεί σοβαρά τοξικά συμπτώματα ποικίλλει (λιγότερο από 30mg έως λιγότερο από 120mg η θανατηφόρος). Ο θάνατος οφείλεται συνήθως σε καταστολή του αναπνευστικού. Τα συμπτώματα είναι λήθαργος ως κώμα, καταστολή αναπνοής, πτώση ΑΠ (με οξυγόνωση επιστρέφει). Αν η υποξία συνεχίζεται τότε βλάβη τριχοειδών. Οι κόρες είναι συμμετρικές και σαν κεφαλή καρφίτσας αλλά σε σοβαρή υποξία μπορεί να είναι διασταλμένες. Πτώση θερμοκρασίας με κρύο δέρμα, απώλεια μυικού τόνου, χάλαση σιαγώνος και η γλώσσα μπορεί να πάει προς τα πίσω και να αποφράξει την αναπνευστική οδό. Συχνά συμβαίνει επίσης μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Η τριάδα κώμα, μύση και κατασταλμένη αναπνοή είναι χαρακτηριστικά δηλητηρίασης.

Θεραπεία. Διατήρηση αναπνοής, ναλοξόνη 0,4-2mg ΕΦ και αν δεν υπάρχει βελτίωση σε 3 λεπτά η δόση επαναλαμβάνεται. Σε παιδιά η αρχική δόση ναλοξόνης είναι 0,01mg/kg. Αν μετά δόση 10mg δεν έχουμε αποτέλεσμα η διαγνώση πρέπει ίσως να αναθεωρηθεί. Η



θεραπεία αυτή σε εξαρτημένα άτομα μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο απόσυρσης και μια υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού με αποτέλεσμα αρρυθμίες και πνευμονικό οίδημα. Σε εξαρτημένους (φυσική εξάρτηση) ασθενείς η δόση των ανταγωνιστών για σοβαρή αναπνευστική καταστολή είναι το 1/10-1/5 της συνήθους.

Προφυλάξεις. Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, τραύμα κεφαλής

Αλληλεπιδράσεις. Φαινοθειαζίνες, αναστολείς MAO, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αυξάνουν την καταστολή. Μικρές δόσεις αμφεταμίνης αυξάνουν το αναλγητικό αποτέλεσμα των οπιοειδών και μειώνουν την ηρεμιστική επίδραση. Αντιισταμινικά (υδροxyzίνη) και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (δεσιπραμίνη) αυξάνουν το αναλγητικό αποτέλεσμα.

Δοσολογία. Η μορφίνη μπορεί να δοθεί από το στόμα σαν διάλυμα θεικής μορφίνης ή σε δισκία που διαρκούν περισσότερο. Σε οξύ πόνο 5-10mg EM ή ΕΦ. Για μετεγχειρητική αναλγησία ΕΦ μέσω ειδικής αντλίας (ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία ή PCA).

Η επισκληρίδια χορήγηση (διάλυμα HCl μορφίνης χωρίς συντηρητικά) με διάρκεια αναλγησίας 12-18 ώρες ή με μονιμο καθετήρα για χρόνια χορήγηση. Η ενδορραχιαία δόση είναι 0,25-1mg και η επισκληρίδια 5-10mg. Η δόση μορφίνης για παιδιά είναι 0,1-0,2mg/kg (μέγιστη 15mg). Σε χρόνιο πόνο οι συνήθεις δόσεις από το στόμα είναι 30mg/4ωρο ή λιγότερο και λίγοι ασθενείς απαιτούν δόσεις μέχρι 200mg/4ωρο. Σημαντική πρόοδος στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου των καρκινοπαθών αποτελούν τα δισκία βραδείας απελευθέρωσης μορφίνης τα οποία χορηγούνται ανα 12ωρο. Συσκευασία. Δισκία απλά 10, 15, 30mg, δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης 15, 30, 60, 100 mg (Morficontin). Διάλυμα 10, 20, 100mg/5ml, υπόθετα 5, 10, 20mg. Ενέσιμο 15mg/ml

ΗΡΩΙΝΗ. Η ηρωίνη είναι διακετυλωμένη μορφίνη. Δεν υπερέχει της μορφίνης ως αναλγητικό. Έχει ταχύτερη έναρξη δράσης και μικρότερη διάρκεια. Περίπου 3mg ηρωίνης αντιστοιχούν με 10mg μορφίνης. Είναι χρήσιμη τις τελευταίες ημέρες της ζωής καρκινοπαθών ασθενών με πόνο επειδή έχει μεγάλη διαλυτότητα και έτσι απαιτούνται μικρές δόσεις EM για αναλγησία που είναι απαραίτητες λόγω της μειωμένης μυϊκής μάζας σε τέτοιους ασθενείς. Τελευταία η ηρωίνη (διαμορφίνη) χρησιμοποιείται σε σοβαρό πόνο αντί της μορφίνης σε δόση 5-10mg (π.χ. σε έμφραγμα μυοκαρδίου κ.ά.)

ΚΩΔΕΙΝΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ (Codeine phosphate)

Τα αποτελέσματα της όπως μορφίνης αλλά πολύ ηπιότερα. Από το στόμα ως αντιβηχικό και ως αναλγητικό (συνδυαζόμενο με μη οπιοειδή αναλγητικά). Η κωδεΐνη είναι 60% αποτελεσματική από το στόμα, (παρόμοια η μεθαδόνη, οξυκωδόνη, λεβορφανόλη). Η κωδεΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα. Ποσοστό 10% απομεθυλιώνεται σε μορφίνη που προκαλεί και την αναλγησία. Σε δόση 30-60mg από το στόμα προκαλεί δυσκοιλιότητα. Η πιθανότητα εξάρτησης είναι πολύ μικρή. Δίνεται από το στόμα και EM σε δόση 30-60mg/ 4-6 ώρες ως αναλγητικό για μέτριο πόνο αλλά ο συνδυασμός με ασπιρίνη ή παρακεταμόλη ή άλλο NSAID είναι αποτελεσματικότερος.



ΔΙΥΔΡΟΚΩΔΕΙΝΗ ΤΡΥΓΙΚΗ (Dihydrocodeine tartate)

Παράγωγο της κωδεΐνης με λίγο ισχυρότερη αναλγητική δράση.

ΛΕΒΟΡΦΑΝΟΛΗ (Levorphanol) Η λεβοφάρνολη είναι παρόμοια με τη μορφίνη αλλά προκαλεί πιθανώς λιγότερη ναυτία και έμετο. Είναι λιγότερο αποτελεσματική από το στόμα. Ο T/2 είναι 12-16 ώρες. Επανελημμένη χορήγηση οδηγεί σε αθροιστικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα ηρεμιστική δράση.

ΜΕΠΕΡΙΔΙΝΗ υδροχλωρική (Meperidine hydrochloride, pethidine)

Φαινυλοπιπεριδίνη. Είναι συνθετικό παράγωγο, μ αγωνιστής. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 40-50%. Ο T/2 είναι 3,5 ώρες. Μεταβολίζεται σε μεπεριδινικό οξύ (με υδρόλυση) και νορμεπεριδίνη (απομεθυλίωση). Τα 75-100mg μεπεριδίνης=10mg μορφίνης. Σε αναλγητικές δόσεις έχει μικρότερη διάρκεια από μορφίνη (2-4 ώρες), λιγότερη δυσκοιλιότητα και όχι μυση. Δεν καταστέλλει τον βήχα. Δεν είναι χρήσιμη σε βήχα ή διάρροια. Δίνεται σε οξύ πόνο. **Όχι κατάλληλη για χρόνια χορήγηση.** Άλλες ενέργειες όπως η μορφίνη αλλά με λιγότερη ένταση.

Στο ΚΝΣ προκαλεί διέγερση μέχρι επιληψία. Η νορμεπεριδίνη είναι πιο τοξική με μακρότερο χρόνο T/2 και επίσης ο μεταβολισμός της μεπεριδίνης επάγεται (π.χ. από φαινοβαρβιτάλη) και αυξάνονται τα επίπεδα του μεταβολίτη. Αυτό σημαίνει ότι η μεπεριδίνη αντενδείκνυται για χρόνια χορήγηση και πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς που παίρνουν φάρμακα που επάγουν τα μεταβολικά ένζυμα. Η μεπεριδίνη αλληλεπιδρά με αναστολείς MAO και προκαλεί σοβαρή αναπνευστική καταστολή ή διέγερση, τρόμο, υπερπυρεξία και σύγχυση. Παρόμοια αλληλεπίδραση με αναστολείς MAO δεν συμβαίνει με άλλα οπιοειδή. Με χλωροπρομαζίνη αυξάνεται το κατασταλτικό αποτέλεσμα. Δοσολογία. Ενήλικες 50-150mg ΕΜ, ΥΔ, από το στόμα ανα 3-4 ώρες. Παιδιά 1-2mg/kg/3-4 ώρες

Παράγωγα μεπεριδίνης

ΔΙΦΑΙΝΟΞΥΛΑΤΗ. Μονο για αντιμετώπιση διάρροιας. Κυκλοφορεί σε συνδυασμό 2,5mg διφαινοξυλάτης και 20μg ατροπίνης. Δίνεται από το στόμα.



ΛΟΠΕΡΑΜΙΔΗ. Αντιδρά με υποδοχείς οπιοειδών και μειώνει την περισταλτικότητα του εντέρου. Για αντιμετώπιση διάρροιας. Δεν αναπτύσσεται ανοχή στη δυσκοιλιότητα που προκαλεί. Η απορρόφηση από το έντερο είναι μικρή. Δίνεται από το στόμα. Βλέπε ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΡΡΟΙΑΣ.

Η φεντανύλη, σουφεντανίλη και αλφεντανίλη είναι συνθετικά οπιοειδή που ομοιάζουν με τη μεπεριδίνη. Είναι ισχυρότερα με μικρότερης διάρκειας δράση από τη μεπεριδίνη και χρησιμοποιούνται στην αναισθησία για σταθεροποίηση του καρδιαγγειακού και μείωση της δράσης του αυτονόμου.

Στην αναισθησία η φεντανύλη, σουφεντανίλη και άλλοι ισχυροί μ αγωνιστές δεν προκαλούν αιμοδυναμική αστάθεια εν μέρει επειδή δεν προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης. Υψηλές δόσεις προκαλούν μυική δυσκαμψία.

ΦΕΝΤΑΝΥΛΗ κίτρινη (Fentanyl citrate). Είναι μ αγωνιστής. Ταχεία δράση και διάρκεια. Χρησιμοποιείται για την ηρεμιστική και αναλγητική της δράση στην αναισθησία ΕΜ, ΕΦ. Παρενέργειες. Αναπνευστική καταστολή που μπορεί να διαρκεί για πολύ (4 ώρες) μετά ΕΦ απλή δόση. Μυική δυσκαμψία, βραδυκαρδία, ναυτία και έμετος. Δόση 0,1mg=10mg μορφίνης. Υπάρχει διαδερμικό σύστημα φεντανύλης ως παυσίπονο σε ασθενείς που χρειάζονται αναλγησία με οπιοειδή. Εφαρμόζεται σε στεγνό δέρμα και διαρκεί 72 ώρες. Κυκλοφορεί σε 25μg/ώρα (αντιστοιχεί προς 8-22mg/ημέρα μορφίνης), 50, 75, 100μg. Η θέση εφαρμογής στο δέρμα πρέπει να αλλάζει κάθε φορά. Μέγιστη αναλγητική δράση σε 24 ώρες. T/2 17 ώρες.

ΣΟΥΦΕΝΤΑΝΙΛΗ (Sufentanil). Είναι 10 φορές ισχυρότερη από τη φεντανύλη. Δόση ΕΦ 0,8μg/kg προκαλεί άμεση αναλγησία με T/2 2-3 ώρες. Η αναπνευστική καταστολή αντιμετωπίζεται με ναλοξόνη.

ΑΛΦΕΝΤΑΝΙΛΗ (Alfentanil). Ταχεία δράση και ακόμη μικρότερη διάρκεια από σουφεντανίλη. Το επίπεδο αναλγησίας ή αναισθησίας με αλφεντανίλη μπορεί να ρυθμισθεί με στενή παρακολούθηση. Παρενέργειες (βλέπε φεντανύλη).



ΜΕΘΑΔΟΝΗ υδροχλωρική (Methadone hydrochloride)

Συνθετικό παράγωγο με βραδύτερη έναρξη και διάρκεια δράσης μακρότερη από τη μορφίνη. Δρα σε μ υποδοχείς. Συνδέεται σε υψηλό ποσοστό (85%) με τις πρωτεΐνες πλάσματος. Έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής (1-1,5 ημέρα). Μεταβολίζεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στη χολή και στα ούρα. Συνδέεται ισχυρά στους ιστούς και παραμένει επι μακρόν, και μετά το πέρας της αναλγητικής δράσης, και αυτό μπορεί να σημαίνει συσσώρευση και τοξικές εκδηλώσεις. Αναλγησία ίση με μορφίνη.

Ενδείξεις. Άλγος, θεραπεία συνδρόμου απόσυρσης από οπιούχα και συντήρηση εξαρτημένων από οπιοειδή. Η προσαρμογή δοσολογίας είναι δύσκολη. Συγγενείς ουσίες όπως α-dl-ακετυλμεθαδόλη και l-ακετυλμεθαδόλη χρησιμοποιούνται επίσης σε σύνδρομο απόσυρσης από ηρωίνη και μπορούν να δίνονται κάθε 3-4 ημέρες λόγω βραδείου μεταβολισμού. Η ριφαμπικίνη και φαινυτοΐνη επιταγχύνουν τον μεταβολισμό της και μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα απόσυρσης.

