

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Φαρμακοδυναμική-Χορήγηση φαρμάκων

Πετσίνης Βασίλης
Επίκουρος Καθηγητής ΣΓΠΧ

Κλινική ΣΓΠΧ Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

2^ο Εξάμηνο Μεταπτυχιακού Προγράμματος



ΟΡΙΣΜΟΙ

- Φάρμακο είναι μια χημική ουσία που επιδρώντας σε κύτταρα, ιστούς και οργανισμούς συνολικά, μεταβάλλει την συμπεριφορά τους
- Φαρμακολογία είναι η επιστήμη που εξετάζει τις ουσίες που προκαλούν λειτουργικές μεταβολές στα κύτταρα των οργανισμών και συγκεκριμένα τη χημική δομή τους και τη βιολογική δράση τους
- Κλινική φαρμακολογία είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που μελετά τις εφαρμογές των φαρμάκων για την **πρόληψη** και την **θεραπεία** των νοσημάτων

- Η Φαρμακοδυναμική εξετάζει τις βιοχημικές και φυσιολογικές ενέργειες καθώς και το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων σε φυσιολογικές συνθήκες
- Η Φαρμακοκινητική μελετά τις ποσοτικές μεταβολές που υφίσταται το φάρμακο μέσα στον οργανισμό, σε συνάρτηση με τον χρόνο. Αφορά την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση
- Η Φαρμακοθεραπευτική εξετάζει τις ουσίες που είναι χρήσιμες στην αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων
- Η Τοξικολογία η οποία αποτελεί πλέον ξεχωριστή επιστήμη, εξετάζει τις βλαπτικές ενέργειες των φαρμάκων (ανεπιθύμητες, τοξικές) που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική

- Η μεταβολή που προκύπτει από την φυσικοχημική αλληλεπίδραση φαρμάκου και λειτουργικά σημαντικών μορίων του οργανισμού, ονομάζεται ενέργεια του φαρμάκου
- Τα φάρμακα παρουσιάζουν εκλεκτικότητα δράσης σε συγκεκριμένα μόρια, ιστούς και συστήματα. Ωστόσο παρουσιάζουν και παράλληλες ανεπιθύμητες δράσεις και εκδηλώσεις που ονομάζονται παρενέργειες
- Σημαντική παράμετρος της δράσης των φαρμάκων αποτελεί η συχνά ανεπιθύμητη ιδιότητά τους να **αλληλεπιδρούν** μεταξύ τους, σε παράλληλη χορήγηση, δημιουργώντας νέες παρενέργειες στον οργανισμό



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗΣ

- Το φάρμακο για να δράσει πρέπει πρώτα να βρεθεί μέσα στον οργανισμό, σε επαφή με τα κύτταρα-στόχους
- **Εξωτερικοί φραγμοί εισόδου**
 1. Δέρμα (κερατίνη, σμήγμα). Ισχυρός
 2. Βλεννογόνοι πεπτικού. Μικρής ισχύος
 3. Αναπνευστικός βλεννογόνος. Μικρής ισχύος
 4. Επιπεφυκότας. Μικρής ισχύος
 5. Βλεννογόνοι ουρογεννητικού. Ισχυρός
- Παράκαμψη των φραγμών εισόδου δημιουργεί η παρεντερική χορήγηση φαρμάκου, με ένεση (υποδόρια, ενδομυϊκά κλπ)

!

- Ένα φάρμακο για να είναι δραστικό θα πρέπει να χορηγείται με τρόπο που να μπορεί να περάσει τους φυσικούς φραγμούς που το αφορούν
- Η παρεντερική χορήγηση, αυτομάτως σημαίνει ότι το φάρμακο θα δράσει με τον ένα ή τον άλλο τρόπο



- Όταν το φάρμακο περάσει τους φραγμούς αυτούς μπαίνει στην κυκλοφορία, διαλύεται στο αίμα και φτάνει με τα τριχοειδή στους ιστούς και τείνει να βγει στο μεσοκυττάριο υγρό
- Πολλά φάρμακα **συνδέονται με τις πρωτεΐνες του αίματος**, επιβραδύνοντας έτσι την διαφυγή μέσω της μεμβράνης των τριχοειδών
- Τα φάρμακα που έχουν συνδεθεί με τις πρωτεΐνες είναι θεωρητικά αποθηκευμένα και επομένως είναι ανενεργά. Το ποσό του φαρμάκου που μπορεί να συνδεθεί με τις πρωτεΐνες είναι πεπερασμένο. Πτώση του επιπέδου του φαρμάκου στο αίμα, οδηγεί σε απελευθέρωση φαρμάκου μετά από αποσύνδεση από τις πρωτεΐνες

ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ ΦΡΑΓΜΟΙ

- **Αιματοεγκεφαλικός.** Μεταξύ τριχοειδών και νευρογλοιακών κυττάρων δεν υπάρχει ουσιαστικά περιτριχοειδική σχισμή. Έτσι τα φάρμακα διηθούνται δύσκολα προς τον εγκεφαλικό ιστό
- **Αιματοπλακουντικός.** Πολύ σημαντικός για την φαρμακευτικής αιτιολογίας τερατογένεση η οποία είναι συνήθως δόσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη. Ιδιαίτερα κρίσιμες οι πρώτες εβδομάδες της εγκυμοσύνης
- **Αιματομαστικός.** Όχι ιδιαίτερα ισχυρός, επηρεάζει το βρέφος κατά την περίοδο του θηλασμού

