

Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική

Κλινικό σενάριο

Ένας παχύσαρκος άνδρας 50 ετών με διαβήτη τύπου II, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία έχει κανονίσει να επισκεπτεί το γενικό ιατρό του για να επανεξετάσουν τα φάρμακα που λαμβάνει: τρία διαφορετικά φάρμακα για τον διαβήτη, τέσσερα διαφορετικά αντιυπερτασικά, μία στατίνη για τον έλεγχο των επιπέδων της χοληστερίνης και μία ασπιρίνη σε μορφή διασπειρόμενου δισκίου. Τα φάρμακα αυτά προστέθηκαν στην αγωγή του μέσα σε διάσπημα δύο ετών, παρ' όλο που ο ίδιος δεν είχε κανένα σύμπτωμα, και θεωρεί ότι –αν μη τι άλλο– του προκαλούν συμπτώματα κούρασης και μικού πόνου. Επίσης, διάβασε προσφάτως ότι η ασπιρίνη μπορεί να μην ενδείκνυται σε διαβητικούς ασθενείς. Επιθυμεί να μάθει γιατί πρέπει να λαμβάνει τόσα πολλά φάρμακα, εάν τα συμπτώματα που αισθάνεται οφείλονται στα φάρμακα και εάν η δράση κάθε φαρμάκου επηρεάζει τη δράση των άλλων. Ποιες γνώσεις θα μπορούσαν να βοηθήσουν τον γενικό ιατρό να ανταποκριθεί σε αυτές τις ερωτήσεις;

Εισαγωγή

Η βασική γνώση του μηχανισμού δράσης των φαρμάκων και του πώς το ανθρώπινο σώμα αντιδρά στα φάρμακα επιτρέπει στον ιατρό να τα συνταγογραφεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Πριν τον 20ό αιώνα, η άσκηση της ιατρικής αφορόύσε σε μεγάλο βαθμό στη χορήγηση μειγμάτων φυσικών ουσιών, φυτικών ή ζωικών. Αυτά τα παρασκευάσματα περιείχαν περισσότερους του ενός φαρμακολογικώς δραστικούς παράγοντες σε ποικίλες ποσότητες (π.χ. γιγαντείς στο Περού χρησιμοποιούσαν σκόνη φλοιού από το δένδρο «cinchona», σήμερα γνωστό για την περιεκτικότητά του σε κινίνη, για να θεραπεύσουν τον πυρετό της ελονοσίας).

Σημεία-κλειδιά – Τι είναι φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική;

Η μεταβλητότητα στη σχέση μεταξύ δόσης – ανταπόκρισης είναι ένα μέτρο της ευαισθησίας ενός ασθενούς σε ένα φάρμακο.

Αυτό έχει δύο συστατικά: δόση – συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα και συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα – αποτέλεσμα.

Το τελευταίο καλείται φαρμακοδυναμική. Η περιγραφή του προφίλ της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με τον χρόνο καλείται φαρμακοκινητική.

Με απλά λόγια, η φαρμακοδυναμική αφορά στο τι κάνει το φάρμακο στον ασθενή και η φαρμακοκινητική στο πώς ο ασθενής επηρεάζει το φάρμακο.

Η κλινική φαρμακολογία στοχεύει στη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη μεταβλητότητα στη φαρμακοδυναμική και στη φαρμακοκινητική, ώστε να βελτιστοποιηθεί η θεραπευτική αγωγή για κάθε ασθενή.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 100 ετών, έχει αυξηθεί η κατανόηση των βιοχημικών και παθοφυσιολογικών παραγόντων που επηρεάζουν την ασθένεια. Η χρηματική σύνθεση παραγόντων με καλώς χαρακτηρισμένες, εξειδικευμένες δράσεις επί των κυτταρικών μηχανισμών έχει οδηγήσει στην εισαγωγή πολλών ισχυρών και αποτελεσματικών φαρμάκων. Επιπροσθέτως, η πρόοδος στην ανίχνευση των φαρμάκων στα σωματικά υγρά έχει διευκολύνει τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του δοσολογικού σχήματος, του προφίλ της συγκέντρωσης του φαρμάκου σε σχέση με τον χρόνο στα σωματικά υγρά, ιδιαιτέρως στο πλάσμα, και των αντίστοιχων προφίλ