Παρενέργειες όπως μορφίνη με συμπτώματα απόσυρσης ηπιότερα αλλά μακρότερης διάρκειας.

Δοσολογία. Για πόνο 2,5-10mg/3-4ωρες ΕΜ ή από το στόμα. Όχι σε παιδιά.
Για αποτοξίνωση 20mg από το στόμα για 2-3 ημέρες και μετά μείωση βαθμιαία.
Δισκία 5, 10mg. Ενέσιμο 10mg και διάλυμα 5,10mg.

ΠΡΟΠΟΞΥΦΑΙΝΗ υδροχλωρική (Dextropropoxyphene hydrochloride).

Συγγενές της μεθαδόνης, μ αγωνιστής. Για μέτριο πόνο με ή χωρίς ασπιρίνη ή ακεταμινοφαίνη. Τα 90-120mg προποξυφαίνης από το στόμα είναι ισοδύναμα με 60mg κωδεΐνης. Ο μεσος T/2 είναι 6-12 ώρες. Επανειλημμένη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή τοξικότητα λόγω άθροισης του μεταβολίτη νορπροποξυφαίνης με T/2 30 ώρες, που δεν αντιμετωπίζεται με ναλοξόνη. Η οξεία υπερδοσολογία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Η καταστολή του ΚΝΣ περιπλέκεται από σπασμούς και είναι δύσκολη η θεραπεία. Η θεραπεία υπερδοσολογίας είναι υποβοήθηση αναπνοής και χορήγηση ναλοξόνης (0,4-2mg). Η χρόνια χορήγηση προκαλεί αντοχή, εξάρτηση.



ΜΙΚΤΟΙ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ/ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Λογω του προβλήματος της εξάρτησης από αγωνιστές (μόρφίνη κ.ά.) θεωρήθηκε ότι φάρμακα αγωνιστές με ανταγωνιστική δράση δεν θα οδηγούσαν σε εθισμό. Οι μεικτοί αγωνιστές/ανταγωνιστές είναι φάρμακα για μέτριο ως ισχυρό πόνο με μία οροφή στην αναπνευστική καταστολή (περαν μιας ορισμένης δόσης δεν προκαλούν περαιτέρω αναπνευστική καταστολή). Δεν οδηγούν έντονα σε κατάχρηση, προκαλούν λιγότερη δυσκοιλιότητα και σπασμό του σφιγκτήρα του Oddi. Έχουν όμως ψυχομμητικά αποτελέσματα (παραισθήσεις, ζωντανά όνειρα κ.ά.), λιγότερο αναλγητική δράση και προκαλούν σύνδρομο απόσυρσης σε εξαρτημένα από μ αγωνιστές άτομα. Έχουν ανταγωνιστική δράση στους μ υποδοχείς και αγωνιστική στους κ και σ υποδοχείς. Η πενταζοκίνη (από το στόμα και παρεντερικά) έχει τα πιο πολλά ψυχομμητικά αποτελέσματα. Η βουτορφανόλη μοιάζει με την πενταζοκίνη. Η ναλμπουφίνη αποκλείει τους μ υποδοχείς και διαγείρει τους κ και έχει χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά για αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής από οπιοειδή και του πόνου. Η βουπρενορφίνη (μερικός αγωνιστής) δρά για μεγαλύτερο χρόνο ως αναλγητικό με λιγότερη αναπνευστική καταστολή.

ΠΕΝΤΑΖΟΚΙΝΗ (Pentazocine) Η πενταζοκίνη (παράγωγο βενζομορφάνης) προκαλεί αναλγησία μέσω κ υποδοχέων (δόση 30mg=10mg μορφίνης) με καταστολή αναπνευστικού και καρδιαγγειακά αποτελέσματα όπως μορφίνη. Η πενταζοκίνη είναι ασθενής ανταγωνιστής των μ και αγωνιστής των κ και σ υποδοχέων. Από το στόμα είναι περίπου ισοδύναμη με κωδεΐνη με διάρκεια αναλγησίας 3 ώρες περίπου. Στο έντερο δράση ηπιότερη από μορφίνη. Στο καρδιαγγειακό αύξηση αρτηριακής πίεσης και καρδιακού ρυθμού. Ο T/2 είναι 4 ώρες. Κυκλοφορεί σε δισκία με ασπιρίνη, ακεταμινοφαίνη και ναλοξόνη (η ναλοξόνη από το στόμα καταστρέφεται στο ήπαρ αλλά αν ενεθεί το σκεύασμα από χρήστες ναρκωτικών η ναλοξόνη καταλαμβάνει τους μ και κ υποδοχείς προλαμβάνοντας τη δράση της πενταζοκίνης).

Παρενέργειες. καταστολή, εφίδρωση, ζάλη, ναυτία, έμετος (όχι συχνά), ψευδαισθήσεις, σύγχυση, εφιαλτικά όνειρα, παραισθήσεις και διαταραχή προσωπικότητας. Η επίπτωση είναι 10% περίπου αλλά σε χρόνια χορήγηση αυξάνει ο κίνδυνος. Αναπνευστική καταστολή σε μεγάλες δόσεις, αύξηση αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία. Σκλήρυνση υποδορίων ιστών και μυών μετά συχνή παραντερική χορήγηση.



ΒΟΥΤΟΡΦΑΝΟΛΗ (Butorphanol) Είναι ισχυρότερο αναλγητικό από πενταζοκίνη και χορηγείται ΕΜ. Παρενέργειες. Όπως πενταζοκίνη. Ηπιότερα ψυχομμητικά αποτελέσματα.

ΝΑΛΒΟΥΦΙΝΗ (Nalbuphine). Έχει δομή μεταξύ ναλοξόνης και οξυμορφόνης. Έχει την ίδια ισχύ και διάρκεια της μορφίνης. Δρα στους κ με λιγότερη καταστολή αναπνευστικού. Έχει όριο δόσης (30mg) πέραν της οποίας δεν προκαλείται περαιτέρω αναπνευστική καταστολή. Δεν αυξάνει σημαντικά το καρδιακό έργο. Ο T/2 είναι 5 ώρες. Η ναλμπουφίνη μπλοκάρει τους μ υποδοχείς και διεγείρει τους κ και έχει χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά για αντιμετώπιση της αναπνευστικής καταστολής από οπιοειδή και του πόνου. Δίνεται παρεντερικά. Όχι για χρόνια χρήση.

ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ (Buprenorphine) Η μπουπρενορφίνη είναι ημισυνθετικό παράγωγο της θηβαΐνης πολυ λιποφίλικό, 30 φορές ισχυρότερη μορφίνης. Υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό κατά την πρώτη δίοδο και έτσι είναι ακατάλληλη από το στόμα. Απορροφάται όμως υπογλώσσια. Είναι μερικός αγωνιστής σε μ υποδοχείς. Ισχυρό αναλγητικό με μεγάλη διάρκεια (0,3mg ΕΜ = 10mg μορφίνης). Μεγιστη αναλγησία σε 1 ώρα και διάρκεια 6. Συνδέεται με πρωτεΐνες 95% και έχει T/2 3 ώρες. Απέκκριση στα κόπρανα. Υπάρχει οροφή στο αναλγητικό αποτέλεσμα. Πέραν μιας ορισμένης δόσης (περίπου 1,5mg) η αναλγητική δράση δεν αυξάνεται. Αν ο ασθενής λαμβάνει ήδη μεγάλες δόσεις μορφίνης η αντικατάστασή της με μπουπρενορφίνη μειώνει το αναλγητικό αποτέλεσμα, δηλαδή ο ασθενής εμφανίζει πόνο. Αυτός είναι ο ανταγωνιστικός μηχανισμός της μπουπρενορφίνης. Η μπουπρενορφίνη αποδεσμεύεται πολύ αργά από τους οπιοειδείς υποδοχείς ώστε η ενέργειά της διαρκεί. Δεν προκαλεί ισχυρή φυσική εξάρτηση (ήπιο σύνδρομο στέρησης). Είναι σχετικά ανθεκτική στον ανταγωνιστή ναλοξόνη λόγω της ισχυρής σύνδεσής της με μ υποδοχείς. Μειονεκτήματα είναι το αναλγητικό όριο, η πρακτικά δύσκολη χορήγηση πολλών υπογλωσσίων δισκίων κάθε φορά και παρενέργειες σε χρόνια χρήση. Η μεταφορά σε μορφίνη γίνεται πολλαπλασιάζοντας την ημερήσια δόση βουπρενορφίνης επί 100 και μετατρέποντας την σε 4ωρη χορήγηση μορφίνης από το στόμα. Υπογλώσσια δισκία (0,2mg) είναι αποτελεσματικά με διάρκεια αναλγησίας 6-9 ώρες. Δοσολογία. Υπογλώσσια 0.2-0.4mg κάθε 6-8 ώρες και ΕΜ, ΕΦ 0,3- 0,6mg/8ωρο.



ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Tramadol. Ισχυρό απιοειδές αναλγητικό χωρίς σημαντική αναπνευστική καταστολή ή αντοχή. Ισοδύναμο με κωδεΐνη ή πενταζοκίνη. Δρα κατά μέρος σε μ υποδοχείς και κατά μέρος με μη οπιοειδή μηχανισμό αναστέλλοντας την πρόσληψη από τα νευρα της σεροτονίνης ή νοραδρεναλίνης. Χορηγείται από το στόμα. Απορροφάται γρήγορα και μεταβολίζεται σε αδρανείς μεταβολίτες απεκκρινόμενους στα ούρα. Ο T/2 είναι 5-6 ώρες. Οι κύριες παρενέργειες είναι ναυτία, εμετος, ζάλη, κεφαλαλγία. Σε ασθενείς με επιληψία ή που λαμβάνουν αναστολείς ΜΑΟ, νευροληπτικά ή άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν τον ουδό της επιληψίας, το tramadol μπορεί να προκαλέσει ή να αυξήσει τον κίνδυνο επιληπτικής κρίσης.

ΝΑΡΚΩΤΙΚΟΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ

Η ναλοξόνη και ναλτρεξόνη δεν προκαλούν αναλγησία και δίνονται μόνο για να αναστρέψουν τα τοξικά αποτελέσματα των αγωνιστών και μερικών αγωνιστών.

ΝΑΛΟΞΟΝΗ (Naloxone) Ανταγωνίζεται την ευφορία, αναλγησία, την νάρκη και καταστολή αναπνευστικού αλλά λιγότερο τα διεγερτικά αποτελέσματα όπως σύσπαση λείων μυϊκών ινων και μύση. Μικρή διάρκεια δράσης. Η βιοδιαθεσιμότητα της από το στόμα είναι ελάχιστη. Δίνεται σε δόση 0,4-2mg επαναλαμβανόμενη ανά 3 λεπτά μέχρι συνολικής δόσης 10mg. Ιδιοσκ. Narcan.

Νεότερα είναι η *ναλτρεξόνη*, *κυκλοσζίνη* κ.ά. Η βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα της ναλτρεξόνης είναι υψηλή. Απαιτούνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας πριν και μετά τη θεραπεία. Έχει πολλές παρενέργειες από το γαστρεντερικό, ΚΝΣ, ηπαρ, δερμα κ.ά. Δίνεται από το στόμα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ. Στην Ελλάδα πολλά από τα περιγραφέντα παραπάνω ναρκωτικά αναλγητικά δεν διατίθενται στην αγορά ή διατίθενται σε διαφορετική μορφή ή περιεκτικότητα. Για παράδειγμα η βουτορφανόλη κυκλοφορεί στις ΗΠΑ υπο μορφή ρινικών ψεκασμών. Επίσης η μορφίνη σε δισκία βραδείας αποδέσμευσης κυκλοφορεί στην Ελλάδα μόνο σε 30mg και 100mg, ενώ αλλού διατίθεται και σε μικρότερη περιεκτικότητα. Αυτό δυσχεραίνει έντονα την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, αποβαίνει εις βάρος των ασθενών και είναι επι πλέον αντίθετο στις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.



ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Πέραν της αναφερόμενης βιβλιογραφίας στο τέλος του βιβλίου χρησιμοποιήθηκαν και οι παρακάτω πηγές.

Clarke I. Clinical perspectives on the use of narcotic analgesics. Advances in the management of Chronic Pain. The International Symposium on Pain Control ed by P. Band, J. Stewart, and T. Towson, 1986. Purdue Frederick Inc., Toronto

Colasanti Brenda K.: Narcotic Analgesic and Antagonists. In Modern Pharmacology edited by C. P. Graig and R. E. Stitzel 1990, USA

Foley K M: Pain syndromes in patients with cancer. In Bonica J J, Ventafridda V (eds) Advance in Pain Research and Therapy, vol 2, Raven Press, New York, 1979, pp 59-75

Hanks G. W. and P. J. Hoskin. Opioids analgesics in the management of pain in patients with cancer. A review. Palliative Medicine 1987:1, 1-25

Kaiko R. F. . Basics of Opioid Analgesic Pharmacodynamics. J of Pain and Symptom management, vol 1, No. 2. Spring, 1986, pp 103-105

Twycross R. G. The management of pain in cancer: A guide to Drugs and dosages. Primary Care and Cancer, May 1988.

Vainio A. Pain management in cancer pain. Academic Disseratation Dept of Anaesthesiology, University of Helsinki, Finland, 1990.

Vainio A. Practising physician' experiences of treating patients with cancer pain. Acta Oncologica, 177-182, 1989

WORLD HEALTH ORGANIZATION, GENEVA, 1986. CANCER PAIN RELIEF

Xu X-J, et al. C1988, a selective antagonist of cholecystotonin B receptors prevents morphine tolerance in the rat. Br. J. Pharmacol. (1992), 105, 591-596.