- Αφού το φάρμακο περάσει τους διάφορους φραγμούς (εξωτερικού και εσωτερικούς), μαζί με τα προϊόντα μεταβολισμού του κατανέμεται τελικά σε διάφορα διαμερίσματα του οργανισμού
- Το φάρμακο μπορεί να προσεγγίσει τον βιολογικό του υποδοχέα μόνο εάν έχει την δυνατότητα να περιβληθεί ολόκληρο ή τμήμα του από νερό
- Έτσι το νερό (58-60% του συνολικού σωματικού βάρους) αποτελεί το μέσον μέσα στο οποίο μεταφέρεται το φάρμακο



ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Αποτελεί χαρακτηριστικό του κάθε φαρμάκου και εξαρτάται από:

- Αιματική ροή
- Διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων
- Δέσμευση των φαρμάκων σε πρωτεΐνες του πλάσματος
- Δέσμευση των φαρμάκων στους ιστούς

- Το φάρμακο τελικά μπορεί να διαλυθεί μέσα στο σωματικό νερό. Σημαντικότερος όλων όμως είναι ο **Όγκος Κατανομής**
- Όγκος κατανομής: Μέτρο του φαινομενικού **χώρου που είναι διαθέσιμος στο σώμα** και που περιέχει το φάρμακο. Συσχετίζει την ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα (ποσότητα που χορηγήθηκε) με τη συγκέντρωσή του στο αίμα ή το πλάσμα
- Όταν \uparrow Όγκος κατανομής: Υψηλότερες συγκεντρώσεις στους εξωαγγειακούς ιστούς σε σύγκριση με το αγγειακό διαμέρισμα
- Όταν \downarrow Όγκος κατανομής: Κατακράτηση στον αγγειακό χώρο



- Ουσιαστικά το φάρμακο κατανέμεται σε ένα δίχωρο σύστημα
- Ο «κεντρικός» χώρος αντιστοιχεί στο πλάσμα και το ενδιάμεσο υγρό των οργάνων με μεγάλη αιμάτωση (ήπαρ, νεφροί, καρδιά)
- Ο «περιφερικός» αντιστοιχεί στους ιστούς και το ενδιάμεσο υγρό οργάνων με μικρότερη αιμάτωση
- Οι δύο αυτοί χώροι βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία, αλλά η είσοδος και η απομάκρυνση του φαρμάκου εξελίσσεται στον «κεντρικό» χώρο

ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Η επιλογή της οδού χορήγησης καθορίζεται από:
 1. Τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου που θα χορηγηθεί
 2. Την ανατομική θέση των σημείων που θέλουμε να δράσει το χορηγούμενο φάρμακο
 3. Τα θεραπευτικά ζητούμενα, π.χ. την επιθυμία για ταχεία έναρξη δράσης ενός φαρμάκου ή την ανάγκη για μακροχρόνια χορήγηση

ΕΝΤΕΡΙΚΗ

- Από το στόμα (p.o.)
- Από τη στοματική κοιλότητα (υπογλώσσια χορήγηση)
- Από το βλεννογόνο του στομάχου
- Από το λεπτό έντερο
- Από το παχύ έντερο
- Από το ορθό (απευθυσμένο)

ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

- Υποδόρια χορήγηση (subcutaneous, S.C.)
- Ενδομυϊκή χορήγηση (intramuscular I.M.)
- Ενδοφλέβια χορήγηση (intravenous, I.V.)
- Χορήγηση με εισπνοή
- Τοπική χορήγηση (δέρμα-βλεννογόνους, διαδερμική χορήγηση)
- Ενδοδερμική χορήγηση

ΑΛΛΕΣ (ενδοατρηριακή, ενδορραχιαία, ενδοκαρδιακή)



Συνήθεις οδοί χορήγησης φαρμάκων στην οδοντιατρική είναι:

- Από το στόμα (p.o.)
- Από το βλεννογόνο του στομάχου
- Από το λεπτό έντερο
- Υποβλεννογόνια χορήγηση
- Τοπική χορήγηση

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Απορρόφηση είναι η μεταφορά ενός φαρμάκου από τη θέση χορήγησης του στην κυκλοφορία του αίματος

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

- Η αιματική ροή στην πλευρά απορρόφησης
- Η συνολική έκταση της απορροφητικής επιφάνειας
- Ο χρόνος επαφής με την επιφάνεια απορρόφησης
- Η διαλυτότητα ή όχι του φαρμάκου στο νερό ή στα λίπη
- Το μοριακό βάρος του φαρμάκου
- Ο βαθμός ιοντισμού του φαρμάκου

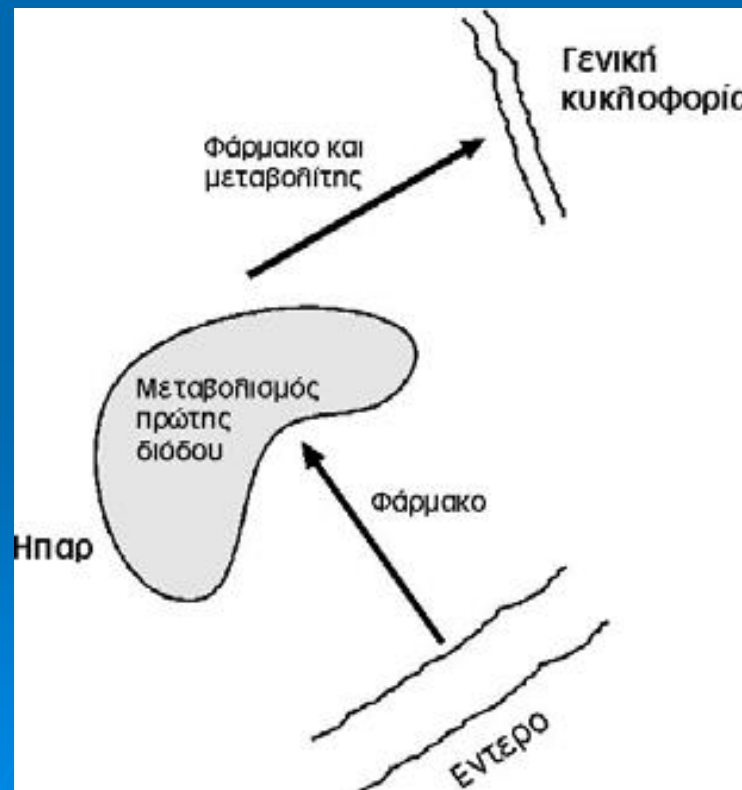
ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