της κλινικής δράσης. Η γνώση αυτής της σχέσης συγκέντρωσης-αποτελέσματος και των παραγόντων που επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των φαρμάκων υποστηρίζουν τις πρώτες φάσεις της διαδικασίας ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

Προσφάτως, η ανάπτυξη της γονιδιωματικής και της πρωτεωμικής έχει παράσχει νέες οπτικές και ευκαιρίες για ανάπτυξη φαρμάκων έναντι νέων και πιο εκλεκτικών στόχων. Μια τέτοια προσέγγιση θα αντικαταστήσει την ιδέα ότι ένα φάρμακο σε μία δόση είναι κατάλληλο για όλους τους ασθενείς.

Αρχές της δράσης των φαρμάκων (φαρμακοδυναμική)

Τα φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική προκειμένου:

1 Να ανακουφίσουν από συμπτώματα, για παράδειγμα:

- Παρακεταμόλη για αντιμετώπιση του πόνου.
- Σπρέι νιτρογλυκερίνης για αντιμετώπιση της στηθάγχης.

2 Να βελτιώσουν την πρόγωση μιας ασθένειας. Αυτό μπορεί να μετρηθεί με διάφορους τρόπους, αλλά συνήθως αναφέρεται ως μείωση στη νοσηρότητα ή στη θνητότητα. Για παράδειγμα:

- Πρόληψη ή επιβράδυνση των συνεπειών τελικού σταδίου μιας ασθένειας, π.χ. χορήγηση αντιυπερτασικών και στατινών σε καρδιαγγειακή νόσο ή λεβοντόπα στη νόσο του Parkinson.
- Αποκατάσταση ανεπαρκειών, π.χ. λεβιθυροξίνη σε υποθυρεοειδισμό.
- Θεραπεία μιας ασθένειας, π.χ. αντιβιοτικά, χημειοθεραπεία.

Μερικά φάρμακα μπορεί ταυτόχρονα να αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα και να βελτιώνουν την πρόγνωση, π.χ. οι β-αναστολείς σε ισχαιμική καρδιοπάθεια. Αν κάποιο φάρμακο δεν κάνει τίποτε από τα δύο, η χρησιμότητά του πρέπει να αμφισβητηθεί και να διακοπεί η χορήγησή του. Ακόμη και αν υπάρχει σαφής ένδειξη για χορήγηση ενός φαρμάκου, η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που τυχόν χορηγούνται στον ίδιο ασθενή πρέπει να εξετάζονται και να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν.

Μηχανισμοί δράσης φαρμάκων

Δράση σε υποδοχέα

Ένας υποδοχέας είναι ένα εξειδικευμένο μακρομόριο, συνήθως μία πρωτεΐνη, στην κυτταρική μεμβράνη ή ενδοκυτταρικά, στο οποίο μπορεί να

δεσμευτεί μία συγκεκριμένη ομάδα φαρμάκων ή φυσικών ουσιών (όπως νευροδιαβιβαστές ή ορμόνες) και να προκαλέσει φαρμακολογικά αποτελέσματα. Υπάρχουν τριών ειδών υποκαταστάτες: οι αγωνιστές, οι ανταγωνιστές και οι μερικοί αγωνιστές.

Ένας **αγωνιστής** είναι μία ουσία που διεγείρει ή ενεργοποιεί τον υποδοχέα για να παραγάγει ένα αποτέλεσμα, π.χ. σαλβουταμόλη στον αδρενεργικό υποδοχέα β_2 .

Ένας **ανταγωνιστής** προλαμβάνει τη δράση ενός αγωνιστή, αλλά δεν έχει καμία επίδραση ο ίδιος, π.χ. λοσαρτάνη στον υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II.

Ένας **μερικός αγωνιστής** διεγείρει τον υποδοχέα σε περιορισμένο βαθμό, ενώ ταυτόχρονα αποτέλει περαιτέρω διέγερση του από αγωνιστές, π.χ. αριπιπραζόλη στους υποδοχέις ντοπαμίνης D_2 και σεροτονίνης 5-HT_{1A}.

