

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

ΤΟΜΟΣ 1

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006

*Το παρόν κείμενο παρέχεται στους φοιτητές ως βοήθημα που θα διευκολύνει τη μελέτη του μαθήματος. Βιβλίο αναφοράς εξακολουθεί να παραμένει η **ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ I και II**, που περιλαμβάνει την ύλη χωρίς περικοπές, καθώς και την πλήρη περιγραφή των φαρμάκων καρτέλλας (*).*

Μ. Μαρσέλος

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φάρμακο ονομάζεται κάθε ουσία που μπορεί να μεταβάλλει τις ιδιότητες ενός βιολογικού υποστρώματος. Τα φάρμακα αξιοποιούνται από την Ιατρική για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των νόσων. Η μελέτη των φαρμακολογικών ιδιοτήτων μιας ουσίας βασίζεται σε γνώσεις Φυσικοχημείας, Φαρμακευτικής Χημείας, Βιοχημείας, Φυσιολογίας, Βιολογίας και Γενετικής.

Η **Φαρμακοκινητική** εξετάζει την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων.

Η **Φαρμακοδυναμική** εξετάζει το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων και τα αποτελέσματα της χορήγησής τους.

1. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΚΑΤΑΝΟΜΗ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ

ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η διάλυση και η απορρόφηση των δραστικών συστατικών ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για την εμφάνιση κάποιας συστηματικής φαρμακολογικής δράσης. Ανεξάρτητα από τον τρόπο χορήγησης, η τελική είσοδος του φαρμάκου στην κυκλοφορία καθορίζεται από τη διάβαση ποικίλων φραγμών, με την μορφή κυρίως βιολογικών μεμβρανών. Το ίδιο ισχύει και για την ενεργητική ή παθητική απομάκρυνση του φαρμάκου από τον οργανισμό. Γνωρίζοντας την λιποειδική φύση και τη δομή των

κυτταρικών μεμβρανών, γίνεται κατανοητό το γεγονός ότι οι λιποδιαλυτές ουσίες διακινούνται ευκολότερα μέσα στον οργανισμό, ενώ οι υδατοδιαλυτές και οι μεγαλομοριακές ουσίες συναντούν δυσκολία.

Βιοδιαθεσιμότητα ονομάζεται το ποσοστό της δόσης ενός φαρμάκου που τελικώς θα εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Η έννοια αυτή έχει σημασία κυρίως για όσα φάρμακα χορηγούνται από το στόμα.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα είναι:

- α. Η αποσάρθρωση και η διάλυση του φαρμάκου στα πεπτικά υγρά.
- β. Οι διατροφικές συνήθειες.
- γ. Το μέγεθος του δισκίου ή των κόκκων του περιεχομένου μιας κάψουλας.
- δ. Η ποιοτική τυποποίηση των συνθηκών παρασκευής μιας συγκεκριμένης φαρμακοτεχνικής μορφής.

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η απορρόφηση καθορίζει την ταχύτητα και την έκταση της εισόδου ενός φαρμάκου από το σημείο εφαρμογής στην κυκλοφορία του αίματος. Συνήθως, τα φάρμακα πρέπει να διαπεράσουν τον βλεννογόνο του πεπτικού συστήματος, ή το τοίχωμα των τριχοειδών αγγείων (π.χ. μετά από ενδομυϊκή ένεση). Η είσοδος στο αίμα εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΕΛΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ

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

Ενεργητικοί μηχανισμοί

1. Ενεργητική μεταφορά. Είναι λειτουργία που απαιτεί ενέργεια, επειδή μπορεί να γίνει αντίθετα προς το πρηνές συγκέντρωσης. Για την πραγματοποίησή της καταναλώνεται ενέργεια, συνήθως με τη διαμεσολάβηση του ενζύμου $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$. Προϋποθέτει την ύπαρξη ενός λιποδιαλυτού μορίου στη μεμβράνη, που δρα ως υποδοχέας και ως φορέας για το φάρμακο.

Μετά τη μεταφορά στην εσωτερική επιφάνεια του κυττάρου, ο ελεύθερος φορέας ξαναγυρίζει στην εξωτερική επιφάνεια, παραλαμβάνει νέο μόριο φαρμάκου κ.ο.κ. Η ενεργητική μεταφορά είναι ιδιαίτερα σημαντικός μηχανισμός για την απορρόφηση υδατοδιαλυτών φαρμάκων στο εντερικό επιθήλιο και για την απέκκρισή τους στη χολή και στα ούρα.

2. Διευκολυνόμενη διάχυση. Ο μηχανισμός αυτός αφορά κυρίως υδατάνθρακες ή αμινοξέα, καθώς και φάρμακα που είναι παράγωγα των προηγούμενων. Απαιτεί κατανάλωση ενέργειας, είναι απαραίτητη η παρουσία ειδικού μεμβρανικού φορέα, αλλά ακολουθεί πάντοτε το πρηνές της συγκέντρωσης του φαρμάκου.

3. Ενδοκύτωση (πινοκύτωση ή φαγοκύτωση). Είναι μηχανισμοί πολύπλοκοι που απαιτούν ενέργεια και διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην απορρόφηση ορισμένων μεγαλομοριακών ουσιών, κυρίως πρωτεϊνικής φύσης.

Παθητικοί μηχανισμοί

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

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

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

D: βαθμός διάχυσης

A: επιφάνεια της μεμβράνης που συμμετέχει στη διάχυση

C1 – C2: διαφορά της συγκέντρωσης στα δύο διαμερίσματα που διαχωρίζει η μεμβράνη

d: πάχος της μεμβράνης

K: σταθερά διάχυσης της ουσίας

Η σταθερά K εξαρτάται από τη θερμοκρασία και από: α. το μοριακό βάρος και τη

μοριακή δομή, β. τη λιποδιαλυτότητα (ευθέως ανάλογη προς αυτή), και γ. το βαθμό ιονισμού (αντιστρόφως ανάλογη προς το βαθμό διάστασης του μορίου).

α. Το μοριακό βάρος και η μοριακή δομή (χωροδιάταξη) της ουσίας. Έχει υπολογισθεί πως M.B. 1.000 είναι το όριο πάνω από το οποίο μια ουσία πολύ δύσκολα μπορεί να διαχυθεί (τα περισσότερα φάρμακα έχουν M.B. μέχρι 500).

β. Η λιποδιαλυτότητα εξαρτάται από τη δομή του μορίου και συγκεκριμένα από το ποσό των υδρόφιλων και λιπόφιλων ομάδων. Οι ηλεκτρολύτες, τα οξέα και οι βάσεις, ανήκουν στις υδατοδιαλυτές ουσίες. Η λιποδιαλυτότητα μιας ουσίας καθορίζεται με το 'ισοδύναμο κατανομής μεταξύ ελαίου και ύδατος'.

γ. Ο ιονισμός της ουσίας. Οι βιολογικές μεμβράνες, λόγω της πολικότητας του λιποειδικού τους τμήματος, μπορούν να διαπεραστούν μόνο από μη ιονισμένες ουσίες. Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα ή ασθενείς βάσεις, δηλαδή ουσίες που μπορεί να βρίσκονται σε ιονισμένη μορφή.

Ο βαθμός ιονισμού ενός οξέος ή μιας βάσης εξαρτάται από το pH του περιβάλλοντος, και έχει βρεθεί ότι υπάρχει δυναμική ισορροπία μεταξύ του ιονισμένου και μη ιονισμένου κλάσματος της ουσίας. Η ακριβής τιμή της σχέσης των δύο μορφών καθορίζεται από την 'εξίσωση των Henderson-Hasselbach', που είναι:

α. για τα οξέα

$$\text{pKa} = \text{pH} + \log \frac{[\text{μη ιονισμένο}]}{[\text{ιονισμένο}]}$$

β. για τις βάσεις

$$\text{pKb} = \text{pH} + \log \frac{[\text{ιονισμένο}]}{[\text{μη ιονισμένο}]}$$

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

pKa ή pKb είναι συνήθως πολύ κοντά στο ουδέτερο pH.

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

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

Για την απορρόφηση και την απέκκριση των φαρμάκων είναι σημαντικό να θυμάται κανείς ότι για υψηλές τιμές pH οι βάσεις γενικώς διαπερνούν τις βιολογικές μεμβράνες ευκολότερα από τα οξέα, και αντιστρόφως. Η ασπιρίνη, καθώς και άλλα ασθενή οξέα, απορροφώνται εύκολα από το στομάχι εξαιτίας του όξινου pH των γαστρικών υγρών. Οι ασθενείς βάσεις απορροφώνται καλύτερα στο αλκαλικό περιβάλλον του εντερικού περιεχομένου. Στους νεφρούς, το όξινο περιβάλλον του πρόουρου ευνοεί την επαναρρόφηση των ασθενών οξέων από τα ουροφόρα σωληνάκια προς το μεσοκυττάριο υγρό και την κυκλοφορία του αίματος. Η αλκαλοποίηση των ούρων έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη νεφρική απέκκριση αυτών των ουσιών.

ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης είναι από το πεπτικό σύστημα, με σκοπό την εντερική απορρόφηση (από του στόματος, per os, p.o.), ή την είσοδο στην κυκλοφορία του αίματος από τον βλεννογόνο του στόματος (υπογλώσσια δισκία, s.l.) ή τον βλεννογόνο του ορθού (υπόθετα, supp.).

Η παρεντερική χορήγηση φαρμάκων αφορά συνήθως την ενδομυϊκή (i.m.), την ενδοφλέβια (i.v.) και την υποδόρια (s.c.) ένεση. Σπανίως, υπάρχει ανάγκη ενδοδερμικής, ενδορραχιαίας, ενδοπλευρικής, ενδοαρθρικής ή ενδοαρτηριακής ένεσης. Ως παρεντερική χορήγηση θεωρείται και η τοπική εφαρμογή φαρμάκων στο δέρμα και τους βλεννογόνους (πλην

του πεπτικού συστήματος). Ειδική περίπτωση χορήγησης αποτελούν οι εισπνοές, που αφορούν συνήθως φάρμακα προοριζόμενα για τοπική δράση στο πνευμονικό παρέγχυμα. Τέλος, ορισμένα φάρμακα χορηγούνται με ειδική επικολλητική ταινία, με σκοπό να δράσουν στους εν τω βάθει ιστούς.

Χορήγηση από το πεπτικό σύστημα

Η p.o. λήψη φαρμάκων, με κατάποση, παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα:

Είναι ανώδυνη και εύκολη.

Η διάλυση του φαρμάκου διευκολύνεται λόγω των άφθονων πεπτικών εκκρίσεων, ενώ οι μεταβολές του pH κατά μήκος της πεπτικής οδού παρέχουν κατάλληλο περιβάλλον για απορρόφηση πρακτικώς σε όλα τα φάρμακα.

Η μεγάλη κινητικότητα, η μεγάλη επιφάνεια και η άφθονη αιμάτωση του πεπτικού βλεννογόνου, διευκολύνουν πολύ την απορρόφηση.

Ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή (ευκολία αποσάθρωσης δισκίων, διαλυτότητα του περιβλήματος της κάψουλας, μέγεθος των κοκκίων που περιέχει η κάψουλα κ.ά.).

Η σχετικά αργή απορρόφηση από το πεπτικό (το γρηγορότερο που μπορεί να αρχίσει να απορροφάται μία ουσία είναι 20-30 min μετά τη χορήγηση). Έτσι, σε περίπτωση λάθους υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης επέμβασης.

Η απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων από τη στοματική κοιλότητα ή από το ορθό, παρέχει τη δυνατότητα της απ'ευθείας εισόδου στη μεγάλη κυκλοφορία, παρακάμπτοντας τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ, που θα μπορούσαν να μεταβολίσουν και να αδρανοποιήσουν το φάρμακο ('φαινόμενο αρχικής διάβασης').

Έχει χαμηλό κόστος, επειδή δεν απαιτούνται στείρες συνθήκες κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του φαρμάκου.

Η από του στόματος χορήγηση έχει και ορισμένα μειονεκτήματα:

Πολλές ουσίες διασπώνται από τα πεπτικά υγρά, όπως οι πρωτεΐνες, η αδρεναλίνη και η ισταμίνη.

Η μεταβολική αδρανοποίηση της ουσίας στο επιθήλιο του εντέρου και στο ήπαρ.

Η τροφή ή η παρουσία άλλων φαρμάκων μπορεί να επιβραδύνει την απορρόφηση ή και να την εμποδίσει ολοσχερώς.

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

Από όλα τα παραπάνω, προκύπτει το γενικό συμπέρασμα ότι δεν είναι δυνατή η ακριβής δοσολογία, όταν μία ουσία δίνεται από το πεπτικό. Στις περιπτώσεις αυτές, η απορρόφηση ακολουθεί εκθετική κινητική, επειδή μόνον ένα ποσοστό της δόσης θα εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος.

Παρεντερική χορήγηση

1. Ενδοφλέβια. Πλεονεκτήματα της ενδοφλέβιας χορήγησης είναι η ακρίβεια της δοσολογίας και η ταχύτητα άφιξης του φαρμάκου στα σημεία δράσης. Με την ένεση εξασφαλίζεται γραμμική κινητική απορρόφησης, επειδή όλο το ποσό της δόσης εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος.

Η διάρκεια της ένεσης πρέπει να είναι τουλάχιστον ένα λεπτό, ούτως ώστε να υπάρχει η δυνατότητα να αναμιχθεί το φάρμακο με τον ολικό όγκο αίματος. Μπορούν να χορηγηθούν φάρμακα που διασπώνται στο πεπτικό σύστημα. Αποτελεί ιδανική λύση, όταν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να συνεργασθεί (π.χ. σε κόμα), ή όταν θέλουμε να επιτύχουμε σταθερά επίπεδα στο αίμα για μεγάλο διάστημα (ενδοφλέβια έγχυση).

Μειονέκτηματα της ενδοφλέβιας ένεσης είναι η πιθανότητα εμβολής (π.χ. όταν χορηγούνται ενδοφλεβίως ενέσιμα διαλύματα που προορίζονται για ενδομυϊκή χορήγηση, ή χαλασμένα παλαιά διαλύματα φαρμάκων), η δημιουργία θρόμβου κατά την διάρκεια παρατεταμένης στάγδην έγχυσης στο σημείο της βελόνας ή του φλεβοκαθετήρα, καθώς και η εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων.

2. Ενδομυϊκή. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, η απορρόφηση του φαρμάκου γίνεται σε 10-30 min. Παράγοντες που επιδρούν στην απορρόφηση είναι η αιμάτωση στο σημείο της ένεσης, οι φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου (λιποδιαλυτότητα, βαθμός ιονισμού και M.B.) καθώς και ο όγκος και η ωσμωτικότητα του διαλύματος. Τα μικρά μόρια εισέρχονται αμέσως στα τριχοειδή του αίματος, ενώ οι μεγαλομοριακές ενώσεις (π.χ. πρωτεΐνες) περνούν στο αίμα μέσω των λεμφαγγείων. Το φάρμακο είναι δυνατό να δοθεί σε τέτοια μορφή (εναιώρημα κρυστάλλων) ώστε η απορρόφησή του να διαρκεί μέρες.

Μειονεκτήματα της ενδομυϊκής χορήγησης είναι ο πόνος, ο περιορισμένος όγκος της ένεσης και ο πιθανός κίνδυνος τοπικού ερεθισμού ή τοπικής μόλυνσης (δημιουργία αποστήματος).

3. Υποδόρια. Η απορρόφηση είναι περίπου το ίδιο γρήγορη και εξαρτάται από τους ίδιους παράγοντες όπως και στην ενδομυϊκή χορήγηση. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα είναι επίσης τα ίδια. Διαλύματα με αλκαλικό pH προκαλούν έντονο τοπικό ερεθισμό.

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

4. Τοπική εφαρμογή στο δέρμα. Η διαπερατότητα του δέρματος ποικίλλει από άτομο σε άτομο, καθώς και από περιοχή σε περιοχή του σώματος στο ίδιο άτομο. Ο κύριος φραγμός είναι οι επιφανειακές στιβάδες της κερατίνης που διαθέτει η επιδερμίδα. Σκευάσματα που απλώνονται στην επιφάνεια της επιδερμίδας προορίζονται συνήθως για τοπική δράση. Είναι, όμως, δυνατή η απορρόφησή τους, ιδιαίτερα όταν πρόκειται για λιποδιαλυτές ουσίες, ή όταν το δέρμα είναι τραυματισμένο και λείπουν οι επιφανειακές στιβάδες.

Για τους βλεννογόνους, ισχύει ότι και για το δέρμα, με τη διαφορά ότι οι βλεννογόνοι δεν αποτελούν τόσο σημαντικό φραγμό για τις υδατοδιαλυτές ουσίες όπως το δέρμα.

5. Εισπνοές. Αφορούν φάρμακα που προορίζονται είτε για τοπική δράση στο αναπνευστικό σύστημα (αντιασθματικά), ή για συστηματική δράση (γενικά αναισθητικά). Όταν ένα φάρμακο χρησιμοποιείται με τη μορφή ψεκασμών, πρέπει το μέγεθος των σταγονιδίων να μη υπερβαίνει το 1 μ σε διάμετρο, γιατί διαφορετικά εγκλωβίζεται στο βρογχικό δέντρο και δεν μπορεί να φτάσει μέχρι τις κυψελίδες. Εκτός από αυτόν τον τεχνικό περιορισμό, μειονέκτημα των εισπνοών είναι η πιθανότητα να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος ένα φάρμακο που προορίζεται για τοπική δράση. Ορισμένα εισπνεόμενα διατίθενται με λεπτοκοκκιώδη μορφή, μέσα σε ειδικές κάψουλες που θραύονται και εισπνέονται ως στερεό ‘εκνέφωμα’.

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Τα περισσότερα φάρμακα κυκλοφορούν στο εμπόριο ως ‘φαρμακοτεχνικά σκευάσματα’ (ή ‘ιδιοσκευάσματα’) με τη μορφή μίγματος δραστικών συστατικών και αδρανών εκδόχων.

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

1. Δισκία (χάπια). Εκτός από το δραστικά συστατικά, συχνά επιβάλλεται η παρουσία εκδόχων που αυξάνουν τον όγκο (άμυλο) ή βελτιώνουν τη γεύση (γαλακτοσάκχαρο). Όταν το φάρμακο ερεθίζει το στομάχι ή αδρανοποιείται από τα γαστρικά υγρά, χρησιμοποιούνται ειδικά έκδοχα επικάλυψης (εντεροδιαλυτό περίβλημα), που επιτρέπουν τη διάλυση του δισκίου μόνο μέσα στον εντερικό αυλό.

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

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

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

5. Απλά διαλύματα. Είναι διαυγή και εφαρμόζονται τοπικά για πλύσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, ή προορίζονται για συστηματική χορήγηση ως έχουν, ή ως συμπυκνώματα (αραίωση λίγων σταγόνων σε νερό).

6. Σιρόπια. Είναι απλά διαυγή διαλύματα με σακχαρόζη ή κάποια άλλη γλυκαντική ουσία, για βελτίωση της γεύσης.

7. Βάμματα. Είναι απλά διαλύματα, στα οποία οι δραστικές ουσίες διαλύονται ή εκχυλίζονται μέσα σε αιθανόλη. Ως βάμματα, συνήθως χρησιμοποιούνται αντισηπτικά

διαλύματα για τοπική εφαρμογή στο δέρμα ή τους βλεννογόνους. Τα σύνθετα βάμματα, που προορίζονται για εσωτερική λήψη, μπορεί να περιέχουν σακχαρόζη και άλλα βελτιωτικά της γεύσης, οπότε ονομάζονται ‘ελιξίρια’.

8. Ενέσιμα διαλύματα. Διατίθενται σε αμπούλες (φύσιγγες), οι οποίες εκτός από τις δραστικές ενώσεις περιέχουν κατάλληλες αποστειρωτικές ή αντιοξειδωτικές ουσίες.

9. Οφθαλμικά διαλύματα. Είναι διαλύματα στείρα μικροβίων και ισότονα με τα δάκρυα (‘κολλύρια’).