B. ΜΗ ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

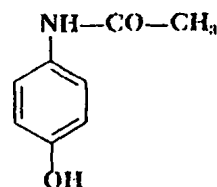
Στα μη ναρκωτικά αναλγητικά περιλαμβάνονται η παρακεταμόλη, η ασπιρίνη και αρκετά από τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

* ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ (Paracetamol)

Είναι ο ενεργός μεταβολίτης της φαινακετίνης και της ακετανιλίδης αλλά με πολύ μικρότερη τοξικότητα. Έχει αντιπυρετική και αναλγητική ενέργεια. Δρα στο θερμορρυθμιστικό κέντρο του υποθαλάμου και αναστέλλει επίσης τη σύνθεση των προστα-γλανδινών στο ΚΝΣ αλλά όχι στο περιφερικό. Γι'αυτό το λόγο δεν έχει αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική δράση.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται πλήρως από το πεπτικό, συνδέεται σε μικρό βαθμό στις πρωτεΐνες και απεκκρίνεται στα ούρα συνδεδεμένη με γλυκουρονίδια και θειϊκό.

Περίπου 4% μεταβολίζεται στο ήπαρ από το p450 σε τοξικό μεταβολίτη (N acetyl-benzoquinone-imine) που αδρανοποιείται



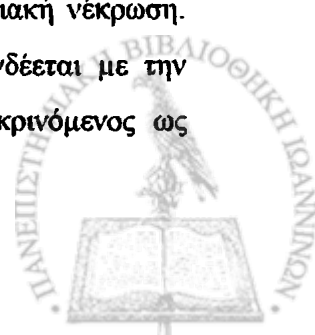
από την ηπατική γλουταθειόνη (συνδέεται μαζί της) και απεκκρίνεται στα ούρα σε συνεξυγμένη μορφή ακετυλκυστεΐνης και μερκαπτουρικού οξέος. Σε χρόνια λήψη ή σε λήψη μεγάλων δόσεων η γλουταθειόνη εξαντλείται (δεν αναγεννάται με τον ίδιο ρυθμό που "καταναλώνεται") και μπορεί να συμβεί ηπατική νέκρωση. Ο T/2 της παρακεταμόλης είναι 1-3 ώρες.

Ενδείξεις. Ηπιος ως μέτριος πόνος, πυρετός.

Αντενδείξεις. Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο.

Παρενέργειες. Σπάνιες στη συνιστώμενη δοσολογία. Έχουν αναφερθεί εξάνθημα, αιματολογικές διαταραχές (μέχρι ακοκκιοκυταραιμία), οξεία παγκρεατίτιδα, υπογλυκαιμία.

Υπερδοσολογία (10-15 g) οδηγεί σε οξεία ηπατική νέκρωση. Τα πρώιμα συμπτώματα (ναυτία, έμετος) δεν είναι ειδικά και η εμφάνιση συμπτωμάτων όπως πόνος στο δεξιό υποχόνδριο συνήθως σημαίνει βλάβη του ήπατος. Οι μεγάλες δόσεις προκαλούν κεντρολοβιώδη νέκρωση του ήπατος και δευτεροπαθώς οξεία νεφροσωληναριακή νέκρωση. Μικρό ποσό μετατρέπεται σε ενεργό αντιδρώντα μεταβολίτη ο οποίος συνδέεται με την ηπατική γλουταθειόνη και αποδομείται στο έντερο και τους νεφρούς εκκρινόμενος ως



μερκαπτουρικό οξύ. Μετα μεγάλη δόση σχηματίζονται μεγάλα ποσά ενεργού μεταβολίτη που σε 1-2 ώρες μειώνει τη γλουταθειόνη και σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με μακρομόρια του ήπατος (πρωτεΐνες με ομάδα θειόλης). Αυτός είναι ο κυριότερος μηχανισμός ηπατοτοξικότητας. Άλλος μηχανισμός είναι η διαταραχή ομοιοστασίας του ασβεστίου.

Αντιμετώπιση με γαστρική πλύση αν ο ασθενής έλθει τις πρώτες 4 ώρες (ακετυλκυστεΐνη αν τα επίπεδα στο πλάσμα είναι υψηλά). Βλέπε **ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ**.

Προσοχή. Σε διαταραχές ήπατος, νεφρών και αλκοολισμού. Σε μακροχρόνια χορήγηση παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις. Φάρμακα που επάγουν τα ηπατικά ένζυμα (p450) καθώς και οινόπνευμα αυξάνουν τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης και μειώνουν την αποτελεσματικότητα της παρακεταμόλης.

Δοσολογία. Από το στόμα 0.5-1g κάθε 4-6 ώρες (μέγιστη ημερήσια δόση 4g (για βραχεία διάρκεια). Παιδιά κάτω του έτους 60-120 mg κάθε 6 ώρες.

Συσκευασία. Δισκία 500mg, αναβραζοντα δισκία 500mg, κάψουλες 500mg, ελιξίριο 120mg/5ml, πόσιμο διάλυμα 100mg και 150mg, υπόθετα 80, 125, 150-600mg.

Ιδιοσκευάσματα. DEPON, PANADOL, APOTEL κ.ά.

ΚΩΔΕΙΝΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ + ΠΑΡΑΚΕΤΑΜΟΛΗ

Ο συνδυασμός περιέχει 10-20mg κωδεΐνη και 500-625mg παρακεταμόλη (LONARID-N κ.ά.).

Ενδείξεις. Επώδυνες καταστάσεις που δεν ανταποκρίνονται στα άλλα απλά αναλγητικά.

Δίνονται 1-2 δισκία κάθε 4-6 ώρες (μέγιστη ημερήσια δόση 8 δισκία). Λοιπά βλέπε επιμέρους φάρμακα.

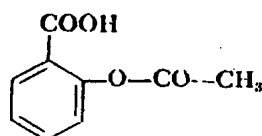
ΚΩΔΕΙΝΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ + ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

Ο συνδυασμός περιέχει 8mg κωδεΐνη και 400mg ασπιρίνη.

Ενδείξεις κ.λ.π. Βλέπε συνδυασμό κωδεΐνης-παρακεταμόλης.



*** ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ (Aspirin)**



Η ασπιρίνη (ΑΣΟ) ανήκει στα NSAID. Έχει αναλγητική, αντιπυρετική, αντιφλεγμονώδη και αντιαιμοπεταλιακή ενεργεια. Είναι άοσμη με ελαφρά οξινή γεύση.

ΠΡΟΣΟΧΗ. Υπάρχει υποψία ότι η χορήγηση του ΑΣΟ σε παιδιά (κάτω των 12 ετών) με γρίπη ή ανεμευλογιά πιθανώς συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης συνδρόμου Reye*, που έχει υψηλό ποσοστό (30-50%) θνησιμότητας.

Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή σύνθεσης των προσταγλανδινών και της θρομβοξάνης.

Φαρμακοκινητική. Το ΑΣΟ απορροφάται χορηγούμενο από το στόμα κατά 80-100%.

Η απορρόφηση γίνεται από το λεπτό έντερο και κατά δευτερόν από το στομάχι. Το χαμηλό pH επί κενού στομάχου εμποδίζει τον ιονισμό του φαρμάκου και διευκολύνει την απορρόφηση. Ο T/2 του ΑΣΟ είναι 15-20 λεπτά. Η απέκκριση του ΑΣΟ εξαρτάται από τη δόση. Μεγάλες δόσεις προκαλούν κορεσμό των ηπατικών ενζύμων, οπότε το φάρμακο απομακρύνεται κατά σταθερό ποσοστό στη μονάδα του χρόνου, και μπορεί να οδηγήσουν σε τοξικά επίπεδα στο πλάσμα.

Το αλκαλικό pH των ούρων διευκολύνει την απέκκριση του φαρμάκου (μεγιστη σε pH 7,5), ενώ το όξινο pH των ούρων διευκολύνει τη σωληναριακή επαναρρόφηση. Η νεφρική καθαρση είναι αποτέλεσμα πειραματικής διήθησης, σωληναριακής απέκκρισης και σωληναριακής επαναρρόφησης. Τα σαλικυλικά εμφανίζουν ανταγωνισμό στην απέκκριση τους με άλλα φάρμακα, όπως προβενεσιδή και μεθοτρεξάτη που απομακρύνονται με τον ίδιο μηχανισμό.

Ενδείξεις. Συμπτωματική ανακούφιση από πυρετό και ήπιο ως μετριο πόνο, όπως κεφαλαλγία, νευραλγίες, αρθραλγίες, μυαλγίες και γενικά άλγος μή σπλαγχνικής προέλευσης. Επίσης σε μετεγχειρητικό πόνο, μετά τοκετό και μετά από τραυματά ή καρκίνο. Στόν καρκίνο χορηγείται μόνο του ή με ναρκωτικά αναλγητικά με τα οποία έχει συνεργική αναλγητική δράση. Ως αντιφλεγμονώδες, σε ρευματοειδή αρθρίτιδα νεανική και ενηλικών, ρευματικό πυρετό, οστεοαρθρίτιδα και άλλες παθήσεις του μυοσκελετικού συστήματος. Ως αγγταιοπεταλιακό, η ασπιρίνη μειώνει επαναλαμβανόμενα παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια οφειλόμενα σε θρομβοεμβολή, και στα δυο φύλα (σε άτομα που δεν ανέχονται την ασπιρίνη χορηγείται η τικλοπιδίνη --> βλέπε ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΑ). Χορηγείται προληπτικά για έμφραγμα μυοκαρδίου σε άτομα αυξημένου κινδύνου και θεραπευτικά για μείωση επιπλοκών σε άτομα με πρόσφατο έμφραγμα.



Αντενδείξεις. Δυσανεξία στο φάρμακο ή σε άλλα NSAID ή την ταρτραζίνη. Δεν υπάρχει διασταυρούμενη υπερευαισθησία μεταξύ ΑΣΟ και σαλικυλικού νατρίου, σαλικυλαμίδης ή σαλικυλικής χολίνης. Ενεργο πεπτικό έλκος, ιστορικό αιμορραγιών από το γαστρεντερικό σωλήνα, βαριά ηπατική ανεπάρκεια, αιμορραγικές καταστάσεις (π.χ. αιμοφιλία) ή άλλες διαταραχές της πηκτικότητας, οξεία ουρική αρθρίτιδα, βρεφη, κυηση. Τα υπόθετα αντενδείκνυνται σε ασθενείς με πρωκτικές ραγάδες ή αιμορροΐδες σε έξαρση.

Παρενέργειες. Στις συνήθεις αναλγητικές δόσεις σπάνια σοβαρές παρενέργειες.

Οι πιο συχνές είναι από το γαστρεντερικό κυρίως καυσος, επιγαστρική δυσφορία, πόνος, ναυτία, έμετοι σε ποσοστό 10-30%. Μικροαιμορραγία (2-6ml/ 24ωρο) συμβαίνει σε 70% των ασθενών που κλινικά είναι ασήμαντη, αλλά σε μακροχρόνια χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία, ιδιαίτερα αν η απώλεια αίματος φθάσει τα 10ml/24ωρο. Επίσης μακροχρόνια λήψη μεγάλων δόσεων μπορεί να προκαλέσει πεπτικό έλκος και μαζική αιμορραγία από το πεπτικό. Ο κίνδυνος αυξάνεται με ταυτόχρονη λήψη αλκοολής. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ απώλειας αίματος και γαστρικού ερεθισμού. Η χορήγηση σαλικυλικών με τροφή ή μορφών buffered δεν μειώνει την απώλεια αίματος. Η συχνότητα γαστροσκοπικών ανωμαλιών είναι πολύ υψηλή (>90%) αλλά είναι αναστρεψίμες με τη διακοπή του φαρμάκου.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις (σπάνια) με αγγειοοίδημα και κυκλοφορική καταπληξία, ιδιαίτερα σε άτομα με ιστορικό αλλεργίας. Μικρός αριθμός (0,02-0,3%) εμφανίζει υπερευαισθησία στο ΑΣΟ που μπορεί να είναι διασταυρούμενη με τα λοιπά NSAID, και εκδηλώνεται με εξάνθημα ή αναφυλακτικού τύπου αντίδραση. Η συχνότητα αυξάνει σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, πυρετό εκ χόρτου ή ρινικούς πολυποδες. Η οξεία δυσανεξία εκδηλώνεται 15 λεπτά ως 3 ώρες από τη λήψη του ASA, με ρινόρροια, ερυθρίμα, ναυτία, έμετο, εντερικούς κωλικούς. Στη συνέχεια ακολουθεί ασθματική κρίση που μπορεί να είναι επικίνδυνη. Μετά 2 ώρες η κρίση τερματίζεται. Η θεραπεία γίνεται με αδρεναλίνη και κορτικοστεροειδή. Το χρωμογλυκικό νάτριο εμποδίζει την εμφάνισή της.

Αίμα. Σιδηροπενική αναιμία σε μακροχρόνια χορήγηση, και παράταση του χρόνου ροής σε ασθενείς με διαταραχές συγκολλησης των αιμοπεταλίων, ινωδογονοπενία και νόσο του Von Willebrand.

Διαφορά. Η χρόνια χορήγηση σε πάσχοντες από νοσήματα του συνδετικού ιστού μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή ηπατική βλάβη. Όπως και άλλα NSAID, μπορεί να προκαλέσει νεφρική βλάβη (οξεία νεκρωτική) όταν χορηγείται μακροχρόνια. Μεγάλες δόσεις προκαλούν διαταραχή της οξεοβασικής ισορροπίας.