Τα βιοχημικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται από την αλληλεπίδραση αγωνιστή-υποδοχέα και τα οποία παράγονται αποτέλεσμα είναι σύνθετα. Υπάρχουν πολλοί τύποι υποδοχών και σε αρκετές περιπτώσεις έχουν ταυτοποιηθεί και υπότυποι, οι οποίοι επίσης έχουν θεραπευτική αξία, π.χ. α και β αδρενεργικοί υποδοχείς, νικοτινικοί και μουσκαρινικοί χολινεργικοί υποδοχείς.

Δράση σε ένζυμο

Τα ένζυμα, όπως και οι υποδοχείς, είναι πρωτεΐνικά μακρομόρια με τα οποία αλληλεπιδρούν μόρια, προκειμένου να παραγάγουν ενεργοποίηση ή αναστολή. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη και δρουν μέσω ενζύμων δρουν αναστέλλοντας τη δράση τους. Παραδείγματα:

- 1 Η ασπιρίνη αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση των αιμοπεταλίων.
- 2 Η ραμπιπρίλη αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των φαρμάκων και οι αναστολείς των ενζύμων μπορούν να δράσουν ως συναγωνιστικοί, αντιστρεπτοί ανταγωνιστές/αναστολείς ή ως μη συναγωνιστικοί, μη αντιστρεπτοί ανταγωνιστές/αναστολείς. Οι επιδράσεις των συναγωνιστικών ανταγωνιστών μπορούν να υπερικηθούν μέσω της αύξησης της δόσης ενδογενών ή εξωγενών αγωνιστών, ενώ οι επιδράσεις των μη αντιστρεπτών ανταγωνιστών συνήθως δεν μπορούν να υπερικηθούν, έχοντας ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Δράση σε μεμβρανικούς διαύλους ιοντών

Η αγωγή των ώσεων στους νευρικούς ιστούς και η ηλεκτρομηχανική σύζευξη στον μυ εξαρτάται από την κίνηση των ιόντων, ιδιαιτέρως του νατρίου, του ασβεστίου και του καλίου, μέσω μεμβρανικών ιοντι-

κών διαύλων. Αρκετές ομάδες φαρμάκων αλληλεπιδρούν με ιοντικούς διαύλους. Για παράδειγμα:

1 Η νιφεδιπίνη αναστέλλει τη μεταφορά ιόντων Ca^{2+} μέσω των διαύλων βραδέος τύπου ενεργοποιημένων κυτταρικών μεμβρανών.

2 Η φουροσεμίδη αναστέλλει τη συμμεταφορά Na^+ / K^+/Cl^- στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

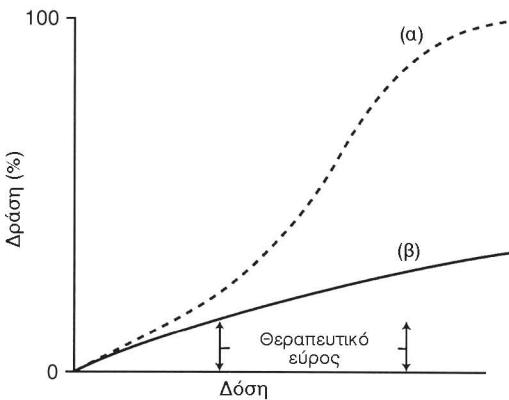
Κυτταροτοξικές δράσεις

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο ή στη θεραπευτική αγωγή των λοιμώδεων μπορεί να θανατώσουν τα κακοήθη κύτταρα ή τους μικροοργανισμούς αντιστοίχως. Συχνά, οι μηχανισμοί ορίζονται σε σχέση με τις δράσεις σε υποδοχείς ή ένζυμα. Σε άλλες περιπτώσεις, χημική δράση (αλκυλώση) προκαλεί καταστροφές στο DNA ή σε άλλα μακρομόρια και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο ή αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης.

Σχέση δόσης–ανταπόκρισης

Η κλίση των καμπυλών δόσης (ή συγκέντρωσης)–ανταπόκρισης μπορεί να είναι μεγάλη ή μικρή. Μία μεγάλη κλίση υπονοεί ότι μικρές μεταβολές στη δόση παράγουν μεγάλες μεταβολές στην κλινική ανταπόκριση ή στις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενώ οι μικρές κλίσεις υπονοούν ότι με την αύξηση της δόσης θα επιτευχθεί μικρό κλινικό πλεονέκτημα (Εικόνα 1.1).