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

11. Εμποτισμένα αυτοκόλλητα. Αποτελούν συστήματα σταδιακής αποδέσμευσης ενός δραστικού συστατικού από ένα εμποτισμένο αδρανές υλικό που επικολλάται στο δέρμα. Στόχος είναι η δράση στους εν τω βάθει ιστούς ή ακόμη και η συστηματική απορρόφηση με την κυκλοφορία του αίματος. Δεν πρέπει να συγχέονται με τα ‘έμπλαστρα’ (τοπική ανακούφιση μυοσκελετικών πόνων).

12. Εισπνεόμενα. Οι δραστικές ουσίες εισπνέονται, προκειμένου να δράσουν στο αναπνευστικό δένδρο ή να απορροφηθούν για κάποια συστηματική ενέργεια. Ουσίες που δεν είναι πτητικές χορηγούνται μαζί με κάποιο προωθητικό αέριο, με τη βοήθεια ειδικού δοσιμετρικού ψεκαστήρα. Ορισμένες συσκευές εισπνοών απελευθερώνουν το δραστικό συστατικό σε στερεή λεπτοκοκκιώδη μορφή.

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ένα φάρμακο φτάνει στους ιστούς με μία ταχύτητα που καθορίζεται από την αιμάτωση κάθε οργάνου και από την ευκολία με την οποία το φάρμακο θα περάσει το τοίχωμα των τριχοειδών και τις πλασματικές μεμβράνες των κυττάρων. Μέσα στο πλάσμα, άλλοτε άλλο ποσό του φαρμάκου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να μη μπορεί να διαχυθεί ελεύθερα προς τους ιστούς. Ως γενικός κανόνας, ισχύει η αρχή, ότι το ποσό κάθε φαρμάκου στους ιστούς όπου δρα είναι ένα μικρό μόνο κλάσμα του ολικού ποσού του φαρμάκου στον οργανισμό.

Το μεγαλύτερο μέρος παραμένει στα διάφορα διαμερίσματα υγρών του οργανισμού, ή

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

Όπως είναι γνωστό, τα υγρά του οργανισμού διακρίνονται σε συγκεκριμένα λειτουργικά διαμερίσματα, το ενδαγγειακό, το μεσοκυττάριο και το ενδοκυττάριο. Σε ένα φυσιολογικό άτομο βάρους 70 kg, όλα τα υγρά του οργανισμού αποτελούν περίπου το 60% του βάρους του σώματος, δηλαδή είναι 44 λίτρα (ενδαγγειακός χώρος 3 λίτρα, μεσοκυττάριο υγρό 9 λίτρα, ενδοκυττάριο υγρό 29 λίτρα).

Με τον όρο **κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό** εννοούμε τον καταμερισμό του φαρμάκου στα διαμερίσματα που προαναφέρθηκαν. Η κατανομή στους διάφορους ιστούς διακρίνεται σε **πρωτογενή** (μεταφορά με το αίμα) και **δευτερογενή** (ανακατανομή στον οργανισμό, ως συνέπεια της χημικής συγγένειας του φαρμάκου προς τους ιστούς).

Η κατανομή εξαρτάται από τον όγκο εξώθησης της καρδιάς, καθώς και από την πρωτεϊνική σύνδεση του φαρμάκου. Συνήθως, τα φάρμακα προσροφώνται στην επιφάνεια των λευκωματινών του πλάσματος και έτσι παρεμποδίζεται η έξοδός τους από τον ενδαγγειακό στον μεσοκυττάριο χώρο.

Η πρωτεϊνική σύνδεση ακολουθεί εκθετική δυναμική, δηλαδή γίνεται κατά ένα ορισμένο ποσοστό της συνολικής ποσότητας του φαρμάκου (νόμος δράσης των μαζών). Όταν χορηγούνται πολύ μεγάλες δόσεις, οι πρωτεΐνες φθάνουν σε σημείο κορεσμού και υπάρχει περίσσεια ελεύθερου φαρμάκου. Επίσης, ενδέχεται δύο φάρμακα να ανταγωνίζονται για τα ίδια σημεία πρωτεϊνικής σύνδεσης, οπότε παρεκτοπίζεται εκείνο που έχει τη μικρότερη χημική συγγένεια. Το φάρμακο που κυκλοφορεί ασύνδετο περνάει με ευκολία το τοίχωμα των τριχοειδών και φθάνει στα κύτταρα-στόχους.

Η κατανομή επηρεάζεται επίσης σημαντικά από την ιστολογική υφή των τριχοειδών ενός οργάνου, τα οποία μπορεί να εμφανίζουν μικρότερη ή μεγαλύτερη διαβατότητα. Σε μερικές περιπτώσεις η διαβατότητα είναι πολύ περιορισμένη, οπότε μιλάμε για φραγμούς (τριχοειδικός, αιματεγκεφαλικός, αιματοπλακουντιακός και αιματομαζικός φραγμός). Ισχυρότερος είναι ο **αιματεγκεφαλικός φραγμός**, επειδή το ενδοθήλιο των τριχοειδών του εγκεφάλου είναι πολύ στεγανό και καλύπτεται επίσης από περιελίξεις των γειτονικών κυττάρων

γλοίας.

Φαινομενικός όγκος κατανομής

Με τον όρο **φαινομενικός όγκος κατανομής (Vd)** εννοούμε τον όγκο των υγρών μέσα στον οποίο φαινομενικά έχει κατανεμηθεί το φάρμακο. Με ιδανικές συνθήκες κατανομής, ο φαινομενικός όγκος είναι:

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

x: συνολικό ποσό της ουσίας στον οργανισμό

C: συγκέντρωση στο αίμα μετά την επίτευξη σταθερών επιπέδων

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

ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η εναποθήκευση, ο μεταβολισμός και η απέκκριση είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα απομακρύνονται τελικώς από το σημείο όπου δρουν. Η εναποθήκευση φαρμάκων στο λιπώδη ιστό παίζει σημαντικό ρόλο για την απομάκρυνση από την κυκλοφορία των λιποδιαλυτών φαρμάκων.

Η απέκκριση από τους νεφρούς, το χοληφόρο σύστημα, το έντερο και τους πνεύμονες, συμβάλλει στην απομάκρυνση των περισσότερων φαρμάκων. Από αυτές τις οδούς, κυριότερη είναι η νεφρική, η οποία επιτελείται με διήθηση στο μαλπιγγιανό σπείραμα ή με ενεργητική απέκκριση στα ουροφόρα σωληνάκια.

Το ποσοστό του φαρμάκου που αποβάλλεται στα ούρα είναι το τελικό συνολικό

αποτέλεσμα τριών λειτουργιών: της σπειραματικής διήθησης, της σωληναριακής απέκκρισης και της σωληναριακής επαναρρόφησης.

Για τη σπειραματική διήθηση, σημαντικό ρόλο παίζει το επίπεδο του αδέσμευτου φαρμάκου στο πλάσμα, επειδή το μαλπιγγιανό σπείραμα δεν είναι διαπερατό στις πρωτεΐνες. Καθώς το ελεύθερο κλάσμα μεταφέρεται στον αυλό του σωληναρίου, αντικαθίσταται προοδευτικά από μόρια που αποσυνδέονται από τις πρωτεΐνες. Επομένως, για τη σπειραματική απέκκριση σημαντικό ρόλο παίζει το συνολικό επίπεδο του φαρμάκου στο πλάσμα.

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

Η νεφρική απέκκριση εκτιμάται ποσοτικά με τη μελέτη της κάθαρσης. Με τον όρο ‘νεφρική κάθαρση του πλάσματος’ (clearance), εννοούμε τον όγκο του πλάσματος που περιέχει το ποσό εκείνο του φαρμάκου που αποβάλλεται στα ούρα σε ένα λεπτό.

Ο υπολογισμός της κάθαρσης γίνεται με τον τύπο:

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

K: συγκέντρωση του φαρμάκου στα ούρα

V: όγκος των ούρων που απεκκρίνεται σε ένα λεπτό

P: συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα

Εκτός από τους νεφρούς, ένα φάρμακο μπορεί να απεκκριθεί από τα ηπατοκύτταρα στα χοληφόρα τριχοειδή και να καταλήξει έτσι στον εντερικό αυλό. Εάν οι ιδιότητες του μορίου είναι τέτοιες ώστε να ευνοείται η εντερική απορρόφηση, το φάρμακο θα εισέλθει στην εντεροηπατική κυκλοφορία όπου η ηπατική απέκκριση και η εντερική επαναρρόφηση του θα συνεχισθούν μέχρι να μεταβολισθεί ή να απομακρυνθεί με τα ούρα.

Η χοληφόρος οδός έχει σημασία για την απέκκριση των φαρμάκων εκείνων που ιονίζονται στο pH του εντερικού αυλού και έτσι ‘παγιδεύονται’ και αποβάλλονται. Τα μόρια εκείνα που εμφανίζουν πολικότητα και έχουν M.B. μεγαλύτερο από 300 αποβάλλονται σχεδόν

αποκλειστικά από τη χολή.

Οι πνεύμονες είναι η κύρια οδός αποβολής ουσιών που είναι πτητικές στη θερμοκρασία του σώματος. Ο βαθμός πτητικότητας αυτών των ουσιών καθορίζει και το ποσοστό που τελικώς θα αποβληθεί με τον εκπνεόμενο αέρα (η παρουσία της αιθυλικής αλκοόλης στον εκπνεόμενο αέρα αποτελεί τη βάση για τον πρόχειρο έλεγχο του βαθμού μέθης των οδηγών).

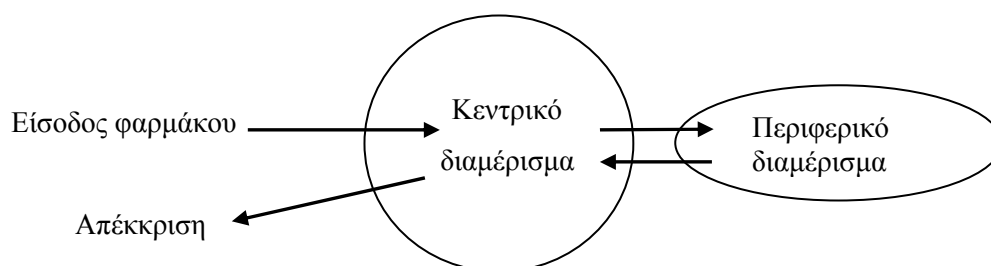
Η διάρκεια μιας φαρμακολογικής ενέργειας καθορίζεται από τον χρόνο που διατηρούνται δραστικά τα επίπεδα ενός φαρμάκου μετά τη χορήγησή του. Όταν η συγκέντρωση στο πλάσμα υπερβεί το ελάχιστο δραστικό επίπεδο, εμφανίζονται τα πρώτα αντιληπτά αποτελέσματα της αντίστοιχης φαρμακολογικής ενέργειας.

Σημαντικό ρόλο παίζουν το επίπεδο της δόσης και η ταχύτητα απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης του φαρμάκου. Όταν η συγκέντρωση πέσει κάτω από το ελάχιστο δραστικό επίπεδο, σταματά κάθε εκδήλωση της φαρμακολογικής ενέργειας.

Η **απλή δόση** είναι το ποσό ενός φαρμάκου που χορηγείται όλο μαζί, για να δράσει για ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα. Τα συνηθισμένα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα κάθε φαρμάκου (δισκία, φύσιγγες, υπόθετα κ.λ.π.) περιέχουν μία απλή δόση. Η **ημερήσια δόση** είναι το ποσό του φαρμάκου που χορηγείται κατά τη διάρκεια του 24ώρου, είτε σε μία εφ'άπαξ δόση, είτε συνήθως σε 3 ή 4 απλές δόσεις (ανά 8ωρο ή 6ωρο). Η συνολική δόση του φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνονται δραστικά επίπεδα στο πλάσμα ονομάζεται **αρχική δόση** (δόση εφόδου ή δόση κορεσμού). Για τη διατήρηση αυτών των δραστικών επιπέδων του φαρμάκου χορηγείται η **δόση συντήρησης**, που ισοδυναμεί με το ποσοστό της δόσης κορεσμού που καθημερινά απομακρύνεται από τον οργανισμό. Όταν το φάρμακο χορηγείται συχνότερα και σε μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις, υπάρχει περίπτωση να προκύψει **άθροιση**, με κίνδυνο τοξικών εκδηλώσεων.

Η μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής και της απέκκρισης των φαρμάκων βασίζεται στη γενική αρχή ότι ο οργανισμός συμπεριφέρεται ως ένα πολύχωρο σύστημα. Η μετακίνηση του φαρμάκου από τον ένα χώρο στον άλλο είναι ευθέως ανάλογη του πρσανούς συγκέντρωσης και γίνεται με εκθετικό τρόπο. Στη μονάδα του χρόνου, μετακινείται ένα σταθερό ποσοστό του φαρμάκου και όχι ένα σταθερό ποσό. Αυτό σημαίνει ότι τα περισσότερα φάρμακα παρουσιάζουν **εκθετική κινητική** (ή *κινητική πρώτης τάξης*) και όχι **γραμμική** (ή *κινητική μηδενικής τάξης*). Για λόγους απλούστευσης, δεχόμαστε ότι το φάρμακο κατανέμεται

ομοιόμορφα μέσα στον οργανισμό. Έτσι, βασικό ρόλο στην κινητική διαδραματίζει θεωρητικά ο κεντρικός χώρος κατανομής, προς τον οποίο εισέρχεται και από τον οποίο απομακρύνεται το φάρμακο (Σχήμα).



Σχήμα. Ανοικτό δίχωρο σύστημα. Οι μεταβολές της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στον οργανισμό περιγράφονται επαρκώς με το μοντέλο του δίχωρου ανοικτού συστήματος, με έναν κεντρικό και έναν περιφερικό χώρο. Οι χώροι αυτοί δεν αναφέρονται σε συγκεκριμένα ανατομικά στοιχεία, αλλά είναι σχηματικοί. Θεωρητικά, ο κεντρικός χώρος αντιστοιχεί στο αίμα και στον εξωκυττάριο χώρο ιστών με πλούσια αιμάτωση, ενώ ο περιφερικός χώρος αντιπροσωπεύει ιστούς με φτωχότερη αιμάτωση, όπως το δέρμα, ο λιπώδης ιστός και οι μύς. Η είσοδος και η απομάκρυνση των φαρμάκων υποτίθεται ότι γίνεται κατ'εξοχήν από το κεντρικό διαμέρισμα. Υπάρχει, όμως, και μία αμφίδρομη διακίνηση προς το περιφερικό διαμέρισμα, που λειτουργεί ως αποθηκευτικός χώρος.

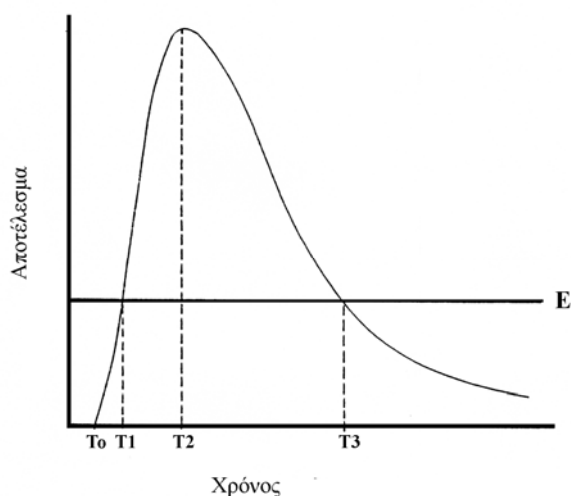
Στην κλινική πράξη, σημαντικές φαρμακοκινητικές παράμετροι θεωρούνται η **βιοδιαθεσιμότητα**, ο **όγκος κατανομής**, η **κάθαρση** και ο **χρόνος ημιζωής** ($T_{1/2}$).

Στη μονάδα του χρόνου, απορροφάται ένα σταθερό ποσοστό του ολικού ποσού του φαρμάκου (βιοδιαθεσιμότητα), δηλαδή η απορρόφηση έχει κινητική εκθετικού τύπου (Σχήμα 1.2).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, απορροφάται στη μονάδα του χρόνου ένα σταθερό ποσό από το ολικό ποσό του φαρμάκου (κινητική γραμμικού τύπου), όπως συμβαίνει με τα σκευάσματα βραδείας απελευθέρωσης, όπου η διάλυση της δραστικής ουσίας αποτελεί τον περιοριστικό παράγοντα για την απορρόφηση.

Ο ρυθμός απομάκρυνσης ενός φαρμάκου από το πλάσμα είναι ανάλογος του ολικού

ποσού του φαρμάκου μέσα στον οργανισμό, δηλαδή ακολουθεί κινητική εκθετικού τύπου, επειδή και όλοι οι βασικοί μηχανισμοί απομάκρυνσης ακολουθούν εκθετική κινητική (ανακατανομή στους ιστούς, μεταβολισμός και απέκκριση). Αυτό ισχύει κατά κανόνα για την ανακατανομή στους ιστούς και τη διήθηση στους νεφρούς, που εξαρτώνται από την ολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και από την αιμάτωση.



Σχήμα 1.2. Το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, ως συνάρτηση του χρόνου. Η χορήγηση του φαρμάκου έγινε στο χρόνο T_0 . Η ελάχιστη δραστική στάθμη του φαρμάκου στο αίμα παρίσταται με E . Διάστημα T_0 με T_1 : χρόνος για την εμφάνιση φαρμακολογικού αποτελέσματος. Διάστημα T_0 με T_2 : χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης τιμής πλάσματος. Διάστημα T_1 με T_3 : διάρκεια δράσης. (Levine 1983).

Ο χώρος της γραφικής απεικόνισης που καταλείπεται κάτω από την καμπύλη απομάκρυνσης είναι γνωστός ως **AUC** ('Area Under the Curve') και μπορεί να προσδιορισθεί ως εμβαδόν ενός θεωρητικού τραpezίου. Η AUC εκφράζεται σε μικτές μονάδες συγκέντρωσης και χρόνου (mg/ml/hr) και αποτελεί το κυριότερο κριτήριο βιοϊσοδυναμίας δύο προϊόντων.

Ο εκθετικός ρυθμός απομάκρυνσης ενός φαρμάκου από τον οργανισμό εκφράζεται με τον καλούμενο **χρόνο ημιζωής ($T_{1/2}$)**, δηλαδή το χρόνο που απαιτείται για να ελαττωθεί το ποσό του φαρμάκου κατά 50%. Ο χρόνος ημιζωής προσδιορίζεται με σημείο έναρξης τη **μέγιστη συγκέντρωση (C_{max})** και τη συνακόλουθη βαθμιαία πτώση της στάθμης στο πλάσμα. Υπό

σταθερές συνθήκες φυσιολογίας ή παθοφυσιολογίας του οργανισμού, ο $T_{1/2}$ ενός φαρμάκου είναι σταθερός.

Η παραδοχή της έννοιας του $T_{1/2}$ σημαίνει ότι το 95% του αρχικού ποσού ενός φαρμάκου θα έχει απομακρυνθεί μετά από παρέλευση 4,3 χρόνων ημιζωής. Ο διπλασιασμός της δόσης δεν διπλασιάζει και τη διάρκεια ενέργειας του φαρμάκου, αλλά απλώς αυξάνει την αρχική στάθμη του στο αίμα. Επομένως, για φάρμακα με εκθετική κινητική απομάκρυνσης, η αύξηση της δόσης δεν αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης τοξικών εκδηλώσεων. Αντίθετα, για φάρμακα που απομακρύνονται με ένα σταθερό ποσό στη μονάδα του χρόνου (γραμμική κινητική), ο διπλασιασμός της δόσης θα οδηγήσει και σε διπλασιασμό της διάρκειας δράσης.

