

Βασικές αρχές

1.1 Φαρμακοκινητική	1
1.2 Φαρμακοκινητικές παράμετροι	5
1.3 Φαρμακοδυναμική	7
Αυτοαξιολόγηση στο Κεφάλαιο 1: ερωτήσεις	12
Αυτοαξιολόγηση στο Κεφάλαιο 1: απαντήσεις	14

Γενική επισκόπηση

Ως φάρμακο μπορεί να θεωρηθεί οποιοδήποτε μόριο ή οποιαδήποτε ένωση χρησιμοποιείται για να μεταβάλει λειτουργίες του οργανισμού προκειμένου να αποτρέψει ή να θεραπεύσει μια ασθένεια. Μολονότι ένα φάρμακο γενικά προκαλεί τον ίδιο τύπο επίδρασης σε διαφορετικούς ανθρώπους, μπορεί να παρατηρηθεί ευρεία διακύμανση στον βαθμό αυτής της επίδρασης. Οι παράγοντες που ευθύνονται για τη διακύμανση αυτού του είδους μεταξύ ατόμων στην απόκριση στα φάρμακα έχουν προφανή κλινική σημασία και αποτελούν το κύριο θέμα αυτού του κεφαλαίου. Η φαρμακοκινητική περιγράφει τις διαδικασίες που επηρεάζουν την ποσότητα ενός φαρμάκου που φθάνει στον τόπο στόχευσής του (π.χ. ρυθμοί απορρόφησης και κατανομής) και την τελική του τύχη (π.χ. μεταβολισμός και απέκριση) – η επίδραση του οργανισμού στο φάρμακο. Η φαρμακοδυναμική περιγράφει τις φυσιολογικές και βιοχημικές επιδράσεις των φαρμάκων σε ολόκληρο τον οργανισμό και στο επίπεδο των ιστών ή στο μοριακό επίπεδο – η επίδραση του φαρμάκου στον οργανισμό. Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν τη δράση τους αλληλεπιδρώντας με μακρομοριακούς «στόχους», οι οποίοι μπορεί να είναι υποδοχείς, ένζυμα ή δομικές πρωτεΐνες.

1.1 Φαρμακοκινητική

Μαθησιακοί στόχοι

Στο τέλος του κεφαλαίου ο αναγνώστης θα πρέπει:

- να κατανοεί ότι τα περισσότερα φάρμακα δρουν συστηματικά και ότι απαιτείται να απορροφηθούν: ένα ποσοστό τοπικά εφαρμοζόμενου φαρμάκου μπορεί επίσης να απορροφηθεί
- να μπορεί να περιγράψει την εξίσωση Henderson-Hasselbach και να εκτιμά τη σχέση της με τη διαθεσιμότητα των φαρμάκων
- να κατανοεί ότι τα περισσότερα φάρμακα δεσμεύονται μερικώς με πρωτεΐνες του πλάσματος, και να κατανοεί το ποσοστό του μη δεσμευμένου φαρμάκου είναι δραστικό.

- να έχει επίγνωση της επίδρασης της ασθένειας στη δεσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος
- να κατανοεί ότι η βιομετατροπή συνήθως μετατρέπει το φάρμακο σε αδρανείς υδατοδιαλυτές ενώσεις προς απέκκριση μέσω των ούρων ή της χολής
- να έχει επίγνωση ότι η βιομετατροπή είναι κατά μεγάλο βαθμό υποκείμενη σε διακύμανση μεταξύ των ατόμων (οφειλόμενη σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες)
- να γνωρίζει ότι τα φάρμακα μπορούν να απεκκριθούν από τη χολή και από τα νεφρά.

Η κλινική απόκριση σε ένα φάρμακο είναι δυνατόν ορισμένες φορές να μετρηθεί άμεσα με ακρίβεια, όπως η επίδραση της ινσουλίνης στο σάκχαρο του αίματος ή η βαρφαρίνη στην πήξη του αίματος, και η μέτρηση αυτή από μόνη της είναι αρκετή για να προβλεφθεί πόσο φάρμακο χρειάζεται και πόσο συχνά. Τις περισσότερες φορές, ωστόσο, τέτοιου είδους άμεσες μετρήσεις δεν είναι εφικτές οπότε πρέπει να εφαρμοστεί μια έμφεση προσέγγιση (χρησιμοποιώντας τις συγκεντρώσεις φαρμάκων και τους ρυθμούς μετατροπής τους) για να προβλεφθεί το μέγεθος και η διάρκεια δράσης ενός φαρμάκου. Μεταβολές στη συγκέντρωση του φαρμάκου και στους ρυθμούς μετατροπής (λόγω διαφορών στην απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και απέκριση) είναι η άλλη βασική αιτία της διακύμανσης στην απόκριση των φαρμάκων μεταξύ ατόμων: οι υποκείμενες αρχές ορίζονται ως φαρμακοκινητική.