Στην κλινική πράξη, είναι συχνά πιθανόν να μην μπορεί να ληφθεί η μέγιστη θεραπευτική δόση



Εικόνα 1.1 Σχηματικά παραδείγματα ενός φαρμάκου με: (α) Μεγάλη κλίση της καμπύλης δόσης (ή συγκέντρωσης)–ανταπόκρισης στο θεραπευτικό εύρος δόσεων. Παράδειγμα αποτελεί το από του στόματος χορηγούμενο αντιπηκτικό βαρφαρίνη. (β) Μικρή κλίση της καμπύλης δόσης (ή συγκέντρωσης)–ανταπόκρισης στο θεραπευτικό εύρος δόσεων, π.χ. θειαζιδικά διουρητικά στην υπέρταση.

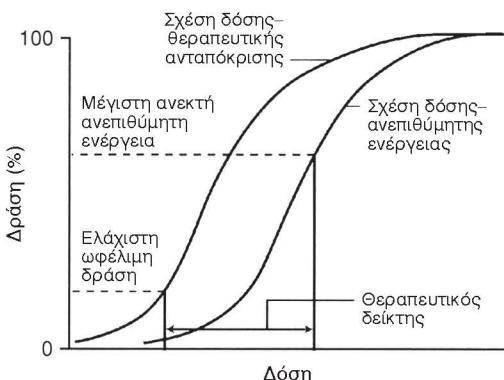
εξαιτίας της εμφάνισης ανεπιθύμητων δράσεων, με δεδομένο ότι ελάχιστα, εάν υπάρχουν, φάρμακα προκαλούν μόνο μία φαρμακολογική δράση.

Η σχέση δόσης–ανεπιθύμητων ενεργειών είναι συχνά διαφορετική σε σχήμα και θέση από τη σχέση δόσης–θεραπευτικού αποτελέσματος. Η διαφορά μεταξύ της δόσης που παράγει το επιθυμητό αποτέλεσμα και της δόσης που προκαλεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες καλείται θεραπευτικός δείκτης και είναι μέτρο της ασφάλειας ενός φαρμάκου (Εικόνα 1.2).

Το σχήμα και η θέση των καμπυλών δόσης–ανταπόκρισης για μία ομάδα ασθενών παρουσιάζει διακυμάνσεις εξαιτίας γενετικών, περιβαλλοντικών και νοσολογικών παραγόντων. Ωστόσο, οι διακυμάνσεις αυτές δεν οφείλονται αποκλειστικά σε διαφορές ως προς την ανταπόκριση στα φάρμακα, αλλά έχουν δύο σημαντικές συνιστώσες: τη σχέση δόσης–συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα και τη σχέση συγκέντρωσης στο πλάσμα–δράσης.

Δόση → Συγκέντρωση στο πλάσμα → Δράση

Με την ανάπτυξη ειδικών και ευαίσθητων χημικών αναλύσεων για φάρμακα στα σωματικά υγρά, είναι πλέον εφικτός ο χαρακτηρισμός των σχέσεων δόσης–συγκέντρωσης στο πλάσμα και μπορεί να εκτιμηθεί εάν οι διαφορές στην ανταπόκριση οφείλονται σε διακυμάνσεις στη σχέση δόσης–συγκέντρωσης στο πλάσμα, όταν τα φάρμακα συνταγογραφούνται για ασθενείς με νόσους διαφόρων σταδίων. Όσον αφορά στα φάρμακα με μικρό θεραπευτικό δείκτη, μπορεί να είναι απαραίτητη η μέτρηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα για να αξι-



Εικόνα 1.2 Σχηματικό διάγραμμα της σχέσης δόσης–ανταπόκρισης για την επιθυμητή δράση (σχέση δόσης–θεραπευτικής ανταπόκρισης) και μία ανεπιθύμητη ενέργεια (σχέση δόσης–ανεπιθύμητης ενέργειας). Ο θεραπευτικός δείκτης είναι η έκταση της μετατόπισης των δύο καμπυλών εντός του φυσιολογικού εύρους δόσεων.