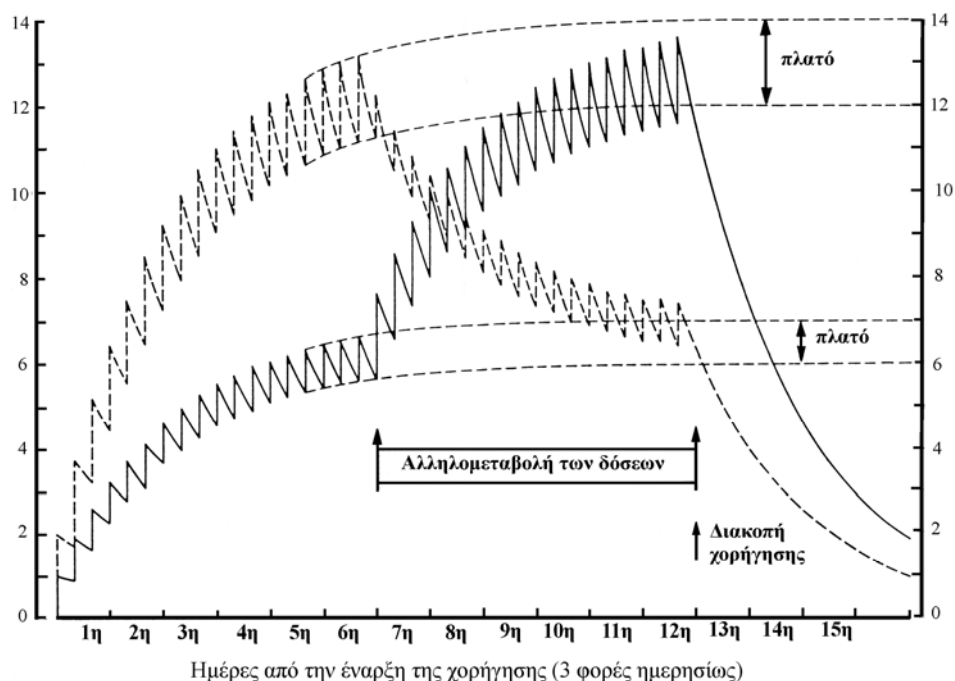
Εκτός από την απομάκρυνση, η έννοια του $T_{1/2}$ υπεισέρχεται και κατά τη διαδικασία απορρόφησης ενός φαρμάκου. Όταν η δοσολογία διατηρείται σταθερή, ο $T_{1/2}$ καθορίζει τη χρονική διάρκεια που απαιτείται για την επίτευξη συνθηκών ισορροπίας της στάθμης του φαρμάκου στο αίμα (*‘πλατό’*). Επειδή συνήθως η άθροιση υπακούει σε κανόνες εκθετικής συνάρτησης, απόλυτη ισορροπία δεν επιτυγχάνεται ποτέ.

Ο χρόνος για την επίτευξη ισορροπίας κατά 95% ισούται με το γινόμενο $4,3 \times T_{1/2}$. Στο χρονικό αυτό διάστημα, πρέπει να χορηγούνται σταθερές δόσεις του φαρμάκου, σε μεσοδιαστήματα που είναι ίσα ή μικρότερα από τον $T_{1/2}$. Μετά από κάθε δοσολογική μεταβολή, επιτυγχάνεται νέα στάθμη εξισορρόπησης. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως *αξίωμα του ‘πλατό’* και εξηγείται από την εκθετική διακίνηση των φαρμάκων (Σχήμα 1.3).

Οι διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη δοσολογία φαρμάκων που απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Στις περιπτώσεις αυτές, πρέπει είτε να ελαττώνεται η δόση του φαρμάκου ή να παρατείνονται τα μεσοδιαστήματα χορήγησης. Ο χρόνος ημιζωής ενός φαρμάκου καθορίζει τη συχνότητα χορήγησής του, για να επιτευχθεί ένα σταθερό επίπεδο στο πλάσμα. Γενικά, όταν πρόκειται για φάρμακα με βραχύ χρόνο ημιζωής, υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για να παραταθεί η ενέργειά τους, όπως η συχνή χορήγηση (πολλά φάρμακα χορηγούνται κάθε 4 hr), η επιβράδυνση της απορρόφησης (συνήθως με τροποποιήσεις στο σκεύασμα) και η παρεμπόδιση της νεφρικής απέκκρισης (η προβενεσίδα αναστέλλει την ενεργητική απέκκριση πενικιλίνης και άλλων ασθενών οξέων).

Ο $T_{1/2}$ αποτελεί την πλέον χαρακτηριστική φαρμακοκινητική παράμετρο, που εξαρτάται

από τον όγκο κατανομής και από την νεφρική ή ηπατική κάθαρση, δηλαδή αποτελεί έμμεσο δείκτη των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων μίας ουσίας. Επίσης, από τον $T_{1/2}$ συνάγεται το χρονικό διάστημα που θα απαιτηθεί για την επίτευξη ‘πλατό’, κατά τη φάση απορρόφησης του φαρμάκου.



Σχήμα 1.3. Ένα φάρμακο με $T_{1/2}$ 36 hr χορηγείται 3 φορές ημερησίως σε δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (η συνολική ημερήσια δόση είναι στη μία περίπτωση διπλάσια της άλλης). Και με τα δύο σχήματα, οι συνθήκες ισορροπίας (‘πλατό’) επιτυγχάνονται μετά από παρέλευση περίπου 5 ημερών χορήγησης. Μετά την 6^η ημέρα, οι δόσεις διπλασιάζονται ή υποδιπλασιάζονται αντιστοίχως. Σημειώνεται ότι μετά παρέλευση 5 ημερών, έχουν και πάλι αποκατασταθεί συνθήκες ισορροπίας (τροποποιημένο σχήμα από Bowman and Rand 1983).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Οι ουσίες του φυσικού περιβάλλοντος του ανθρώπου που είναι ξένες προς τον ενδιάμεσο μεταβολισμό (‘ξеноβιοτικά’) οδήγησαν στην προοδευτική ανάπτυξη πολύπλοκων ενζυμικών συστημάτων για την απομάκρυνσή τους. Σε αυτήν την κατηγορία ουσιών υπάγονται

και τα φάρμακα, επειδή ακριβώς δεν ενσωματώνονται στον μεταβολισμό του κυττάρου για την παραγωγή ενέργειας.

Οι μηχανισμοί μεταβολισμού (ή βιομετατροπής) παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην απέκκριση ορισμένων φυσιολογικών ουσιών, όπως η χολερυθρίνη και οι ορμόνες.

Το ήπαρ κατέχει κεντρική θέση στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Μία ξένη ουσία μπορεί επίσης να αδρανοποιηθεί και σε άλλους ιστούς, όπως ο εντερικός βλεννογόνος, οι νεφροί, οι πνεύμονες, τα επινεφρίδια, το δέρμα, ο πλακούντας και το αίμα (λευκοκύτταρα και πλάσμα). Για φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα, σημαντικό ρόλο μπορεί να παίζουν τα ένζυμα της εντερικής χλωρίδας.

Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών οδηγεί κατά κανόνα σε περισσότερο υδατοδιαλυτά παράγωγα, από την προσθήκη ιονιζόμενων ομάδων στο μόριό τους. Εξ αιτίας του γεγονότος αυτού, οι μεταβολίτες χάνουν την ικανότητα να διαχέονται παθητικά μέσα από βιολογικές μεμβράνες και απεκκρίνονται περισσότερο με ενεργητικούς μηχανισμούς μεταφοράς. Οι μεταβολίτες που προκύπτουν από τη βιομετατροπή των φαρμάκων μπορεί να είναι αδρανείς ή δραστικοί. Υπάρχει το ενδεχόμενο μία ουσία να είναι αδρανής όταν χορηγείται και να ενεργοποιείται μέσα στον οργανισμό από τα ένζυμα βιομετατροπής (**‘προφάρμακο’**).

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Οι μεταβολικές αντιδράσεις των ξενοβιοτικών διακρίνονται σε δύο ομάδες:

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

Το ηπατικό λείο ενδοπλασματικό δίκτυο (μικροσωμάτια) είναι το σημείο όπου επιτελούνται οι σημαντικότερες αντιδράσεις οξείδωσης και σύζευξης.

Οι αντιδράσεις της πρώτης μεταβολικής φάσης επιφέρουν μετατροπές στα μόρια των ξενοβιοτικών, ανάλογες με τη δομή τους. Υπάρχουν φάρμακα που δεν μεταβολίζονται καθόλου από αυτές τις αντιδράσεις και εισέρχονται κατ'ευθείαν στη δεύτερη μεταβολική φάση. Άλλωστε, ορισμένα φάρμακα αποβάλλονται αναλλοίωτα από τον οργανισμό.

Μεταβολική φάση I

- 1. Οξείδωση.** Η μικροσωματική οξείδωση απαιτεί την παρουσία NADP, οξυγόνου,

καθώς και του κυτοχρώματος P-450, μίας αιμοπρωτεΐνης ενσωματωμένης στο τοίχωμα του λείου ενδοπλασματικού δικτύου. Το κυτόχρωμα P-450, τα ένζυμα και τα συνένζυμα που το περιβάλλουν, ονομάζονται συλλογικά 'ενζυμικό σύστημα μικροσωμιακής υδροξυλίωση'. Οι αντιδράσεις που καταλύονται είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν υδροξυλίωση αρωματικού δακτυλίου ή αλειφατικής αλυσίδας, N-, O- και S-απαλκυλίωση (δηλαδή την απομάκρυνση μεθυλικής ή αιθυλικής ομάδας από ένα άτομο αζώτου, οξυγόνου ή θείου). Με αυτές τις αντιδράσεις δημιουργείται και το αντίστοιχο αλδεϋδικό παράγωγο (φορμαλδεϋδη, ή ακεταλδεϋδη). Στην ίδια ομάδα ανήκουν επίσης ο σχηματισμός αζω-οξειδίων και άζω-υδροξυλίων, ο σχηματισμός σουλφοξειδίων, η οξειδωτική απαμίνωση και η οξειδωτική αποσουλφούρωση.

Σε πολλούς ιστούς, επιτελείται επίσης μη μικροσωμιακή οξείδωση, από την αλκοολική αφυδρογονάση ή την αλδεϋδική αφυδρογονάση που είναι κυτταροπλασματικά ένζυμα. Τα μιτοχονδριακά ένζυμα μονοαμινοξειδάση και διαμινοξειδάση μεταβολίζουν τις αμίνες αδρεναλίνη, ισταμίνη και ισοπροτερενόλη. Η ξανθινοξειδάση μετατρέπει τις πουρίνες σε ουρικό οξύ και μεταβολίζει επίσης την καφεΐνη και άλλες ξανθίνες στις αντίστοιχες αλδεϋδες. Τέλος, η υδροξυλάση της τυροσίνης είναι σημαντικό ένζυμο στη βιοσύνθεση των αδρενεργικών μεταβιβαστών, επειδή υδροξυλιώνει την τυροσίνη προς L-β-3,4-διυδροξυ-φαινυλαλανίνη (L-dopa).

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

3. Υδρόλυση. Αφορά μόνο στα φάρμακα που περιέχουν στο μόριό τους εστερικό ή αμιδικό δεσμό. Όταν ένας εστέρας υδρολύεται από μία εστεράση, τα προϊόντα διάσπασης είναι αλκοόλη και οξύ. Όταν ένα αμίδιο διασπάται από μία αμιδάση, προκύπτουν αμίνη και οξύ. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) αποτελεί τέτοιο παράδειγμα εστέρα, και η προκαϊναμίδη παράδειγμα αμιδίου. Με υδρόλυση επίσης, ορισμένες πρωτεάσες συμμετέχουν στην ενεργοποίηση πρωτεϊνικών μορίων (π.χ. η μετατροπή της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη).

Μεταβολική φάση II

Η δεύτερη μεταβολική φάση των φαρμάκων περιλαμβάνει τις αντιδράσεις εκείνες που

οδηγούν στην προσθήκη κάποιου ενδογενούς υδατοδιαλυτού μορίου (**συζεύξεις**). Εκτός από τη φαρμακολογική αδρανοποίηση, η προσθήκη αυτή καθιστά το φάρμακο λιγότερο λιποδιαλυτό, δηλαδή επιταχύνει την απομάκρυνσή του από τον οργανισμό.

Στις αντιδράσεις σύζευξης υπάγεται η προσθήκη γλυκουρονικού οξέος, θειικού οξέος, αμινοξέων, γλουταθειόνης, ακετυλίου και μεθυλίου. Η σύζευξη γίνεται σε μόρια που περιέχουν ομάδα υδροξυλίου, καρβοξυλίου, πρωτοταγή ή δευτεροταγή αμινομάδα και σουλφυδρύλιο. Φάρμακα που περιέχουν μία ή περισσότερες από αυτές τις ομάδες μπορούν να εισέλθουν κατ'ευθείαν στη δεύτερη μεταβολική φάση, χωρίς να προηγηθεί η πρώτη.

1. Σύνδεση με γλυκουρονικό οξύ (γλυκουρονιδοποίηση). Αποτελεί τη συχνότερη σύζευξη και γίνεται με το γλυκουρονικό οξύ (προϊόν μεταβολισμού της γλυκόζης που απαντά σε μεγάλες ποσότητες μέσα στο ηπατοκύτταρο). Δότης γλυκουρονικού οξέος είναι το ενεργοποιημένο μόριο ουριδινό-διφωσφορο-γλυκουρονικό οξύ (UDPGA). Η σύνδεση γίνεται στα μικροσώματα με την κατάλυση της γλυκουρονυλτρανσφεράσης, ενός ενζύμου με λιποπρωτεϊνική φύση.

Τα γλυκουρονίδια ιονίζονται σε μεγάλο βαθμό κι έτσι απομακρύνονται γρήγορα με τα ούρα. Ένα μέρος αποβάλλεται με τη χολή, αλλά λόγω της παρουσίας του ενζύμου β-γλυκουρονιδάση των εντερικών μικροβίων, η οδός αυτή είναι πιο αργή (επανείσοδος του ασύζευκτου μορίου στην εντεροηπατική κυκλοφορία).

Αν και τα γλυκουρονίδια είναι γενικώς αδρανή από φαρμακολογική άποψη, υπάρχουν και ορισμένες εξαιρέσεις, όπως π.χ., το 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης.

Όλες οι άλλες συζεύξεις καταλύονται από μη μικροσωματικά ένζυμα.

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

Για λόγους γενετικών, η ακετυλίωση πολλών φαρμάκων ενδέχεται να ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών ατόμων.

3. Σύνδεση με γλουταθειόνη. Η γλουταθειόνη λειτουργεί ως ενδογενές αδρανοποιητικό μόριο και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την δέσμευση ξενοβιοτικών που περιέχουν αλογόνα και νιτρο-ομάδες. Με την αλληλοδιαδοχή ποικίλων αντιδράσεων, τελικώς προκύπτουν μερκαπτουρικά οξέα. Η σύνδεση με γλουταθειόνη αποτρέπει την ηπατοτοξότητα της

παρακεταμόλης.

4. Σύνδεση με γλυκίνη και άλλα αμινοξέα. Πολλά αμινοξέα μπορούν να συνδεθούν με φάρμακα, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει στο μόριο του φαρμάκου καρβοξύλιο. Στον άνθρωπο, τα αμινοξέα που συζεύγνυνται με ξένες ουσίες είναι κυρίως η γλυκίνη και η γλουταμίνη. Αντίθετα με τις άλλες αντιδράσεις σύζευξης, η σύνθεση παραγώγων με αμινοξέα απαιτεί την ‘ενεργοποίηση’ της ξένης ουσίας, που γίνεται με το συνένζυμο A.

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

6. Μεθυλίωση. Δότης του μεθυλίου είναι η ενεργός μορφή της μεθειονίνης (S-αδενοσυλομεθειονίνη) και η μεταφορά γίνεται με το ένζυμο μεθυλτρανσφεράση. Η μεθυλίωση είναι σημαντική αντίδραση για τη σύνθεση αδρεναλίνης και μετانهφρίνης.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

1. Η χημική δομή καθορίζει την πιθανότερη μεταβολική οδό, καθώς και το βαθμό αδρανοποίησης και αποβολής. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η ίδια ουσία μπορεί να ακολουθήσει περισσότερες από μία μεταβολικές οδούς. Το ίδιο ισχύει επίσης και για τους μεταβολίτες που θα προκύψουν κατά την πορεία της βιομετατροπής.

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

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

4. Ατομικοί παράγοντες όπως:

- α. Γενετικοί (π.χ. η συγγενής έλλειψη ενός ενζύμου)
- β. Ασθένειες (ηπατοπάθεια, νεφροπάθεια, ορμονικές διαταραχές)
- γ. Εγκυμοσύνη (υπερπαραγωγή ενδογενών ορμονών που μεταβολίζονται στις ίδιες οδούς)
- δ. Ηλικία (σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα, τα ενζυμικά συστήματα

ανεπαρκούν)

ε. Το γένος (σε πειραματόζωα, έχει παρατηρηθεί πως τα θηλυκά ζώα υστερούν στην αδρανοποίηση ορισμένων φαρμάκων)

στ. Εντερική χλωρίδα (που καθορίζεται, μεταξύ των άλλων, και από τις συνήθειες διατροφής).

5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως:

α. Ποιότητα τροφής και γενική θρέψη του ατόμου

β. Επιβάρυνση του οργανισμού με ξένες ουσίες (φάρμακα - ναρκωτικά - περιβαλλοντικοί ρύποι) - πιθανή αντίδραση στη φάση της απορρόφησης, της κατανομής και του μεταβολισμού

γ. Προηγούμενα αναστολή ή επαγωγή των κυριότερων ενζύμων, που προδιαθέτουν σε σοβαρές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων.

ΕΠΙΒΡΑΔΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Επειδή το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο, τόσο στην πρωτεϊνοσύνθεση όσο και στο μεταβολισμό φαρμάκων, ανεπάρκεια αυτού του οργάνου οδηγεί κατά κανόνα σε μειωμένο μεταβολισμό των φαρμάκων. Σε ανάλογο αποτέλεσμα οδηγεί και ο υποσιτισμός, όπου όλες οι φυσιολογικές ηπατικές λειτουργίες επιβραδύνονται.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ένζυμα του μεταβολισμού των φαρμάκων είναι κυρίως λιποπρωτεΐνες ενσωματωμένες μέσα στο μεμβρανικό τοίχωμα του λείου ενδοπλασματικού δικτύου. Ουσίες που μεταβάλλουν τη ρευστότητα και γενικά τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μικροσωματικής μεμβράνης, μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα το μεταβολισμό των ξένων ουσιών. Με αυτόν τον τρόπο δρα η **προαδιφαίνη** (SKF 525A ή β-δισουλφιδιο-προπυλοξικό οξύ), η οποία αναστέλλει όλες σχεδόν τις αντιδράσεις που καταλύονται από τα μικροσωματικά ένζυμα. Ένας άλλος σημαντικός αναστολέας του μεταβολισμού φαρμάκων είναι η **δισουλφιράμη**, που επειδή αναστέλλει την αλδεϋδική αφυδρογονάση έχει εισαχθεί στη θεραπεία των χρόνιων αλκοολικών. Η αναστολή οφείλεται στον ανταγωνισμό της δισουλφιράμης με το NAD που είναι συνένζυμο της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης. Εκτός από αυτή την ειδική δράση, η δισουλφιράμη επηρεάζει και τα μικροσωματικά ένζυμα, επειδή μεταβάλλει τις φυσικοχημικές ιδιότητες των μεμβρανών του

ενδοπλασματικού δικτύου. Άλλες ουσίες με γνωστή ανασταλτική επίδραση στα ηπατικά ενζυμικά συστήματα του ανθρώπου που μεταβολίζουν ξενοβιοτικά είναι η **αλλοπουρινόλη**, η **ισονιαζίδη**, η **σιμετιδίνη** και η **χλωραμφαινικόλη**.

ΕΠΙΤΑΧΥΝΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Αρκετά ξενοβιοτικά προκαλούν αύξηση της μικροσωματικής ενζυμικής δραστηριότητας.. Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί κυρίως στο ήπαρ, αλλά υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι συμβαίνει και σε εξωηπατικούς ιστούς που διαθέτουν τα ανάλογα ένζυμα. Ουσίες που προκαλούν αύξηση των μικροσωματικών ενζύμων μπορεί να είναι φάρμακα, εντομοκτόνα, προσθετικά των τροφίμων, καλλυντικά, καρκινογόνα ή άλλες τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος. Κοινή ιδιότητα αυτών των χημικών ενώσεων είναι η μεγάλη λιποδιαλυτότητα.

Η αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας οφείλεται σε ‘*de novo*’ σύνθεση των αντιστοίχων ενζύμων, δηλαδή είναι γνήσια **επαγωγή**. Αν και ο κατάλογος των επαγωγέων είναι ατελείωτος, οι ερευνητές έχουν ασχοληθεί περισσότερο με τη **φαινοβαρβιτάλη** και το **βενζοπυρένιο**.

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

Ο ακριβής μηχανισμός της επαγωγής δεν είναι γνωστός. Όταν η χορήγηση του επαγωγέα διακοπεί, τα επίπεδα των ενζύμων επιστρέφουν στις φυσιολογικές τους τιμές, περίπου μετά από 3-4 24ωρα.

2. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

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

Η ενέργεια ενός φαρμάκου μπορεί να αναγνωριστεί ως μία μεταβολή σε κάποια φυσιολογική λειτουργία ενός ζωντανού οργανισμού, η οποία επιτείνεται ή καταστέλλεται. Συνήθως συνυπάρχουν πολλές **ενέργειες**, που μπορούν να διακριθούν σε **κύριες** και **δευτερεύουσες**. Η έννοια της κύριας ενέργειας ταυτίζεται με την επιθυμητή, ενώ οι δευτερεύουσες ενέργειες μπορεί να είναι είτε επιθυμητές είτε ανεπιθύμητες (παρενέργειες).

Το μέρος του οργανισμού όπου αρχίζει η δράση ενός φαρμάκου για να εκδηλωθεί η τελική φαρμακολογική ενέργεια ονομάζεται **σημείο δράσης** του φαρμάκου. Η τελική φαρμακολογική ενέργεια μπορεί να είναι η συνισταμένη από τη συμμετοχή διαφορετικών σημείων δράσης. Όσο πολυπλοκότερη είναι μία λειτουργία, τόσο περισσότερα θα είναι και τα σημεία δράσης των φαρμάκων που μπορούν να την επηρεάσουν. Η αρτηριακή πίεση, π.χ., ρυθμίζεται από τη διάμετρο των αγγείων, τον ρυθμό της καρδιακής λειτουργίας και τον όγκο παλμού, τον ενδαγγειακό όγκο υγρών, καθώς επίσης και από τον νευρογενή τόνο του καρδιαγγειακού κέντρου του προμήκη. Επομένως, μία ουσία μπορεί να ελαττώσει την αρτηριακή πίεση επιδρώντας είτε στο λείο μυϊκό τοίχωμα των αγγείων, είτε στο μυοκάρδιο, είτε στους νευρώνες που στέλνουν ώσεις στην καρδιά και τα αγγεία, είτε τέλος στους νεφρούς (διούρηση).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ - ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Ασχέτως με το αν το βιολογικό υπόστρωμα είναι ένας μονοκύτταρος μικροοργανισμός ή ένα όργανο με μεγάλο βαθμό διαφοροποίησης και οργάνωσης, για να δράσει ένα φάρμακο πρέπει να επηρεάζει κάποιο μόριο με λειτουργική εξειδίκευση. Τα μεγαλομόρια που αποτελούν εκλεκτικές θέσεις σύνδεσης για την εμφάνιση μίας φαρμακολογικής ενέργειας ονομάζονται **υποδοχείς**.

Από χημική άποψη, οι υποδοχείς είναι συνήθως πρωτεΐνες ή πυρηνικά οξέα. Τα περισσότερα φάρμακα δείχνουν κάποια εκλεκτικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους, που εξαρτώνται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τη στερεοχημική διάταξη του μορίου του υποδοχέα και του ίδιου του φαρμάκου. Κατά κανόνα, ένα φάρμακο δρα μέσω ενός είδους υποδοχέων. Επί πλέον, τα φάρμακα εκείνα που ασκούν παρόμοιες ενέργειες στον οργανισμό, δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων.

Οι υποδοχείς βρίσκονται είτε στην κυτταρική μεμβράνη, είτε στο εσωτερικό των

κυττάρων, ως τμήματα ενζύμων ή γενικότερα ως τμήματα λειτουργικών σχηματισμών (μιτοχόνδρια, πυρήνας, ριβοσώματα κ.ά.). Η σύνδεση ενός φαρμάκου με τους αντίστοιχους υποδοχείς είναι συνήθως αναστρέψιμη (με ετεροπολικούς ή ημιπολικούς δεσμούς) και αποτελεί την έναρξη της μεταβίβασης ενδοκυττάρων σημάτων και την αλληλουχία ποικίλων βιοχημικών μεταβολών.

Τα φάρμακα ως προσδέματα υποδοχέων.

Ένα φάρμακο συνδέεται με υποδοχείς όταν έχει την απαιτούμενη χημική συγγένεια, ενώ για την εκδήλωση κάποιας λειτουργικής απάντησης απαιτείται επιπλέον η ύπαρξη ενδογενούς δραστηριότητας.

Ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται ως **αγωνιστής** (ή διεγέρτης) κάποιων υποδοχέων, όταν διαθέτει χημική συγγένεια και ενδογενή δραστηριότητα για τους συγκεκριμένους υποδοχείς.

Ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται ως **ανταγωνιστής** (ή αναστολέας) κάποιων υποδοχέων, όταν διαθέτει χημική συγγένεια αλλά στερείται ενδογενούς δραστηριότητας για τους συγκεκριμένους υποδοχείς. Ένα φάρμακο με μεγάλη ή μικρή συγγένεια για ένα είδος υποδοχέων, αλλά μικρή ενδογενή δραστηριότητα, ονομάζεται **μερικός ή ατελής αγωνιστής**.

Ένταση της απάντησης.

Η ενέργεια (E) του φαρμάκου (Φ) μετά τη σύνδεση με τους υποδοχείς (Υ) θα έχει το μέγεθος που προκύπτει από τον θεωρητικό τύπο:

$$E = \alpha [\Phi Y]$$

Σημαντική παράμετρο αποτελεί το σύμπλεγμα φαρμάκου-υποδοχέα [ΦΥ], που εξαρτάται από τη δόση, καθορίζει την ένταση της φαρμακολογικής απάντησης και φθάνει μία μέγιστη τιμή με τον κορεσμό όλων των υποδοχέων.

Η σταθερά α εξαρτάται από την ενδογενή δραστηριότητα του φαρμάκου. Φάρμακα με μεγάλη ισχύ έχουν υψηλή τιμή της σταθεράς α . Αντίθετα, η σταθερά α έχει μηδενική τιμή, όταν ένα φάρμακο συμπεριφέρεται ως ανταγωνιστής, δηλαδή συνδέεται με τους υποδοχείς αλλά δεν διαθέτει ενδογενή δραστηριότητα και δεν προκαλεί κάποια λειτουργική απάντηση. Το ίδιο ισχύει όταν τα μεγαλομόρια σύνδεσης είναι αδρανή, όπως π.χ. οι λευκωματίνες του πλάσματος.

Η αποτελεσματικότητα (ενδογενής δραστηριότητα) δεν πρέπει να συγχέεται με την ισχύ ενός φαρμάκου. Στην κλινική πράξη, μεγαλύτερη σημασία έχει η αποτελεσματικότητα και όχι η ισχύς, δεδομένου ότι είναι δυνατόν κάποιο φάρμακο να είναι αποτελεσματικότερο και

ταυτόχρονα ασθενέστερο σε σύγκριση με ένα άλλο. Η ισχύς θα καθορίσει απλώς το ύψος των χρησιμοποιούμενων δόσεων.

Μεταβίβαση σημάτων.

Η φαρμακολογική απάντηση που εκλύεται από την ενεργοποίηση των υποδοχέων επιτελείται με τέσσερις γνωστούς μηχανισμούς:

1. Μεμβρανικοί διάλυτοι ιόντων. Συμμετέχουν σε λειτουργίες που απαιτούν ηλεκτρική διέγερση (νευρώνες, νευρομυϊκή σύναψη, λείες μυϊκές ίνες, αδενικά κύτταρα) και ρυθμίζουν τη ροή ιόντων, με αποτέλεσμα την εκπόλωση ή την υπερπόλωση της μεμβράνης. Υποδοχείς διαύλων διαμεσολαβούν τις δράσεις της ακετυλχολίνης, του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, της γλυκίνης και του γλουταμικού οξέος.

2. Πρωτεΐνες G. Αποτελούν μία ομάδα πρωτεϊνών που συνδέονται λειτουργικά με την τριφωσφορική γουανίνη (GTP), ενεργοποιούνται από υποδοχείς της εσωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης και αποτελούν δευτέρους αγγελιαφόρους στη μεταβίβαση του σήματος.

Οι πρωτεΐνες G ρυθμίζουν πολλές κυτταρικές λειτουργίες, επιδρώντας σε ένζυμα (αδενυλοκυκλάση, φωσφολιπάσες C και A₂, κ.ά.), ή μεταβάλλοντας τη ροή ιοντικών διαύλων (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺). Οι υποδοχείς πεπτιδικών ορμονών και ορισμένων νευρομεταβιβαστών (αδρενεργικοί και μουσκαρινικοί) εξαρτώνται από το σύστημα των πρωτεϊνών G.

Το μόριο των πρωτεϊνών G απαρτίζεται από τρεις υπομονάδες (α-, β- και γ-αλυσίδα). Η υπομονάδα α είναι πολύ σημαντική, επειδή αφ'ενός καθορίζει την εξειδίκευση της αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα και αφ'ετέρου περιέχει το ένζυμο GTPάση, το οποίο διασπά το GTP και τερματίζει την ενδοκυτταρική μετάδοση σημάτων.

3. Ενδοκυτταρικά μεγαλομόρια. Ορισμένα πρωτεϊνικά συμπλέγματα που συνδέονται με λειτουργικά μεγαλομόρια του πυρήνα αποτελούν σημεία πρόσδεσης των στεροειδικών ορμονών, της θυροξίνης και της βιταμίνης D. Η ενεργοποίηση αυτών των μεγαλομορίων καταλήγει στη ρύθμιση της RNA πολυμεράσης και της έκφρασης ορισμένων γονιδίων.

4. Τυροσινοκινάση. Η κυτταρική μεμβράνη περιέχει υποδοχείς που σχετίζονται με το ενδοκυτταρικό σύστημα της τυροσινοκινάσης, ενός ενζύμου που καθορίζει τις σημαντικές λειτουργίες της μίτωσης, της διαφοροποίησης και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση). Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται από ποικίλους αυξητικούς παράγοντες (επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης κ.ά.) και

ρυθμίζουν τελικώς την έκφραση ορισμένων γονιδίων.

Ρύθμιση υποδοχέων.

Όταν υφίστανται μακροχρόνια διέγερση, ορισμένοι υποδοχείς εμφανίζουν μειωμένη απόκριση. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί σε μείωση του αριθμού των υποδοχέων ή σε μεταβολές στη δομή του μορίου τους (**μειορρύθμιση**), ή σε ελλειμματική διεκπεραίωση των ενδοκυτταρικών σημάτων μεταβίβασης (**απευαισθητοποίηση**). Για παράδειγμα, οι β_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές, που χρησιμοποιούνται ως βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, χάνουν με την πάροδο του χρόνου την αποτελεσματικότητά τους. Το αντίθετο φαινόμενο, που ονομάζεται **ευαισθητοποίηση** ή **αυξορρύθμιση**, παρατηρείται όταν διακόπτεται απότομα η μακροχρόνια χορήγηση ορισμένων ανταγωνιστών και πιθανότατα οφείλεται σε αυξημένη σύνθεση υποδοχέων. Μετά από χορήγηση β -αδρενεργικών αναστολέων (π.χ. προπρανολόλης), ενδέχεται να εμφανισθούν αρρυθμίες που αποδίδονται σε αύξηση των αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς ή σε μεγαλύτερη ετοιμότητα των αντίστοιχων ενδοκυτταρικών συστημάτων μεταβίβασης του σήματος.

ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΣΥΝΕΡΓΕΙΑ

Όταν δύο ή περισσότερα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα, μπορεί να προκύψει **ανταγωνισμός** ή **συνέργεια** (δηλαδή μείωση ή επίταση του τελικού αποτελέσματος).

Ο ανταγωνισμός χαρακτηρίζεται ως:

1. Φαρμακολογικός (ή βιολογικός), όταν εκδηλώνεται σε επίπεδο υποδοχέων, δηλαδή όταν το ένα φάρμακο έχει ιδιότητες αγωνιστή και το άλλο ανταγωνιστή.

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

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

3. Βιοχημικός (ή έμμεσος), όταν η παρουσία ενός φαρμάκου στον οργανισμό τροποποιεί τις συνθήκες ομοιοστασίας έτσι, ώστε να ευνοείται η απομάκρυνση ενός άλλου

φαρμάκου. Για παράδειγμα, οι επαγωγείς των ηπατικών ενζύμων επιταχύνουν το μεταβολισμό ορισμένων φαρμάκων.

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

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

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

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

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

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

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

γ. Ενισχυτική, όταν μία φαινομενικά αδρανής ουσία επιτείνει τη δράση ενός φαρμάκου, όπως η προβενεσίδη που αν και αδρανής επιτείνει τη δράση της πενικιλίνης παρατείνοντας την παραμονή της στον οργανισμό (επιβραδύνει τη νεφρική της απέκκριση).

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

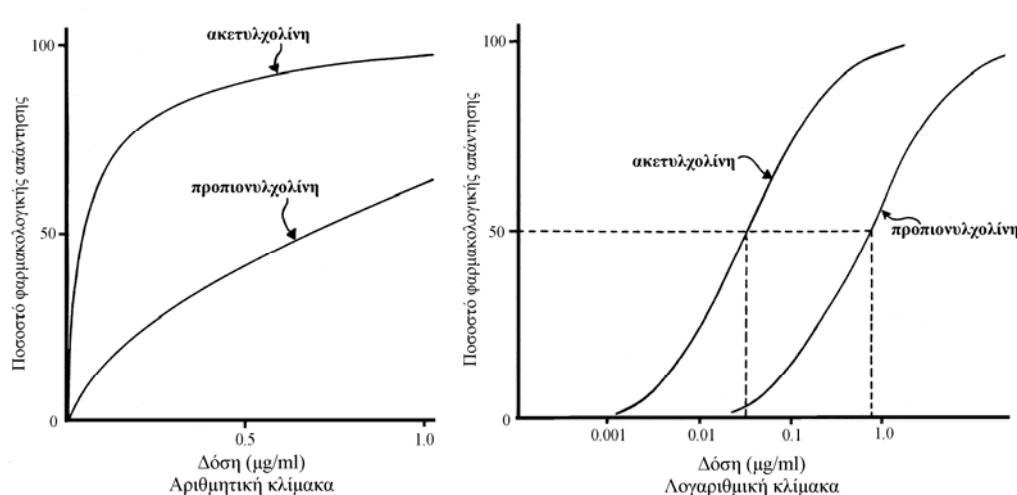
Η συνέργεια μπορεί να αξιοποιηθεί στη θεραπευτική, με σκοπό τη μέγιστη δυνατή αποτελεσματικότητα με την ελάχιστη δυνατή τοξικότητα, επειδή τα συνδυαζόμενα φάρμακα χορηγούνται σε δόσεις μικρότερες των συνήθων.

Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΩΣ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ

Η ένταση μιας φαρμακολογικής ενέργειας είναι ανάλογη της δόσης του φαρμάκου που την προκαλεί. Αυτή η βασική φαρμακολογική αρχή μπορεί να εξετασθεί σε δύο επίπεδα: α. στο επίπεδο ενός μόνο ατόμου (βαθμιαία απάντηση), και β. στο επίπεδο ενός ολόκληρου

πληθυσμού ατόμων (ποσοστιαία απάντηση).

Η **βαθμιαία απάντηση** εξετάζεται με την χορήγηση αυξανόμενων ποσών ενός φαρμάκου σε ένα μόνο άτομο ή σε ένα παρασκεύασμα οργάνου ή ιστού. Καθώς η δόση αυξάνεται, η φαρμακολογική απάντηση επίσης αυξάνεται κατά ένα συνεχή τρόπο, με αρχικά γρήγορο και κατόπιν με βραδύτερο ρυθμό, μέχρις ότου φθάσει το μέγιστο της απάντησης, που αντιστοιχεί στη μέγιστη κατάληψη των διαθέσιμων υποδοχέων. Η γραφική απεικόνιση αυτής της αλληλουχίας θα είναι μια υπερβολική καμπύλη ή μία σιγμοειδής καμπύλη, εάν χρησιμοποιηθεί ημιλογαριθμική κλίμακα (Σχήμα 1.6).



Σχήμα 1.6. Η σύσπαση αναρτημένου τμήματος εντέρου από ινδικό χοιρίδιο, ως συνάρτηση της συγκέντρωσης ακετυλοχολίνης και προπιονυλοχολίνης. Η απεικόνιση είναι σε: **(α)** αριθμητική και **(β)** λογαριθμική κλίμακα. Από τη λογαριθμική σιγμοειδή απεικόνιση του φαρμακολογικού αποτελέσματος, ανευρίσκεται με ευκολία η δόση που αντιστοιχεί στο ήμισυ της μέγιστης απάντησης και συνάγονται συμπεράσματα για την ισχύ δύο ή περισσότερων φαρμακευτικών ουσιών (Levine 1983).

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

Εκτός από το ποσό του φαρμάκου, καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση απάντησης παίζει η χημική συγγένεια και η αποτελεσματικότητα προς τον υποδοχέα.

Όσο μεγαλύτερη η χημική συγγένεια και η αποτελεσματικότητα, τόσο πλησιέστερα θα είναι η σιγμοειδής καμπύλη στον κάθετο άξονα. Για φάρμακα που δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων, οι σιγμοειδείς καμπύλες απεικονίζουν και την ισχύ τους.

Σε αντίθεση με την βαθμιαία απάντηση, η **ποσοστιαία απάντηση** μας πληροφορεί για το ποσοστό εμφάνισης μίας ειδικής φαρμακολογικής ενέργειας σε μία ομοιογενή ομάδα πληθυσμού. Από στατιστική άποψη, η απάντηση εκφράζεται με τυπική κωδωνοειδή καμπύλη κατανομής, τύπου Gauss, η κορυφή της οποίας αντιστοιχεί στη δόση εκείνη που επαρκεί να προκαλέσει το εξεταζόμενο φαρμακολογικό ή τοξικό αποτέλεσμα στο 50% του πληθυσμού (**διάμεση δόση**). Στα δύο άκρα της κωδωνοειδούς απεικόνισης, αντιστοιχούν οι τιμές τριών σταθερών αποκλίσεων, με το ποσοστό ατόμων ενός πληθυσμού που απαντούν στην **ελάχιστη** και τη **μέγιστη δόση** αντίστοιχα.

Όταν εξετάζεται ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα, καταγράφεται η **διάμεση αποτελεσματική ή διάμεση δραστική δόση** (ED_{50} , median effective dose). Στα πειραματόζωα, είναι δυνατόν να προσδιορισθεί και η τοξική δόση που θα προκαλέσει το θάνατο στο 50% του πληθυσμού. Η τιμή αυτή ονομάζεται **διάμεση θανατηφόρα δόση** (LD_{50} , median lethal dose). Τόσο η ED_{50} , όσο και η LD_{50} , μπορούν να απεικονισθούν σε λογαριθμική κλίμακα, ως αθροιστική σιγμοειδής καμπύλη.