- Βιοδιαθεσιμότητα είναι το **μέγεθος της απορρόφησης** ενός φαρμάκου μετά τη χορήγησή του
- Εκφράζεται ως το ποσοστό του χορηγηθέντος φαρμάκου που εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία χωρίς να υποστεί καμία χημική μεταβολή

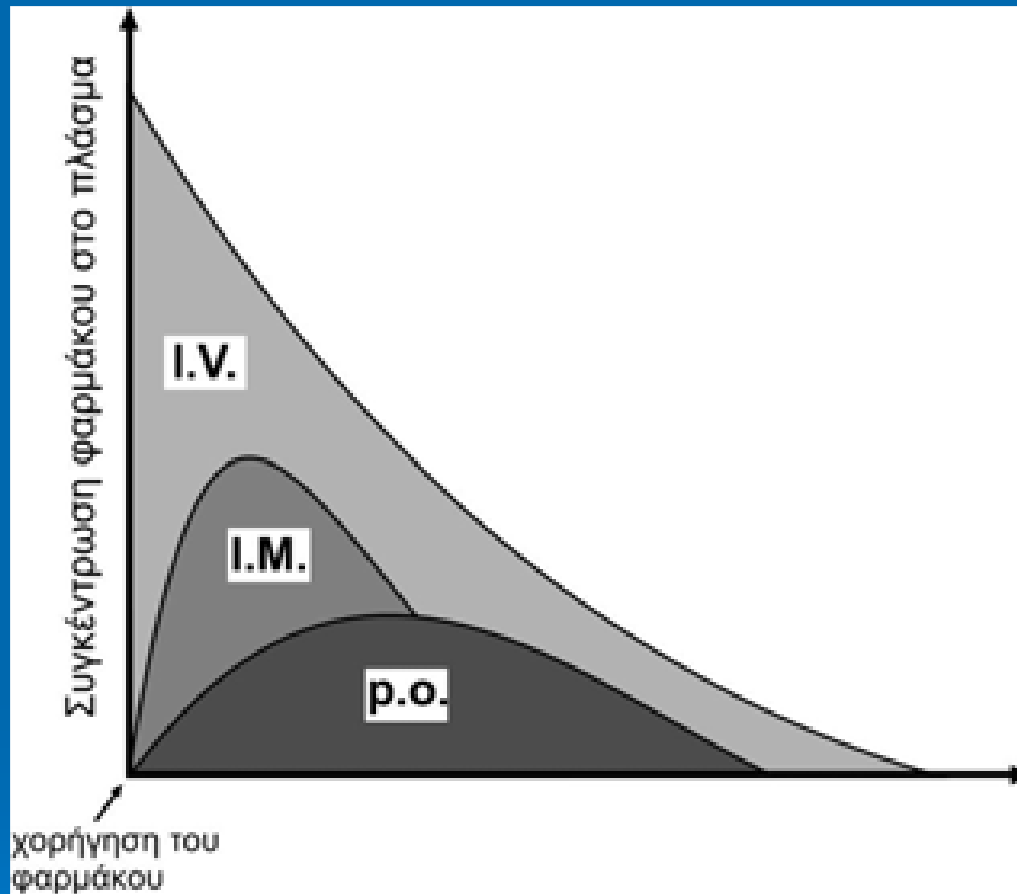
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ

- Ο μεταβολισμός πρώτης διόδου από το ήπαρ
- Η διαλυτότητα του φαρμάκου
- Η χημική αστάθεια των φαρμάκων

- Το φάρμακο μετά την απορρόφησή του, διέρχεται από το ήπαρ όπου λαμβάνει χώρα ο πρώτος του μεταβολισμός, γνωστός ως μεταβολισμός πρώτης διόδου
- Εκεί δημιουργούνται οι μεταβολίτες του φαρμάκου οι οποίοι αποδίδονται στην κυκλοφορία



- Με το φαινόμενο πρώτης διόδου γίνεται η **εξουδετέρωση ενός σημαντικού ποσοστού από την κανονική δόση ενός φαρμάκου** που χορηγείται από το στόμα, λόγω καταστροφής του από τα ένζυμα του γαστρεντερικού συστήματος, τα βακτηρίδια του εντέρου, τα ένζυμα των κυττάρων του τοιχώματος του εντέρου και τα ηπατικά κύτταρα
- Ένα φάρμακο, όταν χορηγείται από το στόμα, θα φτάσει στον αυλό του εντέρου και από εκεί ένα ποσοστό του φαρμάκου θα καταλήξει στα κύτταρα του ήπατος όπου θα μεταβολιστεί και θα εξουδετερωθεί
- Επομένως αν θέλουμε να έχουμε φαρμακολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει να συνυπολογίσουμε στη δοσολογία μας και το ποσόν του φαρμάκου που θα υποστεί το φαινόμενο πρώτης διόδου
- Το φαινόμενο πρώτης διόδου επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, δηλαδή το ποσόν του φαρμάκου που διατίθεται στην κυκλοφορία για να δράσει στα όργανα στόχους. **Για να παρακαμφθεί το φαινόμενο πρώτης διόδου το φάρμακο πρέπει να δοθεί παρεντερικά**