Κλινική εικόνα

Άνδρας με στηθάγχη (angina pectoris) δεν έχει κατανοήσει τις οδηγίες για τη χρήση δισκίων νιτρογλυκερίνης. Τα καταπίνει αντί να τα βάζει κάτω από τη γλώσσα του. Δεν εμφανίζεται θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Σχόλιο: το φάρμακο αυτό υπόκειται σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κλινική εικόνα

Σε ασθενή με εκτεταμένα εγκαύματα χορηγούνται ενδομυϊκά οπιούχα για τον πόνο. Η αρτηριακή του πίεση είναι πολύ χαμηλή. Δεν επιτυγχάνεται ικανοποιητική ανακούφιση από τον πόνο για περισσότερο από μισή ώρα.

Σχόλιο: η ροή του αίματος στους μυς μειώνεται από το σοκ και είναι δυνατόν να επηρεάζεται η απορρόφηση του φαρμάκου.

Ένα: Βασικές αρχές

Απορρόφηση

Τα περισσότερα φάρμακα χρειάζεται να απορροφηθούν για να δράσουν. Τα τοπικά εφαρμοζόμενα φάρμακα μπορούν επίσης να απορροφηθούν, προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες.

Παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό και τον βαθμό απορρόφησης

Λιποδιαλυτότητα

Τα φάρμακα πρέπει να διαπεράσουν λιπιδικές κυτταρικές μεμβράνες ώστε να απορροφηθούν. Η λιποδιαλυτότητα ενός φαρμάκου καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από παράγοντες όπως το μοριακό βάρος και η δομή. Ωστόσο, η λιποδιαλυτότητα ενός εκάστου φαρμάκου είναι μεταβλητή, μόνο το μη ιονισμένο κλάσμα του φαρμάκου είναι λιποδιαλυτό. Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενής οξέα ή βάσεις και ο βαθμός ιονισμού καθορίζεται από το pH του περιβάλλοντος και το pKa τους (το pKa είναι το pH στο οποίο το φάρμακο είναι κατά 50% ιονισμένο). Η εξίσωση Henderson-Hasselbach επιτρέπει να υπολογιστεί το μη ιονισμένο κλάσμα:

για οξέα: $pH = pKa + \log(\text{συγκέντρωση ιονισμένης μορφής} / \text{συγκέντρωση μη ιονισμένης μορφής})$

για βάσεις: $pH = pKa + \log(\text{συγκέντρωση μη ιονισμένης μορφής} / \text{συγκέντρωση ιονισμένης μορφής})$.

Έτσι, οι ασθενής βάσεις προβλέπεται να απορροφώνται καλύτερα από το λεπτό έντερο. Τα ασθενής οξέα αναμένεται ότι θα απορροφηθούν από το στομάχι. Ωστόσο η απορρόφηση επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως το εμβαδόν επιφάνειάς.

Εμβαδόν επιφάνειας

Όσο μεγαλύτερο το εμβαδόν επιφάνειάς τόσο ταχύτερα λαμβάνει χώρα η απορρόφηση. Το εμβαδόν επιφάνειας του λεπτού εντέρου είναι μεγαλύτερο από αυτό του στομάχου σε τέτοιο βαθμό, ώστε ακόμη και τα δίνια φάρμακα μπορούν να απορροφηθούν πιο εκτεταμένα από αυτή τη θέση. Έτσι, κατά τη χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση των περισσότερων φαρμάκων επηρεάζεται κατά πολύ από τον ρυθμό της γαστρικής κένωσης. Το εμβαδόν επιφάνειας του λεπτού εντέρου μπορεί να μειωθεί από παθολογικές καταστάσεις.

Κλινική εικόνα

Ασθενής με ημικρανία λαμβάνει ένα αναλγητικό από το στόμα.

Σχόλιο: εγείρονται διάφορα ζητήματα προς θεώρηση. Οι ασθενείς με ημικρανία είναι δυνατόν να εμέσουν και συνεπώς να απορροφήσουν μικρή ποσότητα μόνο φαρμάκου μέσω αυτής της οδού. Η γαστρική κένωση επίσης είναι δυνατόν να καθυστερήσει από μη ειδικούς κεντρικούς μηχανισμούς όπως ο πόνος.

Άλλοι παράγοντες

Τα φάρμακα πρέπει να μείνουν επαρκή χρόνο στη θέση απορρόφησης. Ένας σύντομος χρόνος διάβασης (π.χ. κατά τη γαστρεντερίτιδα) είναι δυνατόν να μειώσει τον βαθμό απορρόφησης. Η ροή του αίματος είναι ένας άλλος σημαντικός παράγοντας. Παραδείγματος χάριν, σε οσφαρή υπόταση, η ροή του αίματος στους μυς μπορεί να είναι χαμηλή και τα ενδομυϊκά (i.m.) φάρμακα να απορροφώνται βραδέως.