Προκειμένου για ασθενείς, εκτός από την ED_{50} , αξία έχει και η **διάμεση τοξική δόση** (TD_{50} , median toxic dose), η οποία αναφέρεται στην εμφάνιση κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Στην κλινική πράξη, καθοριστικό ρόλο για την εφαρμογή ενός φαρμάκου παίζουν η ελάχιστη δραστική και η μέγιστη ανεκτή δόση. Η ελάχιστη δραστική δόση είναι το μικρότερο ποσό του φαρμάκου που μπορεί να προκαλέσει κάποια απάντηση από τον οργανισμό. Μέγιστη ανεκτή δόση είναι η δόση εκείνη που μπορεί να ανεχθεί ο οργανισμός, χωρίς να εμφανιστούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατά τη μελέτη ενός φαρμάκου με πειραματόζωα, καθορίζεται ο **πειραματικός δείκτης ασφαλείας**, που αντιστοιχεί στο λόγο της LD_{50} προς την ED_{50} . Προκειμένου για τον άνθρωπο, αντί αυτού έχει χρησιμοποιηθεί ο λόγος της TD_{50} προς την ED_{50} (**θεραπευτικός δείκτης**). Είναι αυτονόητο, πως όσο μεγαλύτερος είναι αυτός ο λόγος, τόσο ασφαλέστερο είναι το φάρμακο.

Πρακτικό ενδιαφέρον αποκτά ο θεραπευτικός δείκτης μόνον ως λόγος της ελάχιστης

τοξικής προς τη μέγιστη αποτελεσματική δόση ($TD_{0.1} / ED_{99.9}$). Δηλαδή, πόσο μπορεί να αυξηθεί η δόση χωρίς πιθανή εμφάνιση τοξικών εκδηλώσεων (**θεραπευτικό εύρος** ή **θεραπευτικό παράθυρο** ή **κλινικός δείκτης ασφαλείας**).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

I. Χημική δομή

Η χημική δομή των υποδοχέων παραμένει συνήθως σκοτεινή, με ελάχιστες εξαιρέσεις όπου το δραστικό κέντρο αυτών των μεγαλομορίων έχει προσδιορισθεί με αρκετή σαφήνεια. Αντίθετα, η χημική δομή των φαρμάκων είναι επακριβώς γνωστή. Τα χημικώς συγγενή φάρμακα προκαλούν τις ίδιες βασικές ενέργειες, που όμως μπορεί να διαφέρουν σε ένταση. Κατά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, λαμβάνονται υπ' όψη τα δεδομένα από το συνδυασμό φαρμακοδυναμικών πειραμάτων και μικρών μεταβολών στη χημική δομή των μορίων που εξετάζονται. Η μεγιστοποίηση του αποτελέσματος αξιολογείται ως 'ποσοτική συσχέτιση δομής-αποτελέσματος' (QSAR, Quantitative Structure Activity Relationship). Εάν τα φάρμακα που εμφανίζουν παρόμοια ενέργεια δεν μοιάζουν από χημική άποψη, τότε μπορούμε να υποθέσουμε πως ασκούν τις ενέργειές τους μέσω διαφορετικών υποδοχέων και μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Έχει παρατηρηθεί, πως στα περισσότερα φάρμακα οι L-μορφές (αριστερόστροφες) είναι δραστικότερες από τις D-μορφές (δεξιόστροφες). Ακραίο παράδειγμα αποτελεί η μορφίνη, όπου η D-μορφή είναι απόλυτα αδρανής.

II. Οδός χορήγησης και φαρμακοτεχνική μορφή

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

III. Βάρος του σώματος

Η συνηθισμένη δοσολογία των φαρμάκων είναι υπολογισμένη για ενήλικα άτομα σωματικού βάρους περίπου 70 kg. Για άτομα που το σωματικό βάρος τους διαφέρει πολύ από αυτή την τιμή, η δόση πρέπει να υπολογίζεται ανά kg. Αυτό συμβαίνει, π.χ. για πολύ αδύνατα

άτομα ή για παιδιά. Ο απλούστερος τρόπος υπολογισμού της παιδικής δόσης ενός φαρμάκου δίνεται από τον τύπο του Clark:

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

Όταν τα φάρμακα είναι πολύ τοξικά, όπως π.χ. τα κυτταροστατικά, λαμβάνεται υπ'όψη η επιφάνεια του σώματος σε συνδυασμό με το βάρος (με τη βοήθεια ειδικών πινάκων-νορμογραμμάτων). Για ένα άτομο μέσης σωματικής διάπλασης (ύψος 1.75 και βάρος 70 kg) η επιφάνεια σώματος είναι 1.85 m².

IV. Ηλικία

Τα νεογνά και τα πολύ ηλικιωμένα άτομα έχουν περιορισμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία, ή εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία σε φάρμακα που προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ή δρουν στο Κ.Ν.Σ και στο ενδοκρινικό σύστημα. Επομένως, εκτός από την μετατροπή της δοσολογίας, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι ενέργειες του χορηγούμενου φαρμάκου.

V. Ατομική ευαισθησία

Αυτή εξαρτάται από το βιολογικό υπόστρωμα του ατόμου που παίρνει το φάρμακο. Οι ατομικοί παράγοντες είναι συνήθως γενετικώς προκαθορισμένοι και μπορούν να επηρεάσουν μία φαρμακολογική ενέργεια με πολλούς τρόπους (σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων, ευαισθησία υποδοχέων κ.ά.).

Οι λόγοι αυτοί υπαγορεύουν την εξατομίκευση της δοσολογίας για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Αυτό συμβαίνει με τα αντιπηκτικά του τύπου της κουμαρόλης, με τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια και με άλλα φάρμακα. Σοβαρές εκδηλώσεις ατομικής ευαισθησίας είναι τα φαινόμενα ιδιοσυγκρασίας και αλλεργίας, που περιγράφονται αναλυτικά στα σχετικά με την τοξικότητα των φαρμάκων.

VI. Ανάπτυξη αντοχής

Το φαινόμενο αυτό, που παλιότερα ονομαζόταν 'εθισμός', χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ελάττωση της ενέργειας ενός φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Δηλαδή, για να έχουμε την επιθυμητή ενέργεια του φαρμάκου στην αρχική της ένταση, πρέπει

να αυξάνουμε συνεχώς τη δόση του, με κίνδυνο να εμφανιστούν τοξικές ενέργειες. Αντοχή αναπτύσσεται κυρίως για τα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. (όπως είναι η αιθυλική αλκοόλη και οι βενζοδιαζεπίνες) και τα οπιούχα. Το φαινόμενο αυτό, όταν εγκατασταθεί, αφορά όλα τα χημικώς συγγενή φάρμακα (διασταυρούμενη αντοχή).

Η αντοχή μπορεί να οφείλεται στην επαγωγή των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την ταχύτερη απομάκρυνση από τον οργανισμό, ή σε προσαρμοστικές αλλαγές σε επίπεδο υποδοχέων.

Για την αποφυγή ανάπτυξης αντοχής, πρέπει ένα φάρμακο να δίνεται κατά διαλείμματα (διακεκομμένη χορήγηση) και να συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που ασκούν παραπλήσιες ενέργειες. Η ανάπτυξη αντοχής συνδυάζεται πολύ συχνά με παράλληλη εγκατάσταση σωματικής και ψυχολογικής εξάρτησης.

Πολλά φάρμακα δρουν έμμεσα, προκαλώντας την απελευθέρωση διαφόρων ενδογενών ουσιών, οι οποίες δρουν ως τελικοί αγωνιστές και συνδέονται με υποδοχείς για να εμφανίσουν κάποια συγκεκριμένη ενέργεια (π.χ. οι αμφεταμίνες απελευθερώνουν κατεχολαμίνες). Όταν το φάρμακο δίνεται σε μεγάλες δόσεις ή πολύ συχνά, η φαρμακολογική ενέργεια δεν εμφανίζεται, επειδή δεν προλαβαίνει να αθροιστεί το απαιτούμενο ποσό των ενδογενών ουσιών. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **ταχυφυλαξία** και αποτελεί μία μορφή αντοχής, που εγκαθίσταται ταχύτατα.

VII. Ανάπτυξη αντίστασης

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

VIII. Ψυχολογικοί παράγοντες

Μία αδρανής ουσία (**εικονικό φάρμακο** ή **placebo**) μπορεί να απαλύνει ορισμένα συμπτώματα, όπως πόνους ή ναυτία. Αυτές οι απαντήσεις του οργανισμού οφείλονται στη σφοδρή επιθυμία του ασθενούς να πάρει κάποιο φάρμακο και στην ισχυρή πίστη πως το φάρμακο αυτό θα φέρει καλά αποτελέσματα. Η αποτελεσματικότητα ενός placebo μπορεί να

είναι ακόμη μεγαλύτερη, όταν και ο θεράπων ιατρός αγνοεί ότι κάποιο δραστικό φάρμακο έχει αντικατασταθεί με ένα εικονικό (‘διπλή-τυφλή’ χορήγηση φαρμάκου). Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται στις κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση νέων φαρμακευτικών ουσιών, προκειμένου να αποκλεισθεί η παρεμβολή υποκειμενικών εκτιμήσεων αυθυποβολής.

ΙΧ. Παθολογικές καταστάσεις

Η ενέργεια των φαρμάκων δεν είναι πάντοτε η ίδια στους υγιείς και τους ασθενείς. Τα αντιπυρετικά κατεβάζουν τη θερμοκρασία του σώματος όταν ένα άτομο έχει πυρετό, ενώ συνήθως δεν ασκούν καμία ενέργεια στη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος. Επίσης, ενώ η ατροπίνη προκαλεί βρογχοδιαστολή κατά τη διάρκεια μίας ασθματικής κρίσης (βρογχόσπασμος), δεν επηρεάζει το βρογχικό δένδρο υγιών ατόμων.

Φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ ή απεκκρίνονται από τους νεφρούς πρέπει να δίνονται σε μικρότερη δοσολογία προκειμένου για ηπατοπαθείς ή νεφροπαθείς ασθενείς. Άτομα με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (π.χ. εμφύσημα) έχουν υπερκαπνία, η οποία αυξάνει την ευαισθησία σε φάρμακα με κατασταλτική ενέργεια στο κέντρο της αναπνοής (βενζοδιαζεπίνες, οπιούχα κ.α.). Η ενδοφλέβια χορήγηση τέτοιων φαρμάκων ενδέχεται να προκαλέσει θάνατο από άπνοια (απόλυτη αντένδειξη). Μεγάλη ευαισθησία σε αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν και όσοι πάσχουν από υποθυρεοειδισμό, ενώ στον υπερθυρεοειδισμό η ανεκτικότητα του οργανισμού αυξάνεται. Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών αυξάνεται πάρα πολύ, όταν χορηγηθούν καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια ή συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.

X. Παρουσία άλλων φαρμάκων

Αρκετά συχνά, μία αναμενόμενη φαρμακολογική ενέργεια τροποποιείται από την παρουσία ενός άλλου φαρμάκου, από την οποία προκύπτει κάποια αλληλεπίδραση. Εκτός από άλλα φάρμακα, αλληλεπιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν επίσης από διάφορες χημικές ουσίες που εισέρχονται στον οργανισμό, ως συστατικά της τροφής, ως περιβαλλοντικοί ρύποι κ.λπ.

Συνήθως, είναι εφικτή η αποτροπή κάποιας αλληλεπίδρασης, με την απλή αλλαγή ενός ή περισσότερων από τα ενεχόμενα φάρμακα. Προβλήματα θα εμφανισθούν, όταν πρόκειται για απαραίτητα στον ασθενή φάρμακα, που δεν είναι δυνατόν να αντικατασταθούν χωρίς να επηρεασθεί η θεραπευτική αγωγή. Αυτό αφορά κυρίως στα φάρμακα εκείνα που χορηγούνται χρονίως και έχουν χαμηλό δείκτη ασφαλείας, έτσι ώστε να εμφανίζεται τοξικότητα και με

μικρές ακόμη παρεκκλίσεις από τα επιτρεπτά επίπεδα στο αίμα (π.χ. καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια και κουμαρινικά αντιπηκτικά).

Οι αλληλεπιδράσεις επιτελούνται κυρίως με φαρμακοκινητικούς μηχανισμούς. Ενδέχεται να επηρεασθεί η απορρόφηση ενός φαρμάκου (χημική εξουδετέρωση κατά τη χορήγηση, ή αλλαγή των πεπτικών λειτουργιών και του περισταλτισμού), η κατανομή (παρεκτόπιση από τα πρωτεϊνικά σημεία σύνδεσης), ο μεταβολισμός (επιτάχυνση ή επιβράδυνση) και η απέκκριση (μεταβολές της νεφρικής αιμάτωσης, του pH των ούρων και της ενεργητικής σωληναριακής απέκκρισης). Σε φαρμακοδυναμικό επίπεδο, ενδέχεται να υπάρξουν επίσης σοβαρές αλληλεπιδράσεις, όταν υπάρχουν προϋποθέσεις για εμφάνιση συνέργειας ή ανταγωνισμού, είτε σε επίπεδο κύριας ενέργειας είτε σε επίπεδο παρενεργειών.

3. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

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

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

Όπως η κύρια φαρμακολογική ενέργεια, έτσι και οι δευτερεύουσες ενέργειες είναι ευθέως ανάλογες προς το ποσό του χορηγούμενου φαρμάκου. Αυτό ισχύει κυρίως για την **οξεία**

τοξικότητα, που εμφανίζεται μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά από χορήγηση υπερβολικών δόσεων ενός φαρμάκου (δηλητηρίαση από υπέρβαση της δοσολογίας). Μετά από μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου, ακόμη και σε αποδεκτά όρια δοσολογίας, μπορεί να εμφανισθεί **χρόνια τοξικότητα**, η οποία μπορεί να οφείλεται σε κάποιο βαθμό τοξικής άθροισης του φαρμάκου.

Υπάρχουν παραδείγματα, όπου η οξεία τοξικότητα προκύπτει με συνηθισμένες δόσεις, επειδή υπάρχουν ιδιαιτερότητες στις **ιδιότητες του βιολογικού υποστρώματος** πάνω στο οποίο δρα το φάρμακο (**αντιδράσεις ιδιοσυγκρασίας**).

Μία άλλη μεγάλη κατηγορία ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνει εκείνες που σχετίζονται περισσότερο με τους **φαρμακοχημικούς παράγοντες** και λιγότερο με την δοσολογία ή με τις ιδιότητες του βιολογικού υποστρώματος. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η **αλλεργία**, η **φαρμακευτική εξάρτηση** και η **γονοτοξικότητα**.

A. Αντιδράσεις ιδιοσυγκρασίας

Οι εκδηλώσεις ιδιοσυγκρασίας είναι γενετικώς καθορισμένες, και εμφανίζονται ακόμη και με κανονικές δόσεις που δεν ξεπερνούν την αποδεκτή μέγιστη ανεκτή δόση. Περιπτώσεις με πρακτικό κλινικό ενδιαφέρον αφορούν στο μεταβολισμό της σουκινυλοχολίνης και της ισονιαζίδης, καθώς και στα αναγωγικά συστήματα των ερυθροκυττάρων. Γενετικές διαφορές έχουν περιγραφεί επίσης και για πρωτεϊνικά μόρια που παίζουν το ρόλο υποδοχέα ή που μεταφέρουν φάρμακα μέσα στο πλάσμα. Η γενετική πολυμορφία, η σχετική με τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική, είναι αντικείμενο μελέτης ενός νέου κλάδου της Φαρμακολογίας, που ονομάζεται **Φαρμακογενετική**. Ιδιαίτερα στο μεταβολισμό των φαρμάκων, έχουν περιγραφεί γενετικές διαφορές στη σύνθεση γλυκουρονιδίων (σύνδρομο Gilbert και Crigler-Najjar), στη μεθυλίωση, καθώς και σε πολλές αντιδράσεις οξείδωσης στις οποίες συμμετέχουν ισοένζυμα του κυτοχρώματος P-450.

Αδρανοποίηση της σουκινυλοχολίνης

Η σουκινυλοχολίνη έχει χρησιμοποιηθεί στην αναισθησιολογία, ως μυοχαλαρωτικό βραχείας διάρκειας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η δράση του φαρμάκου τερματίζεται μέσα σε λίγα λεπτά, μετά από υδρόλυση από τη χολιστεράση του πλάσματος και του ήπατος. Μερικά άτομα (συχνότητα στο γενικό πληθυσμό 1:3.000) έχουν μεγάλη ευαισθησία, με αποτέλεσμα να

εμφανίζουν άπνοια από παράλυση των αναπνευστικών μυών για αρκετές ώρες, επειδή η δραστικότητα της χολιστεράσης είναι μικρότερη από το φυσιολογικό. Πρόκειται για κληρονομούμενη διαταραχή που οφείλεται σε ένα αυτοσωματικό συνεπικρατητικό γονίδιο (τρικόρυφη αποτύπωση των τιμών δραστικότητας του ενζύμου στον γενικό πληθυσμό).

Ακετυλίωση της ισονιαζίδης

Η ισονιαζίνη έχει ευρεία εφαρμογή στη θεραπευτική, ως ένα από τα αντιφυματικά φάρμακα πρώτης εκλογής. Η ουσία αυτή ακετυλιώνεται στα ηπατοκύτταρα από μία ακετυλοτρανσφεράση, αλλά η μελέτη της σύνθεσης ακετυλιωμένου παραγώγου και της αποβολής του έξι ώρες μετά από χορήγηση ισονιαζίδης αποκάλυψε την ύπαρξη ‘ταχέων’ και ‘βραδέων μεταβολιστών’ (δικόρυφη αποτύπωση των τιμών δραστικότητας της ακετυλοτρανσφεράσης στον γενικό πληθυσμό, που υποδηλώνει αυτοσωματικό επικρατητικό γονίδιο). Στην Ευρώπη, οι βραδείς μεταβολιστές είναι περίπου το 60% του συνολικού πληθυσμού, ενώ στην Ασία υπερισχύουν οι ταχείς μεταβολιστές. Στις συνήθεις δόσεις ισονιαζίδης το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μειώνεται ακόμη κι αν ο ασθενής είναι ταχύς μεταβολιστής. Αντίθετα, οι βραδείς μεταβολιστές εμφανίζουν τοξική πολυνευρίτιδα από άθροιση του φαρμάκου (οφείλεται σε ανταγωνισμό της ισονιαζίδης με την βιταμίνη B6 και αντιμετωπίζεται με την προληπτική συγχορήγηση της B6).

Ανεπάρκεια της γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (‘κυαμισμός’)

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

Η γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση (G-6-PD) των ερυθρών αιμοσφαιρίων καταλύει τη μετατροπή του γλυκοζο-6-φωσφορικού οξέος σε 6-φωσφογλυκονικό οξύ και οδηγεί στο σχηματισμό NADPH, που είναι απαραίτητο συνένζυμο της αναγωγής της μεθαιμοσφαιρίνης (που ανάγει την μεθαιμοσφαιρίνη σε αναχθείσα αιμοσφαιρίνη) και της αναγωγής της γλουταθειόνης (για την δημιουργία αναχθείσας γλουταθειόνης). Σε άτομα με ανεπάρκεια του ενζύμου, υστερούν αυτές οι βιοχημικές οδοί που είναι αναγκαίες για τη φυσιολογική λειτουργία και ευκαμψία των ερυθροκυττάρων. Η κατάσταση επιδεινώνεται, με τελική κατάληξη την αιμόλυση, από φάρμακα και άλλες ουσίες που έχουν οξειδωτικές

ιδιότητες, όπως ασπιρίνη, σουλφοναμίδες και σουλφόνες, κινίνη και άλλα ανθελονοσιακά φάρμακα, νιτροφουραντοΐνη, χλωραμφαινικόλη, π-αμινο-σαλικυλικό οξύ, καθώς και διάφορες άλλες ουσίες (ναφθαλίνη, τρινιτροτολουόλιο, κυανούν του μεθυλενίου, βιταμίνη Κ, προβενεσίδη, διμερκαπρόλη, φαινυλδραζίνη και μία ουσία άγνωστης χημικής δομής που περιέχεται στα χλωρά κουκιά). Από την τελευταία, η αιμόλυση αυτού του τύπου πήρε το όνομα ‘κυαμισμός’ (<κύαμοι).

