



Πανεπιστήμιο  
Ιωαννίνων



Τμήμα Ιατρικής

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

**«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ»**

## **Διπλωματική Εργασία**

---

Της φοιτήτριας **Χριστίνας Ι. Μακρή**

**Φαρμακολογική Μελέτη  
Νέας Φαρμακοτεχνικής Μορφής  
Σταθερού Συνδυασμού Ιβουπροφαίνης Και  
Ομεπραζόλης**

---

Επιβλέπων καθηγητής: **Περικλής Παππάς**

Ιούνιος 2022

*Στην γιαγιά μου και τον αείμνηστο παππού μου, που χάρωνταν πάντα με τις επιτυχίες των παιδιών τους και παράλληλα πρότασσαν, ως φιλόανθρωποι, την ανιδιοτελή προσφορά μας στον συνάνθρωπο και στην κοινωνία.*

## Περίληψη

Στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία μελετάται φαρμακολογικά και σε θεωρητικό επίπεδο η πιθανή δημιουργία μιας νέας φαρμακοτεχνικής μορφής σταθερού συνδυασμού ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης. Σκοπός της εργασίας είναι να διερευνηθεί η φαρμακολογική συμβατότητα των δύο δραστικών ουσιών, ώστε αυτές να συμπεριληφθούν στην ίδια φαρμακοτεχνική μορφή. Οι μελέτες για την δημιουργία σκευασμάτων σταθερού συνδυασμού δύο ή περισσότερων δραστικών ουσιών παρουσιάζουν συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον, λόγω των πολλών πρακτικών, κοινωνικών αλλά και οικονομικών προτερημάτων τους. Έτσι, για τον σκοπό της εργασίας, παρουσιάζονται εκτενώς τα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ιβουπροφαίνης και της ομεπραζόλης, ώστε να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για το αν οι δύο ουσίες μπορούν να συγχορηγηθούν αποτελεσματικά και με τι κόστος. Πιο συγκεκριμένα, παρουσιάζεται αναλυτικά ο μηχανισμός δράσης του κάθε μορίου, οι επιθυμητές και ανεπιθύμητες ενέργειες, οι χρήσεις και οι ενδείξεις, οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα διατροφής ή τρόφιμα. Ακόμη, παρατίθενται τα φαρμακοκινητικά τους προφίλ, δηλαδή η έναρξη και η διάρκεια της δράσης τους, η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση της κάθε μία ουσίας ξεχωριστά. Για την εξαγωγή των συμπερασμάτων, τα προφίλ τους συγκρίνονται και παρουσιάζονται οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά του πιθανού συνδυασμού τους, καθώς και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις αυτού με άλλα φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής ή τρόφιμα. Τα ευρήματα της εργασίας ήταν ενθαρρυντικά ως προς τη δημιουργία του πιθανού συνδυασμού, καθώς δεν διαπιστώθηκε, σε θεωρητικό επίπεδο, κάποια ασυμβατότητα μεταξύ των δύο ουσιών. Ενθαρρυντικό είναι, ακόμη, το γεγονός ότι ήδη κυκλοφορεί στην Ευρώπη και την Αμερική σκεύασμα σταθερού συνδυασμού ναπροξένης και ισομεπραζόλης, δραστικές ουσίες που ανήκουν στις ίδιες φαρμακολογικές ομάδες με την ιβουπροφαίνη και την ομεπραζόλη. Καταλήγοντας, για την έγκριση του νέου σκευάσματος είναι απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών βιοϊσοδυναμίας (in vitro και in vivo) που θα επιβεβαιώσουν και θα κατοχυρώσουν και κλινικά τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης.

Λέξεις-κλειδιά: Ιβουπροφαίνη, Ομεπραζόλη, FDC, φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, φαρμακολογικό προφίλ, αλληλεπίδραση, κατανομή, απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση, βιοϊσοδυναμία, χρήσεις, ενδείξεις, αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες.

# Abstract

In this bibliographic diploma thesis, the possible formulation of a new pharmaceutical form of a fixed dose combination of ibuprofen and omeprazole is being studied pharmacologically and at a theoretical level. The purpose of this research is to investigate the pharmacological compatibility of the two active substances, so that they can be included in the same pharmaceutical form. The studies for the formulation of stable combinations of two or more active substances show an ever-increasing interest, due to their many practical, social and economic advantages. Thus, for the purpose of this project, the pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of ibuprofen and omeprazole are extensively presented, to draw a safe conclusion on whether the two substances can be co-administered effectively and at what cost. More specifically, the mechanism of action of each molecule, the desired and undesired effects, the uses and indications, the interactions with other drugs or nutritional supplements or food are presented in detail. Furthermore, their pharmacokinetic profiles are listed, i.e., the onset and duration of their action, the absorption, distribution, metabolism, and excretion of each individual substance. To draw the conclusions, their profiles are compared, and the properties and characteristics of their possible combination are presented, as well as its possible interactions with other drugs, nutritional supplements or food. The findings of the research were encouraging regarding the formulation of the possible combination, as no incompatibility between the two substances was found, on a theoretical level. It is also encouraging that in Europe and America there is already a fixed dose combination formulation of naproxen and esomeprazole, active substances that belong to the same pharmacological groups as ibuprofen and omeprazole. In conclusion, for the approval of the new preparation it is necessary to carry out bioequivalence studies (in vitro and in vivo) that will confirm and validate the conclusions of the present study clinically.

Keywords: Ibuprofen, Omeprazole, FDC, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacological profile, interaction, distribution, absorption, metabolism, excretion, bioequivalence, uses, indications, contraindications, side effects.

# Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες” του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η ολοκλήρωση της εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη του καθηγητή μου, κ. Περικλή Παππά, στον οποίο και εκφράζω ένα εκ βαθέως ευχαριστώ για όλη τη βοήθεια που μου προσέφερε. Ευχαριστώ, ακόμη, τα μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της εργασίας μου, την κα Μαρία Κωνσταντή και τον κ. Γεώργιο Λεονταρίτη, καθώς και τους καθηγητές κ. Χαράλαμπο Αγγελίδη, κα Πάτρα Βεζυράκη και κ. Δημήτριο Πέσχο για την συνεργασία και την αμέριστη στήριξη καθ’ όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Θέλω να ευχαριστήσω βαθιά τον αδερφό μου, Νικόλαο- Απόστολο, ο οποίος στέκεται πάντα ως το μεγαλύτερο στήριγμα σε κάθε μου βήμα στη ζωή, έμπρακτα, με την αγάπη και την υποστήριξή του σε συναισθηματικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο γνώσεων. Με τη δική του συμβολή και χάρη στο δικό του παράδειγμα, καταφέρνω και κάνω στέρεα, αποφασιστικά βήματα, χωρίς τον φόβο της αποτυχίας, αλλά με μόνο γνώμονα την χαρά και την ικανοποίηση της υγιούς προσπάθειας. Δίπλα στον αδερφό μου, θέλω να ευχαριστήσω και τους γονείς μου, Ιωάννη και Φρειδερίκη, στους οποίους οφείλω όλη την διαδρομή των σπουδών μου, μέχρι σήμερα, για την συνεχή συμπαράστασή τους και την εμπιστοσύνη τους στο πρόσωπό μου.

Τέλος, οφείλω ένα ειλικρινές ευχαριστώ στον αγαπημένο μου Βασίλη, που στάθηκε δίπλα μου πολύτιμος αρωγός κατά την έρευνα και συγγραφή της διπλωματικής εργασίας, στηρίζοντας την προσπάθειά μου με αγάπη και υπομονή και συμβάλλοντας ουσιαστικά στην ολοκλήρωσή της.

Ιωάννινα, Ιούνιος 2022

# Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	10
2. Σκοπός Εργασίας	13
3. Υλικά και Μέθοδοι	16
4. Γενικό Μέρος	
4.1 Ιβουπροφαίνη	18
4.1.1 Σύντομη ιστορική αναδρομή	19
4.1.2 Χημική δομή και Χαρακτηριστικά του μορίου	20
4.1.3 Μηχανισμός δράσης	22
4.1.4 Χρήσεις – Ενδείξεις	28
4.2 Ομεπραζόλη	33
4.2.1 Σύντομη ιστορική αναδρομή	34
4.2.2 Χημική δομή και Χαρακτηριστικά μορίου	35
4.2.3 Μηχανισμός δράσης	37
4.2.4 Χρήσεις και Ενδείξεις	43
5. Ειδικό Μέρος	
5.1 Φαρμακοκινητικό Προφίλ Ιβουπροφαίνης	47
5.1.1 Έναρξη και διάρκεια δράσης	47
5.1.1.1 Θεραπευτικά επίπεδα συγκέντρωσης	48
5.1.2 Απορρόφηση	49
5.1.2.1 Βιοδιαθεσιμότητα	49



5.1.3 Κατανομή	52
5.1.4 Μεταβολισμός	54
5.1.5 Απέκκριση	55
5.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες, Αντενδείξεις και Προφυλάξεις Ιβουπροφαίνης	56
5.2.1 Υπερδοσολογία	61
5.3 Αλληλεπιδράσεις	62
5.3.1 Με Φάρμακα	62
5.3.2 Με Συμπληρώματα Διατροφής	66
5.3.3 Με Αιθανόλη και Τρόφιμα	67
5.4 Φαρμακοκινητικό προφίλ ομεπραζόλης	67
5.4.1 Έναρξη και διάρκεια	67
5.4.1.1 Θεραπευτικά επίπεδα συγκέντρωσης	70
5.4.1.2 Χρόνος για τη μέγιστη συγκέντρωση	70
5.4.2 Απορρόφηση	71
5.4.2.1 Βιοδιαθεσιμότητα	71
5.4.2.2 Επίδραση τροφής	72
5.4.3 Κατανομή	73
5.4.4 Μεταβολισμός	74
5.4.5 Απέκκριση	76
5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες και Αντενδείξεις Ομεπραζόλης	76

5.6 Αλληλεπιδράσεις	79
5.6.1 Με Φάρμακα και Συμπληρώματα διατροφής	79
5.6.2 Με Τρόφιμα	81
6. Συζήτηση Αποτελεσμάτων	82
6.1 Σύγκριση Φαρμακολογικών προφίλ	85
6.2 Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις	86
6.3 Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις	87
6.3.1 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την απορρόφηση	87
6.3.2 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την πρωτεϊνική σύνδεση	88
6.3.3 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τον μεταβολισμό	89
6.3.4 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την απέκκριση	90
6.4 Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	90
6.5 Αλληλεπιδράσεις του συνδυασμού με άλλα φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής, τροφή, αλκοόλ	92
6.6 Πιθανές επιθυμητές και ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού	94
6.7 Ενδείξεις του πιθανού συνδυασμού	98
7. Συμπεράσματα	101
8. Βιβλιογραφία	103

# 1. Εισαγωγή

Ο όρος «Συνδυασμός δύο ή περισσότερων δραστικών φαρμακευτικών ουσιών σε σταθερή αναλογία δόσεων» χρησιμοποιείται γενικά για να υποδηλώσει ένα συγκεκριμένο συνδυασμό δραστικών φαρμακευτικών ουσιών, ανεξαρτήτως σκευάσματος ή εμπορικής ονομασίας. Πρόκειται είτε για αυτοτελή προϊόντα που χορηγούνται ταυτόχρονα, είτε για ένα τελικό φαρμακευτικό προϊόν. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα σταθερού συνδυασμού δύο ή περισσότερων δραστικών ουσιών ( Fixed Dose Combinations) έχουν συνεχώς αυξανόμενο επιστημονικό και θεραπευτικό-κλινικό ενδιαφέρον καθώς παρουσιάζουν μία σειρά θεραπευτικών, οικονομικών και κοινωνικών προτερημάτων, τα οποία θα αναλυθούν στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία.

Αρχικά, οι φαρμακοτεχνικές αυτές μορφές αναπτύχθηκαν με σκοπό την στόχευση μιας συγκεκριμένης ασθένειας (πχ τα αντιρετροϊκά φάρμακα σταθερού συνδυασμού που χρησιμοποιήθηκαν στη μάχη κατά του AIDS). Παρ' όλ' αυτά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση πολλαπλών ασθενειών/καταστάσεων, οι οποίες μάλιστα συχνά μπορεί να συνδέονται, με σκοπό την αύξηση του αριθμού των πιθανών ασθενών που αναμένεται να χρησιμοποιήσουν τον συγκεκριμένο συνδυασμό φαρμάκων. Το τελευταίο αποτελεί ζητούμενο καθώς κάθε προϊόν FDC παράγεται μαζικά, σε μεγάλη κλίμακα, απαιτώντας κατ' επέκταση την ύπαρξη μεγάλης πιθανής αγοραστικής δύναμης ώστε να δικαιολογήσει την παρασκευή του, τη διανομή του, την αποθήκευσή του, κτλ.

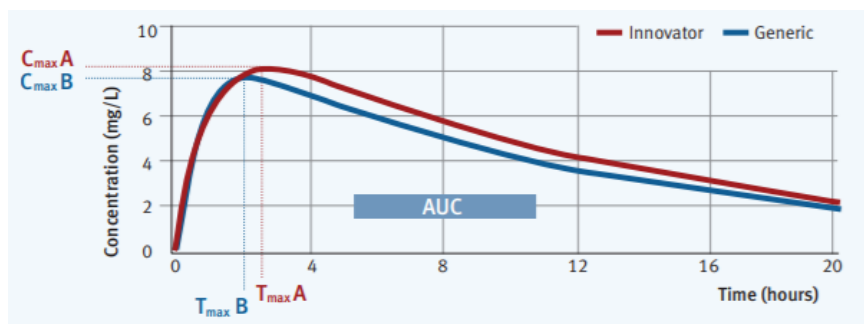
Βασικό πλεονέκτημα στην έρευνα νέων FDCs αποτελεί το γεγονός ότι τα επιμέρους δραστικά συστατικά έχουν πάρει ήδη έγκριση κυκλοφορίας από τους αντίστοιχους οργανισμούς σε Εθνικό, Ευρωπαϊκό ή/και Παγκόσμιο επίπεδο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μάλιστα, οι δραστικές φαρμακευτικές ουσίες κυκλοφορούν στην αγορά εδώ και δεκαετίες, γεγονός που έχει επιτρέψει στην επιστημονική κοινότητα την αναλυτική παρακολούθησή τους και καταγραφή πιθανών επιθυμητών αλλά κυρίως ανεπιθύμητων ενεργειών. Μέσω της Φαρμακοεπαγρύπνισης και της

συμπλήρωσης των “κίτρινων καρτών” που αφορούν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε λεπτομερώς τα φαρμακολογικά προφίλ των δραστικών ουσιών, αξιοποιώντας τα στην έρευνα νέων φαρμακοτεχνικών μορφών, συμπεριλαμβανομένων και των FDCs.

Για τη συγγραφή της παρούσας μελέτης, αξιοποιήθηκαν οι παραπάνω πληροφορίες, ώστε να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με τη δημιουργία ενός FDC ιβουπροφαίνης- ομεπραζόλης. Η μελέτη, ούσα βιβλιογραφική, αποτελεί έναν πρόδρομο για περαιτέρω μελέτες βιοϊσοδυναμίας, οι οποίες είναι απαραίτητες για την έγκριση ενός νέου σκευάσματος με ήδη γνωστές δραστικές ουσίες. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας είναι μία κλινική μελέτη που σχεδιάζεται για να αξιολογήσει και να συγκρίνει τη θεραπευτική ισοδυναμία δύο φαρμάκων (A και B), που περιέχουν την ίδια δόση από την ίδια δραστική ουσία.

Συνήθως, το φάρμακο A είναι το πρωτότυπο φάρμακο που διαθέτει έγκριση και άδεια κυκλοφορίας και αποτελεί το φάρμακο αναφοράς. Το φάρμακο B είναι το γενόσημο φάρμακο που για να λάβει τις απαραίτητες εγκρίσεις και άδεια κυκλοφορίας χρειάζεται τα αποτελέσματα της μελέτης βιοϊσοδυναμίας.

Επομένως, σκοπός των μελετών βιοϊσοδυναμίας είναι να ελεγχθεί ο βαθμός ομοιότητας μεταξύ των δύο φαρμάκων. Αυτό καθορίζεται από τη σύγκριση του ρυθμού και της έκτασης απορρόφησης της δραστικής ουσίας μετά τη λήψη του φαρμάκου A με το ρυθμό και την έκταση απορρόφησης της δραστικής ουσίας μετά τη λήψη του φαρμάκου B.



Διάγραμμα 1: AUC για τη μέτρηση έκτασης της απορρόφησης.

«Δύο φαρμακευτικά προϊόντα είναι βιοϊσοδύναμα εάν είναι φαρμακευτικώς ισοδύναμα ή φαρμακευτικώς εναλλακτικά μεταξύ τους και η βιοδιαθεσιμότητά τους, με βάση τα μέγιστα σημεία της συγκέντρωσης και του χρόνου ( $C_{max}$  και  $T_{max}$ ) και την ολική έκθεση (περιοχή κάτω από την καμπύλη, AUC), μετά τη χορήγηση της ίδιας μοριακής δόσης υπό τις ίδιες συνθήκες, είναι παρόμοια σε τέτοιο βαθμό, ώστε οι επιδράσεις τους αναμένεται να είναι ουσιωδώς ίδιες.»

Στην περίπτωση των FDCs, οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας γίνονται για τον συνδυασμό των δραστικών συστατικών, μετρώντας την έκταση απορρόφησης του καθενός ξεχωριστά και συγκρίνοντάς τις με εκείνες των πρωτότυπων φαρμάκων. Η μελέτη βιοϊσοδυναμίας πραγματοποιείται με τη συμμετοχή υγιών εθελοντών οι οποίοι λαμβάνουν σχετική αποζημίωση για το χρόνο που θα διαθέσουν για τη διεξαγωγή της μελέτης.

Προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας, για να μπορέσει να ξεκινήσει κάθε μελέτη βιοϊσοδυναμίας θα πρέπει να έχει εγκριθεί από τις απαραίτητες αρμόδιες εγκριτικές αρχές όπως το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου, η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας και ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης, οι αρμόδιες αρχές αξιολογούν και τους ενδεχόμενους κινδύνους και οφέλη που σχετίζονται με τη μελέτη βιοϊσοδυναμίας και αποφασίζουν αν θα εγκρίνουν ή όχι τη μελέτη.

## 2. Σκοπός Εργασίας

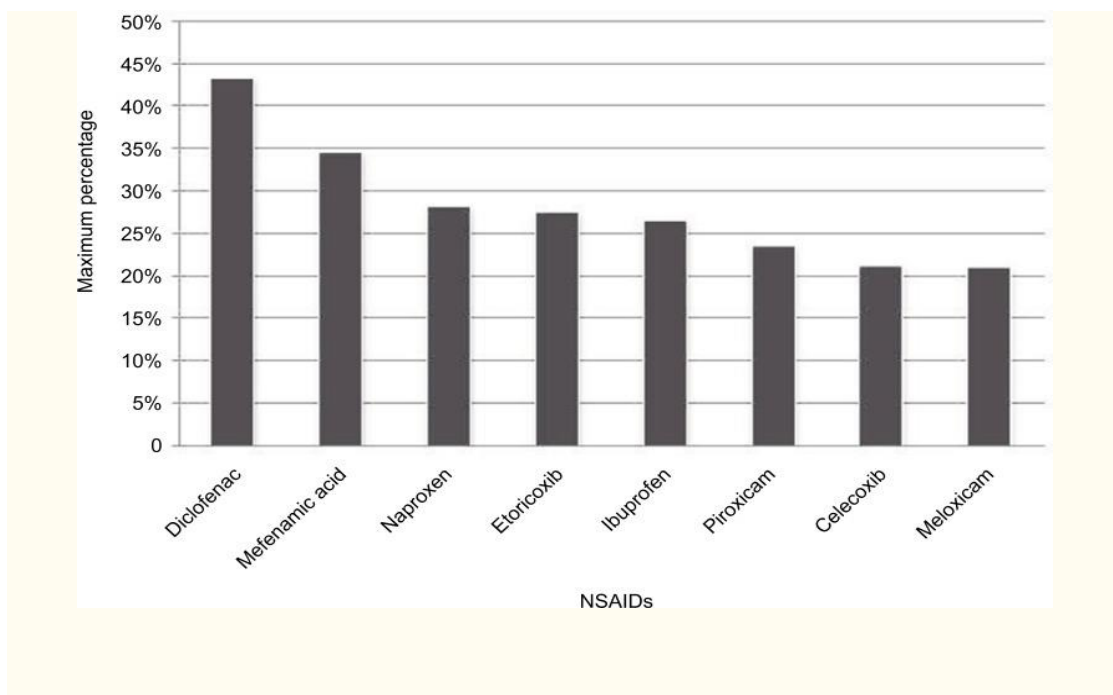
Η παρούσα εργασία παρουσιάζει μία πρώτη εικόνα σύγκρισης και συμβατότητας των δραστικών ουσιών της ιβουπροφαίνης και της ομεπραζόλης, μελετώντας τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες, τα φαρμακοδυναμικά τους προφίλ, τα φαρμακοκινητικά τους προφίλ, τις ενδείξεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και τις αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα ή συμπληρώματα διατροφής.

Κάποια από τα πιο ειδικά πλεονεκτήματα των φαρμακοτεχνικών μορφών σταθερού συνδυασμού φαρμάκων, που μας ώθησαν στην περαιτέρω μελέτη για τον πιθανό συνδυασμό ιβουπροφαίνης-ομεπραζόλης, είναι τα παρακάτω:

- Η βελτίωση στη συμμόρφωση του ασθενούς στη λήψη της φαρμακευτικής του αγωγής, μειώνοντας τον όγκο των φαρμάκων των ασθενών. Αναφερόμενοι στον «όγκο» των φαρμάκων δεν εννοούμε μόνο τον αριθμό αυτών αλλά και τα συνοδά βάρη για τον ασθενή, όπως η παρακολούθηση των διαφορετικών αγωγών του, η σωστή λήψη τους (ποια ώρα της ημέρας, πριν ή μετά το φαγητό κτλ), η κατανόηση των διαφόρων οδηγιών κτλ.
- Η δυνατότητα σύνθεσης συνδυαστικών προφίλ, για παράδειγμα της φαρμακοκινητικής, των επιθυμητών και ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορεί να είναι χαρακτηριστικά των σχετικών δόσεων που περιλαμβάνονται σε ένα FDC προϊόν, παρέχοντας έτσι μια απλούστερη και πιο ολοκληρωμένη συνολική εικόνα συγκριτικά με εκείνη που αντικρίζουμε στα ξεχωριστά προφίλ των επιμέρους φαρμάκων. Τέτοια συνδυαστικά προφίλ μπορεί να περιλαμβάνουν ακόμη και ενέργειες που προκαλούνται από την αντίδραση μεταξύ των επιμέρους φαρμάκων, πληροφορία που εμπλουτίζει επιπλέον τα ξεχωριστά τους προφίλ.
- Από τη στιγμή που τα FDCs αξιολογούνται και εγκρίνονται από ελεγκτικούς οργανισμούς όπως ο FDA, τα δραστικά συστατικά που τα αποτελούν είναι απίθανο να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την αλληλεπίδραση μεταξύ τους.

- Υπό τους όρους της οικονομίας, τα FDCs που προκύπτουν αποφέρουν πολλά κέρδη στη φαρμακευτική βιομηχανία, καθώς αποτελούν προϊόντα που προστατεύονται με διπλώματα ευρεσιτεχνίας, ακόμα και αν οι επιμέρους δραστικές ουσίες τους είναι πλέον off-patent. Έτσι, η εταιρία διατηρεί το δικαίωμα της αποκλειστικής διάθεσης της συγκεκριμένης φαρμακοτεχνικής μορφής.

Το ενδιαφέρον της παρούσας εργασίας ως προς τη δημιουργία σταθερού συνδυασμού φαρμακοτεχνικής μορφής ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης έγγυται στην ευρύτατη χρήση της ιβουπροφαίνης ως αντιφλεγμονώδες φάρμακο σε παγκόσμια κλίμακα. Πιο συγκεκριμένα, στατιστικά στοιχεία στην Αμερική έδειξαν το 2017 συνολικές συνταγογραφήσεις ιβουπροφαίνης που έφταναν τις 24.070.990, τοποθετώντας το φάρμακο στην 28<sup>η</sup> θέση των πιο συχνά καταναλωθέντων δραστικών ουσιών. Ακόμη, όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα, το 2011 η ιβουπροφαίνη ανήκε στα 5 πιο διαδεδομένα αντιφλεγμονώδη σε παγκόσμιο επίπεδο.



*Διάγραμμα 2: Ποσοστά χρήσης μεμονωμένων ΜΣΑΦ σε σχέση με την συνολική αγορά των ΜΣΑΦ σε παγκόσμιο επίπεδο το 2011.*

Το ενδιαφέρον για την ιβουπροφαίνη είναι διαρκώς αυξανόμενο, λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητάς της σε μεγάλο εύρος συμπτωμάτων και ασθενειών, έχει δε μελετηθεί εκτενώς και η χρήση της κατά των συμπτωμάτων της ασθένειας covid-19, με ενθαρρυντικά τελικά αποτελέσματα, παρά τις αρχικές αμφιβολίες της επιστημονικής κοινότητας στην αρχή της πανδημίας. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου παρολαυτά σχετίζονται με υψηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό μετά από λήψη ΜΣΑΦ όπως η ιβουπροφαίνη, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, υποκείμενων νοσημάτων και της ταυτόχρονης λήψης άλλων φαρμάκων. Από αυτούς, η αυξανόμενη ηλικία είναι από τους πιο κοινούς. Χαρακτηριστικά, στις ΗΠΑ περίπου το 70% των ηλικιωμένων άνω των 65 ετών λαμβάνουν αγωγή με ΜΣΑΦ τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα. Τα σύγχρονα θεραπευτικά πρωτόκολλα συνιστούν τη χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, υψηλής δόσης ανταγωνιστών των υποδοχέων ισταμίνης H<sub>2</sub> ή του αναλόγου της συνθετικής προσταγλανδίνης E<sub>1</sub>, μισοπροστόλης, για την πρόληψη γαστρεντερικών επιπλοκών. Γενικά, πάντως, προτείνεται σε ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και μέτριο ή υψηλό κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών, τα ΜΣΑΦ να συγχρησιμοποιούνται με αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ιβουπροφαίνης στο γαστρεντερικό σύστημα, επομένως, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους συνταγογράφους ιατρούς, γεγονός που γεννά την ανάγκη για την παρούσα έρευνα σχετικά με τον σταθερό συνδυασμό της με κάποιο γαστροπροστατευτικό φάρμακο. Επιλέχτηκε η ομεπραζόλη, ως βασικός εκπρόσωπος των PPIs, με βάση την μεγάλη αποτελεσματικότητά της, την πολυετή εμπειρία της επιστημονικής κοινότητας μέσω της κλινικής χρήσης της σε ασθενείς, καθώς και την ύπαρξη εκτενούς και εμπεριστατωμένης βιβλιογραφίας σχετικά με τη δράση του μορίου.



### 3. Υλικά και Μέθοδοι

Για την συγγραφή της ερευνητικής βιβλιογραφικής εργασίας, χωρίστηκαν ενότητες διαφορετικού ενδιαφέροντος, δεδομένα των οποίων χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων και των τελικών συμπερασμάτων.

Πιο αναλυτικά, κρίθηκε χρήσιμη η αναφορά σε πληροφορίες γενικού ενδιαφέροντος για τις δύο δραστικές ουσίες, όπως είναι η ιστορική αναδρομή και οι πληροφορίες σχετικά με τη δομή και τις φυσικοχημικές ιδιότητες των μορίων. Στη συνέχεια, παρουσιάστηκαν οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητές τους, αναλύοντας με λεπτομέρεια τον μηχανισμό δράσης της καθεμίας χωριστά. Έπειτα, συγκεντρώθηκαν οι ενδείξεις για τη χρήση τόσο της ιβουπροφαίνης όσο και της ομεπραζόλης, ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τις ενδείξεις του πιθανού τελικού συνδυασμού.

Σε επόμενη φάση, η έρευνα προχώρησε στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες των δύο μορίων, κεφάλαιο πολύ σημαντικό για τη μελέτη συμβατότητας ενός πιθανού συνδυασμού τους. Έγινε αναφορά σε ανεπιθύμητες ενέργειες, αντενδείξεις, προφυλάξεις κατά τη χορήγησή τους, καθώς και σε αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής, τρόφιμα και αιθανόλη.

Αφού παρουσιάστηκε η βιβλιογραφική έρευνα, προσδιορίστηκε ο σκοπός της εργασίας, οι λόγοι για τους οποίους προέκυψε η ανάγκη για τη συγκεκριμένη έρευνα και στο τέλος, συζητήθηκαν τα αποτελέσματα και εξήχθησαν τα συμπεράσματα.

Για την βιβλιογραφική έρευνα που παρουσιάστηκε χρησιμοποιήθηκαν υλικά και μέθοδοι που αναφέρονται παρακάτω.

Μελετήθηκαν πηγές από διδακτικά βιβλία, συγγράμματα και από το Εθνικό Συνταγολόγιο. Κατά κύριο λόγο, όμως, μελετήθηκαν άρθρα που αναζητήθηκαν online μέσω εξειδικευμένων μηχανών αναζήτησης επιστημονικών άρθρων, όπως η Google Scholar και η Pubmed.

Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά που αφορούσαν κάθε κεφάλαιο ξεχωριστά και προτιμήθηκαν τα άρθρα στα αγγλικά και πρόσφατα δημοσιευμένα.

Ενδεικτικά, ως βασικές λέξεις-κλειδιά εισήχθησαν οι παρακάτω : Ιβουπροφαίνη, ομεπραζόλη, FDC, φαρμακοκινητική, φαρμακοδυναμική, φαρμακολογικό προφίλ, αλληλεπίδραση, κατανομή, απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση, βιοϊσοδυναμία, χρήσεις, ενδείξεις, αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες.

## 4. Γενικό Μέρος

### 4.1 Ιβουπροφαίνη (Ibuprofen)

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα αναλγητικά-αντιπυρετικά-αντιφλεγμονώδη φάρμακα σήμερα. Πιθανότατα είναι το τρίτης επιλογής Μη Υποχρεωτικά Συνταγογραφούμενο Φάρμακο αυτής της κατηγορίας μετά το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και την παρακεταμόλη, αν και τα στατιστικά χρήσης των φαρμάκων αλλάζουν από χώρα σε χώρα σημαντικά. Από τα τρία παραπάνω ΜΗΣΥΦΑ, η ιβουπροφαίνη είναι πιθανόν η λιγότερο τοξική ουσία καθώς συνδέεται σπάνια με θανάτους ή πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πράγματι, έχει περιγραφεί ως "το πιο ήπιο Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες φάρμακο με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχει υπάρξει στην κλινική χρήση εδώ και πάρα πολύ καιρό" (General Practice Notebook).

#### Chemical Formula

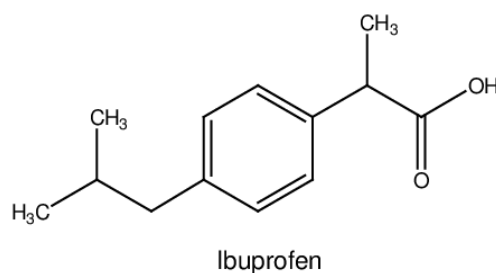
$C_{13}H_{18}O_2$

---

#### IUPAC Name

2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid

#### Εικόνα 1: Δομή μορίου ιβουπροφαίνης



#### 4.1.1 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Το μόριο της ιβουπροφαίνης προέρχεται από το προπιονικό οξύ μετά από έρευνα του ομίλου Boots στην Αγγλία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 60. Η ανακάλυψή της ήταν αποτέλεσμα επιστημονικής έρευνας που είχε σκοπό να βρει ένα ασφαλέστερο, εναλλακτικό φάρμακο στη θέση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη). Μάλιστα, ο Stewart Adams, αρχηγός της επιστημονικής ομάδας, χρησιμοποίησε αρχικά την ιβουπροφαίνη ως θεραπεία για το hangover του. Αφού ανακαλύφθηκε και συντέθηκε από την ομάδα του Adams, τελικά ήρθε το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας το 1961. Το όνομα της ιβουπροφαίνης προέρχεται από 3 λειτουργικές ομάδες : 1) isobutyl (ibu), 2)propionic acid (pro) 3)phenyl (fen).