“Αποτελεσματικότητα” της οδού χορήγησης

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Η σημαντικότερη οδός είναι οι **νεφροί**
- Το ποσοστό του φαρμάκου που αποβάλλεται στα ούρα είναι το συνολικό αποτέλεσμα τριών λειτουργιών:
 1. α) της σπειραματικής διήθησης
 2. β) της σωληναριακής απέκκρισης
 3. γ) της σωληναριακής επαναπορρόφησης
- Υπάρχει η εξαίρεση των αέριων και των πτητικών φαρμάκων (π.χ. τα αέρια, πτητικά γενικά αναισθητικά, η αιθυλική αλκοόλη κ.ά.): εκπνοή
- Πολύ μικρό ποσοστό κάποιων φαρμάκων μπορεί να απεκκριθεί με: δάκρυα, σάλιο, ιδρώτα και εκκρίσεις της μύτης. Σπάνια αυτή η απέκκριση είναι ποσοτικά σημαντική

- Κάθαρση φαρμάκου: Προβλέπει το **ρυθμό απομάκρυνσης** ενός φαρμάκου σε σχέση με τη συγκέντρωσή του

$$CL = \text{ρυθμός απομάκρυνσης} / C$$

- C: Συγκέντρωση του φαρμάκου σε αίμα, πλάσμα κλπ, ανάλογα με το υγρό στο οποίο προσδιορίζεται η συγκέντρωση
- Εκφράζεται ως ο όγκος του πλάσματος από τον οποίο απομακρύνεται ολόκληρη η ποσότητα του φαρμάκου σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα (π.χ. ml/min)
- Ταχύτητα απέκκρισης (mg/min) = κάθαρση (ml/min) x συγκέντρωση στο πλάσμα (mg/ml)
- Κάθαρση συνολική = Κάθαρση ηπατική + Κάθαρση νεφρική + Κάθαρση πνευμονική + Κάθαρση λοιπή

- Σε περιπτώσεις σοβαρών νοσημάτων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των φαρμάκων, θα πρέπει να τροποποιηθεί η δοσολογία χορήγησης
- Τέτοιες είναι κυρίως η **νεφρική ανεπάρκεια** και η ηπατική ανεπάρκεια
- Απαιτείται καλή γνώση της οδού μεταβολισμού και απέκκρισης του φαρμάκου ώστε να γίνεται έγκαιρα η απαραίτητη τροποποίηση της δόσης
- Έτσι πχ σε νεφρική ανεπάρκεια συχνά πρέπει η δόση να μειωθεί στο $1/2$ η και στο $1/4$ κάποιες φορές



- Ιδιαίτερα σημαντική η αναζήτηση πιθανής νεφρικής ανεπάρκειας από το ιστορικό του ασθενούς
- Σε αρχικά στάδια δεν παρουσιάζεται ιδιαίτερη συμπτωματολογία
- Η μεγάλη ηλικία συχνά υποκρύπτει κάποιου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια
- Νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης οδηγούν σε νεφρική ανεπάρκεια

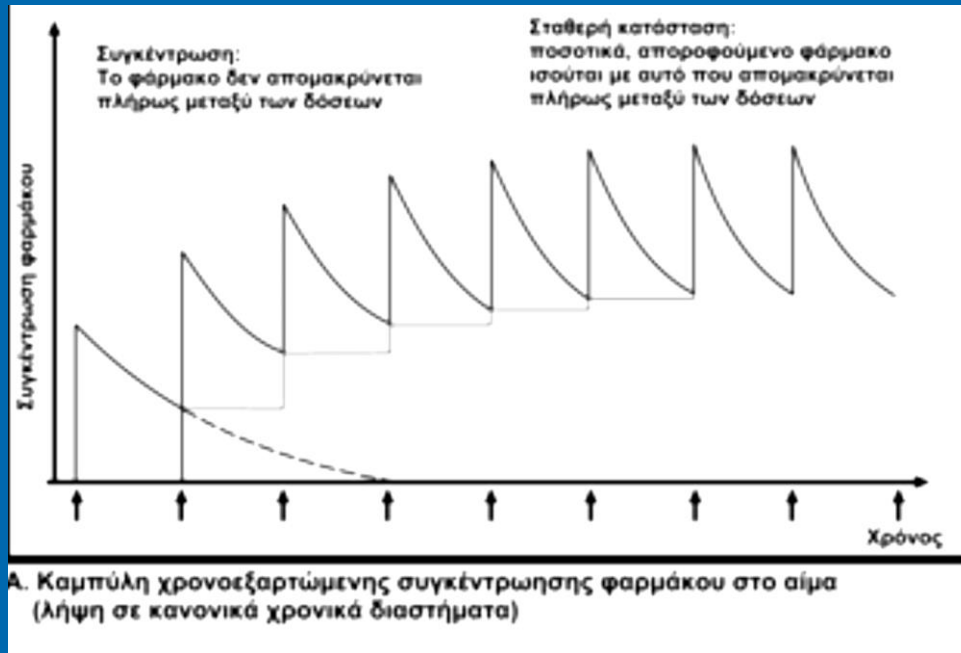


ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

- Χρόνος ημιζωής (ή ημίσειας ζωής) $t_{1/2}$ είναι ο χρόνος που απαιτείται για τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου κατά 50%
- Ο $t_{1/2}$ είναι αντιστρόφως ανάλογος προς την κάθαρση και ευθέως ανάλογος προς τον όγκο κατανομής
- Διάφορες κλινικές καταστάσεις συνεπάγονται αύξηση του $t_{1/2}$. Όταν ένας ασθενής πάσχει από μια **διαταραχή που μεταβάλλει τον $t_{1/2}$** του φαρμάκου, απαιτείται **προσαρμογή της δοσολογίας**. Αυτό συμβαίνει γιατί η σταθερή κατάσταση επηρεάζεται από τους παράγοντες που μεταβάλλουν τον $t_{1/2}$