Β. Αντιδράσεις από φαρμακοχημικούς παράγοντες

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τοξικές εκδηλώσεις που οφείλονται κυρίως στη χημική δομή ορισμένων φαρμάκων και σε μικρότερο βαθμό σε τυχόν ατομικούς παράγοντες.

Φαρμακευτική αλλεργία

Για την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων σε ένα φάρμακο, πρέπει προηγουμένως ο οργανισμός να ευαισθητοποιηθεί στο συγκεκριμένο φάρμακο ή σε κάποιον μεταβολίτη του. Η ξένη ουσία δρα ως αντιγόνο, που προκαλεί τη σύνθεση IgE αντισωμάτων από τα πλασματοκύτταρα. Όταν το αλλεργιογόνο φάρμακο έχει πρωτεϊνική φύση, ο μηχανισμός ευαισθητοποίησης είναι προφανής. Προκειμένου για μη πρωτεϊνικά μόρια, η ευαισθητοποίηση του οργανισμού απαιτεί προηγούμενη σύνδεσή τους με ενδογενείς πρωτεΐνες (λειτουργία ‘απτίνης’). Το ποσό του αλλεργιογόνου δεν φαίνεται να έχει σημασία, δεδομένου ότι ευαισθητοποίηση και αλλεργική αντίδραση μπορούν να συμβούν και με απειροελάχιστα ίχνη μίας ουσίας. Πολλές ουσίες με παρόμοια χημική δομή εκδηλώνουν αντιδράσεις ‘διασταυρούμενης αλλεργίας’, οπότε ο τρόπος ευαισθητοποίησης του ατόμου δεν είναι προφανής. Η διασταυρούμενη αλλεργία υποδηλώνει πως φάρμακα που δρουν ως απτίνες προκαλούν σύνθεση όχι πολύ ειδικών αντισωμάτων, τουλάχιστον όσον αφορά στην απτίνη αυτή καθ’εαυτή.

Νέα επαφή του οργανισμού με την ίδια ή κάποια παρόμοια ουσία καταλήγει στη δημιουργία του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος, που αντιδρά με διάφορους ιστούς και κύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα ιστικών ορμονών του τύπου της ισταμίνης, της σεροτονίνης, της βραδυκινίνης κ.ά. (‘χυμική ανοσία’). Άλλοτε πάλι, το αντιγόνο ευαισθητοποιεί τα μικρά λεμφοκύτταρα (‘κυτταρική ανοσία’), τα οποία συμμετέχουν στις αλλεργικές αντιδράσεις όψιμου τύπου

(επιβραδυνόμενη αλλεργία).

Η εμφάνιση φαρμακευτικής αλλεργίας είναι αρκετά σπάνια. Η πενικιλίνη, ένα από τα συνηθέστερα αλλεργιογόνα φάρμακα, προκαλεί αλλεργία μόνο σε ποσοστό 5-10% των περιπτώσεων που χρησιμοποιείται. Η ασπιρίνη, παρά την πολύ ευρεία χρήση της, προκαλεί αλλεργία μόνο σε ποσοστό 0.2%. Μία αλλεργική αντίδραση ποικίλλει από ασήμαντα δερματικά φαινόμενα (κνίδωση) και πυρετό, μέχρι θανατηφόρα κυκλοφορική καταπληξία (shock). Από άποψη κλινικής πορείας, μία αλλεργική αντίδραση διακρίνεται σε ‘άμεση’, όταν εμφανίζεται λίγα λεπτά ή ώρες μετά την είσοδο της αλλεργιογόνου ουσίας στον οργανισμό και σε ‘επιβραδυνόμενη’, όταν εμφανίζεται μετά από αρκετές ημέρες από την είσοδο της ουσίας. Η σοβαρότερη μορφή άμεσης αντίδρασης ονομάζεται ‘**αναφυλαξία**’ και χαρακτηρίζεται από εντονότατο βρογχόσπασμο, οίδημα των βλεννογόνων των αναπνευστικών οδών και πτώση της αρτηριακής (αναφυλακτικό shock). Οι ‘**επιβραδυνόμενες αλλεργικές αντιδράσεις**’ εμφανίζονται κυρίως με επίμονα δερματικά εξανθήματα, αρθραλγίες, πυρετό και διαταραχές της αιμοποίησης, που μπορεί να περιλαμβάνει ορισμένα μόνο είδη εμμόρφων συστατικών του αίματος (θρομβοπενική πορφύρα, ακοκκιοκυτταραιμία), ή όλα τα κύτταρα (απλαστική αναιμία). Πολύ σοβαρή εκδήλωση είναι η εκτεταμένη απώλεια των επιφανειακών στιβάδων του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή νόσος του Lyell).

Φαρμακευτική εξάρτηση

Τα φάρμακα που προκαλούν εξάρτηση επενεργούν στο ΚΝΣ και προδιαθέτουν σε κατάχρηση, επειδή η χρήση τους βιώνεται ως μία ευχάριστη εμπειρία (‘**ψυχολογική εξάρτηση**’). Όταν η μακροχρόνια λήψη τους συνοδεύεται από την εγκατάσταση αντοχής, απαιτείται συνεχής αύξηση των δόσεων. Στην περίπτωση αυτή, η απότομη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει σύνδρομο στέρησης (‘**φυσική**’ ή ‘**σωματική εξάρτηση**’). Η εξάρτηση αποτελεί μία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που ενδέχεται να δημιουργήσει πρακτικά προβλήματα στην κλινική εφαρμογή πολύ χρήσιμων φαρμάκων, όπως είναι τα οπιούχα (ναρκωτικά αναλγητικά).

Η ψυχολογική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από έντονη επιθυμία χρήσης ενός φαρμάκου, αλλά υπάρχει πολύ μικρή τάση για αύξηση των δόσεων. Η ένταση της ψυχολογικής εξάρτησης ποικίλλει ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη φαρμακευτική ουσία και την προσωπικότητα του ατόμου. Σε μερικές περιπτώσεις, η επιθυμία για τη ‘δόση’ είναι τόσο ισχυρή, ώστε μπορεί να

οδηγήσει το άτομο σε αντικοινωνική συμπεριφορά.

Η σωματική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από έντονη ψυχαναγκαστική επιθυμία για την με κάθε δυνατό τρόπο λήψη του φαρμάκου, από σταθερή τάση για συνεχή αύξηση των δόσεων σε μέγεθος και συχνότητα λήψης, και από έντονα στερητικά συμπτώματα όταν δεν είναι δυνατή η λήψη του φαρμάκου.

Το σύνδρομο στέρησης χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και από ψυχικές και κινητικές διαταρχές. Οι εξαρτησιογόνες ουσίες παρουσιάζουν ορισμένες κοινές ιδιότητες, βάσει των οποίων κατατάσσονται σε τέσσερις κατηγορίες, με κύριο γνώμονα τα χαρακτηριστικά της εξάρτησης.

I. Κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ.: αιθανόλη, αιθέρας, βαρβιτουρικά (σεκοβαρβιτάλη, πεντοβαρβιτάλη, αμοβαρβιτάλη, φαινοβαρβιτάλη), γλουταιθιμίδη, ένυδρος χλωράλη, μεθακαλόνη, μεθυπρυλόνη, μεπροβαμάτη, παραλδεΰδη, χλωροδιαζεποξείδη, εισπνεόμενες οργανικές ενώσεις κ.ά. Η κατηγορία αυτή αναπτύσσει έντονη ψυχολογική και σωματική εξάρτηση. Το σύνδρομο στέρησης έχει πολύ έντονη κλινική εικόνα και μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή του πρώην χρήστη.

II. Ναρκωτικά αναλγητικά: διυδρομορφινόνη, ηρωίνη, κωδεΐνη, λεβαλλορφάνη, λεβορφανόλη, μεθαδόνη, μεθυλδιυδρομορφινόνη, μορφίνη, πεθιδίνη, πενταζοκίνη, προποξυφαίνη, φαιναζοκίνη, δεξτραμεθορφάνη κ.ά. Αποτελούν μία σχετικά ομοιογενή ομάδα φαρμακευτικών ουσιών, με έντονη ψυχολογική εξάρτηση και με ταχέως εγκαθιστάμενη σωματική εξάρτηση. Το σύνδρομο στέρησης είναι πολύ δριμύ και παρατεταμένο (5-7 ημέρες), αλλά σπανίως θέτει σε κίνδυμο τη ζωή του πρώην χρήστη.

III. Διεγερτικά του Κ.Ν.Σ.: αμφεταμίνες (αμφεταμίνη, δεξτραμφεταμίνη, μεθαμφεταμίνη), διαιθυλοπροπιόνη, κοκαΐνη, μεθυλοφαινιδάτη, μεφαιντερμίνη, φαινομετραζίνη κ.ά. Πρόκειται για ουσίες με έντονη ψυχολογική εξάρτηση, αλλά με σχετικά ήπιο σύνδρομο στέρησης, που εκδηλώνεται κυρίως με υπνηλία.

IV. Άλλες ουσίες: διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος (LSD), κανναβινοειδή (χασίς), νικοτίνη κ.ά. Κοινή ιδιότητα αυτών των ουσιών είναι η ψυχολογική εξάρτηση. Σύνδρομο στέρησης δεν παρατηρείται, τουλάχιστον σε κάποιο αξιοσημείωτο βαθμό.

Γονοτοξικότητα

Οι γονοτοξικές επιδράσεις αφορούν στο γενετικό υλικό των κυττάρων και εκδηλώνονται ως μεταλλαξιογένεση, τερατογένεση ή καρκινογένεση. Ο όρος **μεταλλαξιογένεση** αναφέρεται σε πειραματικά δεδομένα από καλλιέργειες προκαρυωτικών κυττάρων, που υποδηλώνουν ότι ένα φάρμακο ενδέχεται να επηρεάζει επίσης το γονιδίωμα των ευκαρυωτικών κυττάρων.

Σε επίπεδο οργανισμού, η μεταλλαξιογόνος δράση μπορεί να οδηγήσει σε **καρκινογένεση** (πρόκληση νεοπλασματικής εξαλλαγής, σε συγκεκριμένο τύπο ώριμων κυττάρων), ή σε **τερατογένεση** (εντοπισμένη αλλοίωση του γενετικού υλικού ή της φυσιολογικής έκφρασής του, σε αναπτυσσόμενα εμβρυϊκά κύτταρα, που μπορεί να οδηγήσει σε κάποια μικρή ή μεγάλη **ανατομική ανωμαλία**). Βασική προϋπόθεση για να είναι κάποιος παράγοντας μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος ή τερατογόνος είναι η ικανότητα να αντιδρά με τις πυρηνικές πρωτεΐνες (ιστόνες, όξινες πρωτεΐνες) ή με τα πυρηνικά οξέα (DNA, RNA).

Από άποψη μηχανισμού, οι μεταβολές του γονότυπου μπορούν να συμβούν είτε στο μοριακό επίπεδο του DNA ή στο οργανιδιακό επίπεδο των χρωματοσωμάτων. Σε μοριακό επίπεδο, οι συχνότερες μεταβολές είναι η **αλλαγή**, η **προσθήκη** ή η **εξάλειψη ενός ζεύγους βάσεων**. Η αλλαγή είναι συνήθως, αποτέλεσμα υδροξυλίωσης ή απαμίνωσης μίας βάσης. Η προσθήκη ή η εξάλειψη ενός ζεύγους βάσεων επιδρά στην αντιγραφή του m-RNA, με τελικό αποτέλεσμα την σύνθεση νέου τύπου πρωτεϊνικών μορίων. Όταν το νέο μόριο που προκύπτει δεν μπορεί να συμπεριφερθεί λειτουργικά ως βάση πυρηνικού οξέος, τότε είναι δυνατόν να ακολουθήσει διάσπαση της αλυσίδας κατά τη φάση του αναδιπλασιασμού (π.χ. μετατροπή της αδερίνης σε υποξανθίνη, ή της γουανίνης σε ξανθίνη). Ικανότητα αλλαγής βάσης έχει παρατηρηθεί, π.χ., με την υδροξυλαμίνη και τα αλκυλιωτικά φάρμακα.

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

αιθανόλη, η κουμαρίνη, η φαινόλη κ.ά.

Φάρμακα με καρκινογόνες ιδιότητες

Η **χημική καρκινογένεση** περιλαμβάνει δύο φάσεις. Κατ'αρχήν, απαιτείται η παρουσία ενός καρκινογόνου, που προκαλεί κάποια αρχική μεταβολή στη κυτταρική λειτουργία ('**εκκίνηση**'). Κατόπιν, απαιτείται η παρουσία ενός ή περισσότερων συγκαρκινογόνων, επιταχύνουν την εμφάνιση της νεοπλασίας ('**προαγωγή**').

Στις καρκινογόνες ουσίες περιλαμβάνονται οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες (παράγωγα του φαιναθρενίου, όπως το βενζοπυρένιο και μεθυλχολανθρένιο), οι αρωματικές αμίνες (παράγωγα της ναφθυλαμίνης, όπως η Ο-αμινοναφθόλη και 2-ναφθυλδροξυλαμίνη), οι νιτροσαμίνες, η ουρεθάνη και τα αλκυλιωτικά φάρμακα (μεχλωραιθαμίνη, κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, αιθυλενιμίνες, βουσουλφάνη κ.ά).

Ορισμένα εγκεκριμένα φάρμακα, με μικρή ή μεγάλη εφαρμογή στη θεραπευτική, παρουσιάζουν καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο, όπως δείχνουν διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα (βλ. Πίνακα). Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπευτική ως αντινεοπλασματικά φάρμακα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, αυτές οι χημικές ενώσεις ασκούν μεταλλαξιογόνο ενέργεια λόγω της ικανότητάς τους να προκαλούν αναδίπλωση της αλυσίδας του DNA, μεταξύ δύο γειτονικών βάσεων γουανίνης. Αποτέλεσμα αυτού είναι πιθανώς και η αναστολή της αναγωγικής φάσης της μείωσης την οποία προκαλούν. Με αυτή την έννοια, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες πρέπει να θεωρηθούν ως κυτταροτοξικά φάρμακα με σχετική εκλεκτικότητα για τα κύτταρα εκείνα που εμφανίζουν έντονες μιτώσεις. Παρά την καρκινογόνο τους ενέργεια, η χρήση των παραγόντων αυτών στην Ιατρική βασίζεται στο γεγονός ότι η εμφάνιση χημικής καρκινογένεσης απαιτεί χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από το προσδόκιμο της επιβίωσης των ήδη πασχόντων από καρκίνο.

Χαρακτηριστικό όλων των καρκινογόνων ουσιών είναι ότι πρέπει να δράσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Από διάφορες κλινικές παρατηρήσεις, έχει σημειωθεί ότι για την εμφάνιση κακοήθους νεοπλάσματος στον άνθρωπο μπορεί να χρειαστεί η έκθεση στο παθογόνο αίτιο επί 20-40 χρόνια. Ο μόνος τρόπος προστασίας από την χημική καρκινογένεση είναι η αποφυγή των καρκινογόνων και συγκαρκινογόνων ουσιών. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει βενζοπυρένιο καθώς και διάφορες συγκαρκινογόνες φαινόλες. Σύμφωνα με μία στατιστική

μελέτη, το κόψιμο του τσιγάρου θα ελάττωνε την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 30%, στο σύνολο του πληθυσμού.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΓΝΩΣΤΗ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟ ΔΡΑΣΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΟΡΓΑΝΑ-ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ Βουσουλφάνη, χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, μελφαλάνη, παράγωγα νιτροσουρίας (CCNU, BCNU), θειοτέπα (τριαιθυλενο-θειοφωσφοραμίδη), MOPP (μεχλωραιθαμίνη, Oncovin-βινκριστίνη-προκαρβαζίνη και πρεδνιζόνη)
ΔΕΡΜΑ Τριοξείδιο As, αζαθειοπρίνη, λιθανθρακόπισσα, 8-μεθοξυψωραλένιο (μαζί με ακτινοβολία UV), αζωθυπερίτης
ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ Χλωρναφαζίνη, κυκλοφωσφαμίδη, συνδυασμοί με φαινακετίνη
ΗΠΙΑΡ Αζαθειοπρίνη, αντισυλληπτικά σταθερού συνδυασμού, [οξυμεθολόνη], [τεστοστερόνη]
ΛΕΜΦΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ Αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη, [φαινυτοΐνη]
ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ Οιστρογόνα υποκατάστασης, αντισυλληπτικά διαδοχικού τύπου, [διαθυλοστιλβεστρόλη]
ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΥΕΛΟΣ Συνδυασμοί φαινακετίνης
ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ Διαθυλοστιλβεστρόλη
ΚΟΛΠΟΣ Διαθυλοστιλβεστρόλη
ΜΑΣΤΟΣ - ΟΡΧΙΣ [Διαθυλοστιλβεστρόλη]

Οι αγκύλες υποδηλώνουν στατιστικώς ασθενή συσχέτιση με την πρόκληση καρκίνου στον άνθρωπο.

Φάρμακα με εμβρυοτοξικές ιδιότητες

Η αποτίμηση της τυχόν βλαπτικής επίδρασης κάποιων φαρμάκων στο αναπτυσσόμενο έμβρυο είναι δύσκολο να γίνει με βεβαιότητα, επειδή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (χημική δομή της φαρμακευτικής ουσίας, η μορφή, η δόση και η οδός χορήγησης του σκευάσματος, το στάδιο της κύησης, και η φυσική κατάσταση της μητέρας). Τα περισσότερα φάρμακα διέρχονται σχετικώς εύκολα τον πλακούντα και η επίδρασή τους στο έμβρυο μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική, ακόμη κι όταν δεν εμφανίζεται καμία αξιολογη τοξική ενέργεια στο μητρικό οργανισμό. Η τραγικότερη μορφή εμβρυοτοξικότητας είναι η **τερατογένεση**, δηλαδή η πρόκληση αλλοιώσεων κατά τη φάση της οργανογένεσης, που οδηγούν στη

δημιουργία μονίμων παραμορφώσεων.

Οι τοξικές επιδράσεις, ακόμη και του ίδιου φαρμάκου, μπορεί να είναι εντελώς διαφορετικές, ανάλογα με την ηλικία του αναπτυσσόμενου οργανισμού. Η ενδεχόμενη τοξική επίδραση ενός φαρμάκου μπορεί να αφορά τα ακόλουθα στάδια ανάπτυξης:

α. Γονιμοποίηση, δημιουργία του ζυγώτη και εμφύτευση στο ενδομήτριο (οι πρώτες 17 ημέρες),

β. Οργανογένεση ή εμβρυονική περίοδος (18^η έως 55^η ημέρα), και

γ. Εμβρυϊκή περίοδος (56^η ημέρα μέχρι τον τοκετό).

Συνήθως, κάποια τυχόν τοξική επίδραση κατά τις πρώτες 17 ημέρες μετά από τη γονιμοποίηση (στάδιο βλαστογένεσης) θα οδηγήσει σε υποστροφή της βλαστοκύστης και σε μη περαιτέρω εξέλιξη της κύησης.

Για να εμφανισθούν διαταραχές στη διάπλαση του εμβρύου, ο τερατογόνος παράγοντας πρέπει να δράσει κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, που αντιστοιχεί στο στάδιο της οργανογένεσης και εκτείνεται από τη 18η έως την 55η ημέρα. Έχει παρατηρηθεί ότι εάν η επίδραση ασκηθεί προς το τέλος του τρίτου μηνός, τότε η παραμόρφωση είναι κατά κανόνα εντοπισμένη σε κάποιο όργανο. Πρέπει να τονισθεί, ότι κατά την τερατογένεση ο καρυότυπος διατηρείται φυσιολογικός. Αυτό υποδηλώνει πως οι τερατογόνες ουσίες επιδρούν στο επίπεδο του επαγωγικού μηχανισμού της κυτταρικής διαφοροποίησης, στο σύστημα σύνθεσης του mRNA ή στο επίπεδο της ριβοσωμιακής αντιγραφής.