Στην Αγγλία του 1969, η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιήθηκε από την ιατρική κοινότητα ως θεραπεία για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες χρησιμοποιήθηκε για τον ίδιο σκοπό το 1974. Στις δύο αυτές χώρες, αργότερα, το 1983 και 1984 αντίστοιχα, έγινε το πρώτο Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες φάρμακο (μετά το ακετυλοσαλικυλικό οξύ) διαθέσιμο ελεύθερα στην αγορά, χωρίς υποχρεωτική συνταγογράφηση κάποιου θεράποντα ιατρού (ΜΗΣΥΦΑ : Μη Υποχρεωτικά Συνταγογραφούμενο Φάρμακο). Ως επιβράβευση για την ανακάλυψή της, ο Dr. Adams τιμήθηκε αργότερα, το 1987, με το βραβείο OBE (Order of the British Empire). Την ίδια χρονιά, για την ανάπτυξη του φαρμάκου τιμήθηκε και ο όμιλος Boots με το Queen's Award for Technical Achievement.

Αργότερα, τον Νοέμβριο του 2013, ανεγείρθη στο Νότιγχαμ, στο Boots' Beeston Factory, μια μπλε πλάκα της Royal Society of Chemistry, στην οποία αναγράφονταν το παρακάτω κείμενο :

*«Σε αναγνώριση της δουλειάς, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '80, από την Boots Company PLC πάνω στην ανάπτυξη της ιβουπροφαίνης, που είχε ως*

αποτέλεσμα την μεταφορά της από τη λίστα των Υποχρεωτικά Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων σε αυτή των Μη Υποχρεωτικά Συνταγογραφούμενων, και επομένως την επέκτασή της χρήσης της σε εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως.»

Μια ακόμα πλάκα τοποθετήθηκε στο Biocity Nottingham, στην τοποθεσία του αρχικού εργαστηρίου ερευνών, στην οποία αναγράφονται τα παρακάτω :

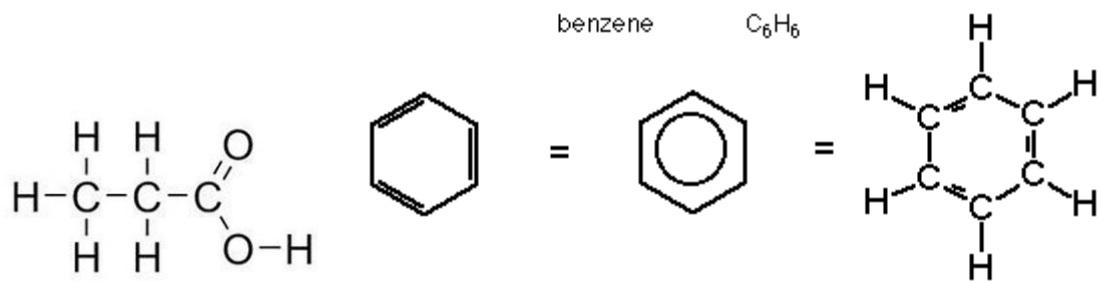
«Σε αναγνώριση της πρωτοποριακής ερευνητικής εργασίας, εδώ στο Pennyfoot Street, από τον Dr. Stewart Adams και τον Dr John Nicholson του τμήματος ερευνών του Boots, που οδήγησε στην ανακάλυψη της ιβουπροφαίνης που χρησιμοποιείται από εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως για την ανακούφιση του πόνου».



Εικόνα 2: Πλάκα τοποθετημένη στο Biocity Nottingham, στην τοποθεσία του αρχικού εργαστηρίου ερευνών για την ανακάλυψη της ιβουπροφαίνης.

#### 4.1.2 Χημική Δομή και Χαρακτηριστικά του Μορίου

Το μόριο της ιβουπροφαίνης ανήκει χημικά στην κατηγορία των οργανικών χημικών ενώσεων, γνωστές ως φαινυλπροπανοϊκά οξέα. Τα οξέα αυτά είναι ενώσεις που περιέχουν έναν βενζολικό δακτύλιο συζευγμένο σε ένα προπανοϊκό οξύ.

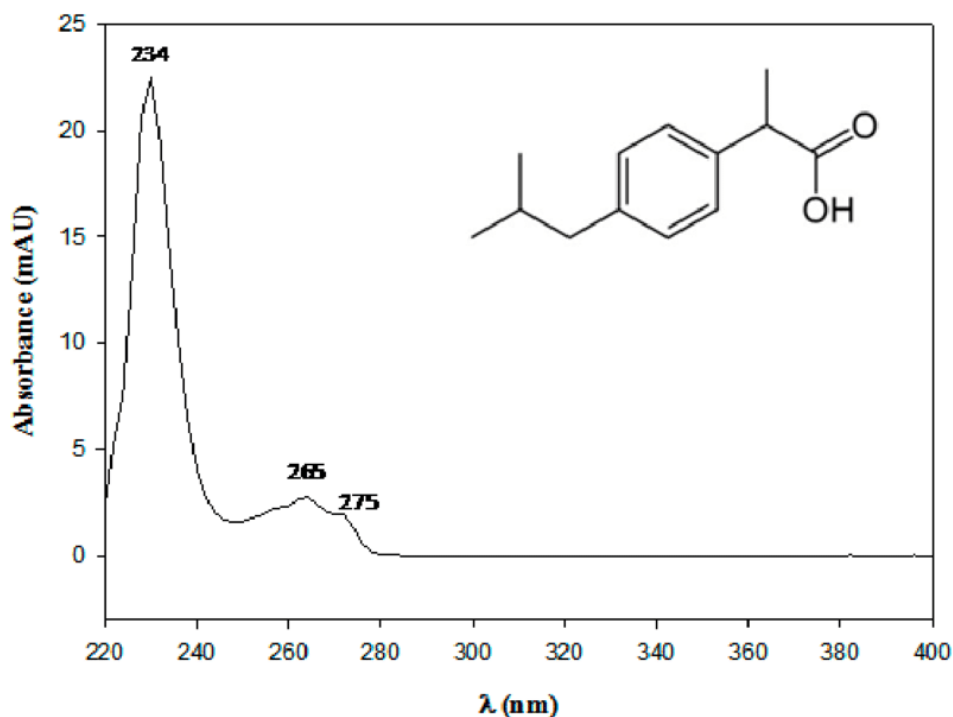


Εικόνα 3: Χημικές ομάδες από τις οποίες αποτελείται το μόριο της ιβουπροφαίνης.

Στο μόριο της ιβουπροφαίνης στη θέση -4 του βενζολικού δακτυλίου είναι συζευγμένη μια 2-μεθυλ-προπυλ-ομάδα.

Παρακάτω παρατίθενται κάποια βασικά χαρακτηριστικά του μορίου καθώς και κάποιες φυσικές και χημικές του ιδιότητες.

Τύπος μορίου : Μικρό μόριο, βάρος : Average: 206.2808, Monoisotopic:206.13067982, XLogP3:3.5, Hydrogen Bond Donor Count :1, Hydrogen Bond Acceptor Count : 2, Rotatable Bond Count: 4



Διάγραμμα 3: Χημική δομή και UV απορρόφηση ιβουπροφαίνης.

Στο παραπάνω διάγραμμα φαίνεται η χημική δομή της ιβουπροφαίνης και η UV απορρόφηση του μορίου.

Αναφερόμενοι στις πειραματικές ιδιότητες του μορίου, η φυσική του περιγραφή στην βιβλιογραφία είναι στερεή, άχρωμη, κρυσταλλική σταθερή σκόνη, με χαρακτηριστική οσμή. Το σημείο βρασμού του είναι στους 157°C και το σημείο τήξης στους 75-77,5°C. Η διαλυτότητα της ιβουπροφαίνης στο νερό είναι 21mg/L στους 25°C, ενώ είναι εύκολα διαλυτή στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες και πολύ διαλυτή στην αιθανόλη. Όταν θερμανθεί για να αποσυντεθεί, εκπέμπει δρυμή καπνό και αέρια.

Η ιβουπροφαίνη έχει ανιχνευθεί στον ανθρώπινο οργανισμό στους περισσότερους ιστούς, καθώς και σε πολλά βιολογικά υγρά, όπως είναι τα ούρα, το αίμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Μέσα στο κύτταρο, εντοπίζεται κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη και στην άτρακτο μυελίνης. Εκεί, ως δραστική φαρμακευτική ουσία συμμετέχει σε μια σειρά ενζυματικών αντιδράσεων. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να μετατραπεί σε 2-υδροξυ-ιβουπροφαίνη, αντίδραση που καταλύεται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος CYP 3A4, 2C8, 2C19 και 2C9. Ακόμη, η ιβουπροφαίνη μετατρέπεται σε 3-υδροξυ-ιβουπροφαίνη με την βοήθεια των ενζύμων του κυτοχρώματος CYP 2C9, 2C19 και 2C8. Στον ανθρώπινο οργανισμό το μόριο της ιβουπροφαίνης εμπλέκεται στο δραστικό μονοπάτι της ιβουπροφαίνης καθώς και στο μεταβολικό μονοπάτι της, διαδικασίες που θα αναλυθούν περαιτέρω παρακάτω. Τέλος, η ιβουπροφαίνη είναι μια δυνητικά τοξική χημική ουσία.

---

#### 4.1.3 Μηχανισμός Δράσης

Η ιβουπροφαίνη έχει πολλαπλές δράσεις σε διάφορα αντιφλεγμονώδη μονοπάτια και κυτταρικά συστήματα που εμπλέκονται με τον οξύ πόνο και τη χρόνια φλεγμονή. Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας που περιλαμβάνει διάφορους

πιθανούς μηχανισμούς δράσης της, μετά από πολλαπλές πειραματικές παρατηρήσεις. Κάποιοι από αυτούς θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν παράδοξοι, (πχ η εμπλοκή της στη σύνθεση οξειδίου του αζώτου NO), παρόλαυτά μας δίνει μια γενική εικόνα των τρόπων δράσης της ιβουπροφαίνης. Βέβαια, οι βασικές φαρμακοδυναμικές δράσεις της ιβουπροφαίνης, όπως και άλλων ΜΣΑΦ, οι οποίες θα μας απασχολήσουν περισσότερο και οι οποίες εμπλέκονται στον έλεγχο του οξέος πόνου, του πυρετού και των οξέων φλεγμονωδών αντιδράσεων, είναι η καταστολή της δραστηριότητας των ενζύμων την κυκλοοξυγενάσης COX-1 και COX-2.

*Πίνακας 1: Μηχανισμοί δράσης ιβουπροφαίνης*

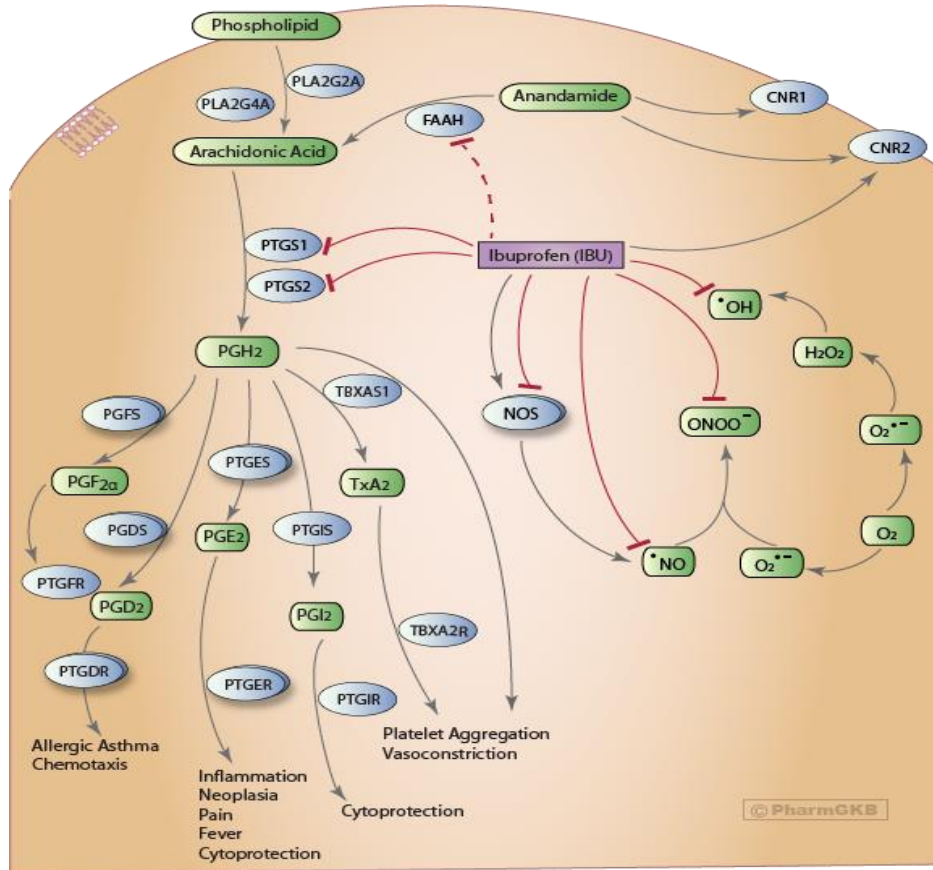
<b>Μηχανισμός Δράσης</b>	<b>Παραπομπή</b>
<p>Αναστολή σύνθεσης προσταγλανδινών</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAC-IBU: μη εκλεκτικός αναστολέας COX-1 και COX-2</li> <li>• S (+) εναντιομερές πιο ικανός αναστολέας από τον R(-)</li> <li>• Ο R(-) ανταγωνίζεται τον S(+)</li> <li>στην αναστολή της COX-1</li> <li>• Ο S(+)</li> <li>πιο ικανός στην αναστολή της COX-1 παρά της COX-2</li> </ul>	<p>Mitchell et al. (1994), Warner et al. (1999), Kawai et al. (1998), Kargman et al. (1996), Boneberg et al. (1996)</p> <p>Boneberg et al. (1996), Gierse et al. (1999)</p> <p>Rainsford (1999b, 2003)</p>
Αναστολή παραγωγής λευκοτριενίων	Villanueva et al. (1993)
Αναστολή λειτουργιών λευκοκυττάρων	Hofbauer et al. (2000), Menzel et al. (1999), Zhang et al. (2006)
	Chan et al. (2008), Perez et al. (2007)
	Villanueva et al. (1993)
Εμπλοκή στην παραγωγή και τις δράσεις του οξειδίου του αζώτου	Vandivier et al. (1999), Akbulut et al. (2005)
	Vural et al. (2002)
	Menzel & Kolarz (1997), Stratman et al. (1997), Aeberhard et al. (1995),



	<p>Miyamoto et al. (2007)</p> <p>Hardy et al. (1998)</p> <p>Costa et al. (2006)</p> <p>Tegeder et al. (2001)</p>
<p>Αναστολή παραγωγής μεταγραφικών παραγόντων, map-κινάσης, πυρηνικών υποδοχέων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μειωμένα NFKβ, IKβ, IKK, ERK 1-2, PGSORSK, NAG-1, HSF-1, HSP70, PPARα</li> <li>• Αναστολή IL-1β-προκληθέντων camp επιπέδων</li> </ul>	<p>Lagunas et al. (2004), Gomez et al. (2005)</p> <p>Vij et al. (2008)</p>
<p>Αναστολή παραγωγής κυτοκίνης</p>	<p>Angst et al. (2008)</p> <p>Nieman et al. (2006)</p>
<p>Αναστολή σύνθεσης αντιγόνων (IGG, IGM)</p>	<p>Bancos et al. (2009)</p>
<p>Απόπτωση</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μείωση απόπτωσης και TNFα που προκαλείται απο την FAS σηματοδότηση in vivo</li> <li>• Μείωση των επιπτώσεων της δωρεάς μονοξειδίου του αζώτου στη ζωτικότητα των κυττάρων.</li> </ul>	<p>Cazanave et al. (2008)</p> <p>Asanuma et al. (2001)</p>

Ο βασικός μηχανισμός δράσης της ιβουπροφαίνης είναι η μη εκλεκτική, αναστρέψιμη αναστολή των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης COX-1 και COX-2. Όπως έχουν δείξει in vitro μελέτες, μεταξύ των δύο εναντιομερών της S(+) και R(-), η S-ιβουπροφαίνη αποτελεί πιο ικανό αναστολέα των COX. Μάλιστα, σε μια μελέτη ανθρώπινου ολικού αίματος, η S-ιβουπροφαίνη αποδείχτηκε ότι έχει παρόμοια ανασταλτική δράση στους COX-1 και COX-2, ενώ η R-ιβουπροφαίνη ήταν 15 φορές

λιγότερο ικανή από την S(-) ως αναστολέας COX-1 και δεν ανέστειλε καθόλου το ένζυμο της COX-2 σε συγκεντρώσεις μικρότερες ή ίσες των 250 μmol/l.



Σχήμα 1 : Οι πολλαπλοί μηχανισμοί δράσης της ιβουπροφαίνης και ο ρόλος του φαρμάκου.

Σε αυτό το σημείο για να γίνει καλύτερα κατανοητή η δράση της ιβουπροφαίνης καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, θα αναφερθούμε περιληπτικά στον ρόλο των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης στον σχηματισμό φλεγμονής και στα σημεία όπου δρα συγκεκριμένα η δραστική ουσία που αναλύουμε.

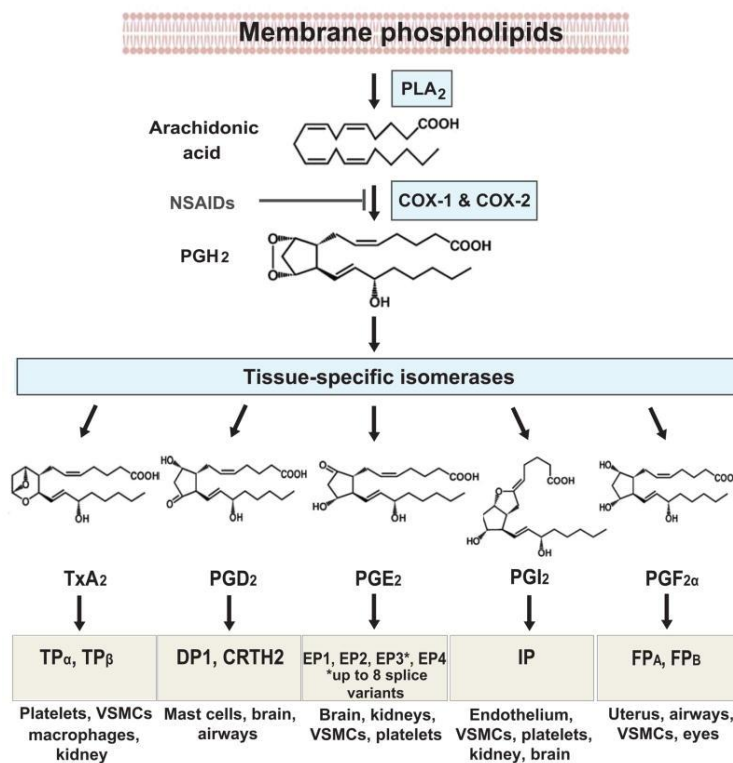
Αρχικά, πρέπει να αναφερθεί ότι η φλεγμονή είναι μια απάντηση του ανοσοποιητικού μας συστήματος σε κάποια μόλυνση ή κάποιο τραύμα. Αποτελεί μια εξαιρετικά ευεργετική διαδικασία για τον οργανισμό, που οδηγεί στην απομάκρυνση των εξωγενών βλαπτικών παραγόντων και στην αποκατάσταση της δομής των ιστών και της φυσιολογικής τους λειτουργίας. Παρ' όλ' αυτά, έχει

αποδειχθεί ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της αρθρίτιδας, του καρκίνου και του εγκεφαλικού, καθώς και σε νευροεκφυλιστικές και καρδιαγγειακές ασθένειες.

Οι προσταγλανδίνες έχουν ρόλο-κλειδί στην πρόκληση της φλεγμονώδους απάντησης, αφού η βιοσύνθεσή τους αυξάνεται σημαντικά στον ιστό που παρουσιάζει τη φλεγμονή, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη βασικών σημάτων της οξείας φλεγμονής. Αναλυτικά η βιοσύνθεση και ο ρόλος τους φαίνεται στο σχήμα 2. Ανήκουν, μαζί με την θρομβοξάνη  $A_2$  ( $TXA_2$ ), στην κατηγορία των προστανοειδών και σχηματίζονται όταν το αραχιδονικό οξύ, ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ αλυσίδας 20 ανθράκων, απελευθερώνεται από τις φωσφολιπάσες της πλασματικής μεμβράνης και μεταβολίζεται από τις διαδοχικές δράσεις της συνθάσης της προσταγλανδίνης G/H ή αλλιώς κυκλοοξυγενάσης (COX) και άλλων αντίστοιχων συνθασών. Υπάρχουν 4 βασικές βιοδραστικές προσταγλανδίνες που παράγονται *in vivo* : prostaglandin (PG)  $E_2$  ( $PGE_2$ ), prostacyclin ( $PGI_2$ ), prostaglandin  $D_2$  ( $PGD_2$ ) και prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ). Η παραγωγή τους, λοιπόν, εξαρτάται από τα διλειειτουργικά ένζυμα COXs, τα οποία έχουν ταυτόχρονα δράσεις κυκλοοξυγενάσης και υπεροξειδάσης και υπάρχουν ως διακριτές ισομορφές γνωστές ως COX-1 και COX-2. Η COX-1 εκφράζεται στα περισσότερα κύτταρα και είναι η κυρίαρχη πηγή των προστανοειδών που επιτελούν βασικούς ρόλους "νοικοκυριού" στα κύτταρα, όπως είναι η κυτταρική προστασία του γαστρικού επιθηλίου και η ομοιόσταση. Αντίθετα, η COX-2 είναι η κυρίαρχη πηγή των προστανοειδών που σχηματίζονται κατά τη διαδικασία της φλεγμονής ή κάποιας άλλης χρόνιας ασθένειας όπως ο καρκίνος. Η τελευταία σχηματίζεται μετά από κάποιο φλεγμονώδες ερέθισμα, δράσεις ορμονών ή αυξητικών παραγόντων. Βέβαια, και τα δύο ένζυμα συμβάλλουν στη δημιουργία των αυτορρυθμιστικών και ομοιοστατικών προστανοειδών και κατ'έπекταση στην απελευθέρωσή τους κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.

Οι δύο, λοιπόν, ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης, οι COX-1 και COX-2, είναι στόχοι της δράσης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της ιβουπροφαίνης, όπως φαίνεται στο σχήμα 3. Μάλιστα, στην περίπτωση της ιβουπροφαίνης, η COX-1 αναστέλλεται 2,5 φορές περισσότερο από την COX-2, κάτι που χρήζει περαιτέρω έρευνας και συγκριτικών μελετών πάνω στη δράση που θα μπορούσαν να έχουν άλλοι αναστολείς κυκλοοξυγενάσης σε

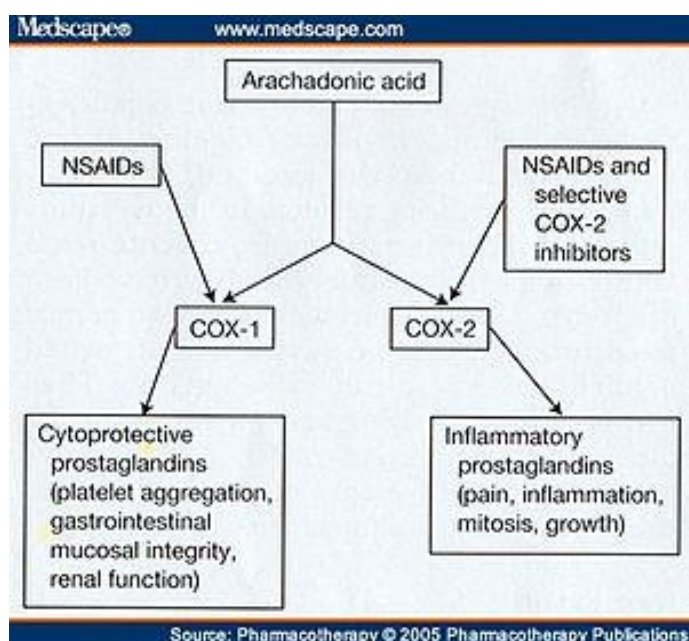
ασθένειες για τις οποίες μέχρι στιγμής χρησιμοποιείται η ιβουπροφαίνη. Ως προς τον ακριβή μηχανισμό ανασταλτικής δράσης των ενζύμων που έχει αυτή η κατηγορία φαρμάκων, αξίζει να αναφερθεί ότι η πρόσδεση του φαρμάκου γίνεται σε ένα μόνο από τα μονομερή του COX-διμερούς και αυτό αρκεί ώστε να σταματήσει η δημιουργία του προστανοειδούς. Το άλλο μονομερές φαίνεται να παίζει έναν αλλοστερικό ρόλο. Ακόμη, η υπεροξειδική ικανότητα και των δύο πρωτεϊνών δεν επηρεάζεται από τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.



*Σχήμα 2 : Αναλυτικά σχηματικά η παραγωγή των διαφορετικών προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ και η συμβολή των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης στη διαδικασία.*

Όπως αναφέρθηκε, η ιβουπροφαίνη αναστέλλει περισσότερο την COX-1, κάτι που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση του φαρμάκου, κυρίως στο γαστρικό επιθήλιο, ιστό πάνω στον οποίο ασκούν προστατευτική δράση οι προσταγλανδίνες που παράγονται με την καταλυτική δράση της COX-1. Αντίθετα, το ζητούμενο είναι η σε μεγαλύτερο

βαθμό αναστολή της COX-2, η έκφραση της οποίας αυξάνεται δραματικά κατά την πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης. Η εκλεκτική αναστολή της τελευταίας και πάλι δε φαίνεται να αποτελεί την λύση, καθώς και οι δύο παραπάνω ισομορφές συν-εκφράζονται σε φλεγμονώδη κύτταρα ex vivo. Βέβαια, ποτέ δεν διεξήχθησαν ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σύγκρισης αποτελεσματικότητας ΜΣΑΦ που αναστέλλουν μόνο την COX-2 και άλλων που αναστέλλουν και τις δύο ισομορφές. Παρόμοιες μελέτες έχουν σχεδιαστεί μόνο για την διερεύνηση αποκλίσεων στην πρόκληση γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών.



Σχήμα 3: «Ο βασικός μηχανισμός δράσης της ιβουπροφαίνης είναι η μη εκλεκτική, αναστρέψιμη αναστολή των ενζύμων COX-1 και COX-2»

#### 4.1.4 Χρήσεις και Ενδείξεις

Η ιβουπροφαίνη κυκλοφορεί σε δισκία των 200-800 mg. Η συνήθης δόση είναι 400-800 mg έως 3 φορές την ημέρα. Συγκεκριμένα, δισκία των 256 mg χορηγούνται έως 4 φορές την ημέρα, των 400 mg έως 3 φορές και των 600 mg έως 2 φορές

ημερησίως. Μία χαμηλή δόση του φαρμάκου είναι το ίδιο αποτελεσματική όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ και η παρακεταμόλη για τις ενδείξεις που έχουν συνηθως αυτής της κατηγορίας τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα. Πιο συγκεκριμένα, χρησιμοποιείται ευρέως ως αναλγητικός, αντιφλεγμονώδης και αντιπυρετικός παράγοντας. Το ρακεμικό μίγμα της ιβουπροφαίνης και το S(+) εναντιομερές της χρησιμοποιούνται κυρίως στη θεραπεία ήπιου έως μέτριου πόνου που σχετίζεται με τη δυσμηνόρροια, στη θεραπεία του πονοκεφάλου, της ημικρανίας, μετεγχειρητικού οδοντικού πόνου, στη διαχείριση της σπονδυλίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της διαταραχής μαλακών ιστών. Πολλές ακόμη δράσεις μπορούν να αποδοθούν στην ιβουπροφαίνη, λόγω της ανασταλτικής δράσης της επί των προσταγλανδινών, όπως είναι η επιμήκυνση της κύησης και του τοκετού (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2A</sub>), η βλάβη στους βλεννογόνους του γαστρεντερικού συστήματος (PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), ανισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών, βρογχικό άσθμα (PGs) , ανεπιθύμητες κυρίως ενέργειες που θα αναφερθούν αναλυτικά στη συνέχεια.

- *Ανοικτός Αρτηριακός Πόρος (ΑΑΠ) :* Αποτελεί μια συχνή επιπλοκή σε πρόωρα νεογνά. Μέχρι πρόσφατα η χορήγηση ενδοφλέβιας ινδομεθακίνης ήταν η πρώτη εκλογή θεραπείας. Παρ' όλα αυτά, λόγω των πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών της ινδομεθακίνης, δοκιμάστηκε η ιβουπροφαίνη για το κλείσιμο της ανοικτής αρτηρίας, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα παρόμοιας δράσης με την ινδομεθακίνη.
- *Ρευματοειδής αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα :* Η ιβουπροφαίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη διαχείριση ενός μεγάλου αριθμού αντιφλεγμονωδών, μυοσκελετικών και ρευματικών διαταραχών χάρη στην υψηλή αποτελεσματικότητά της με ταυτόχρονα ελάχιστη τοξικότητα. Μετά από χορήγηση περίπου 2400 mg ημερησίως, τα αποτελέσματα ήταν ταχεία βελτίωση αλλά και πλήρη ανάκαμψη από οστεοαρθρίτιδα μέσα σε 72 ώρες. Η ημερήσια αυτή δόση αντιστοιχεί σε περίπου 4 g ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε ό,τι αφορά την αντιφλεγμονώδη δράση των δύο φαρμάκων.

- *Κυστική ίνωση* : Έχει διαπιστωθεί ότι υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης είναι αποτελεσματικές στην μείωση της φλεγμονής, πιθανότατα μειώνοντας την εισροή των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων στους πνεύμονες.
- *Ορθοστατική υπόταση* : Η ιβουπροφαίνη, σε συνδυασμό και με άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αποδεικνύεται χρήσιμη στην θεραπεία της σοβαρής ορθοστατικής υπότασης. Οι τοξικές επιπτώσεις στην περίπτωση αυτή είναι απίθανες σε δόσεις κάτω των 100 mg/kg, αλλά μπορούν να γίνουν σοβαρές σε δόσεις πάνω από 400 mg/kg. Παρ'όλα αυτά, οι πολύ υψηλές δόσεις στην κλινική εφαρμογή δε φαίνεται να είναι θανάσιμες.
- *Οδοντικός πόνος* : Η ιβουπροφαίνη είναι ένα από τα πιο αποτελεσματικά και ευρέως χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ για τη θεραπεία του οδοντικού πόνου. Οι ειδικοί την εμπιστεύονται για τη διαχείριση του οξέος αλλά και χρόνιου πόνου στη στοματική κοιλότητα. Ακόμα και σε μετεγχειρητικό πόνο, μία δόση 400 mg του φαρμάκου προσφέρει αποτελεσματική ανακούφιση. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, βέβαια, προτείνεται η χορήγηση της δόσης υπό μορφή υγρού τζελ, τοπικά στην περιοχή της φλεγμονής.
- *Δυσμηνόρροια, πυρετός και κεφαλαλγία*: Η μη συνταγογραφούμενη ιβουπροφαίνη είναι χρήσιμη στη διαχείριση ήπιων ενοχλήσεων και πόνων, στην ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος σε περίπτωση πυρετού καθώς και στην ανακούφιση από τα συμπτώματα της δυσμηνόρροιας. Συγκεκριμένα, όσον αφορά τη δυσμηνόρροια, που αποτελεί μία από τις πιο συχνές ενοχλήσεις στις γυναίκες, η ιβουπροφαίνη ως αναστολέας προσταγλανδινών, αναστέλλει την απελευθέρωση εκείνων που σχετίζονται με τον εμμηνορυσιακό κύκλο, με επακόλουθο την μείωση της υπερ-

πλαστικότητας της μήτρας. Τα μη συνταγογραφούμενα σκευάσματα του φαρμάκου χρησιμοποιούνται κυρίως για οξείες ενδείξεις, όπως είναι ο πυρετός και οι κεφαλαλγίες. Στην περίπτωση του πυρετού, μάλιστα, η συνδυαστική θεραπεία ιβουπροφαίνης-παρακεταμόλης έχει αποφέρει πολύ καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την μεμονωμένη χορήγηση παρακεταμόλης.