Υπερδοσολογία-αντιμετώπιση. Βλέπε ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΙΣ, ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ II

Πρώιμα συμπτώματα τοξικής επιδράσης είναι οι εμβοές ώτων και οι διαταραχές της ακοής.

Προφυλάξεις. Η ασπιρίνη καλό είναι να λαμβάνεται με την τροφή ή αντιόξινα, για αποφυγή ερεθισμού του στομάχου, διαλυμένη σε νερό. Προσοχή σε άσθμα, αιμορραγική διαθεση, ουρική αρθρίτιδα, κνιδωση, ανεπάρκεια G6PD (σε δόση ανω των 4g/ημέρα), παιδιά ή ηλικιωμένα άτομα (είναι ευαίσθητα σε τοξικές εκδηλώσεις). Παιδιά με πυρετό και αφυδάτωση έχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, ιδιαίτερα τα ηλικίας κάτω του ετους.

Η χορήγηση του ΑΣΟ σε παιδιά (κυρίως) με γρίπη ή ανεμευλογιά συνδέεται πιθανώς με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης συνδρόμου Reye, που έχει υψηλό ποσοστό (30-50%) θνησιμότητας. Σε προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβασεις, η χορήγηση του ΑΣΟ πρέπει να διακοπτεται μια εβδομάδα πριν, για αποφυγή πιθανής μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Αν το φάρμακο έχει έντονη όξινη γεύση θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κυηση. Σε ορισμένες μελέτες έχει ενοχοποιηθεί για τερατογενεση, σε άλλες όχι. Το ΑΣΟ μπορεί να προκαλεσει μικρή παράταση της κύησης και του τοκετού με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (σε χρόνια λήψη και υψηλά επίπεδα στο πλάσμα στο τέλος της κύησης). Μεγάλες δόσεις επίσης συνδεόνται με πρόωμη συγκλειση του αρτηριακού πορου και πνευμονική υπερταση στα νεογνά. Το ΑΣΟ στη διάρκεια της κύησης χορηγείται μονο αν είναι απαραίτητο. **Γαλουχία.** Η χορήγηση του σε μεγάλες δόσεις πρέπει να αποφευγεται λόγω κινδύνου δηλητηρίασης των θηλαζόντων βρεφών.

Άλληλεπιδράσεις

Αντιόξινα απορροφήσιμα. Αυξάνουν την καθαρη των σαλικυλικών και μειώνουν την αποτελεσματικότητά τους. **Μη-απορροφήσιμα.** Μειώνουν την απορρόφηση των σαλικυλικών.

Αντιπηκτικά [από το στομα]. Ενισχυεται η δραση τους και υπάρχει κίνδυνος αιμορραγικών εκδηλώσεων ή και επιπολής εξελκώσεων κυρίως από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Αντιφλεγμονώδη μη-στεροειδή. Διφλουνιζαλη, ιβουπροφαίνη, σουλινδάκη, μεκλοφαιναμάτη: Μπορεί να μειωθούν τα επίπεδά τους στο αίμα.

Φαινυλβουταζόνη: Αυξάνεται ο κίνδυνος πρόκλησης εξελκώσεων από το γαστρεντερικό σωλήνα. **Φενοπροφαίνη:** Μειώνεται ο T/2 της.

Βιταμίνη C. Ελαττωμενη αποβολή των σαλικυλικών από τους νεφρούς.

Διουρητικά. Φουροσεμιδη: Μειώνεται η νατριοδιουρητική της δράση.



Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης: Αυξάνει ο κίνδυνος τοξικών επιδράσεων από τα σαλικυλικά εξαιτίας των προκαλούμενων διαταραχών της οξεοβασικής ισορροπίας που προκαλούν οι αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης.

Σπειρονολακτόνη: Μειώνεται η διουρητική της δράση από ανταγωνισμό στους υποδοχείς της.

Θυροξίνη. Μπορεί να επηρεάσει εργαστηριακές εξετάσεις του θυρεοειδούς (PBI).

Το ΑΣΟ παρεμβαίνει στη σύνδεση της θυροξίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Κορτικοστεροειδή. Αυξάνεται ο κίνδυνος εξελκώσεων από το γαστρεντερικό σωλήνα. Τα κορτικοστεροειδή αυξάνουν τη κάθαρση των σαλικυλικών και σε διακοπή τους μπορεί να προκληθούν τοξικές επιδράσεις από τα σαλικυλικά.

Μεθοτρεξάτη. Μειώνεται η αποβολή της από τους νεφρούς και η δεσμευση της από τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της στο αίμα και τοξική επίδραση στο μυελό των οστών.

Μετοκλοπραμιδή. Αυξάνει την απορρόφηση των σαλικυλικών.

Οινόπνευμα. Αυξάνεται ο κίνδυνος εξελκώσεων από το γαστρεντερικό σωλήνα, ενώ παράλληλα παρατείνεται ο χρόνος ροής.

Ουρικό οξύ. Τα σαλικυλικά μειώνουν την απέκκριση του ουρικού οξέος όταν δίνονται σε χαμηλές δόσεις και την επαναρρόφησή του, όταν δίνονται σε μεγάλες δόσεις. Μερικοί ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με μεγάλες δόσεις μπορεί να αναπτύξουν ουρόλιθους, λόγω της μειωμένης επαναρρόφησης του ουρικού οξέος και την επακόλουθη αυξημένη απέκκριση του στα ούρα.

PAS. Ενισχύεται η δράση του.

Πενικιλίνη G. Μειώνεται ο T/2 της.

Προβενεσιδή. Μειώνεται η ουρικοαπεκκριτική της ενέργεια.

Σουλφινοπυραζόνη. Μειώνεται η ουρικοαπεκκριτική της ενέργεια.

Σουλφονυλουρίες. Ενισχύεται η δράση τους (κίνδυνος υπογλυκαιμίας)

Εργαστηριακές εξετάσεις. Τα σαλικυλικά γενικώς μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα της τρανσφεράσης της αλανίνης και του ασπαρτικού οξέος, της γαλακτικής αφυδρογονάσης, της θυροξίνης, της χολερυθρίνης, της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος και της φαινυτοΐνης. Επίσης δίνει ψευδώς αυξημένα επίπεδα για την γλυκόζη και την παρακεταμόλη.

Δοσολογία. Ως αναλγητικό και αντιπυρετικό. Γενικά σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών 0,5-1g αρχικά και στη συνέχεια 0,5g κάθε 3 ώρες ή 1g κάθε 6 ώρες, αν είναι απαραίτητο. Μεγιστή ημερήσια δόση για τους ενήλικες είναι 4g και σε παιδιά άνω των 12 ετών είναι 10-15mg/kg/ώρα. Σε παιδιά κάτω των 12 ετών η δόση είναι περίπου 65mg/kg/ημέρα.



Ως αντιφλεγμονώδες. Ενήλικοι και εφηβοί 4-8g/ημέρα, διαιρεμένα σε 4-6 δόσεις. Παιδιά άνω των 25kg δόση 100-150mg/kg/ημέρα, και κάτω των 25kg, 100mg/kg/ημέρα, διαιρεμένα σε 4-6 δόσεις στην αρχή της θεραπείας (2-3 ημερες) και μειούμενη ανά εβδομάδα κατά 25% περίπου, μέχρις ότου μειωθεί στο 50% της αρχικής δόσης, έτσι ώστε τα επίπεδα του φαρμάκου να διατηρούνται σε 20-25mg/100ml.

Ως αντιαιμοπεταλιακό. Για προφύλαξη από θρομβώσεις, εγκεφαλικό θρομβοεμβολικό (μόνο σε άνδρες), και παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, δόση 125-325mg/ημέρα. Για πρόληψη εμφράγματος μυοκαρδίου 150-250mg.

Παρεντερικά χορηγείται με τη μορφή της ακετυλοσαλικυλικής λυσίνης ΕΜ ή ΕΦ ή και στάγδην εγχύση σε ισοτονο διάλυμα δεξτρόζης ή χλωριούχου νατρίου σε δόση 0,5-2g/ημέρα και σε παιδιά κάτω των 6 ετών σε δόση 10-25mg/kg/ημέρα.

Συσκευασία. Σε διάφορες μορφές από 100mg - 1g. (Aspirin, Neospir, Salospir-A κ.ά.)

ΚΩΔΕΙΝΗ ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ + ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

Ο συνδυασμός περιέχει 8mg κωδεΐνη και 400mg ασπιρίνη.

Ενδείξεις κ.λ.π. Βλέπε συνδυασμό κωδεΐνης-παρακεταμόλης.



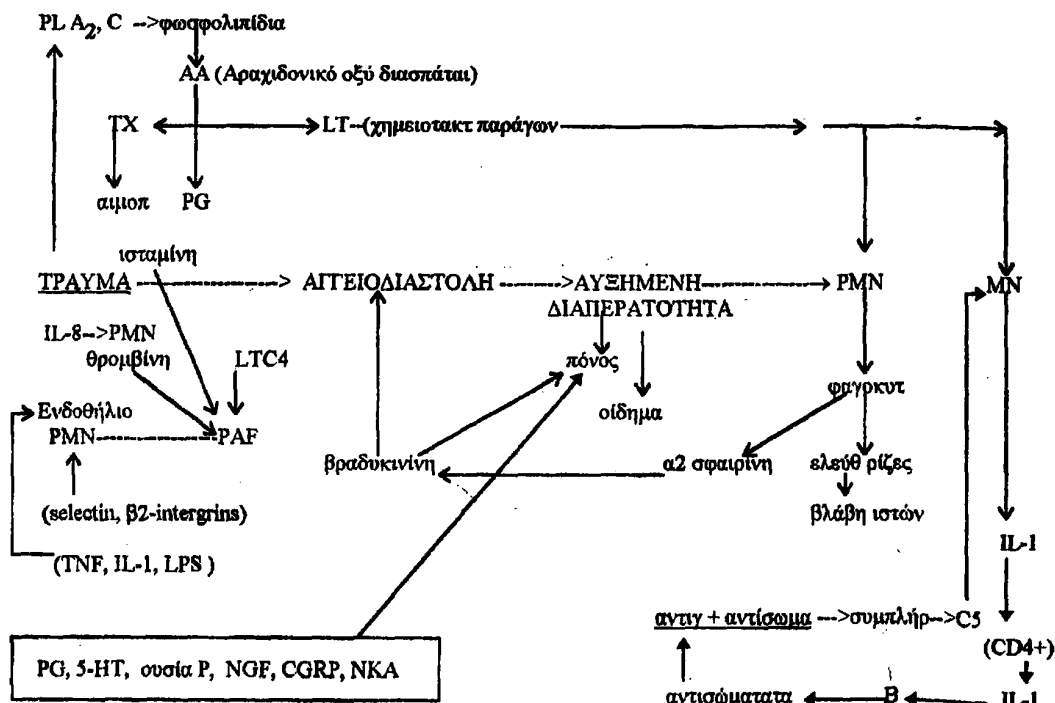
ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Περιλαμβάνονται η οστεοαρθρίτιδα, η ουρική και ψευδοουρική αρθρίτιδα, νοσήματα κολλαγόνου (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκληρόδερμα, σύνδρομο Sjogren κ.ά.), ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλωτική σπονδυλίτιδα, σύνδρομο Reiter, σηπτική αρθρίτιδα, ιογενείς λοιμώξεις, νόσος του Lyme, άλλες μικροβιακές λοιμώξεις, θυλακίτιδες κ.ά

Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ρευματικών νοσημάτων περιλαμβάνονται τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID), τα κορτικοστεροειδή, τα κατασταλτικά ρευματικής νόσου και τα φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ (Σχήμα 18)

ΕΡΕΘΙΣΜΑΤΑ Χημικά, εγκαύματα, πληγές, λοιμώξεις, αλλεργιογόνα κ.α.



PL A₂, C = Φωσφολιπάσες A₂, C

LTC = Λευκοτριένες PMN = Πολυμορφοπύρηνα

PAF = Παράγων διέγερσης αιμοπεταλίων

IL-1 = Ιντερλευκίνη PG = Προσταγλανδίνες

5-HT = Σεροτονίνη NGF = Αυξητικός παράγων νεύρου

CGRP = Πεντιδίο (Calcitonin gene-related peptide)

TNF = Παράγων νέκρωσης όγκων

NKA = Νευροκίνη Α



1η φάση Απελευθέρωση ισταμίνης, σεροτονίνης 1-1,5 ώρα
 2η φάση " βραδυκινίνης 1,5-2,5
 3η φάση " PG 5-6

Κεντρικό ρόλο παίζουν οι PG και οι LT (λευκοτριένες).

Η βραδυκινίνη είναι ισχυρό αλγογόνο (B₂ υποδοχείς) και σε χρόνια φλεγμονή (B₁)

Οι IL-1, 6, 8 και TNFα είναι αλγογόνα (αυξάνουν B₂, PG, συμπαθητικά νεύρα).

Οι PGE₂, PGI₂, LTB₄ ευαισθητοποιούν υποδοχείς πόνου.

Η 5-HT πόνος μέσω 5-HT₃ υποδοχέων.

NGF (ινοβλάστες, κυτ Schwann) → ουσία P, CGRP και ισταμίνη, LTC₄

NK διεγείρουν την παραγωγή κυτοκινών από μακροφάγα. NO αυξάνει.