Βιοδιαθεσιμότητα

Η βιοδιαθεσιμότητα αναφέρεται στο κλάσμα της δόσης που περνά αναλλοίωτο από τη θέση χορήγησης στη συστηματική κυκλοφορία. Όταν ένα φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως (i.v.), 100% της δόσης εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και η βιοδιαθεσιμότητα είναι 1.0. Αν και η ελλιπής απορρόφηση συχνά είναι υπεύθυνη για τη χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, υπάρχουν και άλλες πιθανές εξηγήσεις (Σχ. 1):

- είναι δυνατόν να διασπάται από όξινες συνθήκες στο γαστρεντερικό σωλήνα, π.χ. η βενζολοπενικιλίνη
- είναι δυνατόν να μεταβολίζεται από ένζυμα στα τοιχώματα του γαστρεντερικού σωλήνα ή στο ίπαρ πριν φθάσει στο συστηματικό φλεβικό αίμα, (π.χ. νιτρογλυκερίνη). Αυτό ορίζεται ως φαινόμενο πρώτης διόδου.

Κατανομή

Κλινική εικόνα

Ανδρας λαμβάνει φαινυτοίνη για την επιληψία του. Χωρίς να το γνωρίζει, τα επίπεδα αλβουμίνης στο πλάσμα του πέφτουν σημαντικά στις επόμενες εβδομάδες, χωρίς να αλλάξει η δόση της φαινυτοίνης. Αναπτύσσει σημαντική αταξία.

Σχόλιο: η κλινική σημασία της πρωτεΐνικής δέσμευσης στο πλάσμα είναι συχνά λιγότερο σαφής απ' ό,τι σε αυτό το παράδειγμα. Εδώ, η αταξία του ασθενούς ήταν αποτέλεσμα της αύξησης στη συγκέντρωση της ελεύθερης φαινυτοίνης.

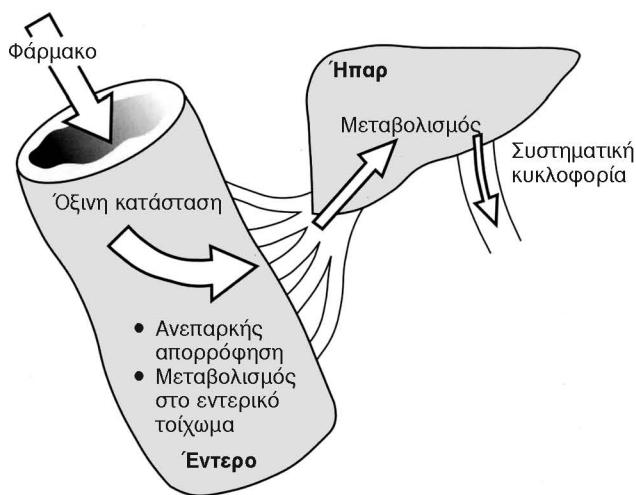
Κλινική εικόνα

Ασθενής με μηνιγγίτιδα υπόκειται σε θεραπεία με γενταμικίνη. Ο μικροοργανισμός είναι πολύ ευαίσθητος στο αντιβιοτικό *in vitro*, αλλά ο ασθενής δεν εμφανίζει βελτίωση.

Σχόλιο: αυτό αποτελεί μια απαράδεκτη κλινική πρακτική και ο ασθενής μπορεί κάλλιστα να πεθάνει. Η γενταμικίνη δεν διαπερνά εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Πρωτεΐνική δέσμευση στο πλάσμα

Τα περισσότερα φάρμακα κυκλοφορούν στο πλάσμα σε μέρει διαλυμένα στο υδατικό περιβάλλον του πλάσματος και σε μέρει δεσμευμένα στις πρωτεΐνες του πλάσματος - η