ολογηθεί η σχέση μεταξύ της χορηγούμενης δόσης και της συγκέντρωσης στο πλάσμα σε μεμονωμένους ασθενείς (βλ. Κεφάλαιο 21, «Παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου»).

Αρχές φαρμακοκινητικής

Απορρόφηση

Η απορρόφηση του φαρμάκου μετά την από του στόματος χορήγηση έχει δύο κύριες συνιστώσες: τον ρυθμό απορρόφησης και τη βιοδιαθεσμότητα. Ο ρυθμός απορρόφησης ελέγχεται μερικώς από τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου, αλλά σε πολλές περιπτώσεις τροποποιείται από τη μορφοποίηση του φαρμακευτικού σκευάσματος. Μείωση του ρυθμού απορρόφησης μπορεί να οδηγήσει σε μικρότερης κλίσης καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα – χρόνο, με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτώμενων από τη συγκέντρωση, και μπορεί να επιτρέψει λιγότερο συχνή χορήγηση.

Βιοδιαθεσμότητα είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει το κλάσμα της δόσης που απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία. Κυμαίνεται από 0% έως 100% και εξαρτάται από έναν αριθμό φυσικοχημικών και κλινικών παραγόντων. Χαμηλή βιοδιαθεσμότητα μπορεί να υπάρξει εάν το φάρμακο έχει χαμηλή διαλυτότητα ή καταστρέφεται από το οξύ στον στόμαχο. Τη βιοδιαθεσμότητα ενός φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει η τροποποίηση της σύστασης του φαρμακευτικού σκευάσματος, η τροφή ή η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων. Για παράδειγμα, τα αντιόξινα μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση αντιβιοτικών κινολόνης, δεσμεύοντάς τα στο έντερο. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσμότητα περιλαμβάνουν τον μεταβολισμό από τη χλωρίδα του εντέρου, το εντερικό τοίχωμα ή το ήπαρ.

Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου αναφέρεται στον μεταβολισμό ενός φαρμάκου που λαμβάνει χώρα καθ' οδόν από τον εντερικό σωλήνα στη συστηματική κυκλοφορία. Για την πλειονότητα των φαρμάκων που χορηγούνται από του στόματος, η απορρόφηση πραγματοποιείται κατά μήκος του τμήματος του γαστρεντερικού επιθηλίου που αιματώνεται από τις φλέβες του ήπατος πουλαίου συστήματος. Κατά συνέπεια, ακόμη και εάν απορροφώνται επαρκώς, τα φάρμακα θα περάσουν από το ήπαρ πριν φθάσουν στη συστηματική κυκλοφορία. Για τα φάρμακα τα οποία υφίστανται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό, ένα σημαντικό μέρος μιας από του στόματος χορηγούμενης δόσης μπορεί να μεταβολιστεί προτού να φθάσει στη θέση όπου ασκείται η φαρμακολογική δράση, π.χ. ο μεταβολισμός της ινσουλίνης στον εντερικό σωλήνα είναι τόσο εκτεταμένος, που καθιστά την από του στόματος θεραπεία ανέφικτη.

Η σημασία του μεταβολισμού πρώτης διόδου είναι διττή:

1. Είναι ένα από τα αίτια των φαινομενικών διαφορών στην απορρόφηση ενός φαρμάκου μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Ακόμη και οι υγιείς άνθρωποι παρουσιάζουν αξιοσημείωτη διακύμανση στη μεταβολική ικανότητα του ήπατος.

2. Σε ασθενείς με βαριά ηπατική νόσο, ο μεταβολισμός πρώτης διόδου μπορεί να είναι δραματικά μειωμένος, οδηγώντας στην εμφάνιση μεγαλύτερων συγκεντρώσεων φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία.