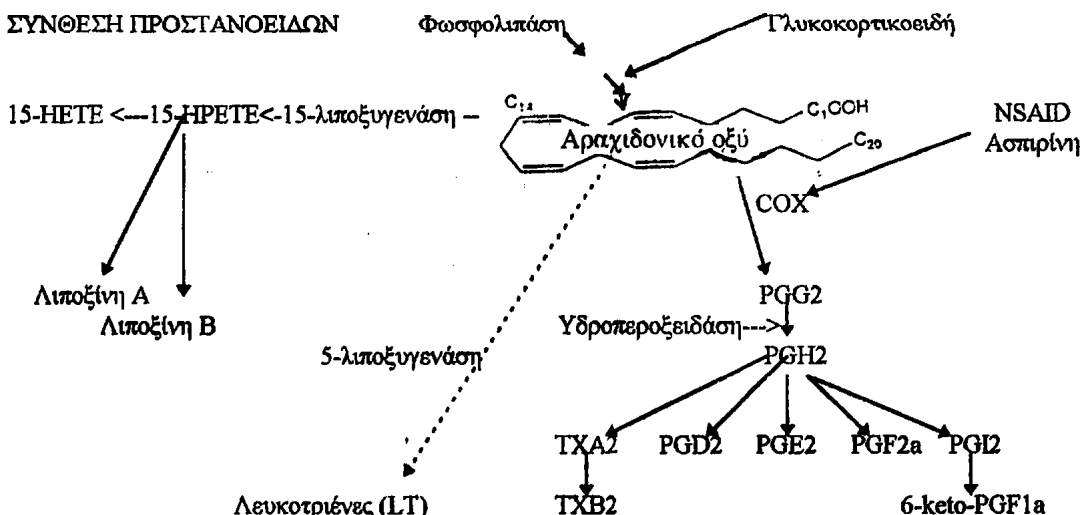
Στη χρόνια φλεγμονή οι LT είναι ισχυρός χημειοτακτικός παράγων.

Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής υπάρχει αυξημένη απελευθέρωση γλουταμίνης

και ασπαρτικού στα οπίσθια κέρατα του NM και αυξημένη σύνθεση NK.

Η PGE₂ και LTB₄ ανευρίσκονται αυξημένες στη άρθρωση και αυξάνουν την ένταση της φλεγμονής.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΩΝ



ΔΡΑΣΗ	PGE	PGF	PGI	TXA2	PGD
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ	ΑΝΟΔΟΣ				
ΑΓΓΕΙΑ	Διαστολή		Διαστολή	Συστολή	Διαστολή
ΣΤΟΜΑΧΙ	Αναστολή εκκρίσης οξέος, αύξηση βλέννης, διτανθρακικών χάλαση κυκλοτερων τινών				
ΑΛΛΑ	διάρροια, κράμπες				
ΝΕΦΡΟΣ	Αγγειοδιαστολή, νατριούρηση,		νατριούρηση,		νατριούρηση,
ΜΗΤΡΑ	Χάλαση	Σύσπαση (F2a)			
ΒΡΟΓΧΟΙ	Χάλαση	Σύσπαση		Σύσπαση	
ΟΦΘΑΛΜΟΣ		Συστ σφιγκτ			
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ			Αναστ συγκόλ	Συγκόλληση	
ΙΣΤΑΜΙΝΗ	ΜΕΙΩΣΗ		ΜΕΙΩΣΗ		ΑΥΞΗΣΗ
ΚΝΣ	Κατατονία		Κατατονία		
ΛΙΠΟΛΥΣΗ		Αναστολή			
ΠΟΝΟΣ	ΑΥΞΗΣΗ	ΑΥΞΗΣΗ	ΑΥΞΗΣΗ	ΑΥΞΗΣΗ	



Η ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ ΠΡΟΚΑΛΕΙ:

Διατήρηση ανοικτού αρτηριακού πόρου

Σύνδρομο Bartter (Φυσ. αρτ. πίεση, μειωμένη ευαισθησία στην αγγειοτονίνη, αυξημένη ρενίνη, υπεραλδοστερονισμός, μεγάλη απώλεια καλίου).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ

Επαγωγή εκτρωσης (διακοπή κύησης)--> *δινoproστόνη* , *γεμεπρόστη* (E₂)

Επαγωγή τοκετού --> *δινoproστόνη*

Αλπροσταδίλη (προσταγλανδίνη E₁) για διατήρηση ανοικτού του αρτηριακού πόρου

σε νεογνά με συγγενή καρδιοπάθεια πριν την άμεση χειρουργική διόρθωση. *Μιφεπριστόνη* χρησιμοποιείται για έκτρωση σε ενδομήτρια κύηση μέχρι 2 μηνών .

Η *μισοπροστόλη* είναι συνθετικό ανάλογο της προσταγλανδίνης E₁ για προφύλαξη από έλκος λόγω NSAID

Epoprostenol Είναι αγγειοδιασταλτική προστακυκλίνη που δίνεται κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης μόνη ή μαζί με ηπαρίνη, και σε πνευμονική υπέρταση.



ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα ΜΗ ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (NSAID) έχουν αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιτυρετική ενέργεια. Ως αναλγητικά δημιουργήθηκαν για να καλύψουν το κενό μεταξύ ασπιρίνης και ναρκωτικών αναλγητικών. Σε απλή εφάπαξ δόση δρουν κυρίως ως αναλγητικά ενώ σε χρόνια χορήγηση και ως αντιφλεγμονώδη. Ανακουφίζουν από ήπιο ως μέτριο πόνο (μετά εξαγωγή οδόντων, μετεγχειρητικά, δυσμηνόρροια, κακώσεις μαλακών μορίων κ.ά.). Δεν επηρεάζουν την πορεία της νόσου. Τα NSAID δεν διαφέρουν πολύ στην αντιφλεγμονώδη ενέργεια, ενώ διαφέρει η απάντηση των ασθενών στη θεραπεία και στις παρενέργειες.

Μηχανισμός δράσης. Τα NSAID αναστέλλουν τις κυκλοοξυγενάσες, συνδεδεμένα σε διαφορετικά σημεία το κάθε φάρμακο, στην αρχή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος (AA), προλαμβάνοντας το σχηματισμό ενδοπεροξειδίων που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση προσταγλανδινών, προστακυκλίνης και θρομβοξανής- A₂. Υπάρχουν δύο ειδών κυκλοοξυγενάσες (COX), η κυκλοοξυγενάση 1 (COX-1) και η κυκλοοξυγενάση 2 (COX-2). Η COX-2 είναι εκείνη η οποία αυξάνει υπέρμετρα στο φλεγμονώδες ερέθισμα οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών που κατέχουν κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ αντίθετα η COX-1 αυξάνει πολύ λίγο. Η απότομη απελευθέρωση ιντερλευκίνης 1 (IL-1) είναι υπεύθυνη για την αύξηση της COX-2 και τον επακόλουθο πόνο μετά φλεγμονώδες ερέθισμα. Τα NSAID αναστέλλουν τόσο την COX-1 όσο και την COX-2 με αποτέλεσμα τις έντονες παρενέργειες που οφείλονται στην αναστολή της COX-1. Η COX-1 είναι το υπεύθυνο ένζυμο για τη παραγωγή των προσταγλανδινών σε φυσιολογικά επίπεδα, που διατηρούν τον βλεννογόνο φραγμό στο στομάχι, επιδρούν ευεργετικά στο νεφρό και άλλα όργανα και η αναστολή των οποίων προκαλεί παρενέργειες. Νεότερα φάρμακα που αναστέλλουν κατά προτίμηση την COX-2 (όπως η ναμπουμετόνη) ή και μόνο την COX-2 (μελετώνται) θα έχουν ελάχιστες παρενέργειες και έτσι θα χρησιμοποιηθούν περισσότερο αποτελεσματικά. Μια άλλη προσέγγιση για τη μείωση της γαστροτοξικότητας είναι η σύνδεση στο μόριο του NSAID μιας ομάδας που απελευθερώνει NO. Το σκεπτικό είναι ότι το απελευθερούμενο NO αυξάνει την κυκλοφορία στο γαστρικό βλεννογόνο και προλαμβάνει την προσκόλληση των λευκο-κυττάρων ανταγωνιζόμενο τα βλαπτικά αποτελέσματα της αναστολής των προστα-γλανδινών στο στομάχι. Τέτοια φάρμακα είναι ο



νιτροξυβουτυλεστέρας της κετοπροφαίνης, δικλοφαινάκης και φλουρβιπροφαίνης τα οποία έχουν δοκιμασθεί με καλά αποτελέσματα σε επίμνες. Παρά το ότι το NO έχει περιγραφεί ότι αυξάνει τη δραστικότητα των COX-1 και COX-2 η επίδραση των συνδεδεμένων NSAID στην αναστολή των προσταγλανδινών παραμένει ισχυρή.

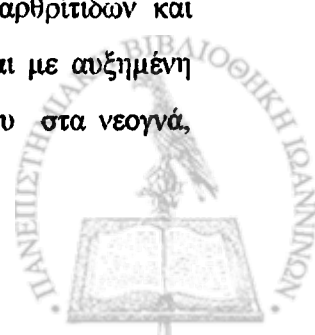
Τα NSAIDs χημικά μπορούν να διαχωριστούν στις παρακάτω κατηγορίες:

1. Παράγωγα σαλικυλικού οξέος: Ακετυλοσαλικυλικό οξύ, διφλουνιζάλη (Dolocid).
2. Παράγωγα μεθυλινδολοξικού οξέος: Ινδομεθακίνη (Indocid), σουλινδάκη (Noritafin), τολμετίνη (Tolectin) και ακεμετασίνη (Emflex).
3. Παράγωγα προπιονικού οξέος: Θειαπροφαινικό οξύ (Surgam), ιβουπροφένη (Brufen), κετοπροφαίνη (Ouraid, ναπροξένη (Naprosyn), φλουρβιπροφαίνη (Flurofen), φενοπροφαίνη (Fenoprofen) και το παραγωγο του βουτυρικού οξέος φαινβουφαίνη (Lederfen).
4. Παράγωγα φαινυλνιθανιλικού οξέος: Μεφαιναμικό οξύ (Ponstan), μεκλοφενάμη, φλουφενάμικό οξύ.
5. Παράγωγα φαινυλοξικού οξέος: Δικλοφαινάκη νατριούχος (Voltaren)
6. Παράγωγα νικοτινικού οξέος: Νιφλουμικό οξύ (Niflamol)
7. Παράγωγα οξιμών (οξικάμες): Πιροξικάμη (Feldene), τενοξικάμη (Mobiflex)
8. Παράγωγα πυραζολονης: Αζαπροπαζόνη (Reumox), φαινυλβουταζόνη και οξυφαινυλβουταζόνη.

Νεότερα είναι η ναμπουμετόνη (Relifex), η ετοντολάκη η κετορολάκη κ.ά.

Φαρμακοκινητική. Γενικά τα NSAID απορροφώνται κατά 80-100% από το γαστρεντερικό και συνδέονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες (90- 100%). Λόγω της μεγάλης σύνδεσης τους με τις πρωτεΐνες μικρό ποσό φαρμάκου κυκλοφορεί ελεύθερο, το οποίο είναι και το δραστικό. Τα περισσότερα NSAID μεταβολίζονται μέσω του ήπατος. Η ινδομεθακίνη απομακρύνεται εν μέρει και από τους νεφρούς ενώ η αζαπροπαζόνη κυρίως από τους νεφρούς. Αρκετοί μεταβολίτες των NSAID απομακρύνονται από τους νεφρούς. Η έναρξη της αναλγητικής δράσης είναι από 0,5-1 ώρα και η διάρκεια 6-7 ώρες (για την πιροξικάμη 48-72 ώρες). Έναρξη αντιφλεγμονώδους δράσης 1-2 εβδομάδες.

Ενδείξεις. Οι κυριότερες είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, ο επώδυνος ώμος, η ινδοσίτιδα, οι περισσότεροι τύποι αρθρίτιδων και διαφορές άλλες μυοσκελετικές παθήσεις. Επίσης ανωμαλίες που σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή προσταγλανδινών όπως η παραμόνη ανοικτού αρτηριακού πόρου στα νεογνά,



πρωτοπαθής δυσμηνόρροια και το σύνδρομο Bartter (που χαρακτηρίζεται από υποκαλιαιμία, υπερρενιναιμία, φυσιολογική αρτηριακή πίεση και αντίσταση στο υπερτασικό αποτέλεσμα της αγγειοτενσίνης II). Ως αναλγητικά για ήπια ως μέτρια άλγη (μετα εξαγωγή οδόντων, μετεγχειρητικά, κακώσεις μαλακών μοριών κ.ά.). Η φαινυλβουταζόνη χρησιμοποιείται μόνο σε αγκυλωτική σπονδυλίτιδα επι αποτυχίας των άλλων φαρμάκων.

Αντενδείξεις. Δυσανεξία στην ασπιρίνη, αλλεργία στα NSAID, ρινικοί πολύποδες, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, βαρια ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Το μεφεναμικό οξύ αντενδείκνυται σε ασθενείς με έλκη ή χρόνια φλεγμονώδη νόσο του γαστρεντερικού και τα υπόθετα ινδομεθακίνης σε ασθενείς με ιστορικό πρωκτίτιδας ή πρόσφατη αιμορραγία από το ορθό. Η φενοπροφαίνη αντενδείκνυται έστω και σε ελαφρά νεφρική ανεπάρκεια.