Σχήμα 1 Αιτίες ελλιπούς βιοδιαθεσιμότητας

αναλογία του ενός προς το άλλο ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο. Η δέσμευση είναι αντιστρεπτή και τα κλάσματα δεσμευμένου και μη δεσμευμένου φαρμάκου βρίσκονται πάντα σε κατάσταση δυναμικής ισορροπίας. Μόνο το μη δεσμευμένο κλάσμα του φαρμάκου είναι ικανό να διαπεράσει τις μεμβράνες και να επιφέρει αποτέλεσμα. Τα όξινα φάρμακα κυρίως δεσμεύονται από την αλβουμίνη, ενώ τα βασικά φάρμακα δεσμεύονται κατά κόρον από την α όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η πρωτεϊνική δέσμευση στο πλάσμα μπορεί να είναι κλινικά σημαντική όταν λόγω μιας παθολογικής κατάστασης (βλ. Κεφ. 20), οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών του πλάσματος μειώνονται (π.χ. η συγκέντρωση της αλβουμίνης στην κίρρωση του ήπατος) ή αυξάνονται (π.χ. η α όξινη γλυκοπρωτεΐνη σε οξεία μόλυνση) (Σχ. 2). Η βαρφαρίνη και η διαζεπάμη είναι παραδείγματα φαρμάκων που δεσμεύονται εκτεταμένα από τις πρωτεΐνες (90% ή περισσότερο). Παραδείγματα φαρμάκων με λιγότερο εκτεταμένη πρωτεϊνική δέσμευση περιλαμβάνουν τη διγοξίνη και τη γενταμυκίνη.

Κατανομή στους ιστούς

Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν την επιδρασή τους στους ιστούς. Ο βαθμός στον οποίο ένα συγκεκριμένο φάρμακο είναι πιθανόν να συσσωρεύεται σε έναν ιστό μπορεί να προβλεφθεί (κατά προσέγγιση) από την εκτίμηση της λιποφιλίας του και τη ροή του αίματος στον ιστό. Ένα ισχυρά λιπόφιλο φάρμακο διαπερνά εύκολα τις μεμβράνες ακόμη και παρουσία σφικτών συνδέσμων μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων [π.χ. μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, (ΚΝΣ)]. Ο καθοριστικός παράγοντας για την κατανομή στους ιστούς είναι η ροή του αίματος στο οργανό. Παραδείγματος χάριν, το αναισθητικό θειοπεντάλη είναι ισχυρά λιπόφιλο και συσσωρεύεται σε μεγαλύτερο βαθμό στον εγκέφαλο απ' ό,τι στους μυς, λόγω της πολύ υψηλότερης ροής του αίματος στον πρώτο. Αντιθέτως, ένα υδρόφιλο φάρμακο (όπως η γενταμυκίνη) διαπερνά σε χαμηλό βαθμό τις μεμβράνες. Ο κύριος καθοριστικός παράγοντας για την κατανομή στους ιστούς θα είναι, κατά συνέπεια, ο βαθμός «διαρροϊκής» από τα τριχειδή του ενδοθηλίου. Παραδείγματος χάριν, η γενταμυκίνη συσσωρεύεται σε μεγαλύτερο βαθμό στους μυς απ' ό,τι στον εγκέφαλο λόγω της «διαρρέουσας» φύσης των τριχειδών των μυών.

Μεταβολισμός

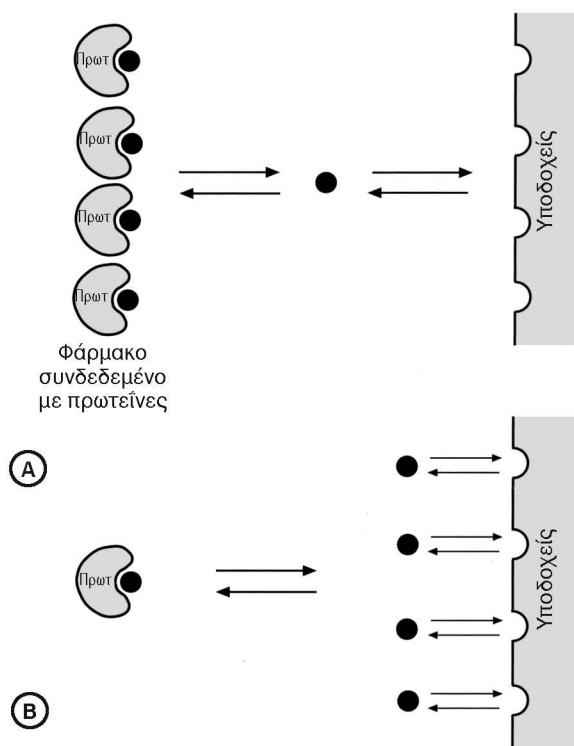
Κλινική εικόνα

Ο κίνδυνος φαρμακευτικής τοξικότητας από το ισονιαζίδιο (το οποίο χρησιμοποιείται κατά της φυματίωσης) είναι υψηλότερος στους πληθυσμούς των Αιγυπτίων απ' ό,τι των Εσκιμώων (Inuit και Υπρικ).

Σχόλιο: υπάρχει γενετικός πολυμορφισμός στον μεταβολισμό του ισονιαζίδιου: οι Αιγύπτιοι είναι πιθανόν να το μεταβολίζουν αργά (και ονομάζονται «αργοί ακετυλιωτές» ή «χαμηλής ικανότητας μεταβολισμού»), ενώ οι Εσκιμώις συνήθωσαν το μεταβολίζουν γρήγορα (και καλούνται «γρήγοροι ακετυλιωτές» ή «εκτεταμένης ικανότητας μεταβολισμού»). Αυτό είναι ένα από τα πρώτα αναγνωρισμένα παραδείγματα φαρμακογενετικής – της μελέτης της γενετικής ποικιλομορφίας στον μεταβολισμό των φαρμάκων.