Η χρήση της ιβουπροφαίνης έχει μελετηθεί και ως προφυλακτική θεραπεία με ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις εξής ασθένειες:

- *Προφύλαξη από την ασθένεια του Alzheimer* : Έχει δειχθεί ότι η χορήγηση ΜΣΑΦ και συγκεκριμένα της ιβουπροφαίνης στον ανθρώπινο οργανισμό μειώνει σε ένα ποσοστό την εκφύλιση των κυττάρων του νευρικού συστήματος, διαδικασία που οδηγεί στη νόσο Alzheimer. Σε αρκετές μελέτες, χορηγούμενη σε μικρές δόσεις για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα ιβουπροφαίνη έδειξε καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με το αντίστοιχο placebo στην προφύλαξη από την νευροεκφυλιστική νόσο. Βέβαια, πρέπει να διενεργηθούν περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.
- *Ασθένεια Parkinson* : Καθώς η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες έχουν δειχθεί ως παθογενετικοί μηχανισμοί στην νόσο του Parkinson, επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η τακτική χρήση ΜΣΑΦ, ειδικά μη εκλεκτικών αναστολέων, όπως είναι η ιβουπροφαίνη, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Μάλιστα, η σημαντική προαγωγή της απόπτωσης σε αρχικά και μετέπειτα στάδια που προκάλεσε το φάρμακο, ίσως αναδεικνύουν την χρήση αυτής της κατηγορίας φαρμάκων στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των μικροβίων.



- *Καρκίνος Του Μαστού* : Με βάση την έρευνα που διεξήχθη από τον Harris et al. Το 1999 σχετικά με τη χρήση ΜΣΑΦ στον καρκίνο του μαστού, υπολογίστηκε ότι η συχνότητα του καρκίνου ελαττώθηκε κατά 50% μετά από τακτική χρήση ιβουπροφαίνης , καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως ορισμένα ΜΣΑΦ μπορεί να έχουν χημειοπροστατευτική δράση ενάντια σ' αυτό το είδος καρκίνου.

Παρακάτω παρατίθεται ένας συνοπτικός πίνακας προτεινόμενων δοσολογιών της ιβουπροφαίνης όταν αυτή χρησιμοποιείται ως αναλγητικό, αντιφλεγμονώδες ή αντιπυρετικό φάρμακο, σε ενήλικες και παιδιά.

*Πίνακας 2: Δόσεις ιβουπροφαίνης σε ενήλικες και παιδιά*

Ασθενείς	Δράση ιβουπροφαίνης	Δοσολογία
Ενήλικες	Αναλγησία	200-400 mg, κάθε 4-6 ώρες
	Αντιφλεγμονώδης	300 mg, κάθε 6-8 ώρες ή 400-800 mg 3-4 φορές ημερησίως
Παιδιά	Αντιπυρετική	5-10 mg/kg βάρους κάθε 6 ώρες ( μέγιστο 40 mg/kg ημερησίως)
	Αντιφλεγμονώδης	20-40 mg/kg ημερησίως διηρημένη σε 3-4 δόσεις

Όσον αφορά, βέβαια, την κλινική χρήση των ΜΣΑΦ, η αντιμετώπιση κάθε ασθενούς που υποβάλλεται σε θεραπεία με αυτά πρέπει να είναι ιδιαίτερη και μοναδική. Το σωστό σχήμα θεραπείας, η δοσολογία και η διάρκεια αυτής, πρέπει να βασίζεται στο προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, σε συντρέχουσες θεραπείες που μπορεί να λαμβάνει ο ασθενής, στο ιστορικό υγείας του, στην διάθεση συμμόρφωσης του ασθενούς, καθώς και στο συνολικό κόστος θεραπείας.

## 4.2 Ομεπραζόλη (Omeprazole)

Η ομεπραζόλη είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τη θεραπεία μεταξύ άλλων, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, της νόσου του πεπτικού έλκους, του συνδρόμου Zollinger- Ellison, καθώς και για την πρόληψη δυσπεψιών και ανεπιθύμητων ενεργειών άλλων φαρμάκων. Ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων (PPI's) και είναι γνωστή με τα εμπορικά σήματα Losec, Penrazol, Lyopraz, και πολλά άλλα. Λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητάς της και κατ'επέκταση της ευρείας χρήσης της, παράγεται και διακινείται από έναν πολύ μεγάλο αριθμό φαρμακευτικών εταιριών γι'αυτό και οι επιλογές αγοράς της ομεπραζόλης από τα φαρμακεία είναι πολλές και το κοστολόγιό της κυμαίνεται σε μεγάλο φάσμα. Η ομεπραζόλη είναι ένα ρακεμικό μίγμα δύο εναντιομερών και μειώνει τη γαστρική έκκριση οξέος μέσω ενός μηχανισμού δράσης υψηλής εκλεκτικότητας. Ως ειδικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων του τοιχωματικού κυττάρου, δρα ταχέως και προσφέρει έλεγχο μέσω αντιστρεπτής αναστολής της γαστρικής έκκρισης οξέος, ακόμη και με μία μόνο δόση την ημέρα.

### Chemical Formula

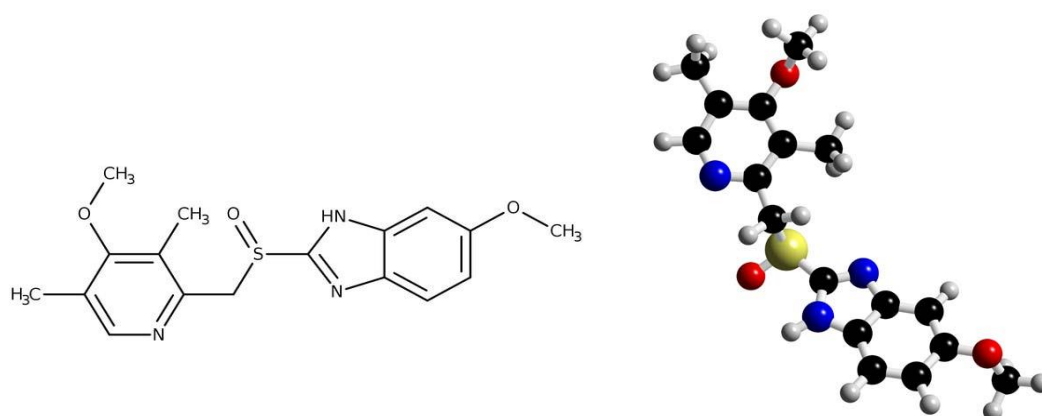
---

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

### IUPAC Name

6-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1*H*-benzimidazole

**Εικόνα 3: Χημική δομή ομεπραζόλης**



#### 4.2.1 Σύντομη Ιστορική Αναδρομή

Η πορεία προς την ανακάλυψη της χημικής ομάδας των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων ξεκίνησε με πρώτο βήμα την σύνθεση της τιμοπραζόλης, το 1975. Όπως φάνηκε, το ίδιο το φάρμακο θα αποτελούσε προφάρμακο, αφού απαραίτητη ήταν η ενεργοποίησή του από το όξινο περιβάλλον των εκκριτικών καναλιών του στομάχου. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές για την κατηγορία αυτή των φαρμάκων, όμως, έγιναν μετά την σύνθεση της ομεπραζόλης το 1979 από την Φαρμακευτική Σουηδική Εταιρία AB Hassle, τμήμα της Astra AB και ήταν το πρώτο φάρμακο από την κατηγορία των αναστολέων αντλίας πρωτονίων που κυκλοφόρησε στην αγορά. Οι μελέτες ξεκίνησαν το 1983. Η Astra AB, που σήμερα έχει μετονομαστεί σε AstraZeneca και είναι ευρέως γνωστή, άρχισε πρώτη να διακινεί το φάρμακο για την αντιμετώπιση του έλκους, με το εμπορικό όνομα Losec στη Σουηδία (εικ. 4). Αργότερα, το 1989 άρχισε να πωλείται και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, με την ίδια εμπορική ονομασία. Το 1990, μετά από αίτημα του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών, η εμπορική ονομασία της ομεπραζόλης αλλάζει σε Prilosec, με σκοπό να αποφευχθεί η σύγχυση με το διουρητικό φάρμακο

Lasix (φουροσεμίδη). Παρ' όλα αυτά, η νέα ονομασία οδήγησε σε άλλη σύγχυση, αυτή τη φορά με το αντικαταθλιπτικό φάρμακο Prozac (φλουοξετίνη).

Μετά τη λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας του Prilosec των Ηνωμένων Πολιτειών τον Απρίλιο του 2001, η AstraZeneca παρουσίασε ένα φάρμακο αντικατάστασης της ομεπραζόλης, την ισομεπραζόλη ( Nexium) , διακινώντας έτσι ακόμη μία πατενταρισμένη δραστική ουσία. Από τότε, όλο και περισσότερες Φαρμακευτικές Εταιρίες εισήγαγαν στην φαρμακευτική αγορά γενόσημα σκευάσματα ομεπραζόλης και πλέον το φάρμακο συναντάται με πολλά εμπορικά ονόματα.

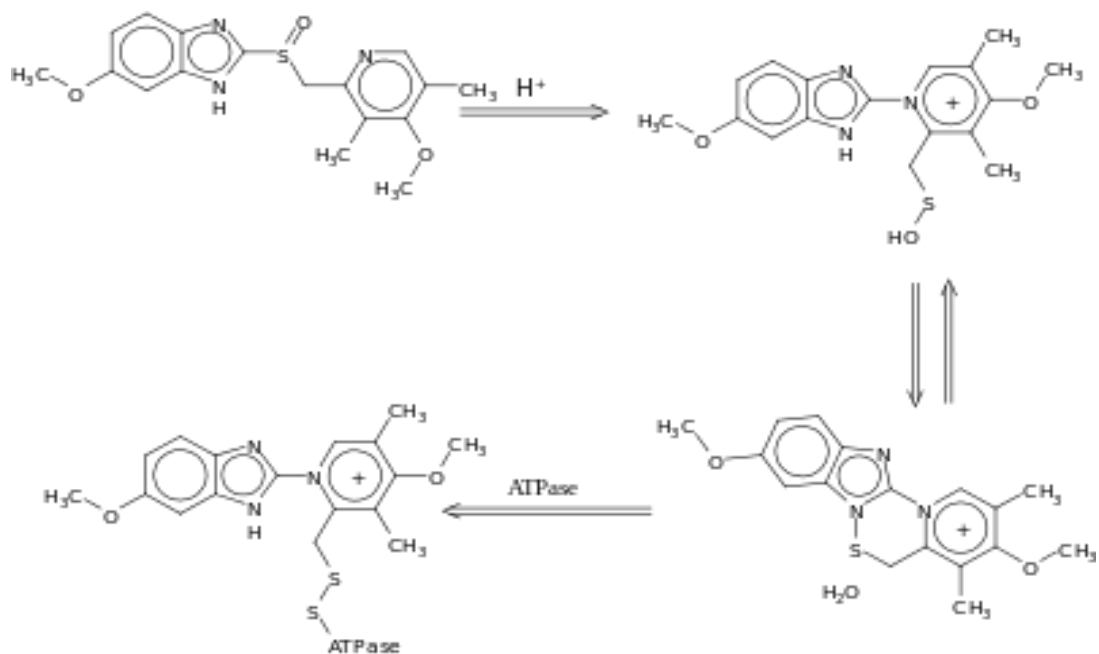


Εικόνα 4: Τα πιο γνωστά εμπορικά σκευάσματα ομεπραζόλης.

#### 4.2.2 Χημική Δομή και Χαρακτηριστικά του Μορίου

Η ομεπραζόλη είναι ένα βενζιμιδαζόλιο με εκλεκτική και αντιστρέψιμη ανασταλτική δραστηριότητα στις αντλίες πρωτονίων. Το μόριο της ομεπραζόλης περιέχει ένα τριπλά συντονισμένο θειικό σουλφανίδιο σε μια πυραμιδική δομή, επομένως μπορεί να υπάρχει είτε ως (S)- είτε ως (R)- εναντιομερές. Στην πραγματικότητα, αποτελεί ένα ρακεμικό μείγμα, ένα μείγμα δηλαδή ίσων ποσοτήτων και των δύο μορφών. Στις όξινες συνθήκες των καναλιών των βρεγματικών κυττάρων, και τα δύο παραπάνω εναντιομερή μετατρέπονται σε χειρόμορφα προϊόντα (sulfenic acid and sulfenamide configurations), μετά την αντίδραση με ένα γκρουπ κυστεΐνης της H/K ΑΤΡασης, εμποδίζοντας έτσι την ικανότητα των βρεγματικών κυττάρων να

παράξουν γαστρικό οξύ. Το φάρμακο δεν έχει αντιχολινεργική δραστηριότητα και δεν ανταγωνίζεται τους H<sub>2</sub> υποδοχείς ισταμίνης.



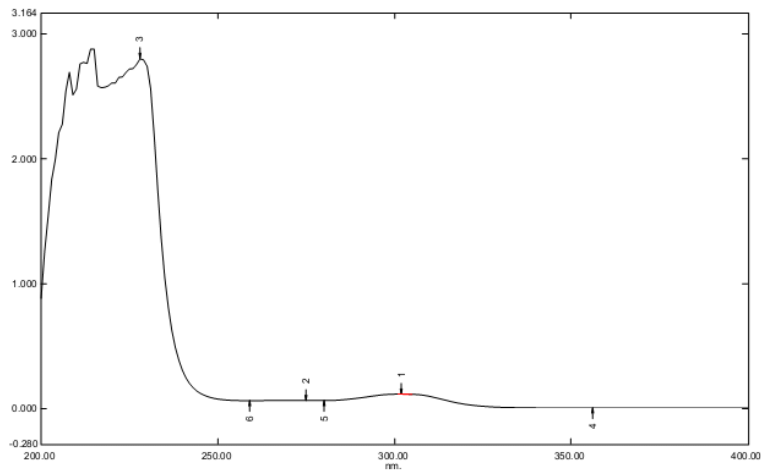
Σχήμα 4 : Χημικές μετατροπές του μορίου της ομεπραζόλης στον ανθρώπινο οργανισμό.

Παρακάτω παρατίθενται κάποια βασικά χαρακτηριστικά του μορίου καθώς και κάποιες φυσικές και χημικές του ιδιότητες.

Μοριακό Βάρος : 345.4 g/mol, Hydrogen Bond Donor Count : 1, Hydrogen Bond Acceptor Count : 6, Rotatable Bond Count: 5

Monoisotopic Mass 345.114713 g/mol

Exact Mass 345.114713 g/mol



Διάγραμμα 4: UV AUC φάσμα ομεπραζόλης σε μεθανόλη (10µg/ml).

Αναφερόμενοι στις πειραματικές ιδιότητες του μορίου, η φυσική του περιγραφή στην βιβλιογραφία είναι στερεή, λευκή προς υπόλευκη, κρυσταλλική σταθερή σκόνη, με χαρακτηριστική οσμή. Το σημείο βρασμού του είναι στους 599,991°C και το σημείο τήξης στους 155°C. Η διαλυτότητα της ομεπραζόλης είναι 0,359mg/ml, ενώ είναι ελεύθερα διαλυτή στην αιθανόλη και την μεθανόλη, ελαφρά διαλυτή στην ακετόνη και την ισοπροπυλική αλκοόλη και πολύ ασθενώς διαλυτή στο νερό. Κατά την αποσύνθεσή της υπό φλόγα, παράγονται επικίνδυνα παραπροϊόντα, όπως ανθρακικά οξείδια, οξείδια αζώτου, θείου καθώς και οξείδια μαγνησίου. Η ομεπραζόλη ανήκει στην κατηγορία των ασθενών βάσεων.

#### 4.2.3 Μηχανισμός Δράσης

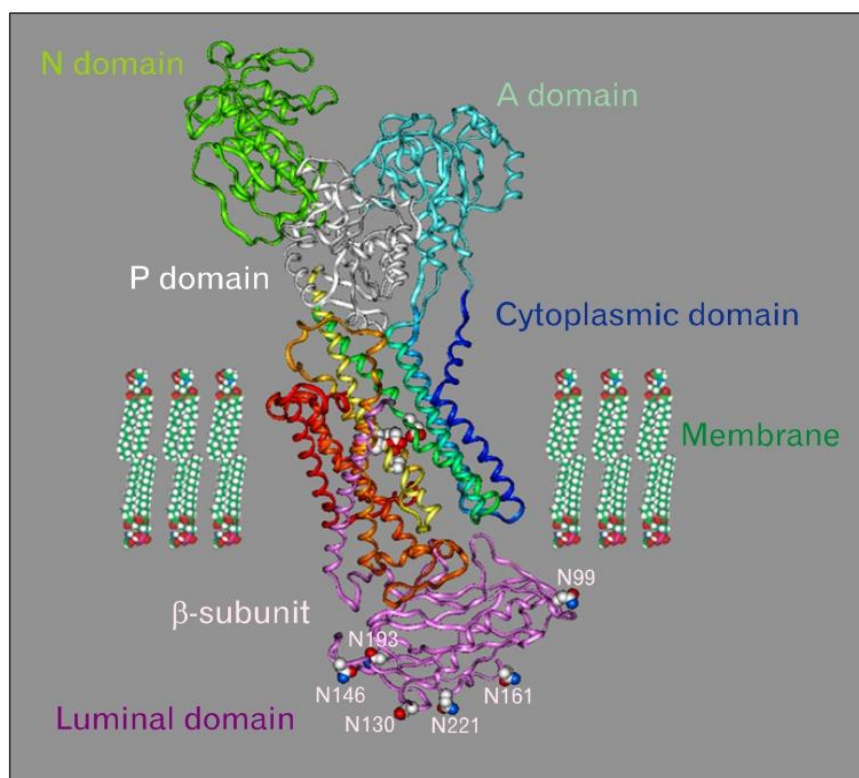
Η ομεπραζόλη, ως εκλεκτικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων, αποτελεί ένα προφάρμακο που ενεργοποιείται σε όξινο περιβάλλον. Η ενεργοποιημένη ομεπραζόλη προσδένεται στην γαστρική αντλία πρωτονίων H/K ATPase, μέσω δισουλφιδικού δεσμού συγκεκριμένα στη θέση του CYS813, εμποδίζοντας έτσι την δράση του ενζύμου το οποίο παράγει το γαστρικό οξύ. Σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης H<sub>2</sub> που επίσης χρησιμοποιούνται στην

θεραπεία του έλκους, η ομεπραζόλη επιτυγχάνει καλύτερη ρύθμιση του pH του στομάχου δείχνοντας έτσι καλύτερα, ταχύτερα και μεγαλύτερης διάρκειας αποτελέσματα στην θεραπεία ασθενειών που συνδέονται με το στομάχι.

Για να κατανοήσουμε καλύτερα τον μηχανισμό δράσης της ομεπραζόλης, είναι χρήσιμο να γίνει μια σύντομη αναφορά στη δομή και λειτουργία της αντλίας πρωτονίων.

➤ Δομή αντλίας πρωτονίων – γαστρικής H/K ATPάσης

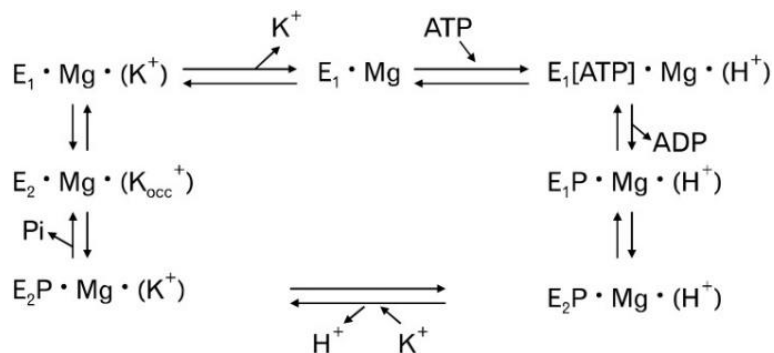
Η γαστρική H/K ATPάση, μέλος της οικογένειας των P<sub>2</sub>-τύπου ATPασών, είναι ένα α, β- ετεροδιμερές ένζυμο, μια ενδομεμβρανική πρωτεΐνη, υπεύθυνη για την έκκριση του γαστρικού οξέος. Η α υπομονάδα έχει μοριακή μάζα περίπου 100 kDa και αποτελεί το κύριο καταλυτικό σημείο, ενώ η υπομονάδα β με μάζα μόλις 35kDa, συνδέεται ισχυρά αλλά μη ομοιοπολικά με την υπομονάδα α.



Σχήμα 5: Πρότυπη δομή της αντλίας H/K ATPάσης.

Στο σχήμα 5 , παρουσιάζεται μία πρότυπη δομή της αντλίας H/K ATPάσης. Η υπομονάδα α έχει 3 λοβούς, τον τομέα N (όπου γίνεται η πρόσδεση του ATP), τον τομέα P (φωσφορυλίωση) και τον τομέα A (ενεργοποίηση) στην κυτταροπλασματική περιοχή και 3 διαμεμβρανικά τμήματα στην μεμβρανική περιοχή. Η υπομονάδα β καλύπτει μικρό τμήμα της κυτταροπλασματικής περιοχής, έχει 1 διαμεμβρανικό τμήμα και μία σημαντικά γλυκοζυλιωμένη εξωκυτταρική περιοχή.

Η βασική λειτουργία της αντλίας είναι η ανταλλαγή ενδοκυττάρων ιόντων υδρογόνου (H<sup>+</sup>) με εξωκυττάρια ιόντα καλίου (K<sup>+</sup>), καταναλώνοντας μόρια ATP. Η αναλογία H/ATP είναι ανεξάρτητη από την συγκέντρωση του εξωκυττάρου KCl και του εξωκυττάρου ATP. Βέβαια, η στοιχειομετρία των ιόντων υδρογόνου ανα ATP διαφέρει και εξαρτάται από το pH του στομάχου. Λειτουργικές μελέτες έχουν δείξει ότι η στοιχειομετρία της αντίδρασης από 2H<sup>+</sup> / 2K<sup>+</sup> /ATP σε pH 6,1, πέφτει στο 1H<sup>+</sup>/ 1K<sup>+</sup>/ ATP σε pH μικρότερο του 3.



Σχήμα 6: Τα διάφορα βήματα αντιδράσεων κατά την εξώθηση του H<sup>+</sup>.

Στη διαμόρφωση E<sub>1</sub>, η αντλία προσδένει το κατιόν υδρογόνου στο κυτταροπλασματικό τμήμα με υψηλή συγγένεια. Το αρχικό βήμα είναι η αντιστρέψιμη πρόσδεση του ATP στο ένζυμο, απουσίας επιπρόσθετων ιόντων K<sup>+</sup>, ακολουθούμενη από μια – μαγνησιοεξαρτώμενη μεταφορά του γ- φωσφορικού του ATP στη θέση Asp386 της καταλυτικής υποενότητας. Έπειτα, ακολουθεί φωσφορυλίωση και η διαμόρφωση αλλάζει από την E<sub>1</sub>P.H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> στην E<sub>2</sub>P.H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> μορφή, η οποία έχει υψηλή συγγένεια προς τα ιόντα K και χαμηλή προς τα H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, επιτρέποντας έτσι την απελευθέρωση των τελευταίων και την πρόσδεση των πρώτων από την εξωκυτταρική επιφάνεια του ενζύμου. Η διάλυση της E<sub>2</sub>P μορφής

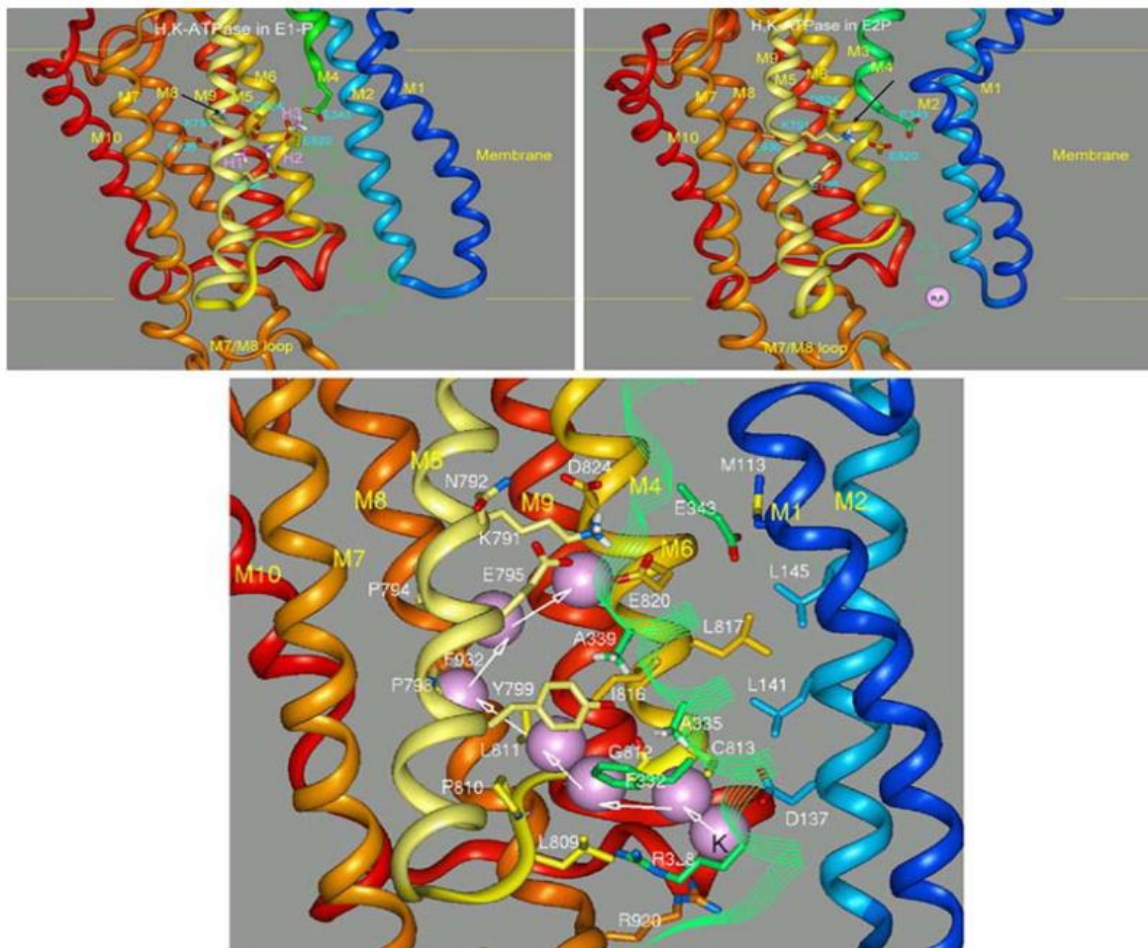


απαιτεί την παρουσία  $K^+$  και η αποφωσφορυλίωση ευνοεί τον σχηματισμό της  $E_1K$  διαμόρφωσης, η οποία έχοντας χαμηλή συγγένεια με τα ιόντα  $K^+$ , τα απελευθερώνει ενδοκυτταρικά και επανασυνδέεται με ιόντα  $H_3O$ .

Πιο αναλυτικά, στην  $\alpha$  υπομονάδα του ενζύμου υπάρχει ένα σύμπλεγμα ενδομεμβρανικών καρβοξυλικών αμινοξέων τοποθετημένων στη μέση των διαμεμβρανικών τμημάτων  $TM_4$ ,  $TM_5$ ,  $TM_6$  και  $TM_8$  που περιέχουν τον τομέα πρόσδεσης των ιόντων. Στη γαστρική  $H^+/K^+$  ΑΤΡάση υπάρχει ακόμη μια λυσίνη 791 τοποθετημένη στο πέμπτο διαμεμβρανικό τμήμα που αντικαθιστά μία σερίνη παρούσα στις ισομορφές της  $Na,K/$  ΑΤΡάσης. Αυτή η λυσίνη φαίνεται ότι ευθύνεται για την εξειδίκευση του ενζύμου για την προς τα έξω μεταφορά του υδρογονιόντος. Για την ακρίβεια, το προσδεμένο υδρογόνο αντικαθίσταται από την μετακίνηση της  $R-NH_3^+$  ομάδας της λυσίνης 791 στη θέση πρόσδεσης του υδρογόνου. Η μετακίνηση αυτή προκαλείται από τον αναπροσανατολισμό των ελίκων  $M4$  και  $M6$  κατά τη διάρκεια της μετάβασης από την  $E_1$  στην  $E_2P$  διαμόρφωση και ευνοεί την σταθεροποίηση του υδρογόνου της λυσίνης σε σχέση με εκείνο του  $H_3O^+$ . Η είσοδος έπειτα του  $K^+$  αποσταθεροποιεί την αλληλεπίδραση του  $K791$  με τις γλουταμύλες 795 και 820 και έτσι ξεκινάει την μετατροπή στην  $E_1$ .

Στην επόμενη σελίδα παρουσιάζεται ένα σχήμα (σχήμα 7) από έλικες το οποίο αποτυπώνει τα μονοπάτια εισόδου και εξόδου των ιόντων μέσω της αντλίας  $Na-K$  ΑΤΡάσης στο στομάχι. Η πάνω αριστερά εικόνα αναπαριστά την μετατροπή της αντλίας στην  $E_1P$  διαμόρφωσή της, ενώ τα ενδομεμβρανικά καρβοξυλικά οξέα φαίνονται με την μορφή βεργών και έχουν μπλε αρίθμηση, με το βέλος να τονίζει τη θέση της λυσίνης 791. Ακόμη, παρατηρεί κανείς 3 υδρογονοϊόντα στις θέσεις πρόσδεσης, τα  $H_1$ ,  $H_2$  και  $H_3$ . Η πάνω δεξιά εικόνα απεικονίζει την  $E_2P$  διαμόρφωση της αντλίας, όπου η λυσίνη 791 έχει αντικαταστήσει το ιόν υδρογόνου στη θέση  $H_2$  και το βέλος τώρα δίνει έμφαση στην νέα κατεύθυνση της λυσίνης 791. Οι μεγάλες αλλαγές στον προσανατολισμό των 4 πρώτων διαμεμβρανικών τμημάτων,  $M_1$ (σκούρος μπλε έλικας),  $M_2$  (ανοιχτός μπλε έλικας),  $M_3$  και  $M_4$ (πράσινοι έλικες), σηματοδοτούν το ιοντικό μονοπάτι για την έξοδο των ανιόντων υδρογόνου και την είσοδο των κατιόντων καλίου στη διαμόρφωση  $E_2P$ . Η εικόνα στο κάτω μέρος απεικονίζει το μονοπάτι εισόδου του καλίου (απεικονίζεται ως μια σειρά από μωβ

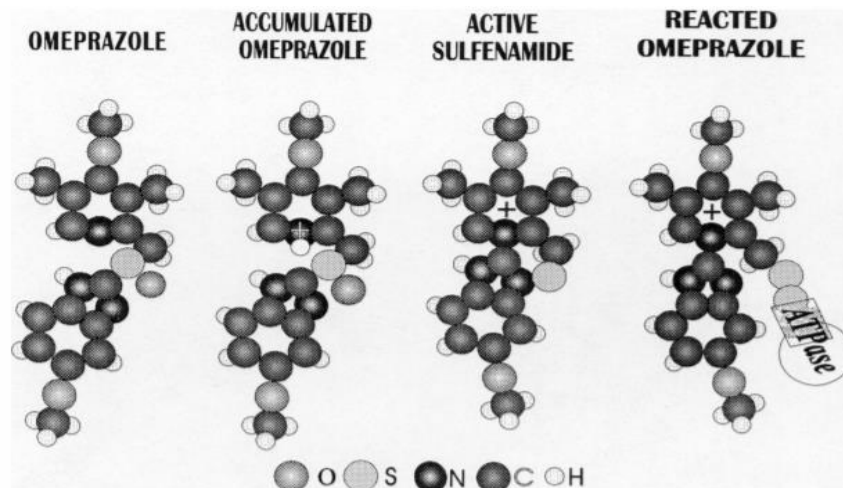
σφαίρες), μεταξύ των σημείων M<sub>4</sub>, M<sub>5</sub>, M<sub>6</sub> και M<sub>8</sub> στη διαμόρφωση E<sub>2</sub>P. Η άφιξη των ιόντων καλίου στην κορυφή του μονοπατιού προβλέπεται να αποσταθεροποιεί την αλληλεπίδραση της λυσίνης 791 με τα E820 και E795 και να πυροδοτεί της αλλαγές διαμόρφωσης που οδηγούν στην μετατροπή της ξανά στην E<sub>1</sub>.