Παρενέργειες. Παρατηρούνται σε μεγάλο ποσοστό επειδή χρησιμοποιούνται εκτεταμένα αλλά και πολύ συχνά από ηλικιωμένα άτομα που σιγήθως πασχουν και από άλλα νοσήματα και γενικά είναι περισσότερο ευαίσθητα. Οι παρενέργειες μπορούν να είναι τόσο σοβαρές που να οδηγήσουν σε διακοπή του φαρμακού ή και σε απόσυρση από το εμπόριο. Οι συχνότερες παρενέργειες παρατηρούνται από το πεπτικό, κυκλοφορικό, ΚΝΣ και λιγότερο συχνά από τα άλλα συστήματα, και οφείλονται όπως αναφέρθηκε και σε αναστολή της COX-1.

Πεπτικό. Η μεγαλύτερη συχνότητα παρενεργειών παρατηρείται από το πεπτικό.

Οι προσταγλανδίνες αναστέλλουν την έκκριση οξέος και συμμετέχουν στη διατήρηση του βλεννογόνιου φραγμού με αποτέλεσμα η αναστολή τους να οδηγεί σε μείωση των προστατευτικών μηχανισμών και βλάβη του βλεννογόνου. Συχνότερες είναι η οξεία βλάβη του βλεννογόνου, η δυσπεψία, η ναυτία, ο έμετος, η δυσκοιλιότητα, η διάρροια, η μικρο-αιμορραγία. Οι αρθριτικοί ασθενείς έχουν προδιαθεση σε αυτές τις παρενέργειες λόγω νόσου, ηλικίας (μειωμένη σύνθεση βλέννης, μειωμένη ικανότητα ηπατικού μεταβολισμού των φαρμάκων ή και παραγωγής πρωτεϊνών που συνδέουν τα NSAID, με αποτέλεσμα αυξημένο ποσοστό ελεύθερου δραστικού φαρμάκου στους ιστούς). Άλλοι παραγοντες είναι η οξύτητα του στομάχου και η μορφή του σκευάσματος. Ο συνδυασμός NSAID μεταξύ τους ή με αλκοόλη ή άλλα ελκογόνα φάρμακα αυξάνει σημαντικά τις παρενέργειες.

Οι λιγότερες βλάβες του βλεννογόνου προκαλούνται από τη σουλινδακή και τη ναμπουμετόνη και από χαμηλές δόσεις ιβουπροφαίνης. Οι παρενέργειες αυξάνονται όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός NSAID.



ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΗΣΗ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ 4,7
 ΜΗ ΧΡΗΣΤΕΣ <60 ΕΤΩΝ ΣΧΕΤ. ΚΙΝΔ ΧΡΗΣΤΕΣ 2,8
 ΜΗ ΧΡΗΣΤΕΣ >60 ΕΤΩΝ 3,7 ΧΡΗΣΤΕΣ 13,2

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΕ ΧΡΗΣΗ NSAID ΜΟΝΟ 5,4
 ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΕ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΕΛΚΟΥΣ ΜΟΝΟ 8,7
 ΚΙΝΔΥΝΟΣ NSAID+ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ 17,2

Ηπατικές βλαβες. Σε 15% των ασθενων παρατηρείται άνοδος των τρανσαμινασών μέχρι και τρεις φορές ανω των φυσιολογικών τιμών. Μεγαλύτερη άνοδος επιβαλλει την προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και πιθανή διακοπή του φαρμακου. Τα NSAID που προκαλούν πιο συχνά ηπατική βλάβη είναι η βενοξαπροφαίνη (έχει αποσυρθεί από το εμπόριο), η φενπραζόνη, η δικλοφαινακη, η φαινυλβουταζόνη και η φαινοπροφαίνη. Παγκρεατίτιδα συμβαίνει σπανια.

Αλλεργία-δυσανεξία. Αγγειοοίδημα και shock, δερματικό εξάνθημα, δυσκρασίες αίματος. Η δυσανεξία εκδηλώνεται με ρινίτιδα, βρογχόσπασμο, πυρετό, κοιλιακό πόνο, ναυτία και έμετο.

Δερμα. Εξάνθημα, κνησμος, αλωπεκία, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, και μεχρι τοξική επιδερμική νεκρόλυση.

ΚΝΣ. Ζαλή, κεφαλαλγία, σύγχυση, διέγερση, αγχώδης αντιδραση, ίλιγγος, υπνηλία, αυπνία και άλλες νευρολογικές διαταραχές μεχρι ασηπτη μηνιγγίτιδα και κώμα.

Αισθητήρια. Βαρηκοΐα, εμβοες, αμβλυωπία και άλλες οφθαλμικές διαταραχές.

Κυκλοφορικό. Κατακρατηση υγρών με οίδημα, υπέρταση, αρρυθμίες.

Αίμα. Απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία, αιμόλυση (Coombs+), θρομβοπενία, ειδικότερα με φαινυλβουταζόνη, οξυφαινυλβουταζόνη, φενπραζόνη.

Ουροποιητικό. Νεφρική ανεπάρκεια σε άτομα με οριακή νεφρική λειτουργία, αιματουρία, αξωθαιμία, πρωτεϊνουρία, κυστίτιδα και σπανια θηλώδης νεκρωση. Η καταχρηση μη ναρκωτικών αναλγητικών οδηγεί σε νεφροπάθεια.

Σημαντικό ρόλο έχει ο συνδυασμός NSAID ή ασπιρίνης με παρακεταμόλη, καφεΐνη ή κωδεΐνη, καθώς και η αυξημενη συγκεντρωση στο νεφρό (λόγω μειωμενης απεκκρισης, αυξημενης επαναρροφησης από τα νεφρικά σωληναρια επι χαμηλου pH, μειωμενου ηπατικού μεταβολισμού).

Ορισμενα NSAID έχουν ενοχοποιηθεί για τερατογένεση σε πειραματόζωα (ινδομεθακίνη, διφλουνιζαλή, σουλινδακή). Για την ασπιρίνη άλλες μελετες είναι θετικες άλλες αρνητικες. Το μεφαιναμικό οξύ προκαλεί μειωμενη γονιμότητα και μειωμενη επιβίωση του νεογνού και η μεκλοφαιναμάτη αυξημένη εμβρυοτοξικότητα καθώς και μικρές μορφολογικές ανωμαλίες.



Μυελική απλασία συμβαίνει συχνότερα με παραγωγή πυραζολονης, στομαχικές διαταραχές με οξικάμες, τοξικότητα από το ΚΝΣ και το γαστρεντερικό σωλήνα με παραγωγή ινδολοξικού οξέος και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις με τολμετίνη.

Η ασηπτη μηνιγγίτιδα συνδέεται περισσότερο με την ιβουπροφαίνη και συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς που πασχουν από ερυθριματώδη λυκο ή άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού.

Υπερδοσολογία

Παρα την ευρεία χρήση των NSAID οι περιπτώσεις υπερδοσολογίας είναι σχετικά λίγες. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, ληθαργος, εμβοες, διαταραχές της όρασης κ.ά. Σε λήψη μεγάλης ποσότητας (10 φορές παραπάνω από τη θεραπευτική δόση στους ενήλικες και 5 φορές στα παιδιά) μπορεί να συμβουν οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική καταστολή, συγχυτικά φαινόμενα, καρδιαγγειακή καταπληξία και καρδιακή ανακοπή.

Η αντιμετώπιση είναι κυρίως υποστηρικτική και συμπτωματική. Αν ο χρόνος από τη λήψη του φαρμακού είναι λιγότερος από 4 ώρες προκαλείται κενώση του στομάχου με γαστρική πλύση ή χορήγηση σιροπίου ιτεκακούάνας. Πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση ιτεκακούάνας μπορεί να εντείνει ορισμένα συμπτώματα και να δυσκολεψει τη διάγνωση. Η αναγκαστική διούρηση και η αιμοκάθαρση γενικά δεν είναι χρήσιμες επειδή τα περισσότερα NSAID συνδεονται με τις πρωτεΐνες σε υψηλό ποσοστό. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μέσα σε 1-2 ώρες από τη λήψη (50-100g ενεργού άνθρακα σε νερό σε διαστήμα 5 λεπτών), περιορίζει την απορρόφηση του φαρμακού. Επανελημμενες δόσεις ενεργού άνθρακα έχουν χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε σοβαρές δηλητηριάσεις, επειδή συνδεουν μη αντιστρεπτα το φαρμακο που διαχεται από τη κυκλοφορία στο εντερικό υγρό, εμποδίζοντας την επαναρρόφηση του και αυξανοντας τη νεφρική απομακρυνση του, ειδικα σε φαρμακα με εκτεταμενη εντεροηπατικη κυκλοφορία.

Σε αιμορραγία ή γασροδωδεκαδακτυλικό έλκος χορηγουνται ανταγωνιστες των H₂-υποδοχεων (ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη κ.ά.). Σε επιληψία χορηγείται διαζεπαμη. Σε υποπροθρομβιναιμία χορηγείται βιταμίνη K1 ενδοφλεβια. Σπανια θα χρειασθεί μηχανική υποβοήθηση της αναπνοής και διορθωση ηλεκτρολυτικων διαταραχων. Σε περιπτωση βαριας νεφρικής ανεπάρκειας, μπορεί να δοκιμασθεί η αιμοκαθαρση η οποία γενικά δεν είναι αποτελεσματική.



Προφυλάξεις. Γενικά δεν χορηγούνται σε εγκύους και άτομα κάτω των 14 ετών

(εκτός από ειδικές περιπτώσεις), καθώς και στη γαλουχία. Με μεγάλη προσοχή χορηγούνται σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικού ελκους, σε ηλικιωμένους, επί διαταραχών του αιματος, κυκλοφορικού, του ουροποιητικού, του ήπατος και σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα που αλληλεπιδρούν με τα NSAID. Σε μακροχρόνια χορήγηση τακτικός έλεγχος αιματος και οφθαλμολογική εξέταση.

Ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι έχουν μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνων σε σχέση με τους νέους και έτσι το φάρμακο καταλαμβάνει γρήγορα τις λιγότερες θέσεις σύνδεσης ενώ το υπόλοιπο είναι μη συνδεδεμένο, άρα και δραστικό. Ελάχιστα NSAID έχουν ενεργούς μεταβολίτες, όπως η φαινιουφαίνη, το μεκλοφαιναμικό οξύ, η φαινυλβουταζόνη και η σουλινδακή (μόνο το ενεργό σουλφίδιο είναι δραστικό και όχι η σουλινδακή), καθώς και η ναμπουμετόνη. Επομένως, στους ηλικιωμένους η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με μικρότερες δόσεις. Φυσικά συνυπολογίζονται η μειωμένη νεφρική λειτουργία, η χορήγηση και άλλων φαρμάκων και συνυπαρχόντα νοσήματα. Επί υποψίας παγκρεατίτιδας το φάρμακο θα πρέπει να διακοπτεται και να γίνονται οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις. Επί εμφάνισης οποιασδήποτε ανωμαλίας στη λειτουργία καποιου συστήματος, θα πρέπει να γίνει αναπροσαρμογή της δόσης ή και διακοπή του φαρμάκου.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Επειδή τα NSAID μπορεί να προκαλέσουν ζάλη ή υπνηλία, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται να προσέχουν στην οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων που απαιτούν αυξημένη επαγρυπνηση.

Αλληλεπιδράσεις. Αλληλεπίδραση συμβαίνει λόγω αντικατάστασης στις πρωτεΐνες, λόγω επαγωγής ή αναστολής μεταβολισμού ή λόγω ανταγωνισμού στη ενεργό νεφρική απέκκριση.

Η φαινυτοΐνη αντικαθιστά πολλά NSAID και αυξάνει τα επίπεδα τους ή μπορεί να αντικατασταθεί και να αυξηθεί η τοξικότητα της. Προσοχή όταν χορηγούνται σουλφοναμίδες, σουλφονυλουρίες για σημεία τοξικότητας τους. Το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) όταν συνδυάζεται με σουλινδακή μειώνει τα επίπεδα του δραστικού μεταβολίτη της και προκαλεί περιφερική νευροπάθεια.

Συνδυασμός διφλουνιζάλης και ινδομεθακίνης αυξάνει τα επίπεδα της ινδομεθακίνης και μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρο γαστρεντερική αιμορραγία.

Η προβενεσίδη αυξάνει τα επίπεδα ορισμένων NSAID (ινδομεθακίνη, ναπροξενή). Η ινδομεθακίνη μειώνει το νατριουρητικό και αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των διουρητικών της



αγκύλης και των θειαζιδικών, ενώ ο συνδυασμός της με τριαμτερενη μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Σε πειραματόζωα έχει δείχθει ότι η χορήγηση φαινβουφαίνης και κινολονών μπορεί να προκαλέσει σπασμούς.

Τα NSAID μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των β-αναστολέων και της καπτοπρίλης. Αυξάνουν το αποτέλεσμα των από του στόματος αντιπηκτικών. Ειδικά η ιβουπροφαίνη, η ναπροξενή, η τολμετίνη και η σουλινδάκη μπορούν να δοθούν ταυτόχρονα με αντιπηκτικά αλλά με στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

Η ασπιρίνη επιμηκύνει το χρόνο ζωής της πενικιλίνης G, αυξάνει τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης και αναστέλλει το ουρικοδιουρητικό αποτέλεσμα της σουλφινπραζόνης.

Η κετοπροφαίνη αυξάνει επίσης τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης.

Τα NSAID δεν πρέπει να συνδυάζονται με κορτικοειδή ή μεταξύ τους (εκτός από ειδικές περιπτώσεις).

Η ναπροξενή αυξάνει τα 17-κετοστεροειδή στα ούρα. Συνιστάται διακοπή του φαρμάκου 72 ώρες πριν τη μέτρηση 17-κετοστεροειδών και 17 υδροξυκορτικοειδών.