Κλινική εικόνα

Άνδρας με μετρίως σοβαρή ηπατική πάθηση λόγω αλκοολισμού χρειάζεται φλεκαΐναμίδιο για την αντιμετώπιση



Σχήμα 2 Διακυμάνσεις στη συγκέντρωση των πρωτεϊνών του πλάσματος **A**. Υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών πλάσματος. **B**. μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών πλάσματος.

καρδιακής αρρυθμίας. Η κλινική ομάδα συμβουλεύεται το Παράρτημα 2 του Βρετανικού Εθνικού Συνταγολογίου (British National Formulary, BNF: Ο φοιτητής πρέπει να είναι εξοικειωμένος με αυτό το χρήσιμο Παράρτημα) και καθοδηγείται να χορηγήσει μειωμένες δόσεις.

Σχόλιο: το φλεκαΐναμίδιο συσσωρεύεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική πάθηση.

Κλινική εικόνα

Νεαρή γυναίκα που λαμβάνει αντισυλληπτικά χάπια διαπιστώνεται ότι πάσχει από φυματίωση. Αρχίζει θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης ριφαμπικίνης) και μένει έγκυος 4 μήνες αργότερα.

Σχόλιο: η ριφαμπικίνη είναι ισχυρός επαγγέλτης μεταβολικών ενζύμων των φαρμάκων στο ήπαρ και κατά συνέπεια θα αυξήσει τον μεταβολισμό των οιστρογόνων που περιέχονται στο αντισυλληπτικό χάπι. Θα προκύψουν σχεδόν πάντοτε χαμηλότερες συγκέντρωσεις οιστρογόνων, με πιθανή αποτυχία στην αντισύλληψη. Θα ήταν απαράδεκτη κλινική πρακτική η μη προειδοποίηση της ασθενούς ότι η ριφαμπικίνη είναι πολύ πιθανόν να οδηγήσει σε αποτυχία στην αντισύλληψη. Επιπλέον προφυλάξεις απαιτούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (και για ένα διάστημα μετά τη λήξη της), συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μεγαλύτερης δόσης οιστρογόνων. Το Παράρτημα 1 του BNF είναι χρήσιμος συμβουλευτικός οδηγός.

Το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολισμού (βιομετατροπές) λαμβάνει χώρα στο ήπαρ [άλλες θέσεις περιλαμβάνουν τα τοιχώματα του γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. αντισυλληπτικά στεροειδή) και το πλάσμα (ηλεκτρολογίδινη)]. Οι χημικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα είναι πολυάριθμες και ταξινομούνται ευρύτερα σε αντιδράσεις φάσης I και φάσης

Ένα: Βασικές αρχές

II, πρόγμα το οποίο (προς αποφυγή σύγχυσης) δεν σημαίνει ότι η φάση I αναγκαστικά προηγείται ή ακολουθείται από τη φάση II. Οι διαδικασίες της φάσης I περιλαμβάνουν οξείδωση, αναγωγή και υδρόλυση. Μεταξύ αυτών, οι αντιδράσεις οξείδωσης είναι οι πιο κοινές και συχνά καταλύονται από ένα εκ των ενζύμων της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYP450). Η φάση I συνήθως οδηγεί σε:

- εισαγωγή ή αποκαλύψη πολικής ομάδας
- αυξημένη υδατοδιαλυτότητα
- απώλεια της φαρμακολογικής δράσης:

Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι αμετάβλητα: τα προϊόντα της φάσης I ορισμένων φαρμάκων έχουν φαρμακολογική δράση, ενώ η μητρική ένωση δεν έχει (τα επονομαζόμενα προφάρμακα, π.χ. η εναλαπρίλη, βλ. Κεφ.3), ενώ σε άλλες περιπτώσεις τα προϊόντα της φάσης I είναι ισχυρώς τοξικά, παραδείγματος χάριν στη δηλητηρίαση με παρακεταμόλη (βλ. Κεφ.17). Οι διαδικασίες της φάσης II (συχνά αποκαλούμενες συζεύξεις) περιλαμβάνουν την πρόσδεση στο φάρμακο μιας ενδογενούς ουσίας, όπως γλυκουρονιδικές, θειικές και ακετυλο ομάδες. Το προκύπτον σύμπλεγμα είναι σχεδόν πάντα πολικό, υδατοδιαλυτό και χωρίς φαρμακολογική δράση (η μορφή αποτελεί εξαίρεση, βλ. Κεφ.7).