Μετά το στάδιο της οργανογένεσης, παρά το γεγονός ότι δεν εμφανίζονται δυσπλασίες, είναι δυνατόν να σημειωθεί δυσμενής επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου και στη μετέπειτα εξέλιξη του νεογνού. Διάφορες ορμόνες, π.χ, μεταβάλλουν τα εξωτερικά γνωρίσματα του φύλου, οι τετρακυκλίνες την ανάπτυξη του σκελετού και των δοντιών, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα τη λειτουργία του θυρεοειδούς κ.ά.

ΕΜΒΡΥΪΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ
Καταστροφή γαμετοκυττάρων - Αδυναμία γονιμοποίησης ή εμφύτευσης ζυγώτη Υποστροφή βλαστοκύστης Περιορισμένη δυσπλασία - Διαμαρτία Τερατογένεση Εμβρυϊκός θάνατος από εκσεσημασμένες δυσπλασίες
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΠΑΡΟΔΙΚΗ Ή ΜΟΝΙΜΗ)
Λειτουργική δυσπραγία κάποιου οργάνου Καθυστέρηση σωματικής ανάπτυξης Επίδραση φαρμάκων μέσω του μητρικού θηλασμού Διαταραγμένη συμπεριφορά στη βρεφική και νηπιακή ηλικία Καθυστέρηση ψυχοσυναισθηματικής ανάπτυξης Όψιμες εκδηλώσεις (πνευματική καθυστέρηση)

Κάθε νέο φάρμακο ελέγχεται για πιθανή τερατογόνο ενέργεια, σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών πειραματοζώων. Παρ'όλα αυτά, υπάρχει πάντοτε ο κίνδυνος να εμφανιστεί διαφορετική αντίδραση στον άνθρωπο. Αυτό θα συμβεί όταν η τερατογόνος ενέργεια οφείλεται σε κάποιο μεταβολίτη του φαρμάκου, που συντίθεται στο ανθρώπινο ήπαρ, αλλά όχι στο ήπαρ των πειραματοζώων.

Από την ονομαζόμενη **τραγωδία της θαλιδομίδης**, εξ αιτίας της οποίας γεννήθηκαν στην Ευρώπη περισσότερα από 10.000 παιδιά με ατροφικά άκρα (φωκομελία), διδαχθήκαμε ότι απαιτείται εμπεριστατωμένη πειραματική μελέτη των νέων φαρμάκων, ώστε να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο της τερατογένεσης.

Δυστυχώς, τα δεδομένα από τα πειραματόζωα δεν είναι πάντοτε καθοριστικά για τις τυχόν τοξικές επιπτώσεις στον άνθρωπο, επειδή η κινητική, η δημιουργία μεταβολιτών, η σύνδεση με υποδοχείς κ.λπ. διαφέρουν πολύ μεταξύ των διαφόρων ζωικών ειδών. Ειδικά για τη θαλιδομίδα, η τοξικότητα έχει αποδοθεί σε διαφορετικό μεταβολισμό του φαρμάκου μεταξύ του ανθρώπου και των πειραματοζώων που χρησιμοποιήθηκαν.

Παρ'όλα αυτά, η πληροφόρηση που μπορούμε να αντλήσουμε από πειραματικά

δεδομένα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη και να συνεκτιμάται με τυχόν σποραδικές ή συστηματικές κλινικές παρατηρήσεις. Με τον τρόπο αυτόν, είναι δυνατή μία κατ' αρχήν συμβατική αξιολόγηση των πιθανών κινδύνων από ένα φάρμακο κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς και η ταξινόμησή του σε ειδικές κατηγορίες επικινδυνότητας (Πίνακας). Από τα επιδημιολογικά δεδομένα, προκύπτει ότι αρκετά φάρμακα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή ή να αποφεύγονται τελείως, όταν μία γυναίκα είναι έγκυος.

ΔΙΕΘΝΗΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Α</u> Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ασφάλεια χρήσης
<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Β</u> B1: Έλλειψη επιδημιολογικών μελετών - Ασφαλές σε πειραματόζωα B2: Έλλειψη επιδημιολογικών μελετών - Ανεπαρκή πειραματικά δεδομένα B3: Έλλειψη επιδημιολογικών μελετών – Επαρκή πειραματικά δεδομένα
<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ C</u> Έλλειψη τερατογόνου δράσης στον άνθρωπο, αλλά [παθοφυσιολογική] επίδραση στην αναπαραγωγή, στο κύημα ή στο νεογνό
<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ D</u> Ύποπτο για τερατογόνο δράση στον άνθρωπο (σποραδικές αναφορές)
<u>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ X</u> Τερατογόνο [ή εμβρυοτοξικό] για τον άνθρωπο (επιδημιολογικές μελέτες)

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΤΕΡΑΤΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Αλοπεριδόλη (C)
Ανδρογόνα (X)
Αντιθυρεοειδικά (D)
Ασπιρίνη (C)
Διαιθυλοστιλβεστρόλη (X)
Θαλιδομίδη (X)
Κατασταλτικά - Αντιεπιληπτικά
 Αιθυλική αλκοόλη (D)
 Βαλπροϊκό οξύ (D)
 Βαρβιτουρικά (D)
 Οξαζολιδινοδιόνες (D)
 Φαινυτοΐνη και άλλες υδαντοΐνες (D)
Καφεΐνη (C)
Κουμαρινικά (D)
Κυτταροστατικά
 Αμινοπτερίνη - Μεθοτρεξάτη (X)
 Κυκλοφωσφαμίδη (D)
Λίθιο (D)
Προγεσταγόνα (D)
Μεδροξυπρογεστερόνη (X)
Ρετινοειδή
 Τρετινοΐνη (X)
 Ισοτρετινοΐνη (X)
 Ετρετινάτη (X)
Τετρακυκλίνες (D)
Χλωροκίνη (D)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΕΣ ΕΜΒΡΥΟΤΟΞΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (C, 1ο τρίμηνο - D, 2ο τρίμηνο)
β-Αδρενεργικοί αναστολείς
Ανθελονοσιακά
Αντιθυρεοειδικά
Αντιμικροβιακά
Αντιπηκτικά (Κουμαρινικά) (D)
Γλιπιζίδη (C), Χλωροπροπαμίδη (C)

Διαζοξείδη
Δροναμπινόλη (C)
Κάνναβη
Κατασταλτικά – Αντιεπιληπτικά
 Αιθυλική αλκοόλη
 Βαρβιτουρικά (D)
 Βενζοδιαζεπίνες (D,X)
Ένυδρη χλωράλη (C)
Φαινυτοΐνη (C)
Οξαζολιδινοδιόνες (D)
Καφεΐνη (C)
Κορτικοστεροειδή (C)
Κυτταροστατικά
 Σισπλατίνη - Καρβοπλατίνη (D)
 Μεθοτρεξάτη (X)
Λίθιο (D)
Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα
 Σαλικυλικά (C)
Οξαπροζίνη (C)
 Δικλοφαινάκη (B)
Ναρκωτικά αναλγητικά (C)
 Βουτορφανόλη
 Κωδεΐνη
 Μορφίνη - Ηρωίνη
 Μεθαδόνη
Νικοτίνη (κάπνισμα)
Περιβαλλοντικοί ρύποι
 Μεθυλιωμένος Υδράργυρος
 Πολυχλωριωμένα Διφαινύλια

4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μέχρι πολύ πρόσφατα, οι ουσίες που χρησιμοποιούνταν για φάρμακα ήταν κυρίως φυτικής προέλευσης (δρόγες). Στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, άρχισε η προσπάθεια των επιστημόνων για την απομόνωση και το χαρακτηρισμό των δραστικών συστατικών των δρογών, καθώς και για την τεχνητή σύνθεσή τους στο χημικό εργαστήριο. Ακόμη και σήμερα, πολλά χρήσιμα φάρμακα εξακολουθούν να παράγονται ως φυτικά εκχυλίσματα, όπως η μορφίνη (από το φυτό *Papaver somniferum*) και τα καρδιοτονωτικά γλυκοσίδια (από το φυτό *Digitalis purpurea*). Ωστόσο, η φαρμακοβιομηχανία έχει στρέψει το ενδιαφέρον της κυρίως στη σύνθεση

ουσιών που ή αποτελούν τροποποιήσεις μίας ήδη γνωστής φαρμακευτικής ένωσης ή είναι εντελώς νέες ενώσεις βασισμένες σε θεωρητικά πρότυπα.

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

Αντίθετα με όλα τα παραπάνω παραδείγματα, πολλές νέες φαρμακευτικές ουσίες, που συντίθενται και κυκλοφορούν στην αγορά, δεν έχουν να παρουσιάσουν ουσιαστικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τις ήδη υπάρχουσες. Τα νέα φάρμακα είναι πραγματικά χρήσιμα όταν η παρασκευή τους στοιχίζει λιγότερο ή μπορούν να αντικαταστήσουν κάποιο ισοδύναμο φάρμακο, στο οποίο ένας ασθενής παρουσιάζει ιδιοσυγκρασιακές ή αλλεργικές αντιδράσεις, ή είναι αντιβιοτικό στο οποίο π.χ. έχει αναπτυχθεί μικροβιακή αντίσταση.

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

διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μετατρέπεται μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα σε ντοπαμίνη.

Η αρχική εκτίμηση της δραστηριότητας ενός φαρμάκου γίνεται σε πειραματόζωα και έχει ως αντικείμενο κάποια φυσιολογική λειτουργία (καρδιακή λειτουργία) ή κάποια ασθένεια (πειραματικός διαβήτης). Σε μερικές περιπτώσεις, η εκτίμηση μπορεί να γίνει με απλούστερη πειραματική διάταξη, όπως π.χ., σε κάποιο απομονωμένο όργανο ή σε καλλιέργεια μικροβίων ή κυττάρων. Όταν το φάρμακο αποδειχθεί δραστικό και χωρίς εμφανή τοξικότητα, τότε ακολουθούν ορισμένα ερευνητικά στάδια για την τελική του εφαρμογή στην πράξη.

Τα στάδια αυτά είναι πολυδάπανα και μακροχρόνια και περιλαμβάνουν την αρχική μελέτη με πειραματόζωα (προκλινικό στάδιο) και κατόπιν την τελική μελέτη με ασθενείς (κλινικό στάδιο). Η μελέτη με πειραματόζωα έχει ως πρωταρχικό σκοπό την εκτίμηση της τοξικότητας του φαρμάκου, αλλά εξ ίσου σημαντικά είναι τα συμπεράσματα για τυχόν χρήσιμες φαρμακολογικές ιδιότητες.

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

Για τους λόγους αυτούς, η κλινική εκτίμηση γίνεται σταδιακά και περιλαμβάνει διάφορες φάσεις.

Φάση I: Προκαταρκτική φαρμακολογική αξιολόγηση.

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

Φάση II: Περιορισμένη κλινική αξιολόγηση.

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

Φάση III: Εκτεταμένη κλινική αξιολόγηση (πολυκεντρικές μελέτες).

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

Φάση IV: Επαγρύπνηση.

Με όλες αυτές τις προφυλάξεις για τη δημιουργία όσο το δυνατόν ασφαλέστερων φαρμάκων, θα έπρεπε η χρήση φαρμάκων να μην περικλείει κανένα κίνδυνο. Παρ'όλα αυτά, αρκετές σπάνιες εκδηλώσεις, όπως π.χ., η τερατογένεση και η καρκινογένεση, δεν εμφανίζονται παρά μετά από ευρεία και μακροχρόνια κλινική χρήση ενός φαρμάκου.

Έγκριση και διακίνηση των νέων φαρμάκων

Οι διαδικασίες εγκρίσεων νέων φαρμακευτικών προϊόντων έχουν εισέλθει σε μία νέα φάση, που χαρακτηρίζονται από σαφείς διεθνείς κανόνες αξιολόγησης, όπως συμβαίνει στην Ευρώπη με την Ειδική Επιτροπή Εμπειρογνομόνων.

Στα παραδοσιακά κριτήρια αξιολόγησης των φαρμάκων, δηλ. 'ποιότητα-αποτελεσματικότητα-ασφάλεια', έχει προστεθεί και το κριτήριο 'κόστος', για την κατάρτιση καταλόγων με τα φάρμακα εκείνα που αποζημιώνονται από τους ασφαλιστικούς φορείς. Ο έντονος ανταγωνισμός μεταξύ των φαρμακευτικών επιχειρήσεων αντανακλάται στις

θεσμοθετημένες διαδικασίες έγκρισης των νέων προϊόντων, όπου η όσο το δυνατόν ταχύτερη διεκπεραίωση κρίνεται απαραίτητη για την έγκαιρη εξασφάλιση μιας θέσης στην αγορά.

Με τα δεδομένα αυτά, στη σημερινή εποχή, αποκτά ακόμη μεγαλύτερη σημασία η μετεγκριτική παρακολούθηση των φαρμάκων. Έτσι, καθίσταται αναγκαία, όσο ποτέ άλλοτε, η λειτουργία αποτελεσματικών μηχανισμών φαρμακοεπαγρύπνησης, με την ενεργό συμμετοχή ιατρών, φαρμακοποιών και νοσηλευτών. Επειδή ακριβώς η χρήση φαρμάκων δεν μπορεί ποτέ να είναι τελείως ακίνδυνη, ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει και να ενημερώνει τον ασθενή για την ακριβή δοσολογία κάθε φαρμακευτικού σκευάσματος. Επίσης, απαιτείται καλύτερη ενημέρωση του κοινού. Ιδιαίτερα στη χώρα μας, με σημαντική διακίνηση φαρμακευτικών προϊόντων χωρίς συνταγή και χωρίς ιατρική παρακολούθηση, είναι απαραίτητο να κατανοήσουν οι πολίτες ότι τα νέα φαρμακευτικά προϊόντα, σε αντίθεση με τα παλαιότερα, δεν συνοδεύονται από μακροχρόνια εμπειρία χρήσης.

5. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΑ

Η συνταγή αποτελεί γραπτή εντολή του γιατρού προς το φαρμακοποιό, που περιέχει το όνομα και την ποσότητα του φαρμάκου, καθώς και οδηγίες για τη χορήγησή του. Παλαιότερα, η αναγραφή συνταγών ήταν πολύπλοκη τέχνη και απαιτούσε εξειδικευμένους λατινικούς όρους. Η σύγχρονη Ιατρική έχει απλοποιήσει τα πράγματα και ο ρόλος του φαρμακοποιού περιορίζεται συνήθως στην απλή εμπορική διακίνηση έτοιμων σκευασμάτων. Η φαρμακοβιομηχανία χρησιμοποιεί κυρίως τις δραστικές ουσίες, αποφεύγοντας όσο γίνεται τη χρήση εκδόχων και βελτιωτικών της γεύσης.

Στη συνταγή μπορεί να αναγραφεί το χημικό (επίσημο), το κοινόχρηστο, ή το εμπορικό όνομα των φαρμάκων. Η χρησιμοποίηση του επίσημου ή του κοινόχρηστου ονόματος παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, κυρίως οικονομικά. Για παράδειγμα, ο φαρμακοποιός θα είχε παρακαταθήκη από ένα ή δύο μόνο φάρμακα, και όχι κατ'ανάγκη από όλα τα ιδιοσκευάσματα με πανομοιότυπη σύνθεση. Αυτό άλλωστε θα του επέτρεπε να δίνει στους πελάτες τους το φθηνότερο ιδιοσκεύασμα. Αρκετά συχνά, όμως, ο γιατρός υποχρεώνεται για πολλούς λόγους να δώσει συνταγή με κάποιο συγκεκριμένο προϊόν. Αυτό συμβαίνει, επειδή εκτός από τη δραστική ουσία, σημαντικό ρόλο παίζει η εμφάνιση και η γεύση του φαρμάκου.

Πολλά παιδιά που έχουν συνηθίσει ένα σκεύασμα αρνούνται να καταπιούν κάποιο άλλο που έχει διαφορετική γεύση. Επίσης, υπάρχουν αρκετοί ιδιότροποι ενήλικες που δίνουν μεγάλη σημασία στο χρώμα και στη γεύση του φαρμάκου.

Μέρη της συνταγής

Η συνταγή πρέπει να είναι ευανάγνωστη και σαφής, ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος παρερμηνείας κατά την εκτέλεσή της. Επίσης, πρέπει οπωσδήποτε να έχει το όνομα, τη διεύθυνση και το τηλέφωνο του γιατρού που τη χορηγεί. Η αναγραφή συνταγών ακολουθεί ένα γενικό τύπο, ο οποίος διατηρεί αρκετά κατάλοιπα από την εποχή που τα λατινικά ήταν η διεθνής γλώσσα της Ιατρικής.

Στην αρχή της συνταγής, γράφεται ακόμη το σύμβολο Rp., από τη λατινική λέξη Recipe (πάρε). Η παραγγελία απευθύνεται στο φαρμακοποιό, ο οποίος υποτίθεται, θα πάρει τα κατάλληλα δραστικά συστατικά και έκδοχα, για να παρασκευάσει το φάρμακο. Ακολουθεί η επιθυμητή φαρμακοτεχνική μορφή, επίσης ως σύντμηση των αντίστοιχων λατινογενών όρων (tabl. για τα δισκία, amp. για τις αμπούλες κ.λπ.).

Η περιεκτικότητα της δραστικής ουσίας σε κάθε φαρμακοτεχνική μονάδα αναφέρεται σε γραμμάρια (g) και προσδιορίζεται με αραβικούς αριθμούς. Προκειμένου για ενιαία φαρμακοτεχνική μορφή, ο αριθμός αναφέρεται σε πυκνότητα. Κατόπιν, προσδιορίζεται το συνολικό ποσό των φαρμακοτεχνικών μονάδων με την αναγραφή του αντίστοιχου λατινικού αριθμού (π.χ. XX δισκία).

Στο τέλος της συνταγής υπάρχει το σύμβολο S. (από το λατινικό signatura = καθοδήγηση), το οποίο ακολουθείται από τις οδηγίες του γιατρού προς τον ασθενή.

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

Παραδείγματα για συνταγές φαρμάκων που χορηγούνται σε τρεις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές (δισκία, κάψουλες, ενέσιμο διάλυμα).

1) Rp

Tabl. Αλλοπουρινόλη 0.1 g

No XL

S. Ένα δισκίο, 3 φορές την ημέρα.

2) Rp

Caps. Νατριούχος πεντοβαρβιτάλη 0.03 g

No XXX

S. Μία κάψουλα πριν από τη νυκτερινή κατάκλιση.

3) Rp

Caps. Δινατριούχος καρβενικιλίνη 1 g

No LX

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

Ειδικές συνταγές

Οι ουσίες που διαθέτουν εξαρτησιογόνες ιδιότητες χαρακτηρίζονται συλλήβδην ως ‘ναρκωτικά’ και εμπίπτουν σε ειδικές νομοθετικές διατάξεις συνταγογραφίας. Στις περιπτώσεις αυτές, η συνταγή έχει τρία φύλλα, από τα οποία το ένα παίρνει ο ασθενής, το άλλο διατηρεί ο φαρμακοποιός, και το τρίτο παραμένει στο αρχείο του γιατρού. Τις ειδικές αυτές συνταγές πρέπει να προμηθευτεί ο ενδιαφερόμενος γιατρός από τις κατά τόπους Διευθύνσεις Υγιεινής των Νομαρχιών. Το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων παρέχει στο γιατρό και την άδεια χορήγησης ψυχοτρόπων φαρμάκων. Τα φάρμακα που διακινούνται με βάση τις ‘ειδικές διατάξεις περί ναρκωτικών’ κατατάσσονται σε έξι διαφορετικές κατηγορίες, ανάλογα με την εξαρτησιογόνο τους ισχύ (βλ. Πίνακα). Από τις ουσίες αυτές, συνταγογραφούνται όσες υπάγονται στις κατηγορίες Β και Γ (‘ειδική συνταγή ναρκωτικών’ με διπλή κόκκινη γραμμή), καθώς και στις κατηγορίες ΒΣ, ΓΣ και Δ (με μονή κόκκινη γραμμή).