Κατανομή

Μόλις ένα φάρμακο φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος, ξεκινά η κατανομή στους ιστούς. Η έκταση αυτής της κατανομής εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων που περιλαμβάνουν τη δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος, τον συντελεστή κατανομής στον λιπώδη ιστό και την τοπική αιματική ροή. Ο όγκος κατανομής V_D είναι ο φαινομενικός δύκος του υγρού εντός του οποίου κατανέμεται ένα φάρμακο με βάση την ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα και τη μετρηθείσα συγκέντρωση στο πλάσμα ή στον ορό. Εάν ένα φάρμακο παραμένει αποκλειστικά στο πλάσμα, ο V_D θα ισούται με τον δύκο του πλάσματος – περίπου 3 L σε έναν ενήλικο. Εάν, από την άλλη πλευρά, το φάρμακο κατανέμεται σε όλα τα σωματικά υγρά, ο V_D θα είναι περίπου 42 L. Στην πραγματικότητα, τα φάρμακα σπανίως κατανέμονται σε φυσιολογικούς δύκους. Εάν το μεγαλύτερο μέρος του φαρμάκου δεσμεύεται στους ιστούς, η συγκέντρωση στο πλάσμα θα είναι χαμηλή και ο V_D θα είναι υψηλός, ενώ υψηλή πρωτεΐνη δέσμευση στο πλάσμα θα τείνει να διατηρήσει υψηλές συγκεντρώσεις στο αίμα και θα προκύψει χαμηλός V_D . Πα την πλειονότητα των φαρμάκων, ο V_D εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της δέσμευσης στο πλάσμα και της κατανομής ή της δέσμευσης σε ποικίλους ιστούς, για παράδειγμα, στους μύες και στο λίπος. Επομένως, ο όγκος κατανομής μπορεί να ποικίλει σημαντικά.

Κλινική σημασία του όγκου κατανομής

Η γνώση του όγκου κατανομής (V_D) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιοριστεί το μέγεθος της δόσης εφόδου, εάν απαιτείται άμεση ανταπόκριση στην αγωγή, λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η θεραπευτική επιτυχία σχετίζεται στενά με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και με το να μην υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν μία σχετικά μεγάλη δόση χορηγηθεί αιφνιδίως στον ασθενή. Η δόση εφόδου χρησιμοποιείται κάποιες φορές, όταν η ανταπόκριση στο φάρμακο μετά από χορήγηση της συνήθους δόσης συντήρησης χρειάζεται πολλές ώρες ή ημέρες για να αναπτυχθεί, όπως παρατηρείται, παραδείγματος χάριν, με τη διγοξίνη.

Στην πράξη, το βάρος του ασθενούς είναι το βασικό κριτήριο για τον υπολογισμό της δόσης ενός φαρμάκου με μικρό θεραπευτικό δείκτη.

Δέσμευση σε πρωτεΐνες του πλάσματος

Στο αίμα, ένα μέρος ενός φαρμάκου δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στην αλβούμινη (όξινα φάρμακα) και στην α_1 -όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βασικά φάρμακα). Μόνο το αδέσμευτο ή ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου κατανέμεται, λόγω του ότι το σύμπλοκο δεσμευμένου φαρμάκου–πρωτεΐνης είναι πολύ μεγάλο για να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες. Η μετακίνηση του φαρμάκου μεταξύ του αίματος και άλλων ιστών γίνεται μέχρι να επέλθει ισορροπία μεταξύ του αδέσμευτου φαρμάκου στο πλάσμα και του φαρμάκου στους ιστούς. Γενικώς, το αδέσμευτο φάρμακο είναι το υπεύθυνο για τις κλινικές δράσεις – την επιθυμητή δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεταβολές στην πρωτεΐνικη δέσμευση (π.χ. αυτές που προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις εκτόπισης) γενικώς οδηγούν σε παροδική αύξηση της ελεύθερης συγκέντρωσης του φαρμάκου, αλλά σπανίως έχουν κλινική σημασία. Ωστόσο, η ολική συγκέντρωση θα είναι χαμηλότερη και η μέτρηση της μπορεί να παρερμηνευθεί, εάν δεν ληφθεί υπ' όψιν το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου. Αυτό αποτελεί σύνθημα πρόβλημα με την ερμηνεία των συγκεντρώσεων της φαινυτοῦντης, όπου το ελεύθερο κλάσμα μπορεί να κυμαίνεται από 10% σε ένα φυσιολογικό ασθενή έως 40% σε έναν ασθενή με υποαλβούμιναίμα και νεφρική ανεπάρκεια.