Σχήμα 7: Μονοπάτια εισόδου και εξόδου των ιόντων μέσω της αντλίας Na-K ATPάσης στο στομάχι

Εστιάζοντας τώρα στον μηχανισμό δράσης της ομεπραζόλης, πρέπει να αναφερθεί ότι το φάρμακο, ως ασθενής βάση με pK<sub>a</sub> 4, συσσωρεύεται στο όξινο περιβάλλον του στομαχου (pH <1 ) και πουθενά αλλού στο σώμα. Έπειτα, ενεργοποιείται από την υψηλή οξύτητα του περιβάλλοντός του και εμποδίζει την έκκριση γαστρικού οξέος, μετά από πρόσδεση με τις κυστεΐνες που είναι προσβάσιμες στην ενεργοποιημένη του μορφή. Χημικά, η ομεπραζόλη σχηματίζει κατιονικά σουλφοναμίδια ή σουλφονικά οξέα σε υψηλά όξινα περιβάλλοντα. Αφού η αντλία

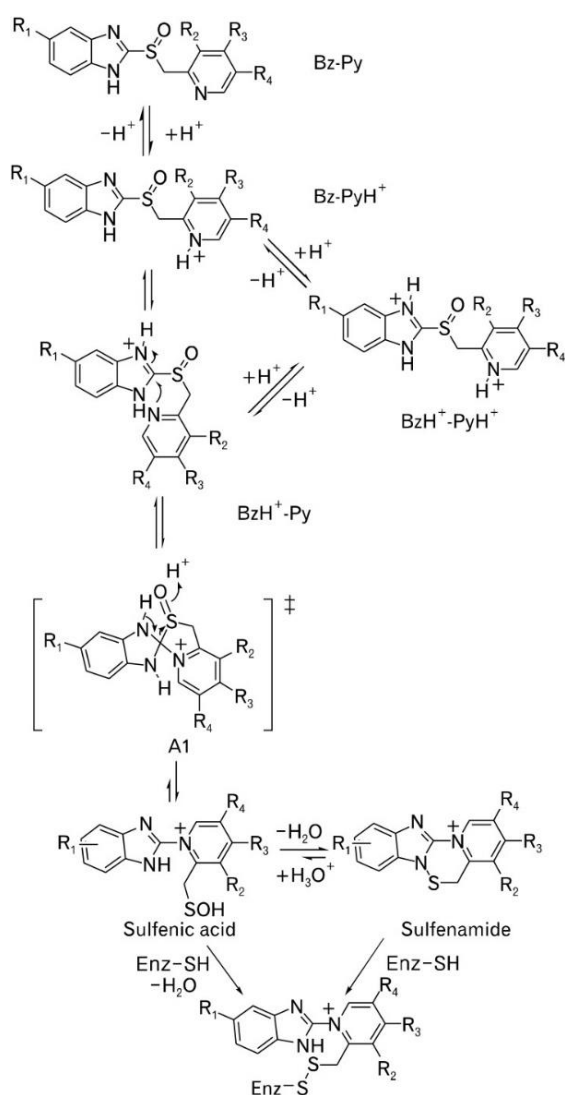
παράγει το οξύ στην εξωκυτοπλασματική επιφάνεια, μόνο οι κυστεΐνες που βρίσκονται σε αυτήν την πλευρά είναι διαθέσιμες για πρόσδεση με το φάρμακο.



*Σχήμα 8: “Ο μηχανισμός ενεργοποίησης της ομεπραζόλης. Το μόριο φτάνει στο κυτταρόπλασμα των τοιχωματικών κυττάρων μέσω του αίματος και συσσωρεύεται στο ενεργό εκκριτικό κανάλι, όπου μετατρέπεται σε κατιονικό σουλφοναμίδιο, το οποίο με τη σειρά του αντιδρά με τις διαθέσιμες κυστεΐνες στην καταλυτική υπομονάδα της γαστρικής H/K ATPάσης.”*

Η ομεπραζόλη έχει μια στοιχειομετρία 2 moles προσδεμένου αναστολέα ανά mole φωσφοενζύμου υπό όξινες συνθήκες μεταφοράς και προσδένεται μόνο στην α υπομονάδα ακόμη και in vivo.

Στο σχήμα 9, παρακάτω, φαίνεται ο ακριβής μηχανισμός ενεργοποίησης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων. Ως προφάρμακα, είναι αποτελεσματικά μόνο μετά την ενεργοποίησή τους μέσω της πρωτονίωσης όπως φαίνεται αριστερά. Μετά την πρόσδεσή τους στην αντλία πρωτονίων, η πρωτονίωση μετατρέπει το φάρμακο στην θειοφιλική διαμόρφωσή του, η οποία και του επιτρέπει την αντίδραση με τις κυστεΐνες της αντλίας. Επομένως, το όξινο περιβάλλον είναι απαραίτητο για την εκδήλωση της δράσης τους, ενώ προτείνεται η λήψη τους 30 λεπτά πριν το γεύμα για να εξασφαλιστεί ότι όλες οι αντλίες θα είναι ενεργές όταν το φάρμακο θα είναι



στη μέγιστη συγκέντρωσή του στο αίμα. Η ανασταλτική δράση της ομεπραζόλης συμβαίνει μέσα σε μία ώρα από την από του στόματος χορήγησή της, ενώ η μέγιστη επίδραση του φαρμάκου επέρχεται σε διάστημα δύο ωρών από τη χορήγηση. Η διάρκεια της δράσης φτάνει τις 72 ώρες, ενώ μετά την διακοπή της χορήγησης, η βασική εκκριντική δραστηριότητα του στομάχου επανέρχεται σε 3-5 μέρες.

Σχήμα 9: Μηχανισμός ενεργοποίησης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων

#### 4.2.4 Χρήσεις και Ενδείξεις

Όπως έχει ήδη τονιστεί, η ομεπραζόλη χορηγείται ως προφάρμακο και για να αποφευχθεί η πρόωρη ενεργοποίηση και αποσύνθεσή της από το γαστρικό οξύ. Ενσωματώνεται σε μια ποικιλία φαρμακευτικών μορφών, όπως κάψουλες ζελατινής, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ή ανθεκτικοί κόκκοι υπό τη μορφή σκόνης για εναιώρημα. Μπορεί ακόμη να συγχωρηγείται με δικαρβονικά για την προσωρινή ουδετεροποίηση του pH.

Περισσότερο συχνή είναι η χορήγησή της σε κάψουλα που περιέχει γαστροανθεκτικούς κόκκους ή ως γαστροανθεκτικό δισκίο. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα του φαρμάκου σε ασθενείς με έλκος, έχουν δείξει ότι το δισκίο έχει μεγαλύτερη μέγιστη συγκέντρωση και μεγαλύτερο εμβαδόν της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου (απορρόφησης), καθώς και μεγαλύτερο χρόνο επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης. Παρ' όλα αυτά, σε βάθος 24 ωρών, τα δύο είδη σκευασμάτων φαίνεται να έχουν παρόμοια δραστηριότητα στην καταπολέμηση της ενδογαστρικής οξύτητας.

Για τους ασθενείς που δυσκολεύονται να καταπιούν την κάψουλα ή το δισκίο, η χορήγηση μπορεί να γίνει με άνοιγμα της κάψουλας παρατεταμένης αποδέσμευσης και ανάμειξη των σφαιριδίων με μία κουταλιά πολτού μήλου. Είναι σημαντικό όλα τα σφαιρίδια της κάψουλας να αναμειχθούν με τον πολτό και το προϊόν να καταποθεί άμεσα από τον ασθενή με ένα ποτήρι κρύο νερό. Τα σφαιρίδια δεν πρέπει να μασηθούν ή να καταστραφούν πριν φτάσουν στο στομάχι.

Με όποια μορφή κι αν χορηγείται, οι χρήσεις και οι ενδείξεις της είναι πολλές και σημαντικές. Οι πιο συνηθισμένες παρατίθενται παρακάτω:

- *Θεραπεία πεπτικού έλκους* : Και στην περίπτωση του δωδεκαδακτυλικού και σε εκείνη του γαστρικού έλκους, η ουδετεροποίηση του pH για 18-20 ώρες την ημέρα φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην ίαση. Αλλά και μετά την αρχική θεραπεία, η συνέχεια με μια θεραπεία συντήρησης αποτελεί σημαντικό παράγοντα βελτίωσης της υγείας του ασθενούς καθώς αποφεύγονται οι επιπλοκές που σχετίζονται με το έλκος, όπως είναι οι υποτροπιάσεις ή τα έλκη που οφείλονται στο ελικοβακτηρίδιο. Σε μελέτη που περιέλαβε 195 ασθενείς, δόθηκαν 20mg ομεπραζόλης 3 φορές την εβδομάδα και τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση συχνότητας εμφάνισης υποτροπών σε σχέση με το placebo από 67% σε 23%. Συμπερασματικά, υποστηρίζεται η μακροχρόνια λήψη του φαρμάκου όταν οι άλλες κατηγορίες γαστροπροστατευτικών φαρμάκων αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές,

όταν συγχωρηγούνται ΜΣΑΦ, ή όταν εμφανίζονται επιπλοκές λόγω του έλκους όπως διάτρηση ή ίνωση.

- *Πεπτικό έλκος συσχετιζόμενο με ενδογαστρική αιμορραγία* : Αποτελεί μία σημαντική επείγουσα ιατρική κατάσταση που οδηγεί σε εξαιρετικά υψηλή νοσηρότητα, υψηλά ιατρικά κόστη νοσηλείας και θνησιμότητα. Αν και η γρήγορη αντιμετώπιση, η καλή υποστηρικτική φροντίδα και η σωστή ενδοσκοπική διάγνωση και αιμόσταση είναι οι βασικές σύγχρονες προτάσεις, η μέθοδος και η δοσολογία μιας θεραπείας με ΑΑΠ παραμένει μια σημαντική προτεραιότητα.
- *Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου H. pylori*: Η βακτηριακή λοίμωξη από το H. Pylori αποτελεί έναν καλά εδραιωμένο συμπράγοντα για την ανάπτυξη γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους και ένας πρωταρχικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση γαστρικής αιμορραγίας σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες. Το σχήμα που προτείνεται περιλαμβάνει τη συγχορήγηση της ομεπραζόλης με 2 ή 3 αντιβιοτικά.
- *Πρόληψη γαστροοισοφαγικού έλκους προκληθέντος από ΜΣΑΦ* : Όπως θα αναλυθεί εκτενέστερα σε επόμενο κεφάλαιο, η γαστροοισοφαγική τοξικότητα που προκαλούν τα ΜΣΑΦ υπολογίζεται ότι ευθύνεται για χιλιάδες θανάτους παγκοσμίως κάθε χρόνο. Εκτός βέβαια από την θνητότητα, η νοσηρότητα που προκαλείται από την λανθασμένη χρήση ή κατάχρηση των φαρμάκων της παραπάνω κατηγορίας εκδηλώνεται με συμπτώματα στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα καθώς και με γαστροοισοφαγική αιμορραγία. Ένα καλό δείγμα υπέρ της προστατευτικής δράσης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων αποτελούν δύο μελέτες που βασίστηκαν σε δοκιμές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που λάμβαναν καθημερινά ΜΣΑΦ. Σε αυτές τις μελέτες, το αθροιστικό ποσοστό των ασθενών που ανέπτυξαν έλκη μετά από 6 μήνες θεραπείας με ΜΣΑΦ ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα που λάμβανε ισομεπραζόλη (20 mg ημερησίως) (5,2%) σε αντίθεση με την ομάδα placebo (17%).

- *Σύνδρομο Zollinger-Ellison* : Αν και οι μελέτες σχετικά με τα οφέλη της χρήσης των ΑΑΠ στο ZES είναι λίγες, λόγω της σπάνιας φύσης της ασθένειας, φαίνεται ότι η υπερέκκριση γαστρικού οξέος που σχετίζεται με το σύνδρομο ελέγχεται αποτελεσματικά με τη χορήγηση ΑΑΠ.
- *Διαβρωτική οισοφαγίτιδα*: Τα συμπτώματα μιας ασθένειας που ταλαιπωρεί, όπως δείχνουν 15 επιδημιολογικές μελέτες, το 10-20% του πληθυσμού του Δυτικού κόσμου και το 5% της Ασίας φαίνεται ότι μειώνονται έπειτα από χορήγηση τυπικών δόσεων των ΑΑΠ, με τη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών μάλιστα να θεραπεύονται. Στην τελευταία περίπτωση, φάρμακα όπως η ομεπραζόλη χρησιμοποιούνται ακόμη ως δόσεις συντήρησης.
- *Μη διαβρωτική παλινδρόμηση*: Σε μια ασθένεια-πρόκληση για τους γαστρεντερολόγους, η ομεπραζόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της.
- *Λειτουργική δυσπεψία*: Η ομεπραζόλη προσφέρει μερική και όχι ολική ανακούφιση των συμπτωμάτων σε δοσολογία 20mg καθημερινά, συγκριτικά με το placebo.

## 5. Ειδικό Μέρος

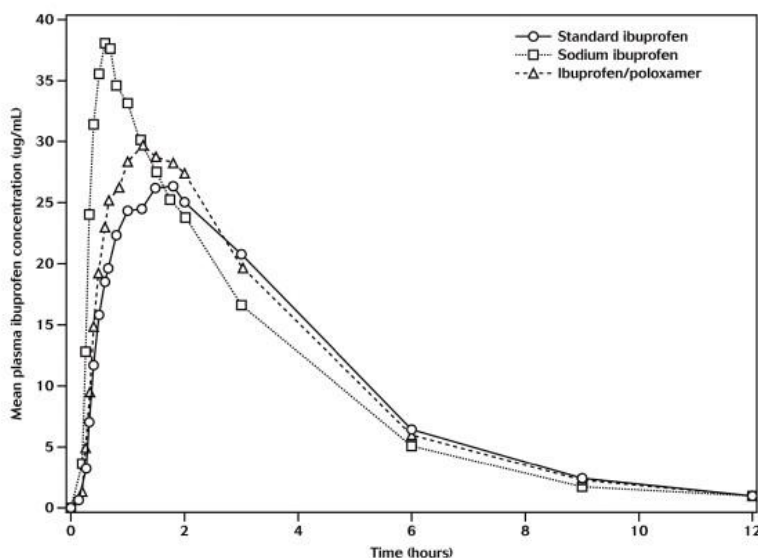
### 5.1 Φαρμακοκινητικό Προφίλ Ιβουπροφαίνης

Η ιβουπροφαίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό επιθήλιο, επιτυγχάνοντας μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό του αίματος μέσα σε 1-2 ώρες. Προσδένεται με τις πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό 99% και έχει όγκο κατανομής 0,1 L/kg και χρόνο ημιζωής περίπου 2 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, με τους μεταβολίτες της να εκκρίνονται στα ούρα (περίπου 1% ως ελεύθερη δραστική ουσία). Δεν υπάρχουν στοιχεία για συσσώρευση του φαρμάκου ή ενζυμική επαγωγή. Η απέκκρισή του ολοκληρώνεται πλήρως εντός 24 ωρών μετά την τελευταία χορήγηση.

#### 5.1.1 Έναρξη Δράσης Και Διάρκεια

Η αρχική απόκριση του οργανισμού στη δράση του φαρμάκου εξαρτάται από τον λόγο για τον οποίο αυτό χορηγείται. Στην περίπτωση της επίτευξης αναλγησίας, η αρχική απόκριση μετά από συνήθη αποδέσμευση του φαρμάκου παρατηρείται μετά από 15 λεπτά από τη λήψη (Schachtel & Thoden, 1988). Στην περίπτωση της αρθρίτιδας, από την άλλη, η αρχική απόκριση παρατηρείται εντός ολίγων ημερών έως 1 εβδομάδας (Prod Info Motrin(R), 1999). Η μέγιστη απόκριση, αντίστοιχα, στην περίπτωση της αναλγησίας επιτυγχάνεται εντός 30 λεπτών, ενώ στην περίπτωση της αρθρίτιδας εντός 2 εβδομάδων.





Διάγραμμα 5:  
AUC  
συγκέντρωσης-  
χρόνου  
ιβουπροφαίνης

Στο διάγραμμα 5 φαίνεται η συνάρτηση της συγκέντρωσης της ιβουπροφαίνης στο πλάσμα σε σχέση με το χρόνο. Παρουσιάζονται 3 διαφορετικές μορφές του φαρμάκου.

#### 5.1.1.1 Θεραπευτικά Επίπεδα Συγκέντρωσης Φαρμάκου

Μετά από την από του στόματος χορήγηση της ιβουπροφαίνης, χρειάζονται 1,4 – 1,9 ώρες για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.

Πιο συγκεκριμένα, μετά από χορήγηση μοναδικής δόσης 400 mg επιτεύχθηκε συγκέντρωση 34,95-36,60 mcg/mL σε μέσο χρόνο 1,41-1,64 ώρες, ενώ μετά από χορήγηση δόσης 600 mg η συγκέντρωση που υπολογίστηκε ήταν 51,74-56,59 mcg/mL σε 1,41-1,83 ώρες αντίστοιχα.

Μια νέα μορφοποίηση της ιβουπροφαίνης, συζευγμένη με ένα μόριο αργινίνης, σχεδιάστηκε για να επιτυγχάνει γρηγορότερες και υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα, κάτι που θα βελτίωνε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην ανακούφιση από τον πόνο. Μετά από μοναδική δόση 200 mg και 400 mg του νέου συνδιασμού, η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό υπολογίστηκε σε 26,1 mcg/mL και 56,4 mcg/mL αντίστοιχα, συγκριτικά με 16,3 mcg/mL και 43 mcg/mL μετά από αντίστοιχες δόσεις της κλασικής ιβουπροφαίνης. Ακόμη ενώ ο  $T_{max}$  του συνδιασμού ήταν 16,9 min και 24,4 min αντίστοιχα, ο  $T_{max}$  της

ιβουπροφαίνης ήταν 90 min και 63,8 min αντίστοιχα.

Σημειώνεται ότι ο χρόνος επίτευξης μέγιστων συγκεντρώσεων ήταν παρόμοιος μεταξύ υγιών παιδιών και παιδιών με κυστική ίνωση. (Konstan et al, 1991)

## 5.1.2 Απορρόφηση

### 5.1.2.1 Βιοδιαθεσιμότητα : Ρυθμός και έκταση απορρόφησης

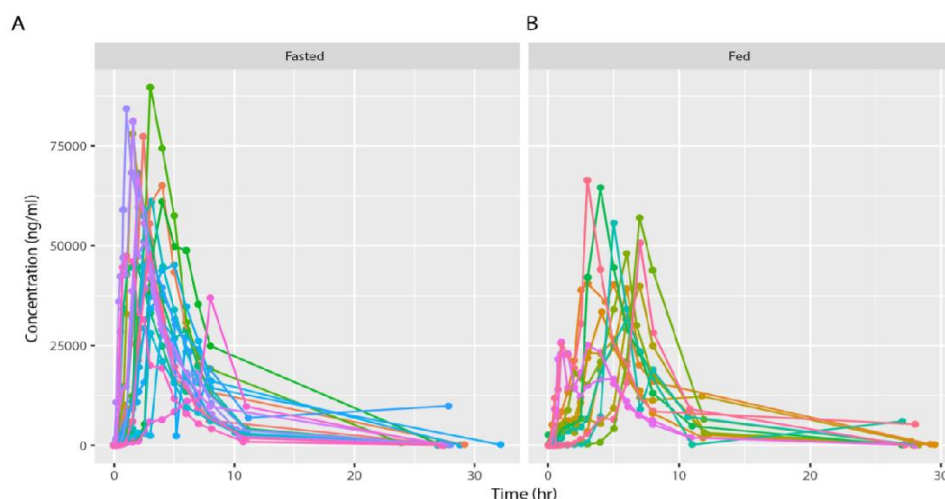
Μετά από την από του στόματος χορήγηση ιβουπροφαίνης φυσιολογικής αποδέσμευσης, η απορρόφηση είναι καλή. (Prod Info Motrin(R), 1999; Saano et al, 1991; Crome et al, 1990; Friedman et al, 1990). Η βιοδιαθεσιμότητα της ενεργής ισομορφής S(+) ιβουπροφαίνης είναι η υψηλότερη, ακολουθώντας εκείνη της χορήγησης του καθαρού εναντιομερούς S(+)(Cheng et al, 1994). Το ρακεμικό μείγμα ιβουπροφαίνης παράγει S(+) ibuprofen με βιοδιαθεσιμότητα 71%, ενώ η χορήγηση R(-) ibuprofen παράγει ιβουπροφαίνη 58% βιοδιαθεσιμότητας.

Καλή απορρόφηση παρατηρείται και μετά την από του στόματος χορήγηση ιβουπροφαίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης (Tirnis et al, 1990; Kendall et al, 1990; Ginsberg et al, 1989). Έχουν αξιολογηθεί διαφορετικά προϊόντα παρατεταμένης ή ελεγχόμενης αποδέσμευσης, το σύνολο των οποίων ήταν αποτελεσματικά. Το βασικό πλεονέκτημα των προϊόντων αυτών είναι η πιο μακράς διάρκειας δράση τους με μικρότερη διακύμανση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στον ορό του αίματος (Tirnis et al, 1990; Kendall et al, 1990; Ginsberg et al, 1989).

Η απορρόφηση του φαρμάκου είναι καλή μετά από τοπική εφαρμογή του στο δέρμα, υπό μορφή αλοιφής. Μετά την τοπική εφαρμογή παρατηρούνται υψηλά ποσοστά συγκεντρώσεως στους ιστούς γύρω από το σημείο εφαρμογής αλλά η συγκεντρωση στο πλάσμα είναι μικρή (Bernier et al, 1989).

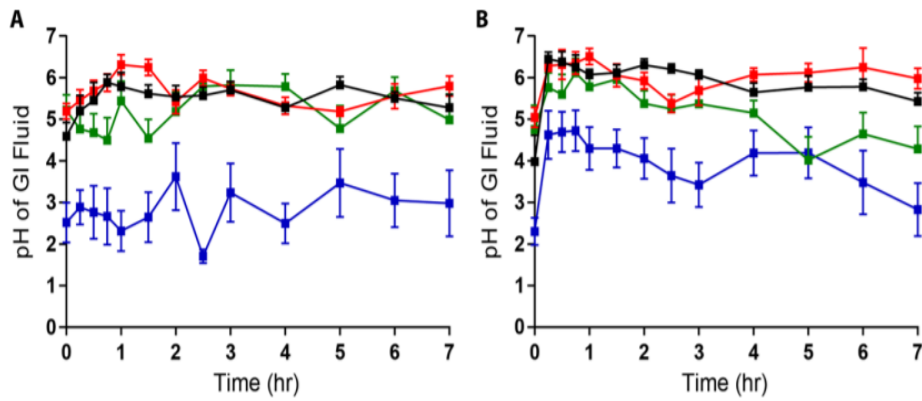
Η επίδραση της τροφής στην απορρόφηση του φαρμάκου δεν κρίνεται κλινικά σημαντική (Prod Info Motrin(R), 1999; Walson & Mortensen, 1989; Adams & Buckler, 1979; Davies & Avery, 1971).

Σχετικά με την επίδραση της τροφής, παρατίθενται επιπλέον τα παρακάτω διαγράμματα, τα οποία εξήχθησαν έπειτα από κλινική μελέτη σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβουπροφαίνης πριν και μετά τη λήψη τροφής. Πιο συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της ιβουπροφαίνης στο πλάσμα φαίνεται σχετικά αυξημένη σε μικρότερο παράθυρο χρόνου σε συνθήκες νηστείας σε σχέση με την αντιστοιχη συγκέντρωση σε συνθήκες πλήρωσης στομάχου με τροφή. Ακόμη, η τροφή φάνηκε να καθυστερεί την μεταφορά της ιβουπροφαίνης στο δωδεκαδάκτυλο (πιθανότατα λόγω καθυστέρησης γενικότερα της γαστρικής κένωσης). Βέβαια, με την παρουσία τροφής επιτεύχθηκε καλύτερη διάλυση του φαρμάκου στο στομάχι (πιθανότατα λόγω αύξησης του pH), κάτι που δεν προκάλεσε αύξηση της συγκέντρωσης, τελικά, του φαρμάκου στο πλάσμα.

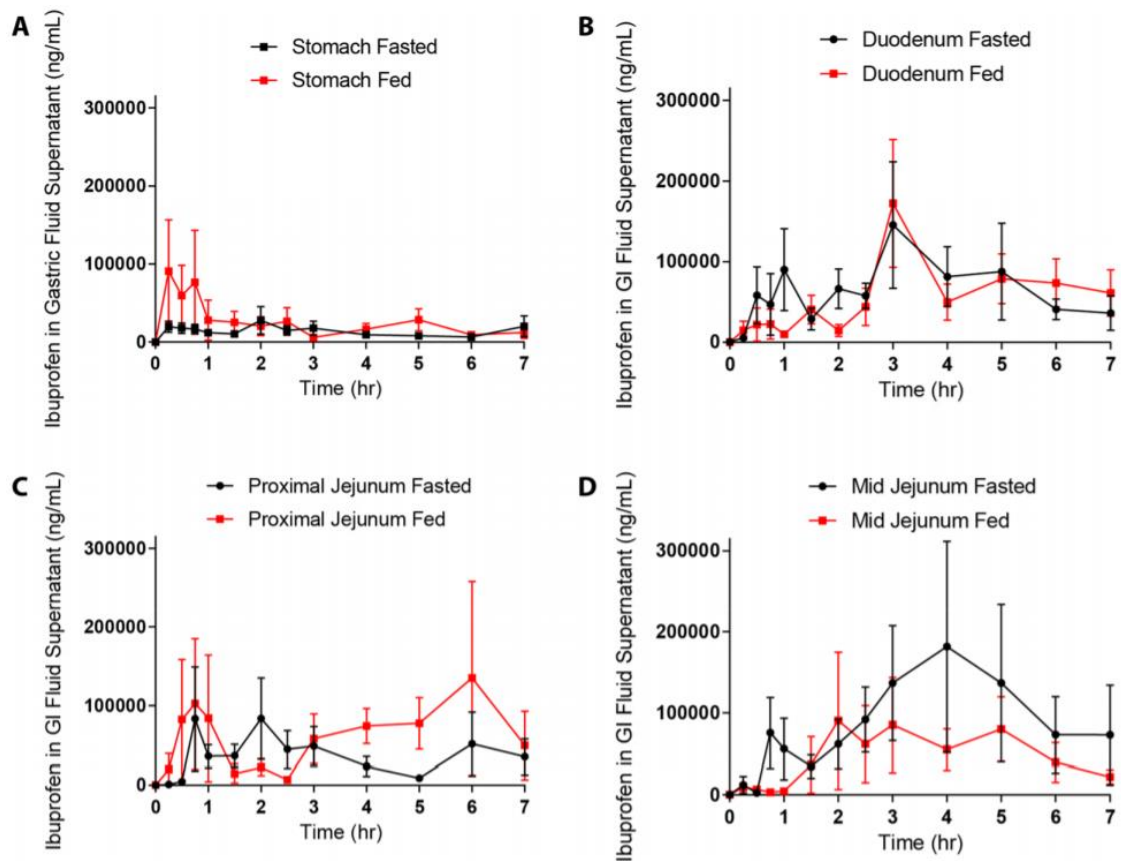


*Διάγραμμα 6:*

*AUC συγκέντρωσης-χρόνου ιβουπροφαίνης υπό συνθήκες νηστείας (αριστερά) και μετά τη λήψη τροφής (δεξιά).*



Διάγραμμα 7: Μέσες τιμές pH vs χρόνος κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα σε συνθήκες νηστείας (A) και μετά τη λήψη τροφής (B).

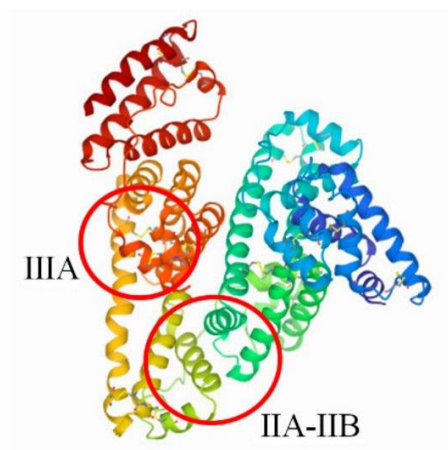


Διάγραμμα 8:

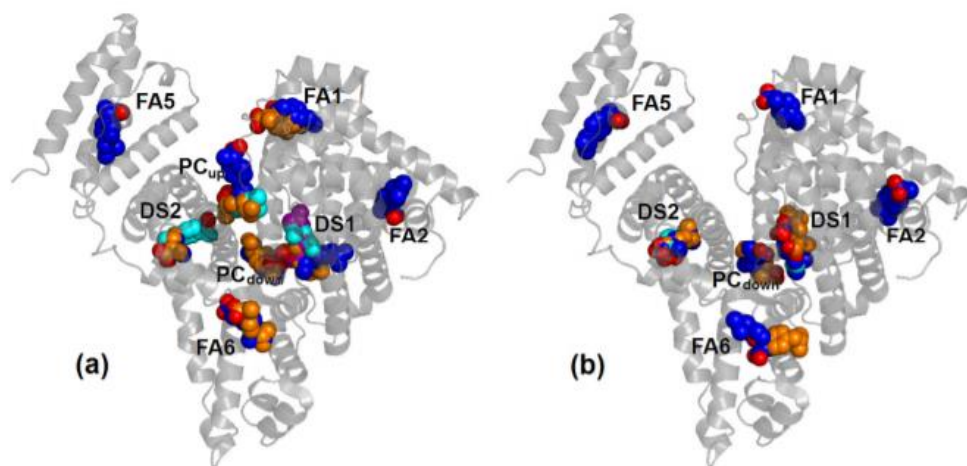
Σύγκριση μέσης συγκέντρωσης ιβουπροφαίνης στα γαστρεντερικά υγρά υπό συνθήκες νηστείας και μετά από λήψη τροφής.

### 5.1.3 Κατανομή

Η ιβουπροφαίνη συνδέεται κατά 99% με πρωτεΐνες του ορού (Walson & Mortensen, 1989; Davies, 1975; Adams, 1973; Mills et al, 1973a), κυρίως με την αλβουμίνη. (σχήματα 9 και 10)(Walson & Mortensen, 1989; Davies, 1975; Adams, 1973; Mills et al, 1973a).

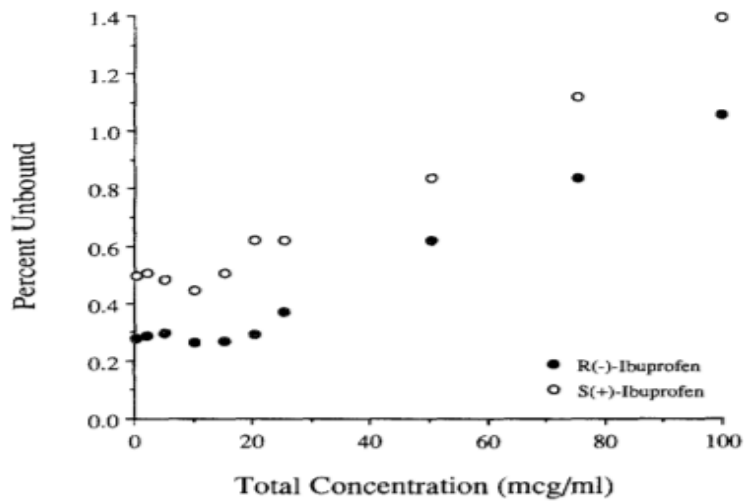


Σχήμα 10: Τα βασικά σημεία πρόσδεσης της ιβουπροφαίνης στην αλβουμίνη.