Κλινικές καταστάσεις που συνεπάγονται αύξηση του $t_{1/2}$

- Όταν η ροή του πλάσματος στους νεφρούς είναι ελαττωμένη, όπως π.χ. συμβαίνει στην καρδιακή ανεπάρκεια ή στην αιμορραγία
- Με την ταυτόχρονη χορήγηση δεύτερου φαρμάκου, που εκτοπίζει το πρώτο από την αλβουμίνη και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τον όγκο κατανομής του πρώτου φαρμάκου
- Όταν μειώνεται η νεφρική κάθαρση, π.χ. σε νεφρική νόσο
- Όταν μειώνεται ο μεταβολισμός, όπως συμβαίνει για παράδειγμα όταν ένα δεύτερο φάρμακο αναστέλλει τη βιομετατροπή του πρώτου



Επίπτωση της επανάληψης των δόσεων στην συγκέντρωση φαρμάκου



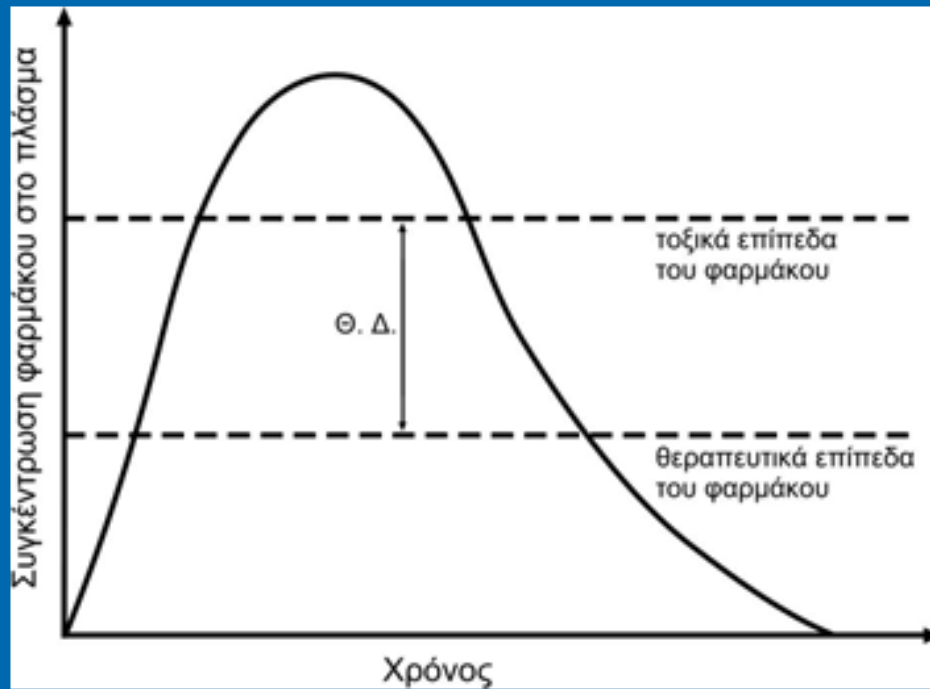
- Για να παραταθεί η ενέργεια φαρμάκου με **μικρό $t_{1/2}$** , μπορούν να γίνει συχνή χορήγηση με μεσοδιαστήματα πολύ μικρότερα του χρόνου $t_{1/2}$. Έτσι γίνεται άθροιση του μέσα στον οργανισμό
- Για φάρμακα με **μεγάλο $t_{1/2}$** (μέρες ή μήνες), η συχνή χορήγηση θα οδηγήσει σε άθροισή τους μέσα στον οργανισμό, με ενδεχόμενες τοξικές συνέπειες. Για τέτοια φάρμακα, απαιτείται ο συχνός προσδιορισμός των συγκεντρώσεων τους στο πλάσμα σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας
- **Επιβράδυνση της απορρόφησης** επιτυγχάνεται με φαρμακοτεχνικές τροποποιήσεις στο σκεύασμα, όπως π.χ. είναι το εντερικό περίβλημα
- Παρεμπόδιση της απέκκρισης ή αναστολή του μεταβολισμού, γίνεται με ταυτόχρονη χορήγηση κάποιου κατάλληλου φαρμάκου ή ουσίας

ΠΟΣΟΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

- **Αποτελεσματικότητα:** Το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα που προκαλείται από ένα φάρμακο
- **Ισχύς:** Μέτρο της ποσότητας του φαρμάκου που απαιτείται για να προκαλέσει ένα συγκεκριμένο βιολογικό αποτέλεσμα. Όσο χαμηλότερη είναι η δόση που απαιτείται, τόσο ισχυρότερο είναι το φάρμακο
- **Μέση δραστική δόση, ED50 (effective dose):** Η δόση του φαρμάκου που παράγει το 50% του μέγιστου αποτελέσματος

- Η **συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα** είναι καλός δείκτης για το εάν έχει δοθεί η σωστή δόση για να επιφέρει ένα ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα

- Οι παράγοντες που επηρεάζουν την συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα είναι:
 1. Η **δόση**. Όσο μεγαλύτερη είναι η δόση, τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα
 2. Η **οδός χορήγησης**, από την οποία εξαρτάται και ο ρυθμός απορρόφησης του φαρμάκου
 3. Η κατανομή του φαρμάκου. Σημαντικός παράγοντας που καθορίζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, καθώς και τη δραστικότητα και τη θεραπευτική χρησιμότητα του φαρμάκου
 4. Ο ρυθμός εξουδετέρωσης του φαρμάκου. Όσο ταχύτερα ο οργανισμός διασπάσει ή αποβάλλει ένα φάρμακο, τόσο ταχύτερα θα μειωθούν τα επίπεδά του στο αίμα



Η συγκέντρωση μπορεί εύκολα από θεραπευτική να γίνει τοξική

ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕΣΩ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

- Πολλά φάρμακα για να δράσουν φαρμακολογικά πρέπει να συνδεθούν με ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων
- Υποδοχέας: Εξειδικευμένο μακρομόριο-στόχος όπου προσδένεται το φάρμακο προκειμένου να διεκπεραιώσει τη φαρμακολογική του δράση
- Οι υποδοχείς των φαρμάκων μπορεί να είναι:
 1. Ένζυμα (ασπιρίνη)
 2. Νουκλεϊνικά οξέα (ακτινομυκίνη D)
 3. **Πρωτεΐνες** που εντοπίζονται σε κυτταρικές μεμβράνες η στο κυτταρόπλασμα

- **Χημική συγγένεια:** η τάση του φαρμάκου (αγωνιστή ή ανταγωνιστή) να δεσμευθεί στον υποδοχέα και καθορίζει την ισχύ ενός φαρμάκου
- **Αγωνιστής:** Φάρμακο που αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα προκαλεί βιολογικό αποτέλεσμα
- **Μερικός αγωνιστής:** Φάρμακο που προκαλεί μικρότερο φαρμακολογικό αποτέλεσμα από έναν αγωνιστή
- **Ανταγωνιστής:** Φάρμακο που αλληλεπιδρά με έναν υποδοχέα και εμποδίζει τη δράση ενός αγωνιστή, χωρίς να ενεργοποιεί τον υποδοχέα από μόνο του. Μπορεί να είναι αναστρέψιμος ή μη αναστρέψιμος
- **Αναστρέψιμοι ανταγωνιστές:**
 1. **Συναγωνιστικοί:** Αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς στην ίδια θέση όπου δεσμεύεται και ο αγωνιστής
 2. **Μη συναγωνιστικοί:** Δεσμεύονται στον υποδοχέα σε θέση διαφορετική από τη θέση δέσμευσης του αγωνιστή

- **Ανεπιθύμητες ενέργειες** ή παρενέργειες: Όλες οι ανεπιθύμητες δράσεις που εμφανίζονται μετά από χορήγηση ενός φαρμάκου σε θεραπευτικές δόσεις
- Μπορεί να οφείλονται στις κανονικές αναμενόμενες δράσεις του φαρμάκου στα διάφορα συστήματα. Είναι συνεπώς **προβλέψιμες** και αντιμετωπίζονται
- Ανεπιθύμητες ενέργειες που δε σχετίζονται με την αναμενόμενη φαρμακολογική δράση του φαρμάκου. Έτσι είναι **απρόβλεπτες**, με πολλές φορές άγνωστο μηχανισμό και είναι δυσκολότερο να αντιμετωπισθούν
- Αυξημένες δράσεις του φαρμάκου συμβαίνουν λόγω:
 1. **Υπερβολικής απορρόφησης** του φαρμάκου (ασυνήθιστο)
 2. **Ελαττωμένης αποβολής** του φαρμάκου: βραδύτερος μεταβολισμός ή μειωμένη αποβολή από τα νεφρά
 3. Υπερβολικής ευαισθησίας των οργάνων στη δράση του φαρμάκου
 4. Έλλειψης εξειδίκευσης στη δράση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίζονται γενικά σε δύο κατηγορίες:

- **Αυτές που μπορεί να εμφανισθούν σε κάθε άτομο**, χωρίς να υπάρχει ευαισθησία του ατόμου
 1. Τοξικές αντιδράσεις από υπερδοσολογία
 2. Ειδικές παρενέργειες κάθε φαρμάκου (π.χ. γαστρορραγία από ασπιρίνη)
 3. Αντιδράσεις από την αλληλεπίδραση των φαρμάκων όταν λαμβάνονται μαζί

- **Αυτές που εμφανίζονται μόνο σε ορισμένα άτομα**
 1. Αλλεργικές αντιδράσεις
 2. Αντιδράσεις που εμφανίζονται σε άτομα με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά π.χ.
 3. Έλλειψη του ενζύμου G-6-PD

ΑΛΛΕΡΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

- Τα φάρμακα δεν επάγουν από μόνα τους το ανοσοποιητικό σύστημα
- Διαφορετικοί τύποι αντισωμάτων παράγονται ως ανταπόκριση στα διάφορα φάρμακα
- Το σύμπλεγμα αντιγόνου (φαρμάκου)-αντισώματος αποτελεί την αρχή για την εμφάνιση αλλεργικής αντίδρασης και οδηγεί στην απελευθέρωση ουσιών όπως ισταμίνη, σεροτονίνη, βραδυκινίνη κλπ
- Αλλεργικά συμπτώματα ως συνέπεια της απελευθέρωσης των ενεργών αυτών ουσιών δίνουν αλλεργικές αντιδράσεις χαρακτηριστικές για τις ουσίες αυτές και όχι για τα αντιγόνα που τις προκαλούν



- Αλλεργική αντίδραση μπορεί να συμβεί ακόμη και αν ο ασθενής είχε ξαναπάρει το φάρμακο χωρίς πρόβλημα