Διαφοροποίηση στη βιομετατροπή

Γενετικοί παράγοντες (γενετικός πολυμορφισμός)

Οι γενετικές διαφορές έχουν σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα ορισμένων φαρμάκων στον οργανισμό. Παραδείγματος χάριν, πολλά φάρμακα απεκκρίνονται με ακετυλίωση [π.χ. το ισονιαζίδιο (Κεφ. 13), το προκαΐναμίδιο (Κεφ. 3) και η υδραλαζίνη (Κεφ. 3)]. Οι «αργοί ακετυλιώτες» βρίσκονται σε κίνδυνο τοξικότητας από αυτά τα φάρμακα. Τα προσωτά αργών και γρήγορων ακετυλιωτών ποικίλλουν μεταξύ εθνικών ομάδων. Άλλες γενετικά καθορισμένες διαφοροποιήσεις περιλαμβάνουν τους χαμηλούς μεταβολίτες του μυοχαλαρωτικού ηλεκτρυλοχολίνη (Κεφ. 8). Προϊόντος του χρόνου όλο και περισσότερα πράγματα γίνονται κατανοητά δύον αφορά στην επίδραση των πολυμορφισμών στα γονίδια που κωδικοποιούν τα ισο-ενζύμα CYP450 που μεταβολίζουν φάρμακα.

Επαγωγή και αναστολή των ενζύμων του κυτοχρώματος P450

Ορισμένα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τον ρυθμό σύνθεσης των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 και αυτή η ενζυμική επαγωγή μπορεί να αυξήσει την κάθαρση άλλων φαρμάκων. Συνήθως τέτοιου είδους επαγωγή απαιτεί έκθεση στον επαγωγικό παράγοντα για περισσότερο από μία εβδομάδα πριν εμφανιστούν επιδράσεις. Παραδείγματα επαγωγικών παραγόντων είναι:

- ριφαμπικίνη
- καρβαμαζεπίνη
- φαινοβαρβιτάλη
- φαινυτοΐνη.

Άλλα φάρμακα μπορούν να αναστείλουν ενζύμα του κυτοχρώματος P450 (συνήθως ανταγωνιζόμενα για το ενεργό κέντρο του ενζύμου). Αυτό συνήθως φαίνεται γρήγορα μετά την έκθεση στο φάρμακο (εντός δύο-τριών ημερών). Παραδείγματα παραγόντων-ενζυμικών αναστολέων είναι:

- σιμετιδίνη
- ερυθρομυκίνη
- κιπροφλοξασίνη
- ισονιαζίδιο.

Βιομετατροπές εξαρτώμενες από τη συγκέντρωση

Τα περισσότερα φάρμακα μεταβολίζονται με μηχανισμούς ανεξάρτητους της συγκέντρωσης: με άλλα λόγια υπάρχει πάντοτε περίσσεια ενζυμικής «χωρητικότητας» ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Κατά συνέπεια, το ποσοστό του μεταβολισθέντος φαρμάκου σε ένα δεδομένο χρόνο είναι σταθερό. Ωστόσο, ορισμένα φάρμακα μπορούν να κορέσουν ένζυμα καθοριστικά του ρυθμού εντός του θεραπευτικού εύρους. Υπό αυτές τις συνθήκες (ορισμένες φορές επονομαζόμενες μηδενοταξικές διαδικασίες) το ποσοστό του μεταβολισθέντος φαρμάκου σε δεδομένο χρόνο μειώνεται καθώς η συγκέντρωση του αυξάνει. Ένα καλό κλινικό παράδειγμα αποτελεί το αντιεπιληπτικό φάρμακο φαινυτοΐνη.

Παράγοντες επαγόμενοι από ασθένειες

Οι ασθένειες που επηρεάζουν το ήπαρ είναι ιδιαίτερα σημαντικές στον μεταβολισμό των φαρμάκων: παραδείγματος χάριν, ο μεταβολισμός των οπιούχων είναι βραδύτερος σε ασθενείς με ηπατική πάθηση. (βλ. Κεφ. 20).

Απέκκριση

Ορισμένα φάρμακα (π.χ. αμινογλυκοσίδες, ατενολόλη, γκλι-κλαζίδη και διγοξίνη) απεκκρίνονται κυρίως χωρίς μεταβολισμό: Νεφρική πάθηση θα προκαλέσει συσσώρευση τέτοιων φαρμάκων. Ο περισσότεροι μεταβολίτες είναι αδρανείς: Ως εκ τούτου, η βιομετατροπή είναι το ζωτικό βήμα για να τερματιστεί η δράση του φαρμάκου. Εάν, ωστόσο, οι μεταβολίτες είναι δραστικοί (π.χ. ο κύριος μεταβολίτης της διαζεπάμης), η δράση του φαρμάκου μπορεί να τερματιστεί μόνο με απέκκριση.