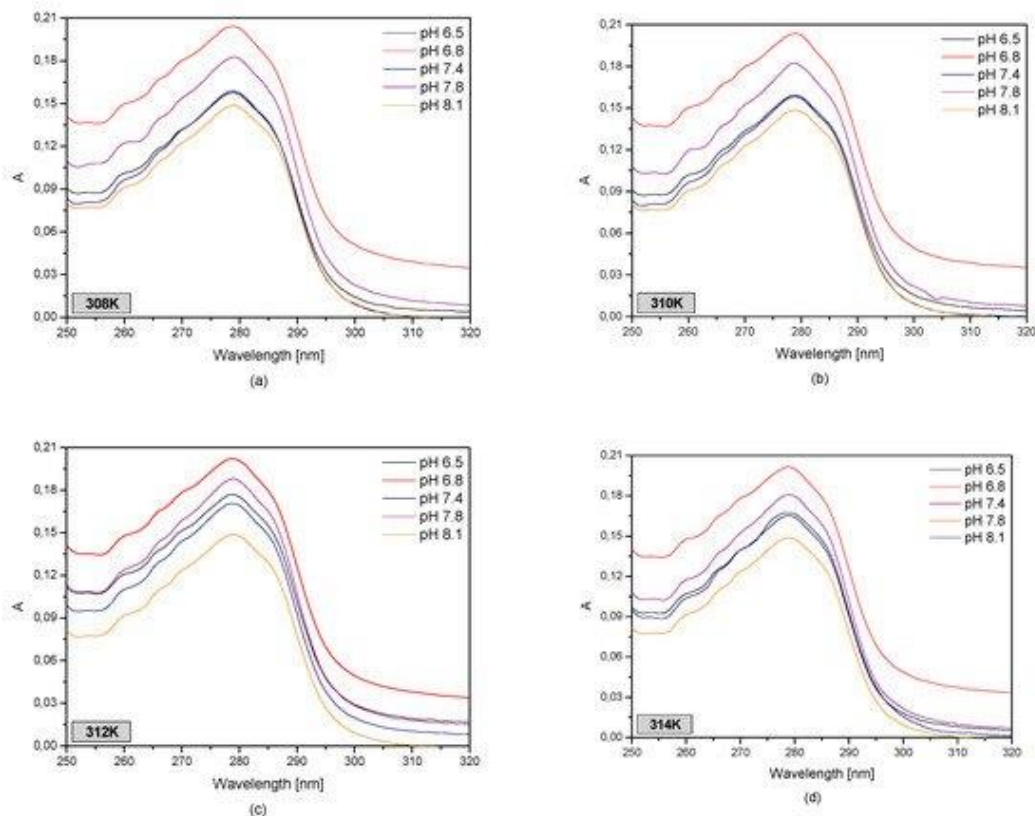


Σχήμα 11: Επιλεγμένοι τρόποι πρόσδεσης της ιβουπροφαίνης (φορτισμένης (a) και ουδέτερης (b)) στην αλβουμίνη

Και τα δύο εναντιομερή του φαρμάκου (διάγραμμα 9) συμμετέχουν στη σύνδεση με τις πρωτεΐνες, αν και το R(-) εναντιομερές είναι αυτό με το υψηλότερο ποσοστό σύνδεσης (Paliwal et al, 1993). Η παρουσία του R(-) εναντιομερούς φαίνεται να αυξάνει το ελεύθερο κλάσμα του S(+) εναντιομερούς.



Διάγραμμα 9: Σχέση μεταξύ του ελεύθερου ποσοστού των εναντιομερών της ιβουπροφαίνης και της συνολικής συγκέντρωσής τους στο πλάσμα, μετά από *in vitro* μετρήσεις.



Διάγραμμα 10: Το φάσμα της ανθρώπινης αλβουμίνης ορού ( $5 \times 10^{-6}$  M) σε (a) 308 K; (b) 310 K; (c) 312 K; (d) 314 K για pH 6.5 (-); pH 6.8 (-); pH 7.4 (-); pH 7.8 (-); pH 8.1 (-).

Στο διάγραμμα 10 φαίνονται τα διαφορετικά φάσματα της αλβουμίνης σε διαφορετικές θερμοκρασίες και διαφορετικά pH. Γενικά, σε παθολογικές καταστάσεις κατά τις οποίες μεταβάλλονται οι παραπάνω συνθήκες, επηρεάζεται σημαντικά η αλληλεπίδραση των φαρμάκων με την αλβουμίνη, γεγονός που επιβεβαιώθηκε από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την χρήση φθορίζουσας φασματοσκοπίας και UV-VIS φασματοφωτομετρίας.

Η ιβουπροφαίνη κατανέμεται και στο αρθρικό υγρό, σε πολύ μικρότερη συγκέντρωση συγκριτικά με το πλάσμα. Διαχέεται αργά στο αρθρικό υγρό, επιτυγχάνοντας συγκεντρώσεις αρθρικού υγρού σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με εκείνες του πλάσματος, υπολογισμένες την ίδια χρονική στιγμή.

Όγκος Κατανομής:

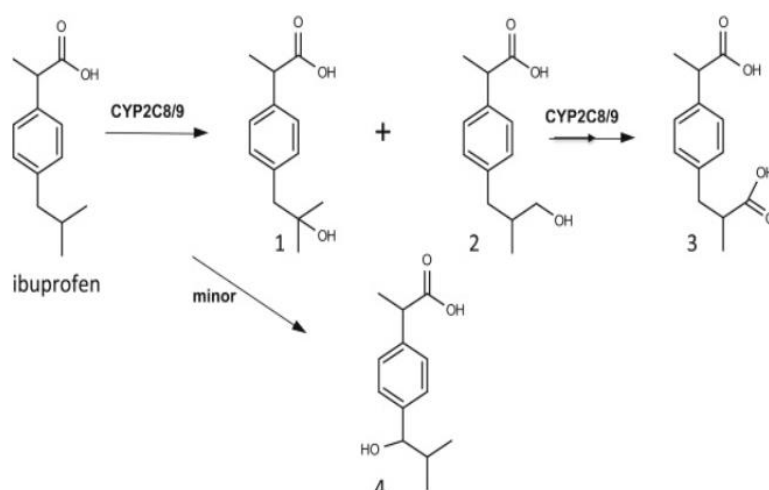
Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου ( $V_d$ ) είναι 0,11 – 0,18 L/kg (Walson & Mortensen, 1989; Tech Info Motrin(R), 1981).

#### 5.1.4 Μεταβολισμός

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα στο ήπαρ (σχήμα 12). Στο σώμα ένα μέρος του R (-) εναντιομερούς της ιβουπροφαίνης μετατρέπεται στο S (+) εναντιομερές της αλλά το αντίθετο όχι. Όπως αναφέρθηκε ήδη, η υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα επιτυγχάνεται με τη χορήγηση της καθαρής S(+) μορφής, ακολουθούμενης από το ρακεμικό μείγμα και τέλος από την καθαρή R(-) μορφή.

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται κατά 25% στο -(p-(2hydroxymethyl-propyl)phenyl) propionic acid και κατά 37% στο 2-(p-(2carboxy-propyl)phenyl) propionic acid. Κατά 14% μεταβολίζεται σε συζευγμένους μεταβολίτες.

Σύμφωνα με έρευνες, το ρακεμικό μίγμα των δύο εναντιομερών μεταβολίζεται από το CYP2C9\*3, ενώ παρατηρείται αυξημένος μεταβολισμός της *R*-ibuprofen στο CYP2C8\*3 και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε εθελοντές που έλαβαν μόνο την *R* ισομορφή του φαρμάκου.



Σχήμα 12: Μεταβολικό μονοπάτι ιβουπροφαίνης στο ήπαρ

### 5.1.5 Απέκκριση

Η ιβουπροφαίνη θεωρείται ασφαλής και συμβατή με τον θηλασμό.

Απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, οδός που αποτελεί και την βασική οδό απέκκρισης. Καταλήγει στα ούρα με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών. Μετά από 24 ώρες από την χορήγησή της, το 37% της δόσης της απεκκρίνεται ως μεταβολίτης Β και το 25% ως μεταβολίτης Α. Τα ποσοστά ελεύθερης και συζευγμένης ιβουπροφαίνης ήταν 14% (Β) και 1% (Α) αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 1,8-2 ώρες στους ενήλικες, 1,6 ώρες στα παιδιά. Ο χρόνος αυτός επιμηκύνεται σε ασθενείς με κίρρωση.



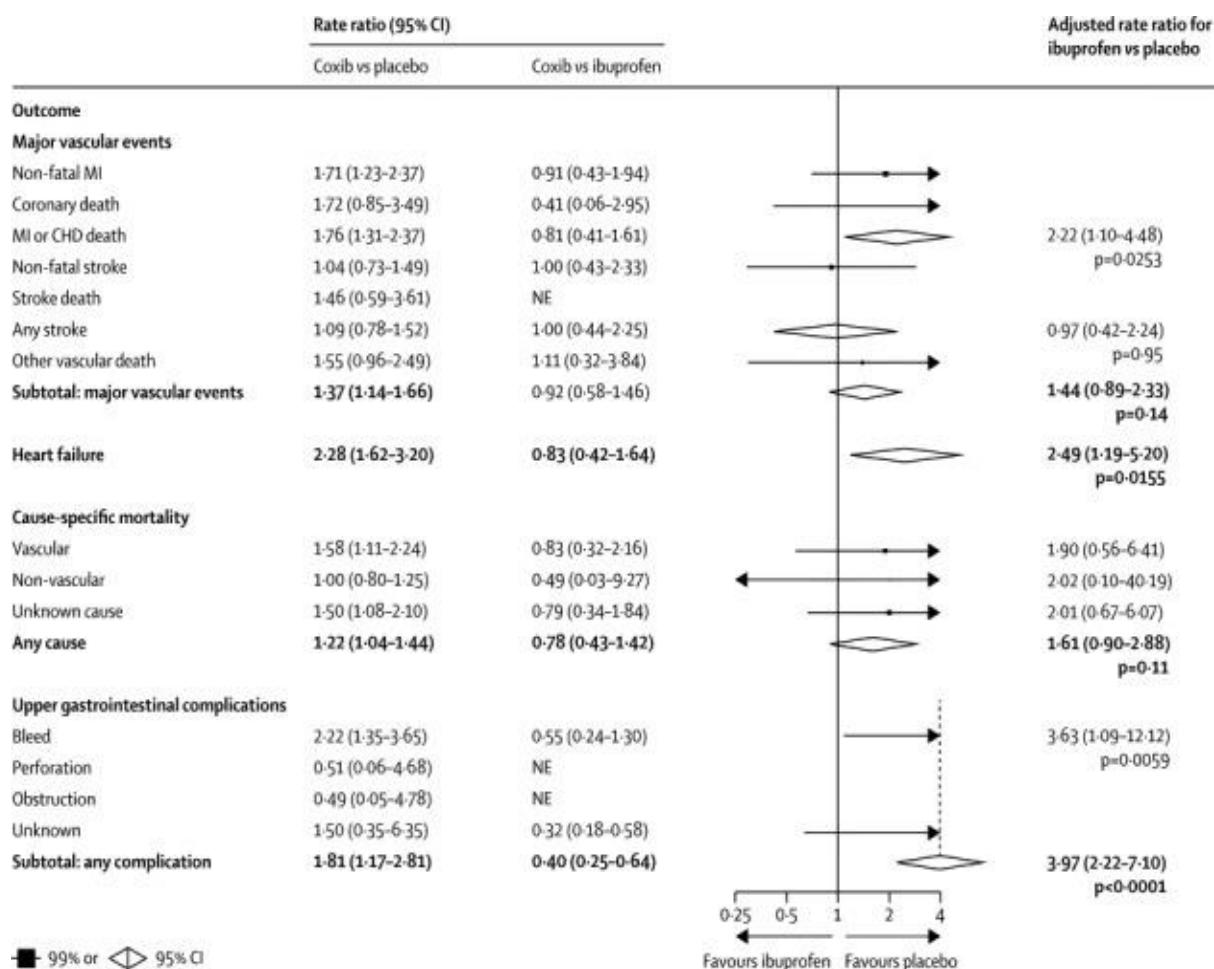
## 5.2 Ανεπιθύμητες Ενέργειες, Αντενδείξεις και Προφυλάξεις Ιβουπροφαίνης

Λόγω της ευρείας χρήσης της ιβουπροφαίνης ως μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο και της ευκολίας προμήθειάς του από τα φαρμακεία, είναι πολλές οι περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες η λήψη της είναι λανθασμένη και δυνητικά επικίνδυνη, αν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι λίγες. Οι σημαντικότερες και πιο συχνές παρενέργειες αφορούν την επίδραση του φαρμάκου στο γαστρεντερικό σύστημα, τα νεφρά και στο σύστημα πήξης αίματος.

Πιο συγκεκριμένα, δεδομένα κλινικών δοκιμών καταδεικνύουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό, πεπτικό έλκος, σοβαρό επιγαστρικό άλγος ή έμετο σε ποσοστό 1,5% μετά τη λήψη του φαρμάκου, έναντι 1% μετά τη λήψη placebo και 12,5% μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος. Επιπλέον, η ιβουπροφαίνη θεωρείται ότι δύναται να προκαλέσει γαστροοισοφαγική αιμορραγία, αυξάνοντας τον κίνδυνο γαστρικού έλκους και βλάβης του στομάχου. Ακόμη, η νεφρική ανεπάρκεια, η επίσταξη, η απόπτωση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπερκαλιαιμία, η σύγχυση και ο βρογχόσπασμος αποτελούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας χρήσης της. Υπολογίζεται δε, ότι ένας στους πέντε ασθενείς που λαμβάνουν ιβουπροφαίνη μακροχρόνια θα εμφανίσουν βλάβη στο γαστρικό επιθήλιο, που μπορεί συχνά να είναι σιωπηλή, χωρίς εμφανή συμπτώματα.

Λίγοτερο συχνές παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ο πονοκέφαλος, η ζαλάδα, τα οιδήματα, η θρομβοκυτοπενία, εξανθήματα και σε σπάνιες περιπτώσεις η θολή όραση ή ακόμα και η τοξική αμβλυωπία. Στους νεφρούς μπορεί να παρατηρηθεί, σπάνια, όπως και με όλα τα ΜΣΑΦ, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και νεφρικό σύνδρομο.

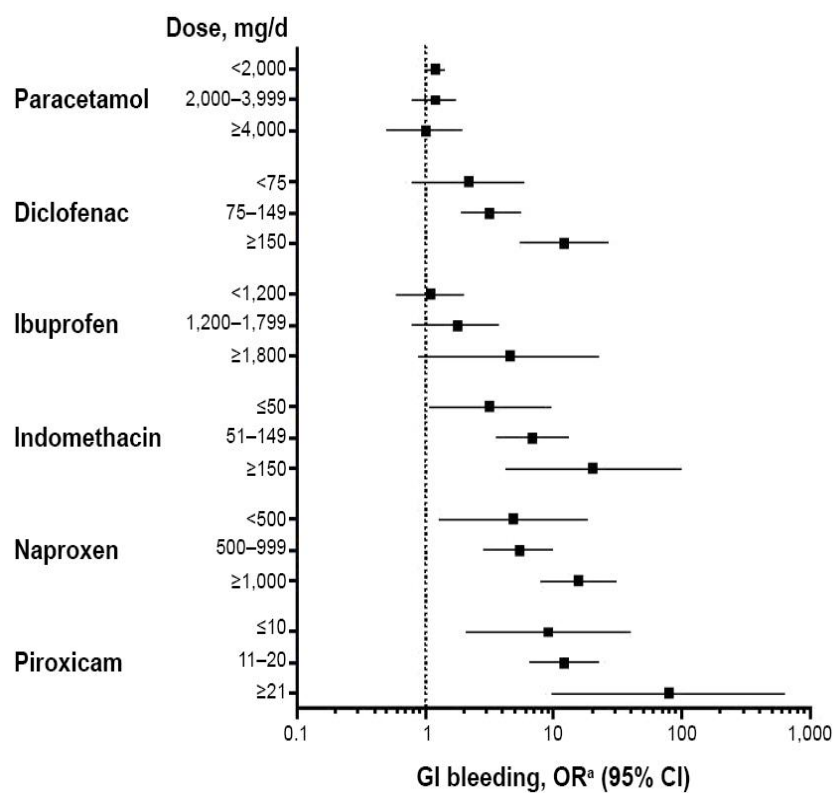
Πίνακας 3 : Επιπτώσεις της ιβουπροφαίνης σε σοβαρά αγγειακά επεισόδια, καρδιακή ανακοπή, θνησιμότητα και ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Τα δεδομένα εξήλθαν έπειτα από κλινικές μελέτες με την χρήση placebo.



Η εκτεταμένη χρήση της ιβουπροφαίνης έχει αναγάγει τις επιπλοκές στο γαστρεντερικό σύστημα σε ένα σοβαρό πρόβλημα. Οι επιπλοκές αυτές περιλαμβάνουν κυρίως γαστρικές αιμορραγίες και δωδεκαδακτυλικά έλκη και λιγότερο συχνά εντερική απόφραξη και διάτρηση γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρεντερικής αιμορραγίας είναι δοσοεξαρτώμενος και χρονοεξαρτώμενος από την αγωγή. Η μικρής διάρκειας, όχι συχνή χρήση της ιβουπροφαίνης σε δόσεις μη συνταγογραφούμενες ενέχει μικρό κίνδυνο εκδήλωσης αιμορραγίας, παρόμοιου ρίσκου με την ακεταμινοφαίνη και μικρότερου από εκείνο της ασπιρίνης. Ο κίνδυνος αυξάνεται σε περιπτώσεις συγχορήγησης του

φαρμάκου με την ασπιρίνη και μειώνεται με την συγχορήγηση γαστροπροστατευτικών φαρμάκων.

Στο διάγραμμα 11, φαίνεται η επίδραση της δόσης διαφόρων φαρμάκων, μαζί και της ιβουπροφαίνης, στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών στο γαστρεντερικό σύστημα. Πρόκειται για μία μέτα-ανάλυση τριών case-control μελετών. Όπως είναι προφανές στο διάγραμμα, αυξανόμενης της δόσης, αυξάνεται και ο κίνδυνος, ο οποίος είναι σε κάθε περίπτωση πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με την παρακεταμόλη.



Διάγραμμα 11: Η επίδραση της δόσης διαφόρων φαρμάκων, μαζί και της ιβουπροφαίνης, στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγιών στο γαστρεντερικό σύστημα.

Αν και η συχνότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών στο απώτερο γαστρεντερικό σύστημα έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια, κυρίως χάρη στη χρήση γαστροπροστατευτικών σκευασμάτων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το κατώτερο γαστρεντερικό σύστημα παρουσιάζουν σταθερή αύξηση. Ο κίνδυνος

εμφάνισης επιπλοκών μειώνεται μετά τους πρώτους μήνες θεραπείας με ιβουπροφαίνη, αλλά δεν εξαφανίζεται ποτέ σε μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου.

Έχουν, δε, διαπιστωθεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου (risk factors) που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό σύστημα έπειτα από λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως είναι η ιβουπροφαίνη και οι οποίοι παρατίθενται στη συνέχεια:

- Ηλικία άνω των 60
- Ιστορικό δυσπεψίας
- Πρόσφατη υψηλή δόση ΜΣΑΦ
- Ταυτόχρονη λήψη διαφορετικών ΜΣΑΦ
- Συνακόλουθη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος
- Ιστορικό μη θεραπευμένου πεπτικού έλκους
- Συνακόλουθη λήψη κορτικοστεροειδών
- Συνακόλουθη λήψη από του στόματος αντιπηκτικών
- Συνυπάρχον αιμορραγικό πεπτικό έλκος
- Συνυπάρχουσα λοίμωξη με *Helicobacter pylori*
- Κάπνισμα
- Κατανάλωση αλκοόλ
- Χρόνιες εξουθενωτικές ασθένειες, ειδικά καρδιαγγειακές νόσοι

Η λήψη της ιβουπροφαίνης, ακόμη, αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ρινίτιδας, άσθματος, αλλεργικών αντιδράσεων στην ασπιρίνη ή σε άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα καθώς και σε περιπτώσεις υπερευαισθησίας.

Η ταυτόχρονη λήψη αλκοόλ, 3 ή περισσότερων ποτηριών την ημέρα, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και γαστροοισοφαγικής αιμορραγίας και άρα αντενδείκνυται.

Αξιοσημείωτη είναι η ερευνητική παρατήρηση που έγινε σε ασθενή με μυνηγγίτιδα

από μυνηγγιτιδόκοκκο *Neisseria* ο οποίος λάμβανε υψηλές δόσεις του φαρμάκου και εκδήλωσε άτυπη μορφή της ασθένειας. Με εκτενέστερες παρατηρήσεις και σε άλλες περιπτώσεις βακτηριακής μνηυγγίτιδας, διαπιστώθηκε ότι ίσως αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως η ιβουπροφαίνη είχαν θετική δράση στη μείωση της φλεγμονής. Παρόλαυτα, η χρήση τους σε αυτή την περίπτωση αντενδείκνυται λόγω ελλειπών δεδομένων.

Όπως αναφέρθηκε, το φάρμακο αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ρινίτιδας, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό άσθματος, καθώς μπορεί να προκαλέσει σοβαρό παροξυσμικό άσθμα. Αντενδείκνυται επίσης σε μεγάλες δόσεις σε ασθενείς με κυστική ίνωση, με συνυπάρχον ιστορικό γαστρεντερικών ανατομικών ανωμαλιών ή δυσμορφιών.

Η ιβουπροφαίνη αντενδείκνυται, ακόμη, ή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου και σε θηλάζουσες, αν και η έκκρισή του στο μητρικό γάλα είναι ελάχιστη.

Συμπερασματικά, παρακάτω παρατίθενται ορισμένες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση του φαρμάκου που δύνανται να προστατέψουν από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειές του και πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψιν από το θεράποντα ιατρό ή τον φαρμακοποιό.

- Ιστορικό ασθενούς με γαστρεντερικά έλκη, αιμορραγία ή διάτρηση στομάχου ή εντέρου.
- Νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια.
- Υπέρταση ή καρδιαγγειακά προβλήματα που συνοδεύονται από οιδήματα.
- Ιστορικό ηπατικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας.
- Προ- υπάρχουσα λοίμωξη.
- Ιστορικό διαταραχών πήξης του αίματος.
- Οφθαλμολογική εξέταση ασθενών που παρουσιάζουν διαταραχές στην όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβουπροφαίνη.
- Προσοχή στην κατανάλωση αλκοόλ καθώς κατάχρηση, πάνω από 3 ποτήρια ποτού

την ημέρα, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας και γαστρεντερικής αιμορραγίας.

- Καθώς η ιβουπροφαίνη δύναται, σπάνια να προκαλέσει ασηπτική μηνυγγίτιδα, η χορήγησή της θα πρέπει να διακόπτεται άμεσα σε περίπτωση εκδήλωσης συμπτωμάτων της ασθένειας.

### 5.2.1 Υπερδοσολογία

Στην ιατρική βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές αναφορές σχετικές με υπερδοσολογία του φαρμάκου, το οποίο έχει μέγιστη επιτρεπόμενη δόση τα 3200 mg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα, ειδικά σε παιδιά μετά από λήψη 400 mg/kg ή και περισσότερο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κρίσεις, άπνοια, υπέρταση καθώς και νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από μακρές χρονικά περιόδους λήψης σε μεγάλες ποσότητες, έχει κατηγορηθεί για πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Βέβαια, σε σχέση με άλλα φάρμακα όπως η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαίνη, το παράθυρο ασφαλείας της ιβουπροφαίνης είναι υψηλά και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι δύσκολο να ξεπεραστεί ώστε να εκδηλωθούν ενέργειες υπερδοσολογίας. Μια συγκριτική μελέτη έδειξε ότι μεταξύ 10.134 καταγεγραμμένων περιπτώσεων υπερδοσολογίας με ακεταμινοφαίνη (48%), ασπιρίνη (36,6%) και ιβουπροφαίνη (15,4%) που αναφέρθηκαν σε κέντρα ελέγχου δηλητηριάσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα περιστατικά που θεωρήθηκαν απειλητικά για τη ζωή των ασθενών ή θανατηφόρα ανήλθαν σε ποσοστά 5,6%, 5,9% και 1,6% στους ενήλικες και σε 0,3%, 0,4% και 0,4% στα παιδιά, αντίστοιχα.

## 5.3 Αλληλεπιδράσεις

### 5.3.1 Με Φάρμακα

Η ιβουπροφαίνη έχει γνωστές πλέον αλληλεπιδράσεις με φάρμακα τόσο σε φαρμακοκινητικό όσο και σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο. Οι πιο δυνητικά σοβαρές από αυτές περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη λήψη της με λίθιο, βαρφαρίνη, από του στόματος υπογλυκαιμική αγωγή, υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης, αντιυπερτασικά φάρμακα, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, β-blockers και διουρητικά φάρμακα. Η πρόληψη των σοβαρών καταστάσεων που μπορούν να προκληθούν μετά την λανθασμένη συγχορήγηση των παραπάνω με την ιβουπροφαίνη, μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την αναλυτική καταγραφή του ιστορικού και τη φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς καθώς και με τη στενή παρακολούθηση της τήρησής της από τον τελευταίο.

*Ιβουπροφαίνη και ακετυλοσαλικυλικό οξύ:* Μελέτες παρατήρησης αλλά και in vivo πειράματα έδειξαν σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο την επίδραση της ιβουπροφαίνης την ασπιρίνη. Η πρώτη φαίνεται να επεμβαίνει στα σημεία πρόσδεσης της ασπιρίνης στα κύτταρα και με τον τρόπο αυτό να εμποδίζει την καρδιοπροστατευτική της δράση. Συγκεκριμένα, τα δύο φάρμακα ανταγωνίζονται την πρόσβαση στο σημείο ακετυλίωσης της εκφρασμένης στα αιμοπετάλια COX-1. Η ιβουπροφαίνη, λοιπόν, εμποδίζει εν μέρει την αντιθρομβωτική δράση της ασπιρίνης με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβων. Η ανησυχία αυξάνεται σε περιπτώσεις ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, που λαμβάνουν καθημερινά ασπιρίνη για την πρόληψη πιθανού επεισοδίου. Μια μελέτη case-control έδειξε ότι ασθενείς που λάμβαναν καθημερινά χαμηλές δόσεις ασπιρίνης μαζί με μη καταγεγραμμένες σε ποσότητα δόσεις ιβουπροφαίνης 4 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα, διατρέχουν διπλάσιο

κίνδυνο εκδήλωσης εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με εκείνους που λάμβαναν μόνο ασπιρίνη, αν και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Ακόμη, φαίνεται ότι κατά την συγχορήγηση των δύο φαρμάκων, παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα συγκέντρωσης της ιβουπροφαίνης στον ορό του αίματος, χωρίς να επηρεάζεται ο χρόνος ημιζωής της. Κατά την κλινική διαχείριση της συγχορήγησης, συνιστάται να καταγράφονται τυχόν σημεία ή συμπτώματα εκτεταμένης γαστρεντερικής ή άλλης ενόχλησης και στην περίπτωση αυτή να προτιμάται η χορήγηση μονοθεραπείας. Γενικά, πάντως, οι φαρμακοδυναμικές επιπτώσεις της ταυτόχρονης χορήγησης των παραπάνω φαίνεται ότι δεν έχουν σημαντική κλινική επίδραση στη θεραπεία του ασθενούς.

*Ιβουπροφαίνη και βαρφαρίνη:* Η αλληλεπίδραση έχει ως συνέπεια την πιθανή αύξηση κινδύνου για ενδογαστρική αιμορραγία.

*Ιβουπροφαίνη και ακενοκουμαρόλη:* Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.

*Αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης:* Μελέτη όπου συνταγογραφήθηκε ιβουπροφαίνη για 4 εβδομάδες (2400 mg/d) σε ασθενείς που λάμβαναν καθημερινά αγωγή με τα παραπάνω αντιυπερτασικά, έδειξε ότι η συγχορήγηση ιβουπροφαίνης αύξησε σημαντικά την συστολική πίεση κατά  $6,5 \pm 1,4$  mmHg ( $P=0,0001$ ) και τη διαστολική κατά  $3,5 \pm 0,9$  mmHg ( $P=0,0069$ ) από τη φυσιολογική.

Ακόμη, οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, όπως η σπιρονολακτόνη, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο γαστρικής αιμορραγίας, ο οποίος αυξάνεται ακόμα περισσότερο με ταυτόχρονη λήψη ιβουπροφαίνης.

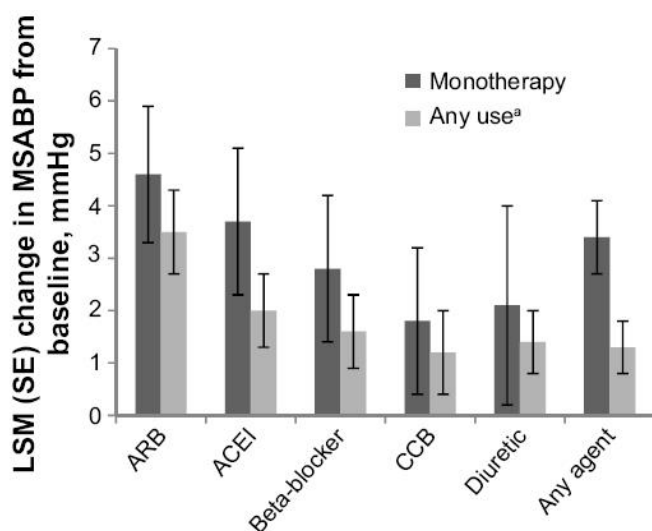
*Διουρητικά:* Έπειτα από αντίστοιχη μελέτη συγχορήγησης θειαζιδικών διουρητικών με ιβουπροφαίνη για διάστημα 4 εβδομάδων, φάνηκε αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 4,2-4,7 mmHg.

*Ιβουπροφαίνη και αντιυπερτασικά φάρμακα:* Η συγχορήγησης τους είναι συχνή



καθώς η υπέρταση και ο χρόνιος πόνος είναι συχνές συννοσηρότητες των ηλικιωμένων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν συγκεκριμένα αντιυπερτασικά φάρμακα, η ιβουπροφαίνη δύναται να προκαλέσει σημαντική αύξηση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης (διάγραμμα 12). Η αύξηση αυτή οφείλεται στην φαρμακοδυναμική εμπλοκή της ιβουπροφαίνης στη διαδικασία ρύθμισης των πίεσης του αίματος από τα αντιυπερτασικά, καθώς μειώνει την διουρητική και αντιυπερτασική δράση των θειαζιδών, της φουροσεμίδης και των β- αδρενεργικών blockers.

Η ιβουπροφαίνη φαίνεται να προκαλεί μείωση της ποσότητας των ούρων, της κάθαρσης της ινουλίνης, της έκκρισης νατρίου και της οσμωτικής κάθαρσης.



Διάγραμμα 12: Σχηματικά οι μεταβολές της συστολικής πίεσης σε συγχορήγηση σε συγχορήγηση ιβουπροφαίνης και αντιυπερτασικών

*B-αδρενεργικοί αναστολείς και αναστολείς διαύλων ιόντων ασβεστίου:* Κατά τη συγχορήγηση τους με ιβουπροφαίνη παρατηρούνται πολύ μικρές διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες δεν μπορούν να θεωρηθούν στατιστικά σημαντικές, παρόλαυτα πρέπει να εφίσταται πάντα προσοχή στη συνταγογράφηση ιβουπροφαίνης σε ασθενείς υπό αγωγή αυτών των αντιυπερτασικών.

*Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά:* Η συγχορήγηση ιβουπροφαίνης και SSRIs αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας, μέσω

ενός μηχανισμού αναστολής προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και δράσης τους. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό με τη συγχορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και ιβουπροφαίνης.

*Ιβουπροφαίνη και λίθιο:* Συγχορήγηση φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα με αποτέλεσμα να εντείνονται οι ενέργειές του.

Η *δεσμοπρεσίνη* δεν πρέπει να συγχορηγείται με την ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με διαταραχές πήξης αίματος, ενώ πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση της ιβουπροφαίνης και με θειοπουρίνες καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αλληλεπιδράσεις.

*Ιβουπροφαίνη και καφεΐνη:* Η καφεΐνη φαίνεται να ενισχύει την αντιεπιληπτική δράση της ιβουπροφαίνης, ακόμη περισσότερο και από την μορφίνη, κάτω από πειραματικές συνθήκες. Ακόμη, ενισχύει την αναλγητική δράση του φαρμάκου, γεγονός που κάνει τα δύο φάρμακα ιδανικό συνδυασμό για την αποτελεσματικότερη θεραπεία του πονοκεφάλου.

*Ιβουπροφαίνη και γεμφιβροζίλη:* Αλληλεπίδραση μικρής κλινικής σημασίας, σε φαρμακοκινητικό επίπεδο, καθώς η δεύτερη αυξάνει το AUC της R-ibuprofen και επιμηκύνει τον χρόνο ημιζωής της, καταδεικνύοντας ότι η τελευταία μεταβολίζεται εν μέρη από το CYP2C8. Καθώς η R ibuprofen μετατρέπεται σε S ibuprofen, η γεμφιβροζίλη δεν επηρεάζει τον χρόνο ημιζωής του S εναντιομερούς.

*Ιβουπροφαίνη και αντιμυκητιασική αγωγή:* Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη φαίνεται ότι επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της ιβουπροφαίνης και σε περίπτωση συγχορήγησης πρέπει να μειώνεται η αρχική δόση χορήγησης της ιβουπροφαίνης.

*Ιβουπροφαίνη και ναπροξένη:* Τα δύο φάρμακα δρουν ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσής τους στα κύτταρα, με την πρώτη να εκτοπίζει τη δεύτερη και να υπερσχύει στην πρόσδεση.

*Ιβουπροφαίνη και ανανδαμίδη:* Σε συγχορήγηση παρουσιάζουν συνεργιστική αντιεπιληπτική δράση. Η ανδαδαμίδη είναι ένα ενδοκανναβιδοειδές, το οποίο υποβαθμίζεται από μια υδρολάση που καταστέλλουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Επομένως όταν χορηγείται μαζί με την ιβουπροφαίνη παράγεται συνεργιστική αντιεπιληπτική δράση που αφορά και τους δύο υποδοχείς των κανναβινοειδών, CB1 και CB2.

Γενικά, η ιβουπροφαίνη έχει συνεργιστική δράση με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, σε ορισμένες περιπτώσεις, δε, απαιτείται μικρότερη δόση του αντιεπιληπτικού για την επίτευξη του ίδιου αποτελέσματος.

*Ιβουπροφαίνη και λεβοφλοξασίνη:* Η συγχορήγηση τους αυξάνει τον κίνδυνο διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος και εμφάνιση σπασμωδικών κρίσεων, ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό εμφάνισης κρίσεων.

### 5.3.2 Με Συμπληρώματα Διατροφής

*Ιβουπροφαίνη και St. John's Wort, Hypericum perforatum:* Το δεύτερο αποτελεί ένα φυτικό συμπλήρωμα διατροφής με αντικαταθλιπτικές ιδιότητες και έχει εμπλακεί σε πολλές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικές δραστικές ουσίες. Στην περίπτωση της ιβουπροφαίνης φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά τον χρόνο μέσης παραμονής του S εναντιομερούς του φαρμάκου στον οργανισμό.

*Ιβουπροφαίνη και ginkgo biloba:* Η συγχορήγηση ιβουπροφαίνης με αυτό το φυτικό εκχύλισμα που βελτιώνει την μνήμη και τη συγκέντρωση και θεραπεύει την περιφερική αγγειοπάθεια, δεν φαίνεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην πήξη του αίματος, παρόλα αυτά οι επιστήμονες εφιστούν την προσοχή λόγω έλλειψης επαρκών μελετών.

### 5.3.3 Με Αιθανόλη και Τρόφιμα

Αν και η βιβλιογραφία σχετικά με την ταυτόχρονη κατανάλωση αιθανόλης και ιβουπροφαίνης δεν είναι επαρκής, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ιβουπροφαίνη μειώνει κατά περίπου 10% το μέγιστο ποσοστό εξουδετέρωσης της αιθανόλης. Παρ'όλα αυτά, η περιστασιακή λήψη ιβουπροφαίνης με αλκοόλ δεν φαίνεται ότι έχει σημαντικές επιπτώσεις στον οργανισμό.

Η χορήγηση ιβουπροφαίνης μαζί με τροφή δεν επηρεάζει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητά της, αν και η τροφή μπορεί να καθυστερήσει ελαφρώς την καμπύλη απορρόφησης και να μειώσει την μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

## 5.4 Φαρμακοκινητικό Προφίλ Ομεπραζόλης

Η ομεπραζόλη απορροφάται από του στόματος ποικιλοτρόπως ανάλογα με τη μορφή του σκευάσματος που χορηγείται, ενώ παρατηρείται αύξηση της απορρόφησής της μετά από αύξηση δόσης. Υπόκειται μεταβολισμό στο ήπαρ και η κάθαρσή της από το πλάσμα είναι ταχεία, με χρόνο ημιζωής 0,5-1,5 ώρες.

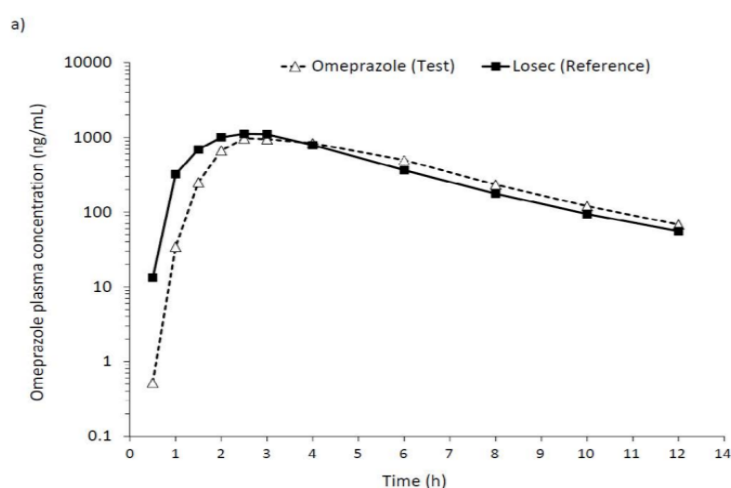
### 5.4.1 Έναρξη Δράσης και Διάρκεια

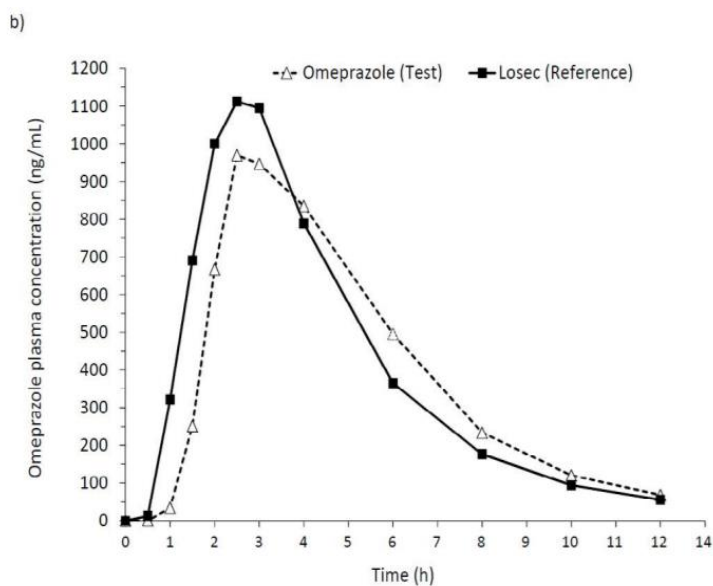
Η αρχική απάντηση του οργανισμού στην αντιόξινη δράση της επέρχεται μετά από 11 έως 22 λεπτά από την χορήγηση του φαρμάκου (Hendenstrom et al, 1997). Αξίζει να αναφερθεί ότι ο μέσος χρόνος που χρειάζεται ένα αναβράζον δισκίο ρανιτιδίνης για να φτάσει ένα ενδογαστρικό pH 4 κυμαίνεται μεταξύ 22 λεπτών (με δόση 150 mg) και 11 λεπτών (με δόση 300 mg), ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για ένα δισκίο άμεσης αποδέσμευσης φαμοτιδίνης 20 mg είναι 79 λεπτά και για την ομεπραζόλη

20 mg έφτανε τα 113 λεπτά. Μάλιστα, στο 40% των περιπτώσεων της ομεπραζόλης, το pH δεν έφτανε καν το 4. (Hendenstrom et al, 1997). Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η ρανιτιδίνη και η φαμοτιδίνη αποτελούν φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιόξινη δράση τους.

Για την θεραπεία του πεπτικού έλκους, η έναρξη δράσης της ομεπραζόλης παρατηρείται μετά από 2 ώρες(Lind et al, 1983). Η δοσοεξαρτώμενη δράση του φαρμάκου διαπιστώνεται με τη χορήγηση δόσεων 20 και 40 mg, όπου μετα από 2 ώρες παρατηρείται αναστολή της μέγιστης έκκρισης γαστρικού οξέος κατά 51% και κατά 86% αντίστοιχα. Μετά από 24 ώρες, η αναστολή μειώθηκε στο 26% και 48% αντίστοιχα(Lind et al, 1983).

Η μέγιστη απόκριση στη δράση της ομεπραζόλης επιτυγχάνεται μετά από 5 μέρες από την έναρξη χορήγησής της(Cederberg et al, 1993). Η μέγιστη αναστολή στην έκκριση γαστρικού οξέος παρατηρείται την 5<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας. Μετά την πρώτη μέρα χορήγησης από του στόματος ομεπραζόλης 30 mg , η έκκριση οξέος ελαττώθηκε κατά 30%. Την 5η μέρα η ελάττωση έφτασε το 60%(Muller et al, 1982).





Διάγραμμα 13: AUC συγκέντρωσης-χρόνου ομεπραζόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης 40mg και απλής αποδέσμευσης 20mg (losec) σε ημιλογαριθμική (α) και γραμμική (β) απεικόνιση

Τα παραπάνω διαγράμματα δείχνουν την έκταση της απορρόφησης της ομεπραζόλης, υπό την μορφή δύο διαφορετικών σκευασμάτων.

Το δωδεκαδακτυλικό έλκος φαίνεται να θεραπεύεται κατά 79% μετά τη χορήγηση 20 mg/ ημέρα για 2 εβδομάδες και κατά 96,5% μετά από 4 εβδομάδες (Huttemann et al, 1986). Αντίθετα, τα ποσοστά θεραπείας του γαστρικού έλκους μετά από χορήγηση 20 mg ομεπραζόλης είναι μικρότερα. Το 43% των ελκών θεραπεύτηκαν μετά από θεραπεία 2 εβδομάδων, το 81% μετά από 4 εβδομάδες και το 95% μετά από 8 εβδομάδες. Σε ασθενείς που πάσχουν από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να διαρκέσει 6-8 εβδομάδες (Dent et al, 1986; Dammann et al, 1986). Το κάπνισμα, τέλος αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τη θεραπεία με ομεπραζόλη και μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια θεραπείας.

Ως προς τη διάρκεια δράσης, το μέσο ποσοστό του χρόνου όπου ένα pH 3 ή περισσότερο διατηρείται για πάνω από 24 ώρες, κυμαίνεται μεταξύ 50,7% (για την κάψουλα) και 57,4% (για το δισκίο) για μία δόση 20 mg ομεπραζόλης. Δεν υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά μεταξύ της κάψουλας και του εντεροδιαλυτού

δισκίου στην μείωση της ενδογαστρικής οξύτητας(Thomson et al, 1997a).

Όπως αναφέρθηκε ήδη, μετά το peak της δράσης της ομεπραζόλης ενάντια στο πεπτικό έλκος την 5<sup>η</sup> ημέρα χορήγησης, οι ανασταλτικές της ιδιότητες στην έκκριση του οξέος αρχίζουν και φθίνουν. Παρ' όλα αυτά, παρατηρείται μία διατήρηση του pH σε φυσιολογικά επίπεδα και τις επόμενες μέρες, γεγονός που δεν οφείλεται σε εναπομείναντα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Ο ακριβής μηχανισμός όμως δεν είναι γνωστός(Cederberg et al, 1985; Lind et al, 1983).

#### 5.4.1.1 Θεραπευτικά Επίπεδα Συγκέντρωσης

Τα θεραπευτικά επίπεδα συγκέντρωσης δεν έχουν διευκρινιστεί με μεγάλη ακρίβεια. Η κατανομή του φαρμάκου γίνεται στα τοιχωματικά κυτταρα του στομάχου και δεν είναι εύκολη η καταγραφή της συγκέντρωσής του σε αυτό το σημείο. Τα φυσιολογικά επίπεδα σε γενικές γραμμές κυμαίνονται από 0,19-19,4 μmol/L.

#### 5.4.1.2 Χρόνος Για Τη Μέγιστη Συγκέντρωση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, ο χρόνος αυτός ποικίλει. Μπορεί να κυμαίνεται από μισή ώρα μέχρι και 3,5 ώρες (Prod Info Prilosec(R), 2000). Μετά από δόση 20 mg ομεπραζόλης, σε μορφή γαστροανθεκτικού δισκίου και σε μορφή κάψουλας, ο μέσος χρόνος για την μέγιστη συγκέντρωση (TMAX) είναι 2,03 και 1,59 αντίστοιχα. (Thomson et al, 1997a). Υπο μορφή διαλύματος ο χρόνος πέφτει στα 20 λεπτά, για μη επικαλυμμένους κόκκους είναι περίπου 30 λεπτα, ενώ για γαστροανθεκτικούς κόκκους κυμαίνεται μεταξύ 1 και 5 ωρών. (Clissold & Campoli-Richards, 1986; Howden et al, 1984; Regardh, 1986; Lind et al, 1983a).

Παρατηρήθηκε ότι κατά την συγχορήγηση της ομεπραζόλης με το αντιβιοτικό

κλαριθρομυκίνη η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα αλλά και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου αυξήθηκε. Συγκεκριμένα, σε μελέτη υγιών εθελοντών χορηγήθηκαν 40 mg ομεπραζόλης / ημερησίως και 500 mg κλαριθρομυκίνης ανα 8ωρο, υπήρξε αύξηση της C<sub>max</sub> και της AUC κατά 30% και κατά 89% αντίστοιχα. (Prod Info Prilosec(R), 2000).

Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ομεπραζόλης συγκρινόμενη με άλλα μόρια της κατηγορίας της.

*Πίνακας 4: Φαρμακοκινητικές παράμετροι της ομεπραζόλης συγκρινόμενες με άλλα μόρια της κατηγορίας της.*

Parameter	Omeprazole 20 mg	Lansoprazole 30 mg	Pantoprazole 40 mg	Rabeprazole 20 mg	Esomeprazole
t <sub>max</sub> (hr)	1-4	1.2-2.1	2-4	3-5	1.0-3.5
C <sub>max</sub> (μmol/L)	0.23-23.2	1.62-3.25	2.87-8.61	1.14	2.1-2.4 at 20 mg, 4.7-5.1 at 40 mg
AUC (μmol·hr/L)	0.58-3.47	4.6-13.5	5.22-13.04	2.22	4.2 at 20 mg, 12.6 at 40 mg
V (L/kg)	0.13-0.35	0.4	0.15		0.22-0.26
CL (mL/min)	400-620	400-650	90-225		160-330
t <sub>1/2</sub> (hr)	0.5-1.2	0.9-2.1	0.8-2.0	0.6-1.4	1.3-1.6

## 5.4.2 Απορρόφηση

### 5.4.2.1 Βιοδιαθεσιμότητα

Κυμαίνεται μεταξύ 30 και 40%, με ημερήσιες δόσεις 20- 40 mg. Το ποσοστό βέβαια μπορεί να αυξηθεί μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων με αποτέλεσμα την αυξημένη δράση του φαρμάκου. Ο γενικά χαμηλός βαθμός βιοδιαθεσιμότητας οφείλεται κυρίως στον προσυστημικό μεταβολισμό της ομεπραζόλης. Λόγω της επικάλυψης των κόκκων, αυτοί απορροφώνται μόνο αφού εγκαταλείψουν το στομάχι και η απορρόφησή τους γίνεται με ταχείς ρυθμούς.

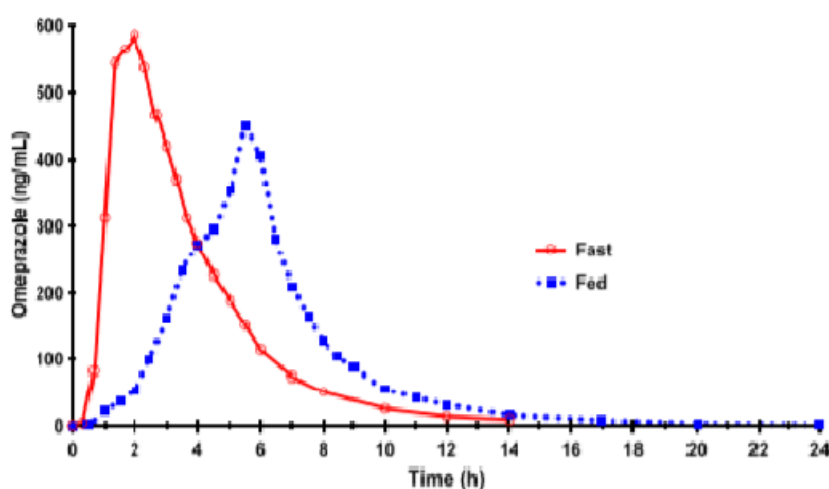


Σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, το ποσοστό βιοδιαθεσιμότητας αυξάνεται έως και 100%, ενώ συνήθως είναι μεγαλύτερο σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με μικρότερους (76% έναντι 58%). Τέλος, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια το ποσοστό ανέρχεται στο 70%.

#### 5.4.2.2 Επίδραση τροφής

Η τροφή επηρεάζει το ποσοστό αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης. Πιο συγκεκριμένα, η απορρόφηση της ομεπραζόλης καθυστερείται με τη λήψη τροφής. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε άδειο στομάχι, δεν έχει σημασία ο χρόνος μεταξύ χορήγησης και λήψης στη συνέχεια τροφής. Γενικά, προτείνεται η λήψη του με άδειο στομάχι.

Όπως φαίνεται στο διάγραμμα 14, υπό συνθήκες νηστείας το peak στην καμπύλη συγκέντρωσης επιτυγχάνεται σε μικρότερο χρονικό διάστημα (πιο γρήγορη δράση) και η συγκέντρωση στο πλάσμα φτάνει υψηλότερα επίπεδα.



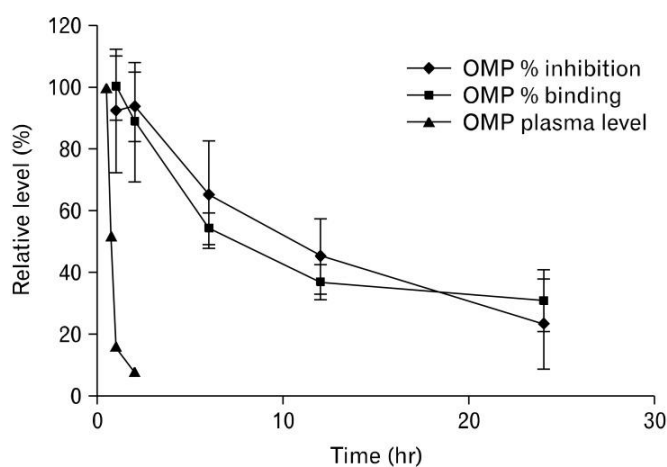
Διάγραμμα 14: Καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ομεπραζόλης υπό συνθήκες νηστείας (κόκκινη γραμμή) και μετά τη λήψη τροφής (μπλε γραμμή).

### 5.4.3 Κατανομή

Η ομεπραζόλη συνδέεται σχεδόν εξ ολοκλήρου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κατά 95 έως 96%(Prod Info Prilosec(R), 2000; Anderson, 1996; Regardh et al, 1985) . Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το ποσοστό αυτό δεν αλλάζει σημαντικά σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Η σύνδεση γίνεται κατά κύριο λόγο με την αλβουμίνη και την  $\alpha$ -1-οξυ γλυκοπρωτεΐνη. Άλλα σημεία κατανομής της είναι ο εμβρυϊκός ιστός, στον οποίο κατανέμεται σε ποσοστά παρόμοια με αυτά του πλάσματος, εξωαγγειακοί ιστοί όπως τα νεφρά, το ήπαρ, το δωδεκαδάκτυλο, το στομάχι και ο θυρεοειδής αδένας. Ένα ελάχιστο ποσοστό της ομεπραζόλης και των μεταβολιτών της διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Πάντως η υψηλότερη κατανομή του φαρμάκου τις πρώτες 6 ώρες μετά την χορήγησή του συναντάται στο στομάχι και τον δωδεκαδάκτυλο.

Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι 0,34 – 0,37 L/kg. Γενικά, παρατηρείται μείωση του όγκου κατανομής σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, σε σχέση με τους νεότερους (μελέτη έδειξε όγκο 0,24 L/kg σε μεγαλύτερους σε σχέση με 0,34-0,37 L/kg σε μικρότερους ασθενείς) (Regardh, 1986).



Διάγραμμα 15: Διαγραμματική απεικόνιση των σχετικών (%) ποσοστών αναστολής

*έκκρισης γαστρικού οξέος, πρόσδεσης της ομεπραζόλης με τις αντλίες πρωτονίων και συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, μετά από χορήγηση 10 mg ομεπραζόλης, ανάλογα με τον χρόνο.*

Στο παραπάνω διάγραμμα απεικονίζεται το ποσοστό της ομεπραζόλης που φτάνει στην κυκλοφορία για να συνδεθεί με τις πρωτεΐνες του ορού μετά από χορήγηση 10mg του φαρμάκου.

#### 5.4.4 Μεταβολισμός

Η ομεπραζόλη υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό στο ήπαρ. Από τη στιγμή που είναι προφάρμακο το οποίο ενεργοποιείται από την οξύτητα του στομάχου, είναι σημαντικό να διατηρούνται υψηλά τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μέχρι τη στιγμή που θα γίνει έκκριση του γαστρικού υγρού. Σε θεραπευτικές δόσεις, η ομεπραζόλη δεν είναι ενζυματικός επαγωγέας του CYP1A2, υποομάδας του κυτοχρώματος. Παρ' όλα αυτά, ένα βασικό ένζυμο που εμπλέκεται στον μεταβολισμό του φαρμάκου είναι το CYP2C19, μια πολυμορφικά εκφρασμένη ισομορφή του κυτοχρώματος. Η ομεπραζόλη θεωρείται από τους πιο ισχυρούς αναστολείς του ενζύμου αυτού. Ακόμη, σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό παίζει και το CYP3A4, επίσης προϊόν πολυμορφισμού. Έτσι, ασθενείς με έλλειψη του συγκεκριμένου ενζυμικού συστήματος αποτελούν αργούς μεταβολίτες της ομεπραζόλης και παράγουν συγκεντρώσεις πλάσματος του φαρμάκου 5 ή περισσότερες φορές μεγαλύτερες.

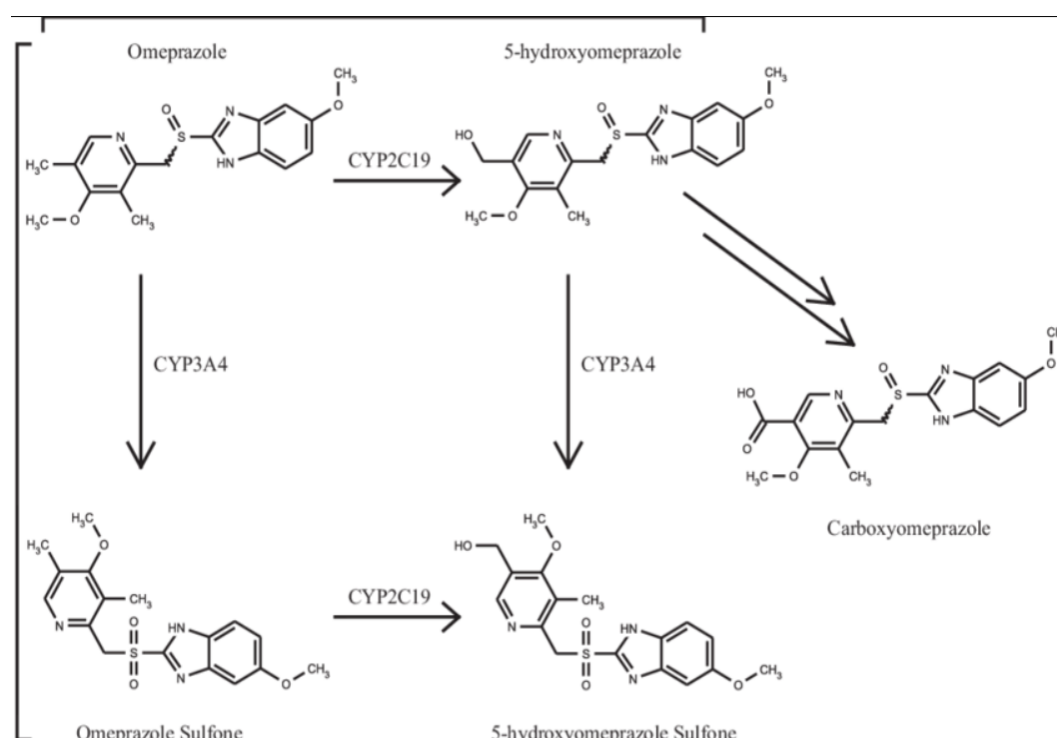
Το CYP2C19 μετατρέπει την ομεπραζόλη σε υδροξυλ- και 5-O-διμεθυλ μεταβολίτες, ενώ το CYP3A4 στους σουλφονικούς μεταβολίτες της.

Ανάλογα με το μεταβολικό εύρος της ομεπραζόλης, τα άτομα κατατάσσονται σε ομόζυγους εκτεταμένους μεταβολίτες (homoEM), ετερόζυγους εκτεταμένους μεταβολίτες (heteroEM) και φτωχούς μεταβολίτες (PM). Οι τελευταίοι

καταλαμβάνουν 3-10 φορές μεγαλύτερη περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος (AUC) σε σχέση με τους πρώτους, ενώ οι ετερόζυγοι καταλαμβάνουν 2 με 3 φορές μεγαλύτερη περιοχή στην ίδια καμπύλη. Η διαφορά αυτή οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στον γενότυπο του CYP2C19. Τα δύο πιο συχνά συναντώντα αλληλόμορφα στους φτωχούς μεταβολίτες είναι τα CYP2C19\*2 και CYP2C19\*3, τα οποία κωδικοποιούν μη λειτουργικές πρωτεΐνες.

Η ομεπραζόλη, όπως έχει αναλυθεί και σε προηγούμενη ενότητα, είναι ένα ρακεμικό μίγμα 2 εναντιομερών, της R-ομεπραζόλης και της S-ομεπραζόλης, όπου κάθε ένα από τα εναντιομερή δείχνει διαφορετική συγγένεια για το ένζυμο CYP. Η πρώτη δείχνει να εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και η δεύτερη μικρότερη, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η S-ομεπραζόλη επιτυγχάνει καλύτερα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Στο σχήμα 13, φαίνονται αναλυτικά τα μεταβολικά μονοπάτια της ομεπραζόλης και οι αντιδράσεις απενεργοποίησής της από τις υπομονάδες του κυτοχρώματος.



Σχήμα 13: Κύρια μεταβολικά μονοπάτια της ομεπραζόλης, μέσω ενζυματικών αντιδράσεων με υπομονάδες του CYP.

### 5.4.5 Απέκκριση

Η απέκκριση της ομεπραζόλης γίνεται κατά 77% μέσω των νεφρών. Η ολική κάθαρσή της κυμαίνεται μεταξύ 500 και 600 mL/minute, ενώ αυξάνεται μέχρι και 70mL/minute σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι 0,5-1 ώρα , ενώ αυξάνεται μέχρι και σχεδόν 3 ώρες σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν παρατηρούνται αξιοσημείωτες αλλαγές στον χρόνο ημιζωής.

## 5.5 Ανεπιθύμητες ενέργειες και αντενδείξεις ομεπραζόλης

Η ομεπραζόλη εμφανίζει διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως μετά από μακροχρόνια λήψη της, οι οποίες θα μελετηθούν εκτενώς σε αυτή την ενότητα.

Στοιχεία δείχνουν πως η θεραπεία με ομεπραζόλη μπορεί να τροποποιήσει την βακτηριακή φυσιολογική χλωρίδα του γαστρεντερικού συστήματος, ως απάντηση στην μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου καθώς επίσης και ως απάντηση στην αυξημένη παραγωγή γαστρίνης η οποία μπορεί να προκαλέσει υπεργαστριναιμία. Τα γεγονότα αυτά μπορεί να οδηγήσουν στην δημιουργία πολύποδων στο στομάχι, σε αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής λοίμωξης, ειδικά εξαιτίας του ελικοβακτηριδίου *H. Pylori*, ακόμη και σε καρκίνο του στομάχου ως συνέπεια της μειωμένης απελευθέρωσης σωματοστατίνης από τα D-κύτταρα.

Η τροποποίηση του μικροβιώματος μπορεί ακόμη να παροξύνει τα εντερικά μικροτραύματα σε ταυτόχρονη λήψη του φαρμάκου με μη στεροειδή

αντιφλεγμονώδη, όπως η ιβουπροφαίνη. Μελέτες έδειξαν αυξημένη συχνότητα και σοβαρότητα εντεροπαθειών μετά την ταυτόχρονη λήψη ομεπραζόλης και ΜΣΑΦ, εν μέρει εξαιτίας του φαινομένου της δυσβίωσης, κι αυτό γιατί οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να οδηγήσουν σε μικρού βαθμού αλλά χρόνιες φλεγμονές. Μια μετα-ανάλυση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ αναστολέων αντλίας πρωτονίων και υπερανάπτυξης εντερικής μικροχλωρίδας, κατέληξε στο ότι η χρήση των πρώτων συνδέεται στατιστικά με υψηλό κίνδυνο υπερπληθυσμού του εντερικού μικροβιώματος, πιθανότατα εξαιτίας της χρόνιας καταστολής έκκρισης γαστρικού οξέος και της επακόλουθης υποχλωρυδρίας που σχετίζεται με τη χρήση των PPIs. Λαμβάνοντας, ακόμη, υπόψη ότι τα Gram αρνητικά βακτήρια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της εντεροπάθειας λόγω λήψης ΜΣΑΦ, είναι πιθανό ότι η αναστολή έκκρισης γαστρικού οξέος που προκαλεί η ομεπραζόλη και οι υπόλοιποι αναστολείς αντλίας πρωτονίων, θα μπορούσε να επιδεινώσει τις βλάβες στο εντερικό επιθήλιο.

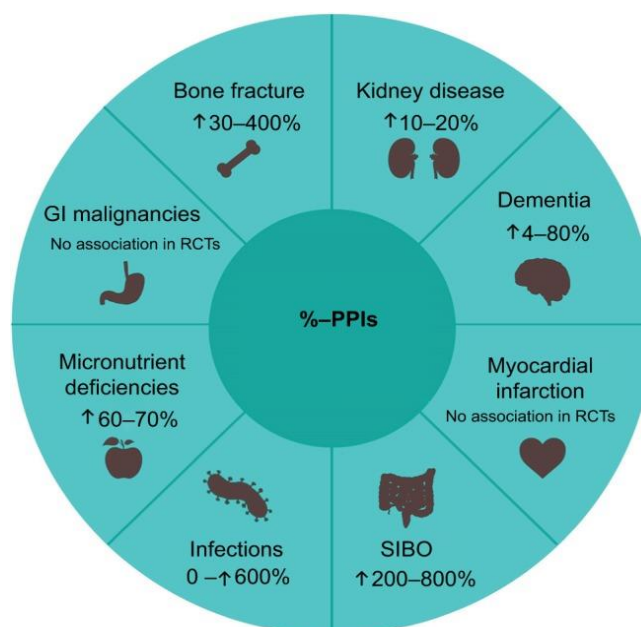
Επιπλέον, οι χρόνιες θεραπείες με ομεπραζόλη στον άνθρωπο μπορεί να επάγουν την ανεπάρκεια ηλεκτρολυτών και κοβαλαμίνης, την διαλειμματική οστική ομοιόσταση, την υπεργαστρίνη και την έκκριση γαστρικού οξέος (rebound effect). Ακόμη υπάρχει η πιθανότητα ατροφικής γαστρίτιδας, μιας κατάστασης που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των γαστρικών αδένων και από επίμονη υπεργαστριναιμία.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως μακροχρόνια αγωγή με ομεπραζόλη για την θεραπεία της γαστρίτιδας μπορεί να προκαλέσει ανωμαλίες στον γαστρικό βλεννογόνο, όπως υπερπλασία των τοιχωματικών κυττάρων, διαστολή των καναλιών στο στομαχικό θόλο, στο σώμα και στο άντρο και προβολή κυτταροπλασματικών προεξοχών μέσα στον ενδοκαναλικό αυλό. Πιο συνηθισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται στην βιβλιογραφία περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, διάρροια, ναυτία, δυσασπορρόφηση, ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, υπόταση, κνησμό, κοιλιακό πόνο, δυσκοιλιότητα και το φαινόμενο rebound της υπερέκκρισης οξέος.

Ακόμη, η μακροχρόνια χρήση της ομεπραζόλης φαίνεται ότι συνδέεται με

παθολογικές μεταβολές, όπως προεξοχές τοιχωματικών κυττάρων, ανάπτυξη πολύποδων στους αδένες, ως αποτέλεσμα της τροφικής της επίδρασης στα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Επιπρόσθετα, επάγονται τα οστικά κατάγματα, οι εντερικές μολύνσεις και η καταστροφή των γαστρικών αδένων που επάγει την ατροφική γαστρίτιδα, ενώ υποβαθμίζεται το ανοσοποιητικό σύστημα, αυξάνοντας τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την μακροχρόνια χρήση της ομεπραζόλης είναι η ανεπάρκεια μαγνησίου και η υποκαλιαιμία, καταστάσεις που συνδέονται με έμετο, ναυτία, διάρροια, μυϊκές κράμπες.



Σχήμα 14: Διαγραμματική απεικόνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών γενικά των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, συμπεριλαμβανομένης και της ομεπραζόλης, καθώς και η ποσοστιαία αύξηση των παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται από τη χρήση τους.

Συνοψίζοντας, οι γαστροπροστατευτικές ιδιότητες της ομεπραζόλης συνοδεύονται από διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί κλινικά(σχήμα 14). Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι θεραπευτικές κλινικές μελέτες απέδωσαν την τοξικότητα του φαρμάκου σε αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ενώ in vivo και in vitro

μελέτες έδειξαν ότι η τοξικότητα προήλθε από την οξείδωση θειολών, σουλφοναμιδίων, κασπάσης 3. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ομεπραζόλης συνδέονται με την απόπτωση των κυττάρων και την δημιουργία όγκων, με αλλαγές στο ανοσοποιητικό, με υπερπλασία, φλεγμονή, τα οποία ίσως υπονομεύουν κάποια γονιδιωματική αστάθεια.

## 5.6 Αλληλεπιδράσεις

### 5.6.1 Με φάρμακα και συμπληρώματα διατροφής

Οι αλληλεπιδράσεις που μπορεί να έχει η ομεπραζόλη με άλλα φάρμακα, οφείλονται κατά ένα μέρος στην αλλαγή του γαστρικού pH που προκαλεί το φάρμακο, καθιστώντας το περιβάλλον του στομάχου λιγότερο όξινο. Το υψηλότερο pH μπορεί να μειώσει την διαλυτότητα άλλων φαρμάκων, να τροποποιήσει την απελευθέρωση φαρμάκων που περιέχονται σε μορφές με pH- εξαρτώμενη διάλυση, άλλα και να επηρεάσει εμμέσως, αλλάζοντας την φαρμακοκινητική προ-φαρμάκων. Ένα παράδειγμα φαρμάκου με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα σε συγχορήγησή του με 60 mg ομεπραζόλης είναι το αντιμυκητιασικό φάρμακο, κετοконаζόλη. Παράλληλα, στην ίδια θεραπευτική κατηγορία, η ιτροκοναζόλη, που σε συγχορήγηση 200 mg της ουσίας με 40 mg ομεπραζόλης παρατηρήθηκε μείωση της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου καθώς και μείωση της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Μελετώντας τη συγχορήγηση του αντικού φαρμάκου νελφίναβιρη (1250 mg 2 φορές την ημέρα για 4 μέρες), με σχετικά pH- εξαρτώμενη διαλυτότητα, με ομεπραζόλη (40 mg/ 1 φορά την ημέρα για 4 ημέρες), παρατηρήθηκε μειωμένη έκθεση του οργανισμού στο αντικό φάρμακο, αλλά η τελική εξουδετέρωση και



κάθαρσή του παρέμειναν σταθερές. Γνωρίζοντας ότι η νελφίναβιρη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP2C19, το οποίο αναστέλλεται από την ομεπραζόλη, μπορούμε να αποδώσουμε την μειωμένη έκθεση του φαρμάκου κυρίως σε αυτό, γεγονός που εξηγεί καλύτερα και την μείωση του μεταβολικού ρυθμού της νελφίναβιρης και του βασικού μεταβολίτη της. Σε αντίθεση με την νελφίναβιρη, ένα άλλο αντικό φάρμακο, η ραλτεγκραβίρη, έχει αυξημένη διαλυτότητα σε υψηλό pH και χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, η οποία αναστέλλεται μέτρια από την ομεπραζόλη. Έτσι, η ολική και μέγιστη έκθεση του φαρμάκου αυξάνονται κατά 3 ή 4 φορές αντίστοιχα με ταυτόχρονη χορήγηση ομεπραζόλης.

Η συγχορήγηση ομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης, ενός αντιπηκτικού φαρμάκου, φαίνεται ότι αυξάνει σημαντικά την ολική έκθεση στην κλοπιδογρέλη και μειώνει την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της. Αυτό οφείλεται πιθανότατα στο γεγονός ότι η ομεπραζόλη αναστέλλει το σύμπλεγμα ενζύμων CYP2C19, το οποίο ενεργοποιεί την κλοπιδογρέλη.

Συνεχίζοντας, η ομεπραζόλη αλληλεπιδρά με την διαζεπάμη, και το αντικαταθλιπτικό μοκλοπεμίδη, μέσω ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C19. Η αναστολή αυτή φαίνεται ότι μεταβάλλει και τον μεταβολισμό της φαινοτοΐνης και της βαρφαρίνης. Πιο πρόσφατα, η ιδιότητα αυτή της ομεπραζόλης αναγνωρίστηκε ως η βασική αιτία για την μείωση κατά 50% της από του στόματος κάθαρσης της (+)- (S) σιταλοπράμης, η οποία συνοδεύεται από αύξηση του φαρμάκου κατά περίπου 120% στις συγκεντρώσεις πλάσματος υγιών εθελοντών.

Αντίθετα, δεν έχει μέχρι στιγμής εντοπιστεί κάποια σημασία αλληλεπίδραση της ομεπραζόλης με την φαρμακοκινητική των αντιόξινων, της σιπροφλοξασίνης, της νιφεδιπίνης, της μετοπρολόλης, των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, του σιδήρου και της θεοφυλλίνης.

Σκευάσματα που περιέχουν φάρμακα υψηλής συγγένειας με το CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη, η φλουκοναζόλη, η κλαριθρομυκίνη και η μοκλοπεμίδη, μπορεί να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ομεπραζόλης αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις

της στον ορό του αίματος, κάτι που φαίνεται να επηρεάζει κλινικά περισσότερο άτομα με ανεπάρκεια του συμπλέγματος CYP2C19, τα οποία μεταβολίζουν την ομεπραζόλη διαμέσου του μεταβολικού μονοπατιού του CYP3A4.

Η φαρμακοκινητική της ίδιας της ομεπραζόλης επηρεάζεται επίσης από το μονοπάτι του CYP2C19. Ειδικότερα, μετά από συγχορήγηση Ginkgo Biloba ή St. John's Wort με ομεπραζόλη, εμφανίστηκαν μειωμένες συγκεντρώσεις του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο πλάσμα. Ο μεταβολισμός του επίσης μειώθηκε μετά από χορήγηση φλουβοξαμίνης, ενώ η AUC του αυξήθηκε μετά από χορήγηση αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη.

## 5.6.2 Χορήγηση Ομεπραζόλης Με Τροφή

Γενικά, έχει δειχθεί ότι η τροφή καθυστερεί την απορρόφηση όλων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων κατά περίπου 3-4 ώρες. Η αποτελεσματικότητα, επομένως της δράσης της ομεπραζόλης εξαρτάται από τη χρονική στιγμή που αυτή λαμβάνεται σε σχέση με κάποιο γεύμα. Για να εξασφαλιστεί η μέγιστη ενεργοποίηση των αντλιών πρωτονίων όταν το φάρμακο βρίσκεται στο πλάσμα και άρα η μέγιστη δυνατή αναστολή τους, προτιμάται η χορήγηση του πριν από κάποιο γεύμα ή μετά από κάποια ώρα νηστείας, καθώς ο χρόνος ημιζωής του είναι πολύ μικρός.

Όπως έχει αναφερθεί, η δραστηριότητα της ομεπραζόλης εξαρτάται άμεσα από την Cmax, η οποία είναι και η κύρια μεταβλητή στην καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου. Έτσι, καθώς γεύματα υψηλά σε λιπαρά φαίνεται να επιβραδύνουν την κένωση του στομάχου, κατά συνέπεια καθυστερούν την απορρόφηση του φαρμάκου και μειώνουν την Cmax και την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου. Μείωση της καμπύλης κατά 20% μπορεί να είναι κλινικά σημαντική και να επηρεάσει την έκκριση γαστρικού οξέος.

Ακόμη, η λήψη τροφής αυξάνει το γαστρικό pH, το οποίο με τη σειρά του

ενεργοποιεί μόρια ΑΤΡασών, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή γαστρικού οξέος. Η ομεπραζόλη απαιτεί την παραγωγή του οξέος για την ενεργοποίησή της και τη σύνδεσή της στις ΑΤΡάσες, επομένως η τροφή μπορεί και με αυτό τον τρόπο να επηρεάσει την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της.

## 6. Συζήτηση αποτελεσμάτων

Από την έρευνα των αποτελεσμάτων προκύπτει ότι η ιβουπροφαίνη, ως μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, σχετίζεται άμεσα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες και σε ασθενείς που ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία των νεφρών, την αρτηριακή πίεση, να προκαλέσουν ηπατικές βλάβες, καθώς και αναστολή λειτουργίας αιμοπεταλίων κι επομένως αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Οι πιο σημαντικές και συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες, παρόλα αυτά, αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα, γεγονός που αναγκάζει τον ιατρό και τον ασθενή να προχωρούν στην λήψη γαστροπροστατευτικών φαρμάκων, αυξάνοντας κατά πολύ το κόστος θεραπείας και την τάση προς το φαινόμενο “polypharmacy” (λήψη πολλών διαφορετικών φαρμακοτεχνικών μορφών που δυσκολεύουν τη συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή του).

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, με βασικό εκπρόσωπο την ιβουπροφαίνη, αποτελούν την κατηγορία φαρμάκων με τις μεγαλύτερες επιπτώσεις στο γαστρεντερικό σύστημα. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο, το 25% των ασθενών με αρθρίτιδα υπό χρόνια αγωγή με ΜΣΑΦ, μπορεί να εμφανίσουν ενδοσκοπικές ενδείξεις έλκους. Δεδομένα από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι χρήστες ΜΣΑΦ είναι 4 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν πεπτικό έλκος σε σχέση με τους μη χρήστες. Μεγάλο ποσοστό αυτών καταλήγουν στο νοσοκομείο, όπου το κόστος θεραπείας είναι υψηλό, και περίπου 16.500 άνθρωποι πεθαίνουν

κάθε χρόνο από γαστρεντερικές επιπλοκές των ΜΣΑΦ. Το κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο, επομένως, είναι μεγάλο και σημαντικό, γι' αυτό η ιατρική κοινότητα πρέπει να ζυγίζει προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους της συνταγογράφησης των ΜΣΑΦ.

Μελέτες σε διάφορα νοσοκομειακά ιδρύματα της Αμερικής έδειξαν ότι η ιβουπροφαίνη είναι ανάμεσα στα 3 πιο συχνά συνταγογραφούμενα ΜΣΑΦ, ενώ η πλειοψηφία των ιατρών την κατέδειξε και ως από τα πιο επικίνδυνα ΜΣΑΦ για πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό.

Η ομεπραζόλη, ως αναστολέας αντλίας πρωτονίων, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική θεραπεία στα προκληθέντα από την χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έλκη, παρέχοντας ικανοποιητική και μακράς διάρκειας αναστολή της έκκρισης του γαστρικού οξέος. Παρακάτω αναφέρονται κάποιες διεθνείς οδηγίες και συστάσεις σχετικά με την ορθή συνταγογράφηση και χρήση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, κύριος και πρώτος εκπρόσωπος των οποίων είναι η ομεπραζόλη, σχετικά με συγχορήγησή τους με μη στεροειδη αντιφλεγμονώδη, έτσι όπως καταγράφηκαν τα τελευταία χρόνια :

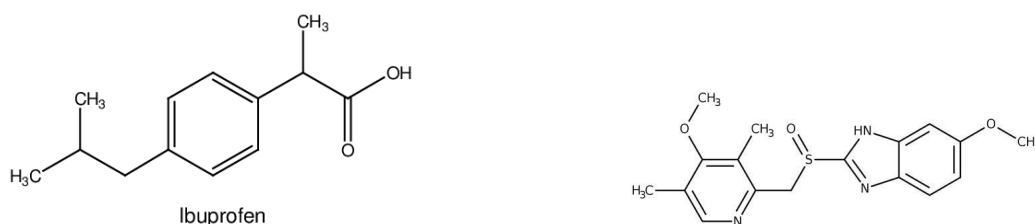
- Το 2016 προτάθηκε επίσημα η σύσταση λήψης αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λάμβαναν ΜΣΑΦ και που ανήκαν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών στο ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα ( αιμορραγία ή διάτρηση) ή που είχαν ιστορικό επιπλοκών μετά από προηγούμενη λήψη αυτής της κατηγορίας φαρμάκων. Τονίζεται, παρόλα αυτά, ότι η δράση των γαστροπροστατευτικών φαρμάκων περιορίζεται στο ανώτερο γαστρεντερικό, χωρίς να προλαμβάνει συμπτώματα του κατώτερου γαστρεντερικού.
- Η Αμερικανική Ένωση Γαστρεντερολογίας, έπειτα από κλινικές δοκιμές, προτείνει την μακροχρόνια λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων ως προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που λαμβάνουν ΜΣΑΦ.
- Το Αμερικανικό Κολλέγιο Γαστρεντερολογίας προτείνει την καθημερινή λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς με ιστορικό επιπλοκών έπειτα από

λήψη ΜΣΑΦ, που πρέπει να λάβουν ξανά ΜΣΑΦ, η χορήγηση του τελευταίου, δε, να γίνεται στην μικρότερη θεραπευτική δόση.

- Το National Institute for Health and Care Excellence συστήνει μέγιστη θεραπευτική δόση αναστολέων αντλίας πρωτονίων για 8 εβδομάδες σε ασθενείς που εμφάνισαν πεπτικό έλκος κατά τη διάρκεια θεραπείας με ΜΣΑΦ, ενώ τονίζει την αναγκαιότητα διακοπής της θεραπείας με ΜΣΑΦ, όπου μπορεί να αποφευχθεί. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με ιστορικό πεπτικού έλκους, για τους οποίους η θεραπεία με ΜΣΑΦ κρίνεται απαραίτητη, το ινστιτούτο συστήνει την ταυτόχρονη συνταγογράφηση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων.

Εύλογα, με βάση τα παραπάνω, γεννάται η ανάγκη για την φαρμακολογική μελέτη μιας πιθανής νέας φαρμακοτεχνικής μορφής ενός σταθερού συνδυασμού ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης. Για να μελετηθεί αυτός ο συνδυασμός φαρμακολογικά, πρέπει να συγκριθούν τα φαρμακολογικά προφίλ των δύο φαρμάκων, όπως αυτά περιγράφηκαν αναλυτικά στις προηγούμενες ενότητες. Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να γίνει ανάλυση και συνδυασμός των πληροφοριών για τις επιμέρους δραστικές, όπως αυτές αναφέρθηκαν στην εισαγωγή και να ερευνηθούν τυχόν συνέργειες. Επιπλέον, θα συζητηθεί τι αναμένεται να παρατηρηθεί κατά τη συγχορήγηση σε σχέση με τις φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες, καθώς και το πώς επηρεάζεται ο μηχανισμός δράσης του κάθε δραστικού συστατικού. Συνεχίζοντας, θα προσεγγίσουμε το ερώτημα του πότε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός αυτός, σε ποιες περιπτώσεις και ποιες οι ενδείξεις του. Τέλος, πρέπει να μελετηθεί αν παρατηρείται αλλαγή στις επιθυμητές και ανεπιθύμητες ενέργειες, καθώς και αν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιμέρους δραστικών συστατικών ή των συστατικών με άλλα φάρμακα, τρόφιμα, ή συμπληρώματα διατροφής.

## 6.1 Σύγκριση Φαρμακολογικών Προφίλ



Εικόνα 5: Χημικές δομές ιβουπροφαίνης (αριστερά) και ομεπραζόλης (δεξιά).

Ξεκινώντας τη μελέτη για την φαρμακοτεχνική μορφή πιθανού συνδυασμού των δύο μορίων και παρατηρώντας τις χημικές δομές τους, συμπεραίνουμε ότι έχουμε να κάνουμε με τον πιθανό συνδυασμό ενός φαινυλπροπανοϊκού οξέος (ιβουπροφαίνη) με ένα βενζιμιδαζόλιο (ομεπραζόλη), δηλαδή με τον συνδυασμό ενός ασθενούς οξέος με μία ασθενή βάση.

Στην ενότητα, λοιπόν, των συμπερασμάτων θα συζητηθεί η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων των δύο φαρμάκων μεταξύ τους, καθώς και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης του συνδυασμού τους με άλλα φάρμακα ή τροφή ή συμπληρώματα διατροφής.

Ο όρος «αλληλεπίδραση» χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει ότι η χορήγηση μιας δραστικής ουσίας ή η έκθεση σε αυτή μεταβάλλει με κάποιον τρόπο την ανταπόκριση του ασθενούς σε ένα φάρμακο. Η ουσία μπορεί να είναι φάρμακο (drug-drug interactions), τρόφιμο (drug-food interactions) ή άλλη ουσία, όπως ο καπνός ή το οινόπνευμα. Το αποτέλεσμα της συγχορήγησης του φαρμάκου με ένα άλλο φάρμακο ή ουσία είναι η μεταβολή των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, που μπορεί να οδηγήσει στη μεταβολή της αναμενόμενης απόκρισης. Μια αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων (drug-drug interaction), μπορεί να οριστεί, ως «η φαρμακολογική ή κλινική ανταπόκριση στη χορήγηση ενός συνδυασμού φαρμάκων, η οποία είναι

διαφορετική από την αναμενόμενη, εάν το κάθε φάρμακο χορηγείτο χωριστά». Το κλινικό αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μπορεί να εκδηλώνεται ως ανταγωνισμός, συνέργεια ή αντίδραση ιδιοσυγκρασίας (μη-αναμενόμενη ανταπόκριση, διαφορετική από τις επιδράσεις κάθε φαρμάκου χωριστά). Ως ανταγωνισμός ορίζεται «η αλληλεπίδραση, κατά την οποία η κλινική ανταπόκριση ενός φαρμάκου ελαττώνεται, όταν χορηγηθεί ένα δεύτερο φάρμακο ( $1+1=0$ )». Ως δυναμική συνέργεια, ορίζεται «η ειδική περίπτωση, κατά την οποία ο συνδυασμός των φαρμάκων παράγει μια υπερβολικά μεγάλη ανταπόκριση. Η ανταπόκριση αυτή είναι μεγαλύτερη ακόμη και από το αποτέλεσμα της χορήγησης της μέγιστης θεραπευτικής δόσης καθενός εκ των δυο φαρμάκων ( $1+1=3$ )». Η αθροιστική συνέργεια είναι «η αυξημένη ανταπόκριση, που εμφανίζεται, όταν συγχωρηγούνται φάρμακα με παρόμοιες δράσεις ( $1+1=2$ )». Η ενίσχυση συμβαίνει, όταν «ο συνδυασμός δυο φαρμάκων -τα οποία έχουν διαφορετική φαρμακολογική δράση- οδηγεί σε μια ανταπόκριση μεγαλύτερη της φυσιολογικής ( $1+0=2$ )». Οι μη-αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων είναι, συνήθως, ανεπιθύμητες και δεν έχουν παρατηρηθεί κατά τη χορήγηση κάθε φαρμάκου, χωριστά.

Οι μηχανισμοί των αλληλεπιδράσεων είναι πολλοί και, συχνά, σύνθετοι. Διακρίνονται σε αυτούς που αφορούν τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους και σε αυτούς που αφορούν τις φαρμακοδυναμικές παραμέτρους των φαρμάκων. Ακόμη, υπάρχει η κατηγορία των φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, που περιλαμβάνουν τις *in vitro* (εκτός του οργανισμού), αλλά και ορισμένες *in vivo* και, τέλος, διάφορες αλληλεπιδράσεις, που δεν εντάσσονται σε καμιά από τις παραπάνω κατηγορίες.

## 6.2 Φαρμακευτικές Αλληλεπιδράσεις

Οι *φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις* είναι αποτέλεσμα φυσικοχημικής ασυμβατότητας ή ακόμη μπορούν να συμβούν μεταξύ φαρμάκων και εκδόχων, που υπάρχουν στις φαρμακοτεχνικές μορφές άλλων φαρμάκων, με αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας. Στην περίπτωση της μελέτης πιθανού συνδυασμού

νέας φαρμακοτεχνικής μορφής ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης, οι 2 ουσίες είναι φυσικά και χημικά συμβατές και είναι ήδη γνωστά τα έκδοχα που δεν προκαλούν αλληλεπιδράσεις με τα δραστικά συστατικά.

## 6.3 Φαρμακοκινητικές Αλληλεπιδράσεις

Στις *φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις* ανήκει το μεγαλύτερο ποσοστό των αλληλεπιδράσεων, που παρατηρούνται στην κλινική πράξη και σχετίζονται άμεσα με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, που υφίσταται την επίδραση. Αυτές συμβαίνουν είτε στις θέσεις απορρόφησης, είτε στην πρωτεϊνική σύνδεση, είτε στο μεταβολισμό, είτε κατά την απέκκριση των φαρμάκων. Στη συνέχεια, λοιπόν, παρατίθενται τα συμπεράσματα σε σχέση με αυτή την κατηγορία των αλληλεπιδράσεων, κατά την χορήγηση πιθανού σταθερού συνδυασμού φαρμακοτεχνικής μορφής ομεπραζόλης και ιβουπροφαίνης.

### 6.3.1 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την απορρόφηση

Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να επηρεαστεί η ταχύτητα απορρόφησης ή/και το συνολικό ποσό του απορροφούμενου φαρμάκου, δηλαδή η βιοδιαθεσιμότητά του. Σχετίζονται με μεταβολές στο pH και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, την μεταβολή της εντερικής χλωρίδας, τη δημιουργία δυσαπορρόφητων συμπλόκων ή το είδος και την ποσότητα της λαμβανόμενης από τον ασθενή τροφής.

Λαμβάνοντας υπόψη τα φαρμακολογικά και φαρμακοκινητικά προφίλ των δύο δραστικών μορίων, συμπεραίνουμε ότι πιθανότατα και σε θεωρητικό επίπεδο δεν υπάρχει αλληλεπίδραση κατά την φάση της απορρόφησης. Οι μεταβολές του pH στο γαστρεντερικό σωλήνα κατά την ταυτόχρονη λήψη δεν φαίνεται να επηρεάζουν σε αξιολογήσιμο βαθμό την αποδέσμευση και απορρόφηση κάποιου εκ των δύο φαρμάκων, δεν φαίνεται να δημιουργούνται δυσαπορρόφητα σύμπλοκα και η φυσιολογική χλωρίδα δεν επηρεάζεται σε βαθμό που να μας απασχολεί.



Παρόλαυτα, πρέπει να γίνουν περαιτέρω κλινικές μελέτες για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Ως προς την επίδραση της τροφής στην απορρόφηση του πιθανού συνδυασμού, τα στοιχεία από τις κλινικές μελέτες που ερευνήθηκαν δείχνουν ότι η λήψη τόσο της ιβουπροφαίνης όσο και της ομεπραζόλης, άρα και του συνδυασμού τους, είναι προτιμότερο να γίνεται σε συνθήκες νηστείας του στομάχου. Πιο συγκεκριμένα, ως προς τη βιοδιαθεσιμότητα της ιβουπροφαίνης, η συγκέντρωσή της στο πλάσμα φαίνεται σχετικά αυξημένη με άδειο στομάχι σε σχέση με την αντίστοιχη συγκέντρωση σε συνθήκες πλήρωσης στομάχου με τροφή. Η τροφή, ακόμη, φαίνεται να καθυστερεί την μεταφορά του φαρμάκου στο δωδεκαδάκτυλο (πιθανότατα λόγω καθυστέρησης γενικότερα της γαστρικής κένωσης). Τέλος, αν και με την παρουσία τροφής επιτεύχθηκε καλύτερη διάλυση του φαρμάκου στο στομάχι (πιθανότατα λόγω αύξησης του pH), δεν επιτεύχθηκε αντίστοιχα αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.

### 6.3.2 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την πρωτεϊνική σύνδεση

Μια από τις συνηθέστερες αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την κατανομή ενός φαρμάκου, είναι η εκτόπισή του από τις πρωτεΐνες του αίματος ή των ιστών. Η εκτόπιση ενός φαρμάκου από τα σημεία σύνδεσής του, λόγω μεγαλύτερης χημικής συγγένειας ενός άλλου φαρμάκου, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ελεύθερου ποσοστού του πρώτου φαρμάκου και, συνεπώς, αυξάνει η ένταση ή/και η διάρκεια της φαρμακολογικής του δράσης. Σημαντικές αλληλεπιδράσεις εκτόπισης συμβαίνουν για όξινα φάρμακα, τα οποία εμφανίζουν μεγάλο ποσοστό σύνδεσης (>90%) με τις πρωτεΐνες. Η κλινική σημασία της εκτόπισης είναι μεγαλύτερη, όταν ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι μικρός και, συνεπώς, η αύξηση του ελεύθερου ποσοστού του φαρμάκου είναι σημαντική. Ιδιαίτερα για φάρμακα με μικρό θεραπευτικό εύρος, μια εκτόπιση μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση τοξικών φαινομένων.

Η ιβουπροφαίνη συνδέεται με την αλβουμίνη του πλάσματος σε ποσοστό που ξεπερνά το 90%, όπως και η ομεπραζόλη. Στη βιβλιογραφία μέχρι στιγμής δεν διαπιστώθηκε κάποια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο φαρμάκων που να επηρεάζει την πρωτεϊνική τους σύνδεση και άρα τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Γενικά, εκτόπιση της ιβουπροφαίνης από τις θέσεις πρόσδεσής της στην αλβουμίνη επιτυγχάνει σε μεγάλο βαθμό το σαλικυλικό οξύ, γεγονός που ίσως ευθύνεται για την φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο φαρμάκων.

### 6.3.3 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τον μεταβολισμό

Ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου μπορεί να αυξηθεί από φάρμακα ή ουσίες (επαγωγείς) ή να ελαττωθεί από αναστολείς των ενζύμων του μεταβολισμού, με αποτέλεσμα τη μεταβολή των επιπέδων του στο αίμα (βιοδιαθεσιμότητα) και του χρόνου ημιζωής του. Η επαγωγή ή η αναστολή γίνεται κυρίως στα μικροσωμιακά ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου των ηπατικών κυττάρων. Κεντρικό ρόλο κατέχει το σύστημα του κυτοχρώματος, που περιλαμβάνει οικογένειες και υποοικογένειες, με περισσότερες από 30 ισομορφές. Τέτοιες είναι οι: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 κ.ά. που μεταβολίζουν διάφορα φάρμακα και ουσίες. Είναι ευνόητο, ότι εάν σε κάποιον ασθενή συγχρηγηθούν δυο φάρμακα, το ένα εκ των οποίων ανήκει στους επαγωγείς ή τους αναστολείς των ενζύμων, είναι πιθανό να δημιουργηθούν προβλήματα ελαττωμένης αποτελεσματικότητας ή τοξικότητας, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης εξαρτάται από τη μεταβολή των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα, που προκαλείται από τον επαγωγέα ή τον αναστολέα, και τις συνέπειες αυτής της μεταβολής.

Όπως διαπιστώνεται από την μελέτη του μεταβολισμού της ομεπραζόλης, το φάρμακο αναστέλλει σε μεγάλο βαθμό το CYP2C19, ένζυμο που την μετατρέπει στους υδροξυλ- και 5-O-διμεθυλ μεταβολίτες της. Η αναστολή του ενζύμου αυτού, όμως, δεν επηρεάζει το μεταβολισμό της ιβουπροφαίνης, αφού η τελευταία μεταβολίζεται από την ισομορφή CYP2C9\*3 του κυτοχρώματος κατά 25% στο -(p-

(2hydroxymethyl-propyl)phenyl) propionic acid και κατά 37% στο 2-(p-(2carboxy-propyl)phenyl) propionic acid.

#### 6.3.4 Αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την απέκκριση

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις, που αφορούν την απέκκριση των φαρμάκων, σχετίζονται με μεταβολές της ενεργητικής απέκκρισης και της επαναρρόφησης των φαρμάκων αυτών. Η ενεργητική απέκκριση ενός φαρμάκου μπορεί να ανασταλεί από άλλα φάρμακα, λόγω συναγωνισμού για το ίδιο σύστημα ενεργητικής μεταφοράς. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, λόγω μεταβολών στο pH των ούρων, οδηγούν σε αύξηση ή ελάττωση της επαναρρόφησης των φαρμάκων και, συνεπώς, στη μεταβολή του βαθμού απέκκρισής τους. Η κλινική σημασία αυτού του είδους των αλληλεπιδράσεων είναι μικρή, αφού λίγα είναι τα φάρμακα, τα οποία αποβάλλονται αναλλοίωτα στα ούρα. Πρακτικά, η μεταβολή του pH των ούρων βρίσκει εφαρμογή μόνο σε υπέρβαση της δόσης ορισμένων φαρμάκων (φαινοβαρβιτάλη, σαλικυλικά), όπου συμβάλλει στην αύξηση της απομάκρυνσης των φαρμάκων από τον οργανισμό.

Για τους παραπάνω λόγους, δεν αναμένεται κάποια αλληλεπίδραση των δύο φαρμάκων στο στάδιο της απέκκρισής τους από τον οργανισμό.

### 6.4 Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Στις *φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις*, η ενέργεια ενός φαρμάκου επηρεάζεται από την ενέργεια του άλλου, με μηχανισμούς, οι οποίοι ασκούνται στον τόπο δράσης των φαρμάκων, δηλαδή στους υποδοχείς, ή στο ίδιο λειτουργικό σύστημα. Τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα μπορούν α) να δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς, β)

να συναγωνίζονται για την κατάληψη του ίδιου υποδοχέα ή γ) να μεταβάλλουν το περιβάλλον στο οποίο δρα το άλλο φάρμακο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση συνεργικών ή ανταγωνιστικών ενεργειών, άλλοτε επιθυμητών και άλλοτε ανεπιθυμητών. Είναι προφανές, ότι συνεργικές δράσεις μπορούν να προκύψουν μεταξύ κύριων ενεργειών - επιθυμητών ή ανεπιθύμητων- των φαρμάκων. Σημαντικές φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν, επίσης, να συμβούν, όταν ένα φάρμακο μεταβάλλει το περιβάλλον της δράσης ενός άλλου φαρμάκου. Γενικά, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές προδιαθέτουν για την εμφάνιση ορισμένων αλληλεπιδράσεων. Τέλος, υπάρχουν και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες οδηγούν σε ανταγωνισμό. Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να προβλεφθούν, όταν είναι γνωστός ο μηχανισμός φαρμακολογικής δράσης των συνδυαζόμενων φαρμάκων, όπως συμβαίνει στην προς μελέτη περίπτωση της ιβουπροφαίνης και της ομεπραζόλης.

Όπως συζητήθηκε στην εισαγωγή, ο βασικός μηχανισμός δράσης της ιβουπροφαίνης είναι η μη εκλεκτική, αναστρέψιμη αναστολή των ενζύμων της κυκλοοξυγενάσης COX-1 και COX-2, με αποτέλεσμα την αναστολή παραγωγής προσταγλανδινών, προστανοειδών που παίζουν καθοριστικό ρόλο στον σχηματισμό φλεγμονής. Η ιβουπροφαίνη, μάλιστα, φαίνεται να αναστέλλει περισσότερο την COX-1, γεγονός που ενισχύει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από τη χρήση του φαρμάκου, κυρίως στο γαστρικό επιθήλιο, ιστό πάνω στον οποίο ασκούν προστατευτική δράση οι προσταγλανδίνες που παράγονται με την δράση της COX-1.

Η ομεπραζόλη, από την άλλη, ως εκλεκτικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων, αποτελεί ένα προ-φάρμακο που ενεργοποιείται σε όξινο περιβάλλον, προσδένεται στην γαστρική αντλία πρωτονίων  $H^+/K^+$  ΑΤΡαση, μέσω δισουλφιδικού δεσμού, εμποδίζοντας έτσι την δράση του ενζύμου το οποίο παράγει το γαστρικό οξύ. Σε αντίθεση με τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της ισταμίνης  $H_2$  που επίσης χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του έλκους, η ομεπραζόλη επιτυγχάνει καλύτερη ρύθμιση του pH του στομάχου δείχνοντας έτσι καλύτερα, ταχύτερα και μεγαλύτερης διάρκειας αποτελέσματα στην θεραπεία. Ως ασθενής βάση, συσσωρεύεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, ενεργοποιείται από την υψηλή

οξύτητα του περιβάλλοντός του και εμποδίζει την έκκριση γαστρικού οξέος, μετά από πρόσδεση με τις κυστεινές που είναι προσβάσιμες στην ενεργοποιημένη του μορφή.

Οι υποδοχείς σύνδεσης των δύο φαρμάκων είναι διαφορετικοί, επομένως δεν προβλέπεται ανταγωνισμός στη θέση πρόσδεσης. Ως προς το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων λόγω αλλαγής του συνθηκών του περιβάλλοντος του στομάχου, επίσης δεν προβλέπεται κάποια αρνητική αλληλεπίδραση. Η ομεπραζόλη, μειώνοντας την παραγωγή γαστρικού οξέος, αυξάνει ελαφρά το Ph του στομάχου, χωρίς αυτό βέβαια να αυξάνεται πέρα από τα όρια του όξινου. Η ιβουπροφαίνη, ως ασθενές οξύ ( $pK_a = 4.4$ ), διαλύεται σε όξινο περιβάλλον ικανοποιητικά, οπότε πιθανότατα δεν επηρεάζεται με κάποιον τρόπο η διάλυσή της.

## 6.5 Αλληλεπιδράσεις του συνδυασμού τους με άλλα φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής, τροφή ή αλκοόλ

Ξεκινώντας από την αλληλεπίδραση του συνδυασμού με άλλα φάρμακα, αυτή έχει να κάνει με την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα των επιμέρους δραστικών ουσιών. Έτσι, ανατρέχοντας στην εισαγωγή, συμπεραίνουμε ότι ο συνδυασμός ιβουπροφαίνης- ομεπραζόλης, αλληλεπιδρά με τις παρακάτω δραστικές ουσίες, επιγραμμικά, με τους μηχανισμούς που αναλύθηκαν στην εισαγωγή:

- ακετυλοσαλικυλικό οξύ
- αντιυπερτασικά φάρμακα (αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, διουρητικά, β-αδρενεργικοί αναστολείς και αναστολείς διαύλων ιόντων ασβεστίου)

- βαρφαρίνη
- ακενοκουμαρόλη
- εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
- λίθιο
- δεσμοπρεσίνη
- καφεΐνη
- γεμφιβροζίλη
- αντιμικροβιακά φάρμακα
- ναπροξένη
- ανανδαμίδη
- νελφίναβιρη
- κλοπιδογρέλη
- διαζεπάμη
- φαινυτοΐνη
- κλαριθρομυκίνη
- μοκλοπεμίδη
- αιθινυλοιστραδιόλη

Συνεχίζοντας με τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του συνδυασμού με συμπληρώματα διατροφής, και οι δύο δραστικές ουσίες φαίνεται να αλληλεπιδρούν με το βότανο *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) και το φυτό *Gingko Biloba*.

Κανένα από τα δύο φάρμακα δεν φαίνεται να έχει κάποια γνωστή αλληλεπίδραση με κάποιο συστατικό της τροφής, ενώ ως προς την αιθανόλη, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ιβουπροφαίνη μειώνει κατά περίπου 10% το μέγιστο ποσοστό εξουδετέρωσης της αιθανόλης. Παρόλαυτα, η περιστασιακή λήψη ιβουπροφαίνης με αλκοόλ δεν φαίνεται ότι έχει σημαντικές επιπτώσεις στον οργανισμό. Για την ομεπραζόλη δεν υπάρχουν αντενδείξεις σε σχέση με το αλκοόλ.

## 6.6 Πιθανές και ανεπιθύμητες ενέργειες ενός πιθανού σταθερού συνδυασμού

Ως προς τις πιθανές και ανεπιθύμητες ενέργειες ενός πιθανού σταθερού συνδυασμού ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης, αυτές προβλέπεται να περιλαμβάνουν ενέργειες του ενός αλλά και του άλλου, όπως περιγράφεται πιο κάτω.

Οι πιθανές ενέργειες ενός πιθανού σταθερού συνδυασμού θα ήταν αφενός η αναστολή των κυκλοοξυγενασών COX-1 και COX-2, με την πρώτη να αναστέλλεται σε μεγαλύτερο βαθμό, χάρη στη δράση της ιβουπροφαίνης, αφετέρου η αναστολή της αντλίας πρωτονίων χάρη στη δράση της ομεπραζόλης. Έτσι, χάρη στην αναστολή της COX-2, η οποία είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση συμπτωμάτων πόνου, φλεγμονής, κτλ, αναστέλλεται και η φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού, ενώ χάρη στην αναστολή αντλίας πρωτονίων εμποδίζεται η έκκριση γαστρικού οξέος που επιβαρύνει συμπτώματα που σχετίζονται με το έλκος, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την αναστολή της COX-1 από την ιβουπροφαίνη. Συμπεραίνουμε, επομένως, ότι πρόκειται για έναν συνδυασμό που οι πιθανές ενέργειες του ενός φαρμάκου, της ομεπραζόλης, προλαμβάνουν την εκδήλωση των ανεπιθύμητων ενεργειών του κυρίως φαρμάκου εκλογής για την αντιφλεγμονώδη δράση του, της ιβουπροφαίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός πιθανού συνδυασμού ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης, πιθανόν θα συμπεριλάμβαναν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των δύο φαρμάκων ξεχωριστά, με εξαίρεση την πλειοψηφία εκείνων της ιβουπροφαίνης που σχετίζονται με το γαστρεντερικό και προλαμβάνονται από την ομεπραζόλη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Πιο συγκεκριμένα, οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της ιβουπροφαίνης, όπως είναι οι γαστρικές αιμορραγίες και τα δωδεκαδακτυλικά έλκη, το σοβαρό επιγαστρικό άλγος ή ο έμετος, οι βλάβες στο γαστρικό επιθήλιο αναμένεται να εμφανίζονται σε σημαντικά μικρότερο ποσοστό και με πολύ μικρότερη ένταση και σοβαρότητα συμπτωμάτων μετά τη συγχορήγησή της με την γαστροπροστατευτική ομεπραζόλη. Παρακάτω παρατίθεται ένας συγκεντρωτικός πίνακας (Πίνακας 5) ανεπιθύμητων ενεργειών των δύο δραστικών ουσιών, εκτός αυτών που αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα και που ευελπιστούμε να καλυφθούν από τη δράση της ομεπραζόλης.

*Πίνακας 5: Συγκεντρωτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών*

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗ	ΟΜΕΠΡΑΖΟΛΗ
Νεφρική ανεπάρκεια	Σε μακροχρόνια χρήση	Σε μακροχρόνια χρήση
Νεφριτικό σύνδρομο	Σε μακροχρόνια χρήση	
Καρδιακή ανεπάρκεια	Σε μακροχρόνια χρήση	
Διαταραχές στην πήξη του αίματος	Συχνή	
Ανεπάρκεια ηλεκτρολυτών και κοβαλαμίνης		Όχι συχνή
Διαλειμματική οστική ομοιόσταση		Συχνή



Υπερέκκριση γαστρικού οξέος		(re-bound effect) Συχνή
Ανωμαλίες στον γαστρικό βλεννογόνο	Συχνή	Σε μακροχρόνια χρήση
Υπερκαλιαιμία	Όχι συχνή	
Υποκαλιαιμία		Σε μακροχρόνια χρήση
Ανεπάρκεια μαγνησίου		Σε μακροχρόνια χρήση
Σύγχυση	Όχι συχνή	
Βρογχόσπασμος	Όχι συχνή	
Πονοκέφαλος	Όχι συχνή	Συχνή
Ζαλάδα	Όχι συχνή	Συχνή
Οιδήματα	Όχι συχνή	
Θρομβοκυτοπενία	Όχι συχνή	
Εξανθήματα	Όχι συχνή	
Θολή όραση	Σπάνια	
Τοξική αμβλυωπία	Σπάνια	
Ασηπτική μηνυγγίτιδα	Εξαιρετικά σπάνια	
Τροποποίηση βακτηριώματος		Συχνή
Διάρροια		Συχνή
Ανεπάρκεια βιταμίνης B12		Σε μακροχρόνια χρήση
Υπόταση		Συχνή

Κνησμός		Συχνή
Κοιλιακό άλγος		Συχνή
Δυσκοιλιότητα		Συχνή

Συμπερασματικά, καταλήγουμε επιγραμματικά στις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ενός πιθανού συνδυασμού: Δυσκοιλιότητα, Κοιλιακό άλγος, Κνησμός, Υπόταση, Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, Διάρροια, Τροποποίηση βακτηριώματος, Τοξική αμβλυωπία, Θολή όραση, Εξανθήματα, Θρομβοκυτοπενία, Οιδήματα, Ζαλάδα, Πονοκέφαλος, Βρογχόσπασμος, Νεφρική ανεπάρκεια, Νεφρικό σύνδρομο, Καρδιακή ανεπάρκεια, Διαταραχές στην πήξη του αίματος, Ανεπάρκεια ηλεκτρολυτών και κοβαλαμίνης, Διαλειμματική οστική ομοιοστάση, Υπερέκκριση γαστρικού οξέος, Ανωμαλίες στον γαστρικό βλεννογόνο, Υπερκαλιαιμία, Υποκαλιαιμία, Ανεπάρκεια μαγνησίου, Σύγχυση.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθούμε σε μία συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια της ομεπραζόλης που αφορά την συγχορήγησή της με Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα. Πρόκειται για την τροποποίηση της βακτηριακής φυσιολογικής χλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος, η οποία εμφανίζεται ως απάντηση στην μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου καθώς επίσης και ως απάντηση στην αυξημένη παραγωγή γαστρίνης η οποία, μάλιστα, μπορεί να προκαλέσει υπεργαστρίναϊα. Η τροποποίηση αυτή του μικροβιώματος, σε συγχορήγηση της ομεπραζόλης με ΜΣΑΦ, όπως η ιβουπροφαίνη, μπορεί να παροξύνει τα εντερικά μικροτραύματα και να αυξηθεί έτσι η συχνότητα και σοβαρότητα εντεροπαθειών εν μέρει εξαιτίας του φαινομένου της δυσβίωσης, κι αυτό γιατί οι αλλαγές στο εντερικό μικροβίωμα μπορεί να οδηγήσουν σε μικρού βαθμού αλλά χρόνιες φλεγμονές. Λαμβάνοντας, ακόμη, υπόψη ότι τα Gram αρνητικά βακτήρια παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της εντεροπάθειας λόγω λήψης ΜΣΑΦ, είναι πιθανό ότι η αναστολή έκκρισης γαστρικού οξέος που προκαλεί η ομεπραζόλη, θα μπορούσε να επιδεινώσει τις βλάβες στο εντερικό επιθήλιο.

Η παραπάνω παρατήρηση αποτελεί σίγουρα σημείο προβληματισμού και ανάγκης περαιτέρω μελετών, ώστε να διαπιστωθεί εάν η συχνότητα και η σοβαρότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας του συνδυασμού των δύο φαρμάκων είναι ικανή να απαγορεύσει την κυκλοφορία του (risk-benefit ratio).

Η εκδήλωση ή όχι των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών ή και άλλων συμπληρωματικά, μένει να διαπιστωθεί στις κλινικές μελέτες της νέας φαρμακοτεχνικής μορφής και κατά τη διάρκεια της Φαρμακοεπαγρύπνισης για το σκεύασμα. Η συμπλήρωση κίτρινων καρτών από τους επιστήμονες υγείας κατά τη διάρκεια χρήσης του σκευάσματος αλλά και η συνεχής επαγρύπνιση της επιστημονικής κοινότητας σε σχέση με νέα δεδομένα που αφορούν τις δύο δραστικές ουσίες ξεχωριστά, θα συμβάλλουν στη σωστή και πλήρη καταγραφή του συνόλου των ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 6.7 Ενδείξεις πιθανού συνδυασμού

Στην παρούσα παράγραφο της συζήτησης των συμπερασμάτων, θα γίνει αναφορά στις ενδείξεις του πιθανού συνδυασμού ομεπραζόλης-ιβουπροφαίνης, στο πού και πότε θα μπορούσε να χορηγηθεί. Η καταγραφή των ενδείξεων οφείλει να αποτελέσει μια ιδιαίτερα προσεκτική διαδικασία, καθώς είναι επιθυμητό και απαραίτητο να αποφύγουμε τη λήψη του σκευάσματος από ομάδες πληθυσμού που δεν είναι απολύτως αναγκαίο να λάβουν τον συνδυσμό και που μπορούν να καλυφθούν από τη χρήση μόνο ιβουπροφαίνης (πχ νεαρά υγιή άτομα χωρίς ιστορικό στο γαστρεντερικό σύστημα που πρέπει να λάβουν ΜΣΑΦ για λίγες μόνο ημέρες). Ως προς την ιβουπροφαίνη, που είναι το φάρμακο εκλογής στην περίπτωση του συνδυασμού, συμπεραίνουμε ότι πιθανές ενδείξεις για τον συνδυασμό της με την ομεπραζόλη θα μπορούσαν να είναι οι παρακάτω:

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα
- Κυστική ίνωση
- Οδοντικός πόνος
- Δυσμηνόρροια, πυρετός και κεφαλαλγία
- Προφύλαξη από την ασθένεια του Alzheimer
- Ασθένεια Parkinson
- Καρκίνος του μαστού

Συνηθέστερες ενδείξεις, βέβαια, όπως έχει αναφερθεί στην εισαγωγή, αποτελούν η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η οστεοαρθρίτιδα, ο οδοντικός πόνος, η δυσμηνόρροια, ο πυρετός, η κεφαλαλγία και η κυστική ίνωση. Κάποιες από τις ενδείξεις, όπως ο οδοντικός πόνος, η δυσμηνόρροια, ο πυρετός και η κεφαλαλγία, αφορούν σύντομα χρονικά διαστήματα αγωγής με ιβουπροφαίνη, επομένως πρέπει να κριθεί από τον θεράποντα ιατρό το risk-benefit factor του συνδυασμού ιβουπροφαίνης- ομεπραζόλης. Εάν, ο ασθενής διαπιστωθεί ότι έχει αυξημένο risk factor να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό (Ηλικία άνω των 60, Ιστορικό δυσπεψίας, Πρόσφατη υψηλή δόση ΜΣΑΦ, Ταυτόχρονη λήψη διαφορετικών ΜΣΑΦ, Συνακόλουθη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος, Ιστορικό μη θεραπευμένου πεπτικού έλκους, Συνακόλουθη λήψη κορτικοστεροειδών, Συνακόλουθη λήψη από του στόματος αντιπηκτικών, Συνυπάρχον αιμορραγικό πεπτικό έλκος, Συνυπάρχουσα λοίμωξη με *Helicobacter pylori*, Κάπνισμα, Κατανάλωση αλκοόλ, Χρόνιες εξουθενωτικές ασθένειες, ειδικά καρδιαγγειακές νόσοι), τότε πιο κατάλληλος για θεραπεία θα ήταν ο πιθανός συνδυασμός.

Ως προς τις ενδείξεις που αφορούν μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου, αυτές της ρευματοειδής αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας, της κυστικής ίνωσης, της προφύλαξης από την ασθένεια του Alzheimer, της ασθένειας Parkinson και του καρκίνου του μαστού, πρέπει και πάλι να ληφθούν υπόψη τα risk factors, χωρίς αυτά να αποτελούν τις μόνες ενδείξεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να

υπολογιστεί ο χρόνος θεραπείας και κατά πόσο αυτός μπορεί να έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα ακόμα και σε άτομα χωρίς σχετικό ιστορικό.

Στην τελευταία παράγραφο αυτής της ενότητας, αξίζει να γίνει αναφορά σε μια φαρμακοτεχνική μορφή σταθερού συνδυασμού δύο δραστικών ουσιών που θυμίζει πολύ την προς μελέτη περίπτωση. Πρόκειται για την φαρμακοτεχνική μορφή σταθερού συνδυασμού ναπροξένης-ισομεπραζόλης, ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου και ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων. Έρευνες έδειξαν ότι η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης γαστρικού έλκους ήταν σημαντικά χαμηλότερη μετά από χορήγηση του συνδυασμού σε σχέση με τη χορήγηση δισκίων ναπροξένης επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο σε θεραπείες που κράτησαν μέχρι και 6 μήνες και που αφορούσαν ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή κάποια άλλη κατάσταση που απαιτούσε καθημερινή θεραπεία με ΜΣΑΦ. Το FDC ήταν γενικά καλά ανεκτό στις έρευνες αυτές, με ένα προφίλ ανεκτικότητας στο άνω ΓΕΣ γενικά καλύτερο από εκείνο της ναπροξένης ξεχωριστά και περίπου ίδιο με εκείνο της σελεκοξίμπης.

Features and properties of naproxen (NAP)/ esomeprazole (ESO) fixed-dose combination (Vimono™)	
<b>Indication</b>	
For the symptomatic treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis and to reduce the risk of developing NSAID-associated gastric and/or duodenal ulcers	
<b>Mechanism of action</b>	
Combined effects of an NSAID (NAP) and a proton pump inhibitor (ESO)	
<b>Dosage and administration</b>	
Available NAP/ESO fixed-dose combinations (mg)	375/20 (US); 500/20 (US, UK)
Route of administration	Oral
Frequency of administration	Twice daily
<b>Pharmacokinetic profile of NAP/ESO twice daily at steady state (values after both daily doses unless specified otherwise; population and dosage not specified)</b>	
Median time to peak plasma concentration	NAP: 3 h ESO: 0.5–0.75 h
Mean elimination half-life	NAP: ≈9 h after AM dose; ≈15 h after PM dose ESO: 1.2–1.5 h
<b>Most common adverse events (incidence &gt;10%)</b>	
Erosive gastritis, gastritis, dyspepsia	

*Εικόνα 6: Τμήμα του φύλλου οδηγιών του σκευάσματος Vimono.*

Στην εικόνα 6 φαίνονται αναλυτικά οι ενδείξεις, ο μηχανισμός δράσης, η δοσολογία και η χορήγηση, το φαρμακοκινητικό προφίλ και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού ναπροξένης-ισομεπραζόλης, με εμπορική ονομασία “Vimono”.

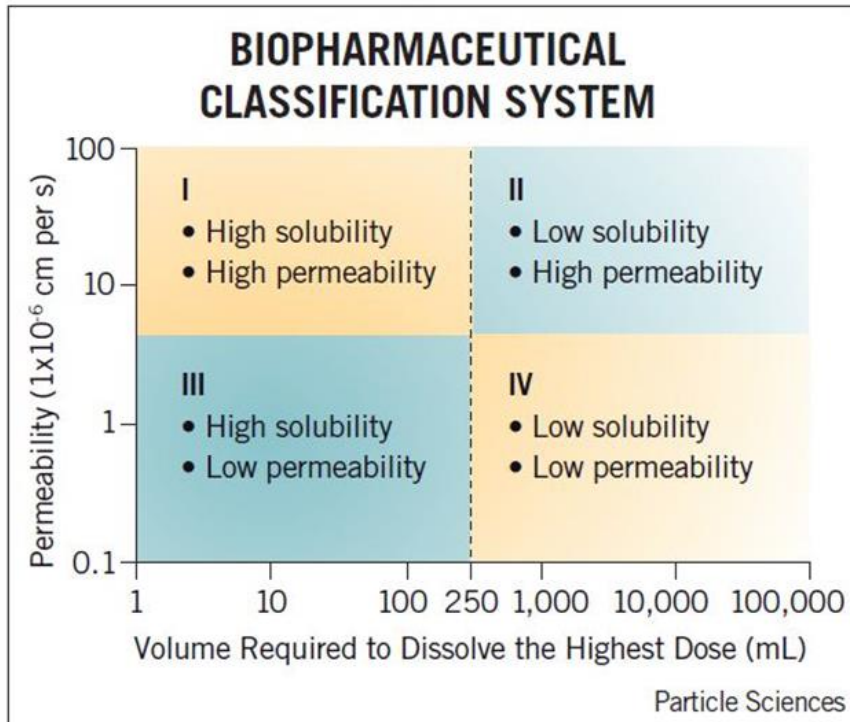
## 7. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, με βάση όσα αναλύθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους, διαπιστώνουμε το μεγάλο επιστημονικό αλλά και πρακτικό ενδιαφέρον μιας τέτοιας πιθανής φαρμακοτεχνικής μορφής. Σύμφωνα με την βιβλιογραφική έρευνα που διεκπεραιώθηκε, μπορούμε σίγουρα να πούμε ότι υπάρχουν οι βάσεις για περαιτέρω μελέτες βιοϊσοδυναμίας (*in vitro* και *in vivo*) και κλινικές μελέτες που θα αφορούσαν μια φαρμακοτεχνική μορφή σταθερού συνδυασμού ιβουπροφαίνης και ομεπραζόλης. Όπως εξάλλου αναφέρθηκε, η ήδη υπάρχουσα φαρμακοτεχνική μορφή σταθερού συνδυασμού ναπροξένης-ισομεπραζόλης αφορά σε ευρύ κοινό και ανοίγει το δρόμο για πολλές αντίστοιχες φαρμακοτεχνικές μορφές.

Βέβαια, σε αυτό το σημείο θα ήταν χρήσιμο να ανατρέξει κανείς και στο Biopharmaceutical classification system (BCS) (εικόνα 7), ένα σημαντικό φαρμακευτικό εργαλείο που βασίζεται στη συσχέτιση της διαλυτότητας ενός φαρμάκου με την βιοδιαθεσιμότητά του στο ανθρώπινο σώμα, επιτρέποντας την εκτίμηση του ρόλου 3 βασικών παραγόντων: της διάλυσης, της διαλυτότητας και της εντερικής διαπερατότητας. Με βάση το BCS, τα φάρμακα χωρίζονται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τη διαλυτότητα και τη διαπερατότητά τους, όπως φαίνεται στον πίνακα της επόμενης σελίδας.

Η ιβουπροφαίνη και η ομεπραζόλη ανήκουν και οι δύο στην τάξη (II), παρουσιάζουν δηλαδή χαμηλή διαλυτότητα και αυξημένη διαπερατότητα. Η ανάπτυξη ενός FDC προϊόντος μπορεί να έχει καλές προοπτικές κυρίως όταν τα δύο φάρμακα του πιθανού σταθερού συνδυασμού ανήκουν σε διαφορετικές τάξεις BCS, όταν δηλαδή οι περιοριστικοί παράγοντες για την απορρόφησή τους είναι διαφορετικοί. Το δεδομένο αυτό πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω και με κλινικές μελέτες ώστε να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα για το πώς συσχετίζονται οι διαλυτότητες και οι διαπερατότητες των δύο φαρμάκων προς μελέτη.

Figure 1



Εικόνα 7: Biopharmaceutical Classification System

Τα παραπάνω είναι ένας μόνο παράγοντας από αυτούς που θα μπορούσαν να αποτελέσουν τροχοπέδη στην ανάπτυξη του προς μελέτη σκευάσματος. Όπως σε όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα, πρέπει να γίνουν εκτενέστερες μελέτες και να επενδυθεί πολύς χρόνος και επιστημονική εργασία για να μπορέσει το σκεύασμα τελικά να πάρει όλες τις απαραίτητες εγκρίσεις και πιστοποιήσεις ώστε να παραχθεί και να κυκλοφορήσει στην αγορά.

## 8. Βιβλιογραφία

1. Aarons, L., Grennan, D. M., & Siddiqui, M. (1983). The binding of ibuprofen to plasma proteins. *European journal of clinical pharmacology*, 25(6), 815-818.
2. Al Lawati, H., & Jamali, F. (2016). Onset of action and efficacy of ibuprofen liquigel as compared to solid tablets: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 19(3), 301-311.
3. Benet, L. Z. (2013). The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(1), 34-42.
4. Bhala, N., Emberson, J., Merhi, A., Abramson, S., Arber, N., Baron, J. A., ... & Baigent, C. (2013). Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England)*, 382(9894), 769-779.
5. Bjarnason, I., Scarpignato, C., Holmgren, E., Olszewski, M., Rainsford, K. D., & Lanas, A. (2018). Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*, 154(3), 500-514.
6. Chan, F. K. L., & Graham, D. Y. (2004). Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications—review and recommendations based on risk assessment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 19(10), 1051-1061.
7. Dahan, A., Miller, J. M., & Amidon, G. L. (2009). Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs. *The AAPS journal*, 11(4), 740-746.
8. De Groot, N. L., Spiegel, B. M. R., Van Haalen, H. G. M., De Wit, N. J., Siersema, P. D., & Van Oijen, M. G. H. (2013). Gastroprotective strategies in chronic NSAID users: a cost-



- effectiveness analysis comparing single-tablet formulations with individual components. *Value in health*, 16(5), 769-777.
9. Dewland, P. M., Reader, S., & Berry, P. (2009). Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC clinical pharmacology*, 9(1), 1-10.
  10. Duong, N., Lee, A., & Lewis, J. H. (2018). Knowledge and Attitudes of Internal Medicine Trainees' Co-Prescribing Patterns of Gastroprotective Agents in Patients Taking Long-Term Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *J Clin Gastroenterol Treat*, 4, 062.
  11. Evoli, S., Mobley, D. L., Guzzi, R., & Rizzuti, B. (2016). Multiple binding modes of ibuprofen in human serum albumin identified by absolute binding free energy calculations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(47), 32358-32368.
  12. Forgerini, M., Mieli, S., & Mastroianni, P. D. C. (2018). Safety assessment of omeprazole use: a review. *Sao Paulo Medical Journal*, 136, 557-570.
  13. Foucquier, J., & Guedj, M. (2015). Analysis of drug combinations: current methodological landscape. *Pharmacology research & perspectives*, 3(3), e00149.
  14. Gwee, K. A., Goh, V., Lima, G., & Setia, S. (2018). Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal of pain research*, 11, 361.
  15. Gibson, G. G., & Skett, P. (1996). Pathways of drug metabolism. In *Introduction to drug metabolism* (pp. 1-34). Springer, Boston, MA.
  16. Hatlebakk, J. G., Katz, P. O., Camacho-Lobato, L., & Castell, D. O. (2000). Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 14(10), 1267-1272.
  17. Hens, B., Corsetti, M., Bermejo, M., Löbenberg, R., González, P. M., Mitra, A., ... & Aceituno, A. (2019). "Development of fixed dose combination products" workshop report: considerations of gastrointestinal physiology and overall development strategy.

18. Jayasheel, B. G. (2010). Regulatory requirements for marketing fixed dose combinations. *Perspectives in clinical research*, 1(4), 120.
19. Koenigsknecht, M. J., Baker, J. R., Wen, B., Frances, A., Zhang, H., Yu, A., ... & Sun, D. (2017). In vivo dissolution and systemic absorption of immediate release ibuprofen in human gastrointestinal tract under fed and fasted conditions. *Molecular pharmaceuticals*, 14(12), 4295-4304.
20. Li, W., Zeng, S., Yu, L. S., & Zhou, Q. (2013). Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 259.
21. Li, W., Zeng, S., Yu, L. S., & Zhou, Q. (2013). Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 259.
22. Li, W., Zeng, S., Yu, L. S., & Zhou, Q. (2013). Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 259.
23. Lockwood, G. F., Albert, K. S., Szpunar, G. J., & Wagner, J. G. (1983). Pharmacokinetics of ibuprofen in man—III: plasma protein binding. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 11(5), 469-482.
24. López-Rodríguez, R., Novalbos, J., Gallego-Sandín, S., Román-Martínez, M., Torrado, J., Gisbert, J. P., & Abad-Santos, F. (2008). Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacological research*, 58(1), 77-84.
25. Mackenzie, I. S., Coughtrie, M. W. H., MacDonald, T. M., & Wei, L. (2010). Antiplatelet drug interactions. *Journal of internal medicine*, 268(6), 516-529.
26. Mazaleuskaya, L. L., Theken, K. N., Gong, L., Thorn, C. F., FitzGerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenetics and genomics*, 25(2), 96.

27. Moghadamnia, Y., Kazemi, S., Rezaee, B., Rafati-Rahimzadeh, M., Ebrahimpour, S., & Aghapour, F. (2019). New formulation of ibuprofen on absorption-rate: A comparative bioavailability study in healthy volunteers. *Caspian journal of internal medicine*, *10*(2), 150.
28. Morschel, C. F., Mafra, D., & Eduardo, J. C. C. (2018). The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, *40*(3), 301-306.
29. Moore, N., Pollack, C., & Butkerait, P. (2015). Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Therapeutics and clinical risk management*, *11*, 1061.
30. Moore, R. A., Derry, S., Wiffen, P. J., & Straube, S. (2015). Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs—a systematic review. *British journal of clinical pharmacology*, *80*(3), 381-388.
31. Ochoa, D., Román, M., Cabaleiro, T., Saiz-Rodríguez, M., Mejía, G., & Abad-Santos, F. (2020). Effect of food on the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *BMC Pharmacology and Toxicology*, *21*(1), 1-9.
32. Paliwal, J. K., Smith, D. E., Cox, S. R., Berardi, R. R., Dunn-Kucharski, V. A., & Elta, G. H. (1993). Stereoselective, competitive, and nonlinear plasma protein binding of ibuprofen enantiomers as determined in vivo in healthy subjects. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, *21*(2), 145-161.
33. Park, D., & Kwon, Y. (2020). Factors affecting quality of life and satisfaction in patients with arthritis after change to a fixed-dose naproxen/esomeprazole combination drug. *Clinics in orthopedic surgery*, *12*(1), 86-93.
34. Paz, M. F. C. J., de Alencar, M. V. O. B., de Lima, R. M. P., Sobral, A. L. P., do Nascimento, G. T. M., Dos Reis, C. A., ... & Melo Cavalcante, A. A. D. C. (2020). Pharmacological effects and toxicogenetic impacts of omeprazole: genomic instability and cancer. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020.

35. Park, S., Hyun, Y. J., Kim, Y. R., Lee, J. H., Ryu, S., Kim, J. M., ... & Choi, S. E. (2017). Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on PK/PD responses of omeprazole in Korean healthy volunteers. *Journal of Korean medical science*, *32*(5), 729-736.
36. Pillans, P. I., Kubler, P., Radford, J. M., & Overland, V. (2000). Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines. *Medical journal of Australia*, *172*(1), 16-18.
37. Ploch-Jankowska, A., & Pentak, D. (2020). A comprehensive spectroscopic analysis of the ibuprofen binding with human serum albumin, part I. *Pharmaceuticals*, *13*(9), 205.
38. Sachs, G., Shin, J. M., Vagin, O., Lambrecht, N., Yakubov, I., & Munson, K. (2007). The gastric H, K ATPase as a drug target: past, present, and future. *Journal of clinical gastroenterology*, *41*(Suppl 2), S226.
39. Sachs, G., Prinz, C., Loo, D., Bamberg, K., Besancon, M., & Shin, J. M. (1994). Gastric acid secretion: activation and inhibition. *The Yale journal of biology and medicine*, *67*(3-4), 81.
40. Scheinberg, M., Júnior, H. P., de Almeida Macêdo, E., de Oliveira, M. F. B., Ecclissato, C., & Amazonas, R. B. (2018). Efficacy and safety of a fixed-dose combination of nimesulide/pantoprazole compared to naproxen/esomeprazole for pain relief in patients with osteoarticular diseases and dyspeptic symptoms. *Drug design, development and therapy*, *12*, 2775.
41. Shin, J. M., Munson, K., Vagin, O., & Sachs, G. (2009). The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, *457*(3), 609-622.
42. Shin, J. M., & Kim, N. (2013). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *Journal of neurogastroenterology and motility*, *19*(1), 25.
43. Shirasaka, Y., Sager, J. E., Lutz, J. D., Davis, C., & Isoherranen, N. (2013). Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. *Drug Metabolism and Disposition*, *41*(7), 1414-1424.
44. Takeuchi, K. (2010). Prostaglandin EP receptors and their roles in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. *Advances in clinical chemistry*, *51*, 121.

45. Tanner, T., Aspley, S., Munn, A., & Thomas, T. (2010). The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC clinical pharmacology*, 10(1), 1-12.
46. Tsume, Y., Mudie, D. M., Langguth, P., Amidon, G. E., & Amidon, G. L. (2014). The Biopharmaceutics Classification System: subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 152-163.
47. Wallace, J. L. (2008). Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?. *Physiological reviews*, 88(4), 1547-1565.
48. Wedemeyer, R. S., & Blume, H. (2014). Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug safety*, 37(4), 201-211.
49. Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. (2017). 25 years of proton pump inhibitors: a comprehensive review. *Gut and liver*, 11(1), 27.
50. Gabriel, S. E., Jaakkimainen, L., & Bombardier, C. (1991). Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 115(10), 787-796.
51. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ Π  
Γαλανοπούλου-Κούβαρη†, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,  
ΕΚΠΑ Χ Λιάπη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ.
52. Bioequivalence of Omeprazole Delayed-Release Capsules in Healthy Filipino Subjects  
Qinying Zhao<sup>1</sup> \*, Anna Plotka<sup>2</sup> , Grace Encelan-Brizuela<sup>3</sup> , Cynthia Ernst<sup>4</sup> , Jason Gobey<sup>1</sup> ,  
Pamela Johnson<sup>1</sup> , Bernadette Dela Rosa<sup>3</sup> , Rita Grace Alvero<sup>5</sup> and Bharat Damle<sup>1</sup>
53. Εγχειρίδιο δοκιμών Βιοϊσοδυναμίας Σύντομος οδηγός για Χορηγούς και Οργανισμούς  
Ερευνών (CROs,) ΣΥΝΔΕΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