- Τα χαρακτηριστικά της αλλεργίας είναι:
 1. Μια ελάχιστη δόση μπορεί να προκαλέσει έντονη αντίδραση
 2. Οι εκδηλώσεις της αλλεργίας διαφέρουν ποιοτικά από τις συνηθισμένες τοξικές εκδηλώσεις του φαρμάκου

Κλινικές διαταραχές από αλλεργικές αντιδράσεις

- **Οξεία αναφυλαξία.** Η έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται γρήγορα (min-4h) μετά τη λήψη του φαρμάκου με εκδηλώσεις από:
 1. Δέρμα (κνίδωση, πομποί, αγγειοοίδημα)
 2. Αναπνευστικό (μπούκωμα, πταρμοί, δύσπνοια, βήχας)
 3. ΓΕΣ (κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, διάρροια)
 4. Καρδιαγγειακό (ταχυκαρδία, υπόταση, λιποθυμία)

- **Ειδικά από το δέρμα:**
 1. Φαρμακευτικά εξανθήματα που τα περισσότερα μοιάζουν με το εξάνθημα της ιλαράς και μπορεί να εμφανισθούν ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας και κατά κανόνα δεν είναι επικίνδυνα
 2. Δερματίτιδα εξ επαφής (αλοιφές, κρέμες, κολλύρια, ωτικές σταγόνες κλπ).
 3. Πολύμορφο ερύθημα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση
 4. Οζώδες ερύθημα

- Η φαρμακευτική αλλεργία μπορεί να εμφανισθεί και με τη μορφή συστηματικής νόσου
- Κυτταροτοξικές αντιδράσεις δίνουν **αιμολυτική αναιμία**, ακοκκιοκυτταραιμία και θρομβοκυτταροπενία
- Ορονοσία με εμφάνιση φλεγμονώδους αντίδρασης
- Καταστροφή τοιχώματος αγγείων με συμπτώματα: **κνησμό, μούδιασμα και πρήξιμο στις αρθρώσεις**, ήπια νεφρίτιδα, **διόγκωση των λεμφαδένων**
- **Ηπατίτιδα από φάρμακα**, διάφορες μορφές πνευμονοπαθειών, ερυθματώδης λύκος φαρμακευτικής αιτιολογίας κ.ά.

- **Αλληλεπίδραση φαρμάκων:** Φαινόμενο κατά το οποίο παρατηρείται μια **μεταβολή** των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών **ιδιοτήτων ενός φαρμάκου** εξαιτίας της επίδρασης ενός άλλου, ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμάκου σε κάποιον ασθενή

- Όταν συμβεί μια αλληλεπίδραση, το φαρμακολογικό αποτέλεσμα μπορεί να προέλθει από:
 1. **Επίταση της δράσης** του ενός ή και των δύο φαρμάκων
 2. **Ανάπτυξη εντελώς καινούργιων δράσεων** που δεν εκδηλώνονται όταν το κάθε φάρμακο χορηγείται χωριστά
 3. **Αναστολή της δράσης** του ενός ή και των δύο φαρμάκων
 4. **Μεταβολή της κινητικής ή του μεταβολισμού** του ενός ή και των δύο φαρμάκων, χωρίς καμία αλλαγή στο καθαρό φαρμακολογικό αποτέλεσμα του κάθε φαρμάκου

Ταξινόμηση των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων ως προς:

- Το αποτέλεσμα:
 1. Ευεργετικές
 2. Βλαβερές

- Το σημείο όπου προκαλούνται:
 1. Εξωτερικές
 2. Εσωτερικές

- Το μηχανισμό πρόκλησής τους:
 1. Φαρμακοδυναμικές
 2. Φαρμακοκινητικές
 3. Φυσιολογικές
 4. Φυσικοχημικές

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να προκύψουν με τρεις μηχανισμούς:

1. Τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς
 2. Τα αλληλεπιδρώντα φάρμακα δρουν στους ίδιους υποδοχείς
 3. Μεταβολή του περιβάλλοντος δράσης ενός φαρμάκου από ένα άλλο φάρμακο
- Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις είναι πολλές φορές **απρόβλεπτες** και είναι αυτές που εμφανίζονται με τη μεγαλύτερη συχνότητα
 - Παρατηρούνται στους τρόπους απορρόφησης των φαρμάκων, στους τρόπους δέσμευσης των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του αίματος ή των ιστών, στους τρόπους μεταβολισμού των φαρμάκων, στους τρόπους απέκκρισης των φαρμάκων

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΝ ΝΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

- Βάρος και μέγεθος του σώματος
 - Ηλικία
 - Φύλο
1. Διαφορές στο βάρος και τη σύσταση του σώματος (λίπος)
 2. **Φάρμακα στην εγκυμοσύνη**
 - Στην εμφύτευση (5-15 ημέρες). Τοξικότητα των φαρμάκων που οδηγεί σε αποβολή
 - Στην οργανογένεση (15-55 ημέρες). Οδηγεί σε τερατογένεση
 - Στην εμβρυογένεση (55 ημέρες-τοκετό). Μειωμένος κίνδυνος από τοξικότητα των φαρμάκων



- Δεν υπάρχουν εκ προοιμίου αθώα φάρμακα στην εγκυμοσύνη
- Απαραίτητη η επικοινωνία με τον γυναικολόγο, ακόμη και για γνωστά ως ασφαλή φάρμακα πχ αμοξυκιλλίνη

Γενετικοί παράγοντες

- Γενετικός πολυμορφισμός: Κληρονομικές διαφορές ως προς την ανταπόκριση του οργανισμού σε ένα φάρμακο, οι οποίες καθορίζονται από το **γενετικό υλικό** του κάθε ατόμου
- Γενετικές διαφορές που αφορούν στο μεταβολισμό των φαρμάκων
- **Ανεπάρκεια των υποδοχέων** των φαρμάκων
- **Διαταραχές σε ένζυμα** που δε σχετίζονται με το μεταβολισμό του φαρμάκου πχ ανεπάρκεια του ενζύμου G-6-PD
- **Ανατομικές ανωμαλίες**. Η δακτυλίτιδα πχ είναι δυνατό να αποβεί θανατηφόρα για άτομα με υποαορτική στένωση