Κάθαρση

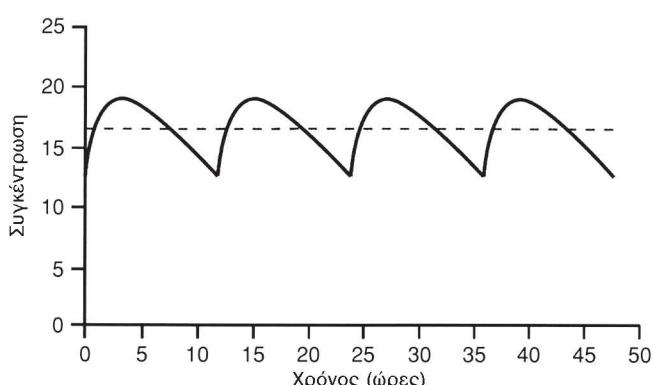
Κάθαρση είναι το άθροισμα όλων των διαδικασιών αποβολής του φαρμάκου από τον οργανισμό, που προσδιορίζεται κυρίως από τον μεταβολισμό στο ήπαρ και τη νεφρική απέκκριση, και ορίζεται ως ο θεωρητικός δύκος υγρών από τα οποία απομακρύνεται πλήρως ένα φάρμακο σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα.

Όταν ένα φάρμακο χορηγείται συνεχώς μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης ή κατ' επανάληψη από τους στόματος (ή μέσω άλλων οδών) στο τέλος επιτυγχάνεται ισορροπία μεταξύ του ρυθμού εισόδου (ρυθμός χορήγησης) και εξόδου (ποσότητα που αποβάλλεται σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα) του. Αυτή η ισορροπία συνεπάγεται μία σταθερή ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα, η οποία εξαρτάται από τον ρυθμό χορήγησης της δόσης και την κάθαρση και αντιστοιχεί στη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (steady-state concentration – C_{ss}). Μία ενδοφλέβια έγχυση σταθερού ρυθμού οδηγεί σε μία σταθερή C_{ss} , ενώ, όταν το φάρμακο χορηγείται κατ' επανάληψη από τους στόματος (ή μέσω άλλων οδών) σε τακτικά χρονικά διαστήματα, παρατηρείται διακύμανση μεταξύ της μέγιστης και ελάχιστης συγκέντρωσης (Εικόνα 1.3).

Η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αποτελεσματικότητα με την οποία το ήπαρ ή/και οι νεφροί μπορούν να απομακρύνουν ένα φάρμακο και ποικίλλει σε παθολογικές καταστάσεις που επηρεάζουν αυτά τα συγκεκριμένα όργανα ή την αιματική ροή σε αυτά τα όργανα. Σε σταθερές κλινικές καταστάσεις, η κάθαρση παραμένει σταθερή και είναι ευθέως ανάλογη του ρυθμού χορήγησης. Η σημαντική συνέπεια είναι ότι, εάν διπλασιασθεί ο ρυθμός χορήγησης της δόσης, διπλασιάζεται και η μέση C_{ss} . Εάν ο ρυθμός χορήγησης της δόσης υποδιπλασιαστεί, τότε υποδιπλασιάζεται και η μέση C_{ss} . Σε φαρμακοκινητικούς όρους, αυτό αναφέρεται ως πρώτης τάξης ή γραμμική διαδικασία και προκύπτει από το γεγονός ότι ο ρυθμός αποβολής είναι ανάλογος της ποσότητας του φαρμάκου στο σώμα.

Εφάπαξ ενδοφλέβια δόση εφόδου

Ένας σημαντικός αριθμός φαρμακοκινητικών αρχών μπορεί να εκτιμηθεί εξετάζοντας τις συγκεντρώσεις που προκύπτουν μετά από μία ενδοφλέβια δόση εφόδου (Εικόνα 1.4), από τις οποίες, μέσω ενός αριθμού πολύπλοκων εξισώσεων, μπορεί να προβλεφθεί ο χρόνος στον οποίο θα επιτευχθεί συγκέ-



Εικόνα 1.3 Προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου, όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου έχει φτάσει σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση από τους στόματος (συνεχής γραμμή) ή μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης σταθερού ρυθμού (διακεκομμένη γραμμή).