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΥΠΑΓΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΝΟΜΟΘΕΣΙΑ ΠΕΡΙ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

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

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

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

Δεξτρομοραμίδη, Μορφίνη, Οπιο, Πεθιδίνη.

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

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

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

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

Διυδροκωδεϊνόνη, Διφαινοξίνη, Διφαινοξυλάτη.

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

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

Κ. Αντωνίου

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Στοιχεία Φυσιολογίας

Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (απαγωγό τμήμα).

Οι απαγωγές συνδέσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν το σωματικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα

Σωματικό Νευρικό Σύστημα: ελέγχει και νευρώνει την κινητική λειτουργία του σώματος. Άξονες από την σπονδυλική στήλη νευρώνουν τους σκελετικούς μύς.

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα: προγαγγλιακοί άξονες από νευρώνες της σπονδυλικής στήλης προβάλλουν σε γάγγλια έξω από τη σπονδυλική στήλη. Στη συνέχεια μεταγαγγλιακοί άξονες νευρώνουν λείους μυς, τον καρδιακό μύ και εξωκρινείς αδένες. Το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελείται από 2 κλάδους: το **συμπαθητικό** και το **παρασυμπαθητικό σύστημα**. Αυτοί οι δύο κλάδοι ελέγχουν κυρίως ακούσιες λειτουργίες που συνδέονται με την ομοιόσταση.

Παρασυμπαθητικό Νευρικό σύστημα

Οι προγαγγλιακές ίνες αναδύονται από την κρανιακή και ιερή μοίρα του νωτιαίου μυελού και σχηματίζουν με τα γάγγλια που εντοπίζονται σχετικά κοντά ή επί των εκτελεστικών οργάνων.

Προγαγγλιακές μακρές ίνες – Μεταγαγγλιακές κοντές.

Το παρασυμπαθητικό νευρώνει .

1. Καρδιά, βρογχιόλια και τραχεία, ίριδα, σιαλογόνους αδένες, δακρυικούς αδένες, ουρητήρες και ουροδόχο κύστη, γαστρεντερικό
2. Κάτω από κανονικές συνθήκες (ηρεμίας), ο παρασυμπαθητικός έλεγχος επικρατεί και ασκείται σε: καρδιά, οφθαλμό, γαστρεντερικό σωλήνα, ουροδόχο κύστη, βρόγχους και σιαλογόνους αδένες.

Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

Οι προγαγγλιακοί νευρώνες εκπορεύονται από την θωρακική και οσφυϊκή μοίρα του νωτιαίου μυελού και σχηματίζουν συνάψεις με τα γάγγλια που εντοπίζονται σχετικά κοντά στη σπονδυλική στήλη. Οι άξονες των μεταγαγγλιακών ινών εκτείνονται ως τα εκτελεστικά όργανα. Προγαγγλιακές κοντές ίνες – Μεταγαγγλιακές μακρές ίνες.

Σωματικό Νευρικό Σύστημα

Το απαγωγό σωματικό σύστημα διαφέρει από το αυτόνομο γιατί ο ίδιος ο κινητικός νευρώνας που ξεκινά από το ΚΝΣ φθάνει απευθείας στο σκελετικό μύ, χωρίς τη μεσολάβηση γαγγλίου. Όπως προαναφέρθηκε συμμετέχει στις εκούσιες κινήσεις και τελεί υπό τον έλεγχο της βούλησης, σε αντίθεση με το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Νευροδιαβιβαστές

Χημικές ουσίες που εμπλέκονται στη μεταφορά νευρωνικών σημάτων διαμέσου των συνάψεων. Στη σύναψη των αξόνων του σωματικού συστήματος από το ΚΝΣ στους σκελετικούς μυς η ακετυλοχολίνη είναι ο νευροδιαβιβαστικής.

Στις γαγγλιακές συνάψεις ο νευροδιαβιβαστής είναι η ακετυλοχολίνη σε συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα.

Σε μεταγαγγλιακό επίπεδο τα δύο συστήματα διαφέρουν:

Στο παρασυμπαθητικό η νευροδιαβίβαση από τις μεταγαγγλιακές ίνες στα εκτελεστικά όργανα επιτελείται από την Ακετυλοχολίνη ενώ στο συμπαθητικό από τη Νοραδρεναλίνη (εκτός από ιδρωτοποιούς αδένες όπου η ακετυλοχολίνη διαβιβάζει πληροφορίες συμπαθητικού). Επίσης αξ σημειωθεί ότι ο μυελός των επινεφριδίων δέχεται προγαγγλιακές ίνες (απευθείας) από το συμπαθητικό και η διέγερσή του οδηγεί στη έκκριση της αδρεναλίνης στο αίμα.

Νευροδιαβίβαση

Ακετυλοχολίνη

Το αρχικά υποστρώματα για τη σύνθεση της ακετυλοχολίνης αποτελούν η γλυκόζη και η χολίνη. Η χολίνη εισάγεται στο νευρώνα ενώ από την γλυκόζη παράγεται ως προϊόν το

ακετυλοσυνένζυμο Α. Με τη βοήθεια του ενζύμου ακετυλο-τρανσφεράση η ακετυλοχολίνη συνθέτεται από τη χολίνη και το ακετυλοσυνένζυμο Α. Στη συνέχεια η ακετυλοχολίνη αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια και ακολουθεί τη διαδικασία εξωκύττωσης. Η ακετυλοχολίνη που απελευθερώνεται προσδένεται σε μετασυναπτικούς υποδοχείς κυττάρου-στόχου είτε προσυναπτικούς υποδοχείς του νευρώνα που απλευθερώθηκε. Η ακετυλοχολίνη μεταβολίζεται/διασπάται από την ακετυλοχολινεστεράση σε χολίνη (η οποία επαναπροσλαμβάνεται από τον προσυναπτικό νευρώνα) και οξικό οξύ και ως σημειωθεί ότι ο μεταβολισμός της πραγματοποιείται πολύ γρήγορα. Μικρή είναι η ποσότητα που διαχέεται στην κυκλοφορία η οποία επίσης διασπάται άμεσα από τις εστεράσες του πλάσματος.

Υποδοχείς

Οι Χολινεργικοί υποδοχείς (ακετυλοχολίνης) διακρίνονται σε μουσκαρινικούς και νικοτινικούς υποδοχείς.

Μουσκαρινικοί υποδοχείς: Διαμεμβρανικοί υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες. Η ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος αφορά σε καταρράκτη αντιδράσεων: φωσφολιπάση C- PIP₂- DAG-IP₃. Όμως η ενεργοποίηση του υποδοχέα στο μυοκάρδιο πυροδοτεί διαφορετική σειρά ενδοκυττάρων αντιδράσεων αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση.

α. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς διακρίνονται επιπλέον σε 5 υπότυπους: M₁ –M₅. Όλοι οι τύποι των υποδοχέων εντοπίζονται στο ΚΝΣ. Οι M₁ εντοπίζονται κυρίως στα γάγγλια και εξωκρινείς αδένες, οι M₂ υποδοχείς εντοπίζονται σε καρδιά, γάγγλια, και λείες μυϊκές ίνες. Οι M₃ υποδοχείς εντοπίζονται σε λείες μυϊκές ίνες, εξωκρινείς αδένες και ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι M₄ εντοπίζονται στα γάγγλια και οι M₅ στο ΚΝΣ.

β. Κλασικός αγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων η μουσκαρίνη και ανταγωνιστής τους η ατροπίνη.

Νικοτινικοί υποδοχείς: Υποδοχείς ιοντικών διαύλων

α. Οι νικοτινικοί υποδοχείς διακρίνονται σε 2 υπότυπους υποδοχέων N-M, N-N. Οι N-M εντοπίζονται στις νευρομυϊκές συνάψεις και οι N-N εντοπίζονται στα γάγγλια, στο μυελό των επινεφριδίων και στο ΚΝΣ.

β. Κλασικός αγωνιστής η νικοτίνη. Η νικοτίνη διεγείρει το ΚΝΣ, προκαλεί την έκλυση νοραδρεναλίνης από τα επινεφρίδια και διεγείρει αλλά στη συνέχεια αναστέλλει τους

υποδοχείς στα γάγγλια και στη νευρομυϊκή σύναψη. Αναλυτικότερα στις 2 τελευταίες περιπτώσεις η νικοτίνη συνδέεται με τον υποδοχέα, προκαλεί εκπόλωση, αλλά παραμένει στον υποδοχέα εμποδίζοντας την περαιτέρω διέγερσή του. Αναστολείς γαγγλίων (τριμεθαφάνη) αποκλείουν νικοτινικούς υποδοχείς στα συμπαθητικά-παρασυμπαθητικά γάγγλια. Το είδος δράσης της νικοτίνης στα σπλάχνα, όπως και των αναστολέων των γαγγλίων, εξαρτάται από το σύστημα συμπαθητικό ή παρασυμπαθητικό που υπερισχύει κατά τη στιγμή της δράσης τους. Η d-τουβοκουραρίνη και η σουκινυλοχολίνη είναι ανταγωνιστές νικοτινικών υποδοχέων στη νευρομυϊκή σύναψη αλλά με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.

Νοραδρεναλίνη

Η βιοσυνθετική οδός της νοραδρεναλίνης περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια. Η πρόδρομος ουσία L-τυροσίνη μετατρέπεται σε διυδροξυφαινυλαλανίνη (ντόπα) μέσω του ενζύμου τυροσινο-β-υδροξυλάση (ένζυμο που εντοπίζεται μόνο στα κατεχολαμινεργικά κύτταρα και αναστέλλεται από το τελικό προϊόν, τη νοραδρεναλίνη). Ακολουθεί η μεταροπή της ντόπα σε ντοπαμίνη από το ένζυμο ντοπα-αποκαρβοξυλάση (ένζυμο που εντοπίζεται και σε μη κατεχολαμινεργικά κύτταρα). Η ντοπαμινο-β-υδροξυλάση μετατρέπει τη ντοπαμίνη σε νοραδρεναλίνη. Η N-μεθυλ-τρανσφεράση της φαινυλαιθανολαμίνης καταλύει την N-μεθυλίωση της νοραδρεναλίνης σε αδρεναλίνη. Το ένζυμο αυτό εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των επινεφριδίων που περιέχει έναν αριθμό κυττάρων που απελευθερώνουν αδρεναλίνη διαφορετικών από εκείνο που απελευθερώνει μικρές ποσότητες νοραδρεναλίνης.

Η νοραδρεναλίνη στη συνέχει αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια, σε περίπτωση μη αποθήκευσης αποδομείται από τη μονοαμινοξειδάση (MAO), και εκλύεται με τη διαδικασία της εξωκύτωσης όπου και συνδέεται με τους μετασυναπτικούς-προσυναπτικούς υποδοχείς. Ακολουθεί η επαναπρόληψη, αποδόμηση από τη MAO, ή επαναποθήκευση, η διάχυση από τη σύναψη στην κυκλοφορία και ακόλουθος μεταβολισμός στο ήπαρ και νεφρική απέκκριση, και η μη νευρωνική επαναπρόσληψη και ο ακόλουθος μεταβολισμός. Στον μεταβολισμό εκτός από τη MAO συμμετέχει κυρίως στην συναπτική περιοχή και το ένζυμο κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT).

Υποδοχείς

Οι Αδρενεργικοί υποδοχείς είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες και διακρίνονται σε διάφορους υπότυπους:

1. α-αδρενεργικοί υποδοχείς με κλασικούς αγωνιστές αδρεναλίνη> νοραδρεναλίνη> ισοπροτερενόλη και ανταγωνιστές φαιντολαμίνη, φαινοξυβενζαμίνη.

α) α₁-αδρενεργικοί υποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται μετασυναπτικά σε λείες μυϊκές ίνες στο μάτι (ακτινωτός μύς), στα αγγεία, στην κάψα της σπλήνας, στην ουροδόχο κύστη, στη μήτρα, στο ήπαρ. Ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος: φωσφολιπάση C-IP₃- έκλυση Ca⁺².

β) α₂-αδρενεργικοί υποδοχείς, οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως προσυναπτικά σε νευρώνες και μετασυναπτικά σε: γαστρεντερικό σύστημα, ενδοκρινικό, οφθαλμό, ουροποιητικό, ήπαρ, αιμοπετάλια. Ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος: αναστολή αδενυλικής κυκλάσης-ελάττωση του c-AMP.

Εχουν ταυτοποιηθεί υπότυποι των α₁ και α₂ αδρενεργικών υποδοχέων.

2. β-αδρενεργικούς υποδοχείς με κλασικούς αγωνιστές ισοπροτερενόλη> αδρεναλίνη> νοραδρεναλίνη. Ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος: ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης-αύξηση του c-AMP.

α) β₁ αδρενεργικούς υποδοχείς που εντοπίζονται στην καρδιά και στον υποδόριο ιστό,

β) β₂ αδρενεργικούς υποδοχείς που εντοπίζονται στους βρόγχους, στη μήτρα, στο ήπαρ, στα αγγεία σκελετικών μυών, στο γαστρεντερικό σύστημα

γ) β₃ αδρενεργικοί υποδοχείς οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως στον υποδόριο ιστό.

Πίνακας 1. Σωματικό - Παρασυμπαθητικό – Συμπαθητικό: Νεύρωση σε όργανα στόχους.

Όργανο/Ιστός – Στόχος	Υποδοχέας	Αδρενεργική απάντηση	Υποδοχέας	Χολινεργική απάντηση
Καρδιά	β_1	Αύξηση	M_2	Μείωση
Αγγεία (Αρτηρίες Αρτηρίδια) Στεφανιαία Σκελετικούς μύς	α_1 α_1, β α_1, β_2	Σύσπαση Σύσπαση Σύσπαση	M_2	- - - χάλαση -
Φλέβες	α_1	Σύσπαση	M_2	Μύση
Οφθαλμός	α_1	Μυδρίαση		Σύσπαση
Βρογχιόλια	β_2	Χάλαση	M_2, M_3	Σύσπαση Χάλαση
Γαστρεντερικό Σφικτήρας	α_2, β_2 α_1	Χάλαση Σύσπαση		Χάλαση-Σύσπαση
Μήτρα	α_1, β_2	Χάλαση-Σύσπαση	M_1	Αύξηση ινσουλίνης
β -κύτταρα παγκρέατος	α_2	Μείωση ινσουλίνης	M_2, M_3	Σύσπαση Χάλαση
Ουροποιητικό Σφικτήρας	β α_1	Χάλαση Σύσπαση		- -
Ήπαρ Σκελετικοί μύς	α_1, β_2 β_2	Αύξηση γλυκογονόλησης	N, M_1, M_2	επηρεάζει συμπαθητική- παρασυμπαθητική εκφόρτιση
Γάγγλια				
Νευρομυϊκή σύναψη Τελική κινητική πλάκα			N	αποκλεισμός: μυοχάλαση

Θέσεις δράσης φαρμάκων στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

Τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τη συναπτική νευροδιαβίβαση σε διαφορετικά σημεία/στάδια: Συνοπτικά μπορούν να δράσουν στη

1. σύνθεση, αποθήκευση και έκλυση του νευροδιαβιβαστή
2. αλληλεπίδραση υποδοχέα–νευροδιαβιβαστή
3. απομάκρυνση του νευροδιαβιβαστή από τους υποδοχείς
 - 3^α επαναπρόσληψη
 - 3^β αποικοδόμηση

Σημεία δράσης φαρμάκων στο Σωματικό Νευρικό Σύστημα

Τα φάρμακα επηρεάζουν τη νευρομυϊκή σύναψη και δρουν στην

1. αλληλεπίδραση υποδοχέα –νευροδιαβιβαστή
2. αποκάτασταση της μεμβράνης του εκτελεστικού κύτταρου στη προηγούμενη κατάσταση

Επίσης υπάρχουν και κεντρικά δρώντα φάρμακα που ελέγχουν τον τόνο των μυών. Αυτά τα φάρμακα ακολουθούν μηχανισμό δράσης μέσω επίδρασης στη νευροδιαβίβαση που ήδη αναφέρθηκε. Επίσης υπάρχουν και μερικά φάρμακα τοπικά δρώντα στους μυς.

Παράθεση μηχανισμού δράσης μερικών φαρμάκων

Φάση Νευροδιαβίβασης	Αδρενεργική Νευροδιαβίβαση	Χολινεργική Νευροδιαβίβαση
Σύνθεση	α -Μεθυλντόπα	Ημιχολίνη
Αποθήκευση	Ρεζερπίνη	
Εκλυση	Κοκαΐνη	Botulinum toxin
Αλληλεπίδραση- υποδοχείς	Πραζοσίνη Προπρανολόλη	Ατροπίνη d-Τουβοκουραρίνη
Απομάκρυνση-αποικοδόμηση- επαναπρόσληψη	Κοκαΐνη	Φυσοστιγμίνη
Αποκατάσταση μετασυναπτικού εκτελεστικού κυττάρου		Σουκινυλοχολίνη

1. Φάρμακα που δρουν στο Συμπαθητικό Σύστημα (Αγωνιστική- Ανταγωνιστική δράση)

A. 1. Κατεχολαμίνες (ενδογενείς): Αδρεναλίνη, Νοραδρεναλίνη, Ντοπαμίνη

2. Συνθετικές Κατεχολαμίνες: Ισοπροτερενόλη, Δοβουταμίνη

B. Εμμεσα δρώντα αδρενεργικά: Εφεδρίνη, Αμφεταμίνες

Γ. Άμεσα δρώντα αδρενεργικά – Αγωνιστές : Ετιλεφρίνη, Φαινyleφρίνη, Μεταραμινόλη, Μεφαιντερμίνη, Φαινυλοπροπανολαμίνη, Τερβουταλίνη, Σαλβουταμόλη

Δ. Άμεσα δρώντα αδρενεργικά – Ανταγωνιστές: Ετιλεφρίνη, Φαινyleφρίνη, Μεταραμινόλη, Μεφαιντερμίνη, Φαινυλοπροπανολαμίνη, Κλονιδίνη, Τερβουταλίνη, Σαλβουταμόλη

E. Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη δράση συμπαθητικής-αδρενεργικής νεύρωσης:

Ρεζερπίνη, Γουανεθιδίνη.

A: Κατεχολαμίνες: Αδρεναλίνη, Νοραδρεναλίνη, Ντοπαμίνη

***Αδρεναλίνη - Νοραδρεναλίνη**

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Η απορρόφηση είναι φτωχή κατά τη χορήγηση από το στόμα και συνήθως χορηγείται ενδοφλεβίως (συνεχώς ή μονομιάς-bolus η αδρεναλίνη πιο σπάνια η νοραδρεναλίνη) ή ενδοκαρδιακώς η αδρεναλίνη. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και ακολουθεί νεφρική απέκκριση

Αδρεναλίνη

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η αδρεναλίνη δρά σε α και β υποδοχείς. Η δράση της εξαρτάται από τη δόση αλλά και από τον τύπο του υποδοχέα στο συγκεκριμένο όργανο-στόχος. Σε υψηλές δόσεις κυριαρχεί η δράση στους α-υποδοχείς ενώ σε χαμηλές δόσεις κυριαρχεί εκείνη των β-υποδοχέων.

Καρδιαγγειακό: Ενισχύει τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου (θετική ινότροπη δράση, β₁) και αυξάνει τη συχνότητα συστολής (θετική χρονότροπη δράση, β₁).

Προκαλεί σύσπαση αρτηριδίων του δέρματος, των βλεννογόνων και των σπλάχνων (α₁) και διαστολή των αγγείων που αιματώνουν ήπαρ και σκελετικούς μύες όπως π.χ. των στεφανιαίων (β₂). Επίσης προκαλεί μείωση στη νεφρική αιματική ροή. Το αθροιστικό αποτέλεσμα οδηγεί σε αύξηση της συστολικής πίεσης με παράλληλη πτώση της διαστολικής (επιστροφή σε

φυσιολογικά επίπεδα σε περίπου 