Κλινική εικόνα

Ασθενής με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια υπόκειται σε θεραπεία με διουρητικά αγκύλης. Έχει σοβαρή εξασθενήση στη νεφρική λειτουργία. Η διούρηση που προκαλείται με τεράστιες δόσεις φουροσεμίδης είναι μέτρια.

Σχόλιο: έχουμε την τάση να σκεφτόμαστε τη νεφρική απέκκριση ως θέτουσα τέρμα στη δράση των φαρμάκων. Στην περίπτωση των διουρητικών αγκύλης, το φάρμακο δρα σε μεταφορείς ίοντων στην ενδοαυλική μεμβράνη. Ως εκ τούτου, η δράση του φαρμάκου συσχετίζεται με τον ρυθμό σπειραματικής διμήσης και η φουροσεμίδη έχει την τάση να δρα ασθενώς σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Κλινική εικόνα

Σε ασθενή χορηγείται διγοξίνη για κολπική μαρμαρυγή. Έχει εξασθενήση στη νεφρική λειτουργία. Δεν γίνονται μετρήσεις επιπέδων διγοξίνης και ο ασθενής αναπτύσσει πλήρη καρδιακό αποκλεισμό.

Σχόλιο: η διγοξίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη και συσσωρεύεται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας. Υπό αυτές τις συνθήκες απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, συμπεριλαμβανούμενης της εφαρμογής θεραπευτικής παρακολούθησης του φαρμάκου. Ο ασθενής αυτός ανάπτυξε σοβαρή, απειλητική για τη ζωή τοξικότητα – αλλά αυτό είναι προβλέψιμο με βάση τη γνωστή φαρμακολογία της διγοξίνης.

Νεφρική απέκκριση

Σπειραματική διήθηση

Η ροή του νεφρικού αίματος είναι περίπου 1,5 L/min και περίπου 10% από αυτό, κατ' όγκο, εμφανίζεται ως σπειραματική διήθηση. Μόνο το μη δεσμευμένο φάρμακο μπορεί να διηθηθεί δεδομένου ότι τα μέρια των πρωτεΐνων είναι πολύ μεγάλα.

Σωληναριακή έκκριση

Τα κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου μπορούν να εκκρίνουν ενεργά ορισμένες ενώσεις, ως επί το πλείστον ισχυρά οξέα και βάσεις, στον αυλό του νεφρού, (π.χ. πενικιλίνη). Υπό αυτές τις συνθήκες και θεωρώντας ότι δεν λαμβάνει χώρα επαναρρόφηση, ο ρυθμός έκκρισης ενός φαρμάκου υπερβαίνει τον ρυθμό διήθησής του.

Σωληναριακή επαναρρόφηση

Η ενεργή επαναρρόφηση έχει εξελιχθεί για να βοηθά τη παραμονή των θρεπτικών συστατικών. Ορισμένα φάρμακα επίσης επαναρροφώνται σε μεγάλο βαθμό: τέτοιου είδους ενώσεις έχουν την τάση να είναι λιποδιαλυτές και μη ιονισμένες στο pH των ούρων (βλέπε εξισωση Henderson – Hasselbach στη σελ. 4). Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία στη δηλητηρίαση με φάρμακα. Παραδείγματος χάριν, σε υπερβολική δόση ασπιρίνης:

- η ασπιρίνη είναι οξύ με pK_a 3,5
- εάν το pH των ούρων είναι 2,5, τότε η αναλογία ιονισμένου: μη ιονισμένου φαρμάκου είναι 0,1 (αντιλογάριθμος -1), δηλ. 90% του φαρμάκου είναι μη ιονισμένο, περνά εύκολα τις μεμβράνες και θα επαναρροφηθεί
- εάν το pH των ούρων ήταν 5,5, τότε η ίδια αναλογία θα ήταν 100 (αντιλογάριθμος 2), δηλ. μόνο 1% του φαρμάκου είναι μη ιονισμένο και περνά δύσκολα τις μεμβράνες.

Άλλες οδοί απέκκρισης

Χολική

Μητρικά φάρμακα και μεταβολίτες με μοριακό βάρος μεγαλύτερο από 350 είναι δυνατόν να απεκκριθούν ενεργά στη χολή. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν πολλά συζεύγματα φαρμάκων (προϊόντα του μεταβολισμού της φάσης II). Η διαδικασία αυτή μπορεί να ακολουθηθεί από απώλεια του φαρμάκου στα κόπρανα. Ωστόσο, συζεύγματα φαρμάκων μπορούν να διασπαστούν από τα βακτηρία του γαστρεντερικού, απελευθερώνοντας το μητρικό φάρμακο, το οποίο είναι δυνατόν να επαναρροφηθεί. Η προκύπτουσα εντεροηπατική κυκλοφορία μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις, παραδείγματος χάριν με τα από του στόματος αντισυλληπτικά στεροειδή.