Οι μεταβολίτες της τολμετίνης δίνουν ψευδώς θετική πρωτεϊνουρία όταν χρησιμοποιείται η μέθοδος καθίζησης με οξύ. Ψευδώς θετικές χολοχρωστικές στα ούρα δίνει και το μεφεναμικό οξύ όταν χρησιμοποιείται διαζωτοαντιδραστήριο (Diazo table test).

Κριτήρια επιλογής των NSAID. Τα κριτήρια επιλογής είναι η ανοχή του φαρμάκου, η αποτελεσματικότητα, η συνυπαρχούσα νόσος, η ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων, τα συμπτώματα, η ηλικία και η επιθυμούμενη συχνότητα χορήγησης της δόσης. Επειδή η απάντηση του ασθενούς διαφέρει σε κάθε NSAID, μπορεί να χρειασθεί να δοκιμαστούν δυο, τρία ή περισσότερα NSAID κατά σειρά (όταν προκειται για χρόνια λήψη), μέχρι να βρεθεί το καταλληλό. Η δοκιμή πρέπει να διαρκεί μια εβδομάδα περίπου.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά από το στόμα μπορούν να δοθούν ταυτόχρονα με τα αντιπηκτικά, αλλά με μεγάλη προσοχή η ιβουπροφαίνη, η ναπροξενή, η τολμετίνη, η σουλινδάκη και η δικλοφαινακή.

Σε γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος αντενδείκνυται η χρήση ασπιρίνης, ινδομεθακίνης ή πιροξικάμης. Πιο ανεκτα είναι η ιβουπροφαίνη, η ναπροξενή ή η φαινβουφαίνη. Η νεότερη ναμπουμετόνη φαίνεται ότι προκαλεί λιγότερο γαστρικό ερεθισμό.

Τα παιδιά ανεχονται καλύτερα την ασπιρίνη, την ιβουπροφαίνη και τη ναπροξενή καθώς και την τολμετίνη.



Στην εγκυο το πλέον ασφαλές είναι η ασπιρίνη σε όχι μεγάλες δόσεις, αλλά δεν πρέπει να δίνεται προς το τέλος της κύησης για αποφυγή επιπλοκών στο έμβρυο και στον τοκετό (αιμορραγία, παραταση τοκετού, συγκλείση αρτηριακού πορού).

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα των παιδιών, η ασπιρίνη είναι το πρώτο φάρμακο εκλογής από τα NSAID και ακολουθεί η τολμετίνη (15-30mg/ kg/24ωρο), η ναπροξενή (7-15mg/kg/24ωρο), η ιβουπροφαίνη (20-40mg/ kg/24ωρο) σε διαιρεμένες δόσεις. Όχι ινδομεθακίνη.

Σε ρευματοειδή αρθρίτιδα των ενηλίκων για ήπιες περιπτώσεις πιο καταλληλό από τα NSAID είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή, αν δεν είναι καλά ανεκτό, δοκιμάζονται τα μη ακετυλιωμένα παραγωγά του σαλικυλικού οξέος (σαλικυλική χολίνη, σαλικυλικό οξύ κ.ά.). Σε άτομα που δεν υπάρχει βελτίωση ή δεν ανεχονται το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορούν να δοθούν διφλουνιζαλή, φενοπροφαίνη, ιβουπροφαίνη, κετοπροφαίνη, ναπροξενή, σουλινδακή, τολμετίνη, πιροξικάμη.

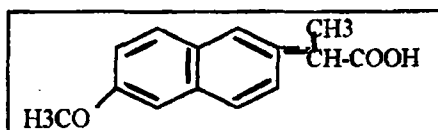
Στην αγκυλωτική σπονδυλίτιδα φάρμακο εκλογής είναι η ινδομεθακίνη αλλά η σουλινδακή και η πιροξικάμη είναι καλύτερα ανεκτά. Η πιροξικάμη έχει το πλεονέκτημα ότι δίνεται μια φορά την ημέρα.

Στη ψωριασική αρθρίτιδα προτιμάται η ινδομεθακίνη ή ένα άλλο NSAID αν αποτυχεί.

Στην οστεοαρθρίτιδα προτιμότερο ένα νεότερο NSAID όπως διφλουνιζαλή, φενοπροφαίνη, ιβουπροφαίνη, κετοπροφαίνη, ναπροξενή, σουλινδακή και τολμετίνη.

* ΝΑΠΡΟΞΕΝΗ (Naproxen)

Είναι παράγωγο του προπιονικού οξέος, με καλά αποτελέσματα σε φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές



παθήσεις των αρθρώσεων, επώδυνα εξωαρθρικά μυοσκελετικά σύνδρομα, οστική αρθρίτιδα.

Αντενδείξεις Πεπτικό έλκος, υπερευαισθησία στο φάρμακο και τα σαλικυλικά, βρογχικό άσθμα.

Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές (κυρίως άλγος, ναυτία, έμετος, διάρροια ή δυσκοιλιότητα), ανορεξία, στοματίτιδα, πεπτικό έλκος και σπανιότερα αιμορραγία. Ήπιες εκδηλώσεις από το ΚΝΣ (αϋπνία, κατάθλιψη, κεφαλαλγία, ζάλη, κατάπτωση, ίλιγγοι), κνησμός, εμβοές, εξανθήματα. Σπανίως αγγειονευρωτικό οίδημα, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, οίδημα και νεφρική βλάβη.

Προφυλάξεις Σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, υπέρταση, σε γνωστή αλλεργία, στην κύηση και γαλουχία (δεν έχει αποδειχθεί η ασφαλής χορήγηση).



Αλληλεπιδράσεις Ενισχύει τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών, των αντιδιαβητικών δισκίων και της φαινυτοΐνης. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μειώνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα και αυξάνει την απέκκρισή του. Αντιόξινα (υδροξείδιο αργιλίου και μαγνησίου) επιβραδύνουν την απορρόφησή του ενώ το διττανθρακικό νάτριο την αυξάνει. Η προβενεσίδη αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Σε προσδιορισμό των 17-κετοστεροειδών στα ούρα με χρήση δινιτροβενζένης μπορεί να δοθούν ψευδώς αυξημένες τιμές.

Εργαστηριακές εξετάσεις Αυξάνει στο αίμα τις ηπατικές αμινοτρανσφεράσες, την αλκαλική φωσφατάση, τη γαλακτική αφυδρογονάση, τη χολερυθρίνη και την κρεατινίνη.

Δοσολογία Από το στόμα 250mg 2 φορές την ημέρα. Η ημερήσια δόση να μην υπερβαίνει το 1g. Από το ορθό δόση 250mg 1-2 φορές την ημέρα ή 500mg εφάπαξ.

Παιδιά άνω των 5 ετών 10mg/kg σε δύο δόσεις την ημέρα μετά τα γεύματα.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗ ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

1. ΠΕΝΙΚΙΛΛΑΜΙΝΗ (Penicillamine)

Ενδείκνυται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη νόσο WILSON, στη κυστινουρία καθώς και στην αντιμετώπιση δηλητηρίασης από χαλκό και μόλυβδο. Ο μηχανισμός δράσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν είναι γνωστός επακριβώς. Αναστέλλει την απελευθέρωση των λυσοσωματικών ενζύμων και ριζών οξυγόνου και επιδρά στην IgM. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται μετά 2-3 μήνες. Απορροφάται καλά από το στόμα και συνδέεται με πρωτεΐνες σε υψηλό ποσοστό.

Απεκκρίνεται στα ούρα και κόπρανα. Ο T/2 είναι 2 ώρες.

Αντενδείξεις. Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Παρενέργειες. Αντίδραση υπερευαισθησίας, ναυτία, έλκη στόματος, σοβαρή πτώση αιμοπεταλίων, εξάνθημα, οίδημα, πυρετός, απώλεια γεύσης, πολυμυοσίτιδα, ερυθματώδης λύκος. Πρωτεϊνουρία με νεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα συμβαίνει σε αρκετό ποσοστό ασθενών αλλά μπορεί να υποχωρήσει.

Δοσολογία. Σε ρευματοειδή αρθρίτιδα αρχική δόση 125-250mg/ημέρα αυξανόμενη προοδευτικά κάθε 1-3 μήνες μέχρι δόση 500-750mg/ημέρα. Στη νόσο του Wilson 1,5-2g για αρκετό χρόνο και 0,5-1g δόση συντήρησης. Σε κυστινουρία δόσεις όπως Wilson (στόχος κυστίνη ούρων <300mg/l). Σε δηλητηρίαση από μόλυβδο ή χαλκό 1-2g από το στόμα σε διαιρεμένες δόσεις. Βλέπε και ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ.



2. ΥΑΡΟΞΥΧΛΩΡΟΚΙΝΗ

Για ρευματοειδή αρθρίτιδα και ερυθματώδη λύκο. Είναι παράγωγο χλωροκίνης (Βλέπε ανθελονοσιακά). Μερικοί προτιμούν τη χλωροκίνη.

Η δοσολογία είναι 200mg X 2/ημέρα για 1 μήνα και μετά 200mg/ημέρα

3. ΧΡΥΣΟΣ

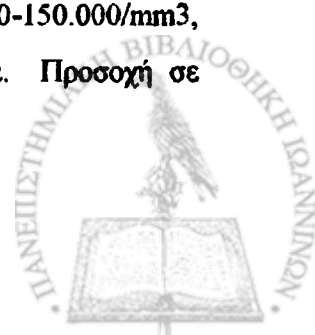
Χρησιμοποιούνται το χρυσοθειομηλικό νάτριο (sodium aurothiomalate) ΕΜ και η χρυσανοφίνη (auranofin) από το στόμα. Ο χρυσός προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα και προκαλεί αναστολή της φαγοκυττάρωσης. Επίσης μειώνει τον ρευματοειδή παράγοντα και τις ανοσοσφαιρίνες. Δεν θεραπεύει τη ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά προκαλεί ύφεση της.

Ενδείξεις. Ενεργός ρευματοειδής αρθρίτιδα νεανική και ενηλίκων που δεν ανταποκρίνεται σε άλλα φάρμακα ή σε συντηρητική αγωγή.

Αγτενδείξεις. Η παρεντερική χορήγηση αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο, σοβαρή υπέρταση και μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματικό ερυθματώδη λύκο, αιματολογικές διαταραχές, πρόσφατη ακτινοβολία και υπερευαισθησία στο φάρμακο. Η από του στόματος χορήγηση αντενδείκνυται σε ιστορικό σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων, σοβαρών αιματολογικών διαταραχών, πνευμονικής ίνωσης. Επίσης κύηση, γαλουχία.

Παρενέργειες. Μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μήνες μετά τη διακοπή της. Η πιο συχνή είναι η δερματίτιδα με κνησμό, εξάνθημα και σπάνια αποφολιδωτική δερματίτιδα με αλωπεκία. Η χρυσίαση είναι η εμφάνιση γκρί-μπλέ κηλίδων στο δέρμα και οφείλεται στη εναπόθεση χρυσού. Η στοματίτιδα είναι επίσης συχνή με αβαθή έλκη στο στόμα ή και γλωσσίτιδα ή ουλίτιδα. Από τους πνεύμονες ίνωση, βρογχίτιδα και διάμεση πνευμονίτιδα. Από τα νεφρά νεφρωτικό σύνδρομο μέχρι οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Από το αίμα λευκοπενία μέχρι απλαστική αναιμία μερικές φορές θανατηφόρα, γαστρεντερικές διαταραχές που μπορεί να είναι σοβαρές (μέλαινα), πιο συχνά διάρροια και σπανιότερα διαταραχές από το ΚΝΣ, οφθαλμό, καρδιά. Σε περίπτωση τοξικότητας χορηγούνται κορτικοστεροειδή και επι αποτυχίας των μπορεί να δοκιμασθεί ένας χηλικός παράγων (διμερκαπρόλη) για την απομάκρυνση του χρυσού από το σώμα.

Προφυλάξεις. Προσοχή για σημεία τοξικότητας που περιλαμβάνουν πτώση αιματοκρίτη, λευκοπενία $<4.000/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $<1.500/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $<100.000-150.000/\text{mm}^3$, αιματοουρία, πρωτεϊνουρία, εξάνθημα, στοματίτιδα ή επίμονουσα διάρροια. Προσοχή σε



ασθενείς με ιστορικό αιματολογικών διαταραχών από φάρμακα ή αλλεργικούς, διαβητικούς, ηλικιωμένους.

Δοσολογία. Με βαθειά ΕΜ ένεση το χρυσοθειομυλικό νάτριο (Mycrisin amp.) σε δόση 50mg/εβδομάδα αφού προηγουμένως δοκιμασθεί δόση 10mg. Συνολική δόση 1g σε ασθενείς που δεν απαντούν στη θεραπεία. Σε ανταπόκριση στη θεραπεία η δόση δίνεται ανά 4 εβδομάδες μέχρι και για 5 χρόνια. Η χρυσανοφίνη (Ridaura tabl.) δίνεται από το στόμα σε δόση 6-9mg/ημέρα σε 2-3 διαιρεμένες δόσεις για 9 μήνες.

ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η αιτία της ουρικής αρθρίτιδας είναι η εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονονατρίου μέσα και γύρω από τις αρθρώσεις και τένοντες. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος προκαλούν επίσης τετοια εναπόθεση στα νεφρικά σωληνάκια και το διάμεσο ιστό του νεφρικού παρεγχύματος. Η υπερουριχαιμία μπορεί να είναι πρωτοπαθής, όπως ιδιοπαθής υπερουριχαιμία, ενζυμική ανεπάρκεια [π.χ του ενζύμου υποξανθίνη-γουανίνη φωσφοριβοσυλ-τρανσφεράση (HG-PRase) οπότε η υποξανθίνη αθροίζεται] και ιδιοπαθής μειωμένη νεφρική αποβολή του ουρικού οξέος. Δευτεροπαθής υπερουριχαιμία προκύπτει από αυξημένο καταβολισμό (κυτταροτοξικά φάρμακα, μυελο- και λεμφο-υπερπλαστικά νοσήματα, καρκίνωμα κ.ά.) και μειωμένη αποβολή από τους νεφρούς (διαβήτης, γαλακτική οξέωση, θειαζίδες κ.ά.). Η κλινική εικόνα είναι χαρακτηριστική. Μονοαρθρίτιδα (90%) κυρίως στο πόδι (50% στο μεγάλο δάκτυλο) με έντονο πόνο, διόγκωση, οίδημα, ερυθρότητα. Ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί ακόμη και απλή επαφή της πάσχουσας άρθρωσης με ύφασμα (π.χ. σεντόνι ή κουβέρτα). Χωρίς θεραπεία τα συμπτώματα υποχωρούν για να επανεμφανιστούν ξανά σε λίγο καιρό και μπορεί ακόμη να υπάρχουν και επανειλημμένες κρίσεις.

Τα φάρμακα για ουρική αρθρίτιδα διαχωρίζονται σε φάρμακα για οξεία και φάρμακα για χρόνια ουρική αρθρίτιδα. Για την οξεία μορφή χρησιμοποιούνται τα NSAID ή η κολχικίνη. Η ασπιρίνη αντενδείκνυται στην ουρική αρθρίτιδα. Σε συχνές κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας δίνεται κολχικίνη και ενδεχομένως και φάρμακα για μείωση του ουρικού οξέος στο αίμα. Η αλλοπουρινόλη και τα ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα προβενεσίδη και σουλφινπυραζόνη χρησιμοποιούνται στη χρόνια υπερουριχαιμία για μείωση του ουρικού οξέος και αντενδείκνυνται σε οξεία μορφή. Με τα ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται άφθονα υγρά.



1. ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ (Colchicine)

Είναι φυτικό αλκαλοειδές το οποίο μειώνει τη φαγοκυττάρωση και την παραγωγή γαλακτικού οξέος μειώνοντας έτσι την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού οξέος και τη φλεγμονή. Απορροφάται γρήγορα από το πεπτικό και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Αλεκκρίνεται στη χολή και τα ούρα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός.

Ενδείξεις. Οξεία ουρική αρθρίτιδα. Προκαλεί ταχεία ανακούφιση των συμπτωμάτων. Άλλες ενδείξεις είναι η χρόνια ουρική αρθρίτιδα (προφύλαξη από παροξυσμούς) χορηγούμενη καθημερινά χρονίως σε δόση $0,5\text{mg} \times 1-3/\text{ημέρα}$ κατα προτίμηση με ουρικοδιουρητικά φάρμακα. Άλλες ανεπίσημες ενδείξεις είναι η προοδευτική σκληροδερμία, ο οικογενής μεσογειακός πυρετός, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος του Bechet, η χολική κίρρωση. Οι **παρενέργειες** είναι ναυτία, έμετος, κοιλιακός πόνος. Μεγάλες δόσεις προκαλούν έντονη διάρροια, αιμορραγία από το πεπτικό, εξάνθημα και νεφρική βλάβη. Σπάνια περιφερική νευρίτιδα, αιματολογικές διαταραχές.

Προφυλάξεις. Δεν πρέπει να δίνεται στη κύηση, γαλουχία, σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

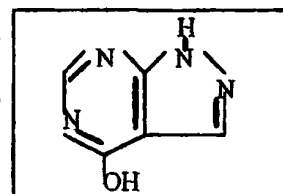
Η **δόση** σε οξεία ουρική αρθρίτιδα είναι από το στόμα $0,5-1\text{mg}$ αρχικά και στη συνέχεια $0,5\text{mg}$ κάθε 3-4 ώρες μέχρι ύφεσης των συμπτωμάτων ή εμφάνισης έντονων παρενεργειών και μέχρι συνολική δόση όχι μεγαλύτερη από 8-10mg.

Μεγάλο ποσοστό εμφανίζει παρενέργειες. Η συνήθης συνολική δόση είναι 4-8mg. Για πρόληψη οξείας ουρικής αρθρίτιδας τις πρώτες ημέρες θεραπείας με αλλοπουρινόλη ή ουρικοαπεκκριτικά φάρμακα η δόση είναι $0,5\text{mg} \times 2-3$ φορές την ημέρα.

2. *ΑΛΛΟΠΟΥΡΙΝΟΛΗ (Allopurinol)

Πρόκειται για πυραζολο-πυριμιδινικό παράγωγο.

Αναστέλλει την παραγωγή ουρικού οξέος με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα στο πλάσμα και ακολούθως μειωμένη απέκκριση από τους νεφρούς. Χρησιμοποιείται σε υπερουριχαμία και προφύλαξη



από ουρική αρθρίτιδα. Δεν χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Η πιο συχνή παρενέργεια είναι η πρόκληση οξείας ουρικής αρθρίτιδας και εξάνθημα.

Μηχανισμός δράσης. Αναστέλλει το ένζυμο ξανθινοξειδάση που μετατρέπει την υποξανθίνη σε ξανθίνη και την ξανθίνη προς ουρικό οξύ.



Απορροφάται από το πεπτικό σύστημα δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει T1/2 περίπου 1 hr. Στον οργανισμό, μετατρέπεται σε οξυπουρινόλη (αλλοξανθίνη), μία ουσία που διατηρεί την ικανότητα αναστολής της ξανθινοοξειδάσης και έχει T1/2 20-30 ώρες. Η αλλοπουρινόλη και η οξυπουρινόλη απεκκρίνονται στα ούρα.

Εγδείξεις. Υπερουριχαιμία (πρωτοπαθούς, δευτεροπαθούς συνεπεία μυελοϋπερπλαστικής νόσου ή κυτταροστατικής θεραπείας, πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς λιθιάσεως από ουρικό οξύ), προφύλαξη από ουρική αρθρίτιδα.

Αντενδείξεις. Οξεία ουρική αρθρίτιδα, κύηση, γαλουχία.

Παρενέργειες. Εξάνθημα 5% (να διακόπτεται το φάρμακο και αν το εξάνθημα είναι ήπιο μπορεί να γίνει επανάληψη θεραπείας με οριστική διακοπή αν επανεμφανισθεί εξάνθημα), γαστρεντερικές διαταραχές και σπάνια κεφαλαλγία, ίλιγγος, υπέρταση, εναπόθεση ξανθινοοξειδάσης στους μυες, ηπατική βλάβη, πυρετός, αλωπεκία. Συχνή είναι η πρόκληση οξείας ουρικής αρθρίτιδας. Σπάνια βαριά απολεπιστική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson ή γενικευμένη αγγειίτιδα, ηπατίτιδα. Επίσης λευκοπενία, θρομβοπενία, αλλοίωση της γεύσης, κεφαλαλγία, νευρίτιδα.

Προφυλάξεις. Χορήγηση κολχικίνης ή ενός NSAID με την έναρξη της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την διόρθωση της υπερουριχαιμίας, επαρκής ενυδάτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσοχή. Να χορηγείται πριν από την έναρξη της κυτταροστατικής θεραπείας. Να χορηγείται μακράν των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας (3-4 εβδομάδες από το τέλος της κρίσης) και πάντοτε με ικανή ποσότητα υγρών (τουλάχιστο 2 λίτρα το 24ωρο. Μείωση δόσης κυτταροστατικών. Προσοχή επίσης σε νεφρική και ηπατική βλάβη. Καλό είναι να χορηγείται σε ασθενείς >60 ετών οι οποίοι έχουν κάποια μείωση της νεφρικής λειτουργίας (και στους οποίους αντενδείκνυνται τα ουρικοαπεκκριτικά).

Αλληλεπιδράσεις

Αμπικιλλίνη. Αυξάνεται η συχνότητα εξανθήματος από αμπικιλλίνη.

Κυκλοφωσφαμίδη. Αυξάνεται η μυελοκαταστολή.

Θεοφυλλίνη. Αυξάνεται η τοξικότητα της με μεγάλες δόσεις αλλοπουρινόλης.

Θειαζιδικά διουρητικά και αναστολείς ACE (μετατρεπτικού ενζύμου) αυξάνουν την πιθανότητα υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αυξάνει την τοξικότητα της αζαθειοπρίνης, μερκαπτοπουρίνης, μεθοτρεξάτης και κυκλοφωσφαμίδης. Μεγάλες δόσεις οξυπνεύματος μπορεί να ελαττώσουν τη δραστηριότητα του φαρμάκου. Με μεγάλες δόσεις ασκορβικού οξέος ή άλλων οξινοποιητικών παραγόντων



μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος δημιουργίας λίθων στους νεφρούς. Αυξάνει το χρόνο ημίσειας ζωής της δικουμαρόλης. Να μη χορηγούνται ταυτόχρονα άλατα σιδήρου.

Η αλλοπουρινόλη αυξάνει στο αίμα τις μεταφεράσες της αλανίνης και του ασπαρτικού οξέος, την αλκαλική φωσφατάση, την χολερυθρίνη, την κρεατινίνη και την γαλακτική αφυδρογονάση. Μειώνει τα επίπεδα του ουρικού οξέος.

Δοσολογία. Από το στόμα 100mg αρχικά αυξανόμενη ανα 1-3 εβδομάδες κατά 100mg μέχρι 100-200mg X 3/ημέρα. Μέγιστη δόση 300mgX3/ημέρα. Ιδιοσκ. Zyloric tabl. 100mg, 300mg.

3. ΠΡΟΒΕΝΕΣΙΔΗ (Probenecid)

Αναστέλλει την σωληναριακή επαναρρόφηση του ουρικού οξέος στους νεφρούς με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση του.

Ενδείξεις. Υπερουριχαιμία, προφύλαξη από ουρική αρθρίτιδα, ενίσχυση δράσης πενικιλινών και κεφαλοσπορινών.

Αντενδείξεις. Δεν χρησιμοποιείται στη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας μέχρι και 3 εβδομάδες μετά, ιστορικό αιματολογικών διαταραχών, νεφρολιθίασης και πορφυρίας.

Παρενέργειες. Δεν είναι συχνές. Γαστρεντερικές διαταραχές κεφαλαλγία, ζάλη, εξάνθημα και σπάνια αντίδραση υπερευαισθησίας, ηπατική και νεφρική βλάβη, απλαστική αναιμία.

Προφυλάξεις. Χορήγηση κολχικίνης ή ενός NSAID με την έναρξη της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την διόρθωση της υπερουριχαιμίας, επαρκής ενυδάτωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προσοχή σε νεφρική βλάβη (μειωμένη νεφρική λειτουργία <50ml/min, κίνδυνος νεφρολιθίασης και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας), πεπτικό έλκος, ανεπάρκεια G6PD.

Αλληλεπιδράσεις. Η ασπιρίνη αναστέλλει τη δράση όλων των ουρικοδιουρητικών.

Η νεφρική απέκκριση της ινδομεθακίνης, ναπροξένης, κεπροφαίνης, καπτοπρίλης, ζιδοβουδίνης, ακυκλοβίρης και μεθοτρεξάτης μειώνεται και αυξάνουν τα επίπεδα τους στο πλάσμα.

Δοσολογία. Ως ουρικοδιουρητικό 250mgX2/ημέρα αρχικά, αυξανόμενη προοδευτικά σε 2g σε διαιρεμένες δόσεις μέχρι διόρθωσης υπερουριχαιμίας και στη συνέχεια δόση συντήρησης. Για ενίσχυση της δράσης των πενικιλινών και κεφαλοσπορινών 2-3g εφάπαξ μαζί με το αντιβιοτικό. Ιδιοσκ. Benemid tabl.

4. ΣΟΥΛΦΙΝΠΥΡΑΖΟΝΗ (Sulphinpyrazone)

Είναι παράγωγο πυραζολιδίνης. Ουρικοδιουρητικό, αναστέλλει την επαναρρόφηση του ουρικού από τα νεφρικά σωληνάκια. Έχει επίσης αντιθρομβωτική και αντιαμοπεταλιακή ενέργεια.

Ενδείξεις. Υπερουριχαιμία, προφύλαξη από ουρική αρθρίτιδα.

Αντενδείξεις. Βλέπε ΠΡΟΒΕΝΕΣΙΔΗ.



Παρενέργειες. Γαστρεντερικές διαταραχές, αντίδραση υπερευαισθησίας, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη.

Προφυλάξεις. Βλέπε ΠΡΟΒΕΝΕΣΙΔΗ. Συχνός αιματολογικός έλεγχος, αποφυγή φαρμάκου σε περίπτωση υπερευαισθησίας σε NSAID.

Αλληλεπιδράσεις. Αυξάνεται η δράση βαρφαρίνης, σουλφονυλουριών και φαινυτοίνης και μειώνεται της θεοφυλλίνης.

Δοσολογία. Από το στόμα 100-200mg/ημέρα αυξανόμενη ανα 2-3 εβδομάδες μέχρι 600mg/ημέρα. Ιδίοσκ. Anturan tabl

5. BENZOΒΡΩΜΑΡΟΝΗ (Benzobromarone)

Δρα όπως σουλφινπυραζόνη αλλά ισχυρότερα. Δίνεται από το στόμα μια φορά την ημέρα (100mg). Ιδίοσκ. Desuric tabl.