Παράγοντες διατροφής

- Τροφές μπορούν να επηρεάσουν την δράση ενός φαρμάκου:
 1. Τροποποιούν τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου
 2. Προκαλούν φαρμακοδυναμικές αλλαγές

Παρουσία άλλων φαρμάκων (αλληλεπίδραση)

- Ανάπτυξη αντοχής. Προοδευτική μείωση της ενέργειας ενός φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Απαιτείται συνεπώς αύξηση της χορηγούμενης δόσης. Εξαφανίζεται όταν διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου
- Ψυχολογικοί παράγοντες



- Υπάρχει γνωστή συνέργεια αντιαιμοπεταλιακών και αντιπηκτικών, όπως επίσης και των ΜΣΑΦ
- Τα πράσινα λαχανικά πχ ελαττώνουν το INR σε λήψη κουμαρινικών αντιπηκτικών, λόγω μεγάλης περιεκτικότητας σε βιταμίνη Κ
- Το αλκοόλ αντίθετα αυξάνει το INR

Αντίσταση στη δράση φαρμάκων

- Οφείλεται σε **εκλεκτικό πολλαπλασιασμό των ανθεκτικών στελεχών** των βακτηρίων που προϋπάρχουν στον πληθυσμό που προκαλεί τη λοίμωξη

- Μπορεί να οφείλεται:
 1. Στην ύπαρξη ενζύμων που καταστρέφουν το φάρμακο. Π.χ. πενικιλινάση
 2. Σε διαφορές στη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης για το φάρμακο
 3. Σε μειωμένη ενέργεια του φαρμάκου στη θέση δράσης, λόγω μετάλλαξης μιας πρωτεΐνης



- Η παρατεταμένη λήψη μιας αντιμικροβιακής αγωγής, οδηγεί στην ανάπτυξη αντοχής και στην “επιλογή” του μικροβιακού πληθυσμού
- Συχνά απαιτείται η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής ή πρόσθετες ενέργειες (σχάση, παροχέτευση κλπ)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΣΗ

- Είναι το αποτέλεσμα της **αλληλεπίδρασης φαρμάκου και ατόμου**, κατά την οποία το άτομο αποκτά μια συνεχή επιθυμία λήψης του φαρμάκου επειδή αυτό του προκαλεί ευφορία ή για να μην υποστεί το σύνδρομο στέρησης, το οποίο εμφανίζεται μετά από διακοπή της λήψης του φαρμάκου
- Η φαρμακευτική εξάρτηση χωρίζεται σε:
 1. **Ψυχική**, κατά την οποία το φάρμακο προκαλεί ευφορία, χαλάρωση, έλλειψη αναστολών και αυξημένη ενεργητικότητα και σεξουαλικότητα
 2. **Φυσική** (σωματική), κατά την οποία η επαναλαμβανόμενη χορήγηση προκαλεί βιοχημικές αλλαγές στο λήπτη

ΤΕΡΑΤΟΓΕΝΕΣΗ

- Ανωμαλίες που εμφανίζονται στο έμβρυο κατά την ανάπτυξή του και οφείλονται στη λήψη φαρμάκου, κυρίως κατά τους τρεις πρώτους μήνες της κύησης (όταν γίνεται η οργανογένεση)
- Γνωστά τερατογόνα:
 1. Αλκοόλη (αλκοολικό σύνδρομο εμβρύου)
 2. **Κυτταροστατικά αντικαρκινικά φάρμακα**
 3. Βαρφαρίνη
 4. Βαλπροϊκό οξύ
 5. Καρβαμαζεπίνη και άλλα αντισπασμωδικά
 6. **Θαλιδομίδη** (μείωση ή έλλειψη των οστών των άκρων)
 7. **Τετρακυκλίνες** (αναστολή της ανάπτυξης των οστών)



ΓΕΝΟΣΗΜΑ

- Είναι το φαρμακευτικό σκεύασμα του οποίου η δραστική ουσία δεν καλύπτεται πλέον από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και οικονομικών δικαιωμάτων
- Ο όρος είναι **καθαρά εμπορικός** χωρίς συσχέτιση με το φαρμακευτικό μέρος του σκευάσματος το οποίο είναι ακριβώς το ίδιο. Τα γενόσημα έχουν χαμηλότερη τιμή από τα φάρμακα για τα οποία βρίσκονται σε ισχύ τα δικαιώματα ευρεσιτεχνίας
- Κάθε πρωτότυπο φάρμακο μετά την έγκριση για κυκλοφορία στην αγορά, κυκλοφορεί προστατευμένο για κάποιο χρονικό διάστημα με απαγόρευση παραγωγής της δραστικής ουσίας του από άλλη εταιρεία (συνήθως για 10 χρόνια)
- Στην περίοδο αυτή στην τιμή του φαρμάκου περιλαμβάνεται αναλογικά και η δαπάνη έρευνας και ανάπτυξης, από την ανακάλυψη της δραστικής ουσίας του μέχρι την κυκλοφορία του
- Με τη λήξη του χρονικού αυτού διαστήματος, θεωρείται ότι όλα τα παραπάνω έξοδα έχουν αποσβεστεί. Τότε παρέχεται το δικαίωμα της παραγωγής του και από άλλες εταιρείες φαρμάκων με το όρο γενόσημο φάρμακο