Κλινική εικόνα

Νεαρή ασθενής λαμβάνει από του στόματος αντισυλληπτικό χάπι. Υποβάλλεται σε σύντομη θεραπεία με το ευρέος φάσματος αντιβιοτικό δοξυκυκλίνη για σεξουαλικώς μεταδιδόμενη λοιμωξη. Ο ιατρός τη συμβουλεύει να χρησιμοποιεί προφυλακτικά παράληλα με το χάπι κατά τη διάρκεια της θεραπείας καθώς και για 7 ημέρες μετά τη λήξη.

Σχόλιο: τα ευρέος φάσματος αντιβιοτικά είναι δυνατόν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών χαπιών που περιέχουν οιστρογόνα, διότι μπορεί να σκοτώσουν τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου η οποία ευθύνεται για την ανακύκλωση των οιστρογόνων από το

παχύ έντερο. Κατά συνέπεια θα υπάρχει μειωμένη εντεροηπατική κυκλοφορία, μικρότερη συστηματική έκθεση στα οιστρογόνα, με αποτέλεσμα πιθανή ωορρηξία και αποτυχία της αντισύλληψης. Αυτό αποτελεί μόνο ένα βραχυπρόθεσμο πρόβλημα. Η χρήση προφυλακτικών είναι επίσης λογική, ώστε η ασθενής να αποφύγει τη μετάδοση της λοιμωξης στον σύντροφό της.

Τεσσονος σημασίας οδοί

Τα φάρμακα είναι δυνατόν να απεκκριθούν από το σίελο, τον ιδρώτα, τα δάκρυα και τον εκπνεόμενο αέρα, αλλά καμία από αυτές τις οδούς δεν είναι κύρια. Οι θηλάζουσες μητέρες απεκκρίνουν ορισμένα φάρμακα στο γάλα του στήθους, με πιθανές σημαντικές επιπτώσεις στο νεογόν που τρέφεται με θηλασμό.

1.2 Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Μαθησιακοί στόχοι

Στο τέλος της ενότητας αυτής ο αναγνώστης θα πρέπει:

- να μπορεί να περιγράψει τις φάσεις της καμπύλης της συγκέντρωσης ως προς τον χρόνο ενός φαρμάκου μετά από χορήγηση από τον στόματος.
- να κατανοεί ότι για να κάνει χρήσιμες κλινικές προβλέψεις, η διαθεσιμότητα του φαρμάκου πρέπει να εκφραστεί με αριθμητικές παραμέτρους, όπως ημιζωή, κάθαρση και φαινόμενος όγκος κατανομής
- να έχει επίγνωση ότι οι φαρμακοκινητικές παράμετροι επιτρέπουν να γίνονται προβλέψεις όσον αφορά στη διάρκεια της δράσης του φαρμάκου και στις επιδράσεις παθολογικών καταστάσεων, διαφορών μεταξύ ατόμων και άλλων φαρμάκων στη διαθεσιμότητα των φαρμάκων.

Κλινική εικόνα

Ασθενής με μέτριας σοβαρότητας νεφρική ανεπάρκεια χρειάζεται θεραπεία με γενταμικίνη για σηψαιμία. Η κλινική ομάδα συμβουλεύεται το Παράρτημα 3 του BNF και συνιστά χορήγηση του φαρμάκου σε μειωμένη δόση και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Σχόλιο: η γενταμικίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς και ο χρόνος ημιζωής της είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Κλινική εικόνα

Ασθενής εισάγεται μετά από υπερβολική δόση αμιτριπτιλίνης. Η κλινική ομάδα συμβουλεύεται το τοπικό κέντρο δηλητηρίασης και τους λέγεται ότι η αιμοκάθαρση δεν θα συμβάλλει στην αντιμετώπιση του προβλήματος.

Σχόλιο: η αμιτριπτιλίνη έχει μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 18 L/kg). Αυτό υποδεικνύει ότι η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου βρίσκεται στους ιστούς. Κατά συνέπεια, μόνο ένα μικρό ποσοστό του φαρμάκου στον οργανισμό θα περνούσε από τη συσκευή αιμοκάθαρσης.

Η φαρμακοκινητική επιτρέπει να γίνονται προβλέψεις όσον αφορά στη δραστικότητα ενός φαρμάκου στον οργανισμό· για να είναι χρήσιμες, αυτές οι προβλέψεις πρέπει να εκφραστούν με αριθμητικές παραμέτρους, όπως χρόνος ημιζωής, κάθαρση και όγκος κατανομής (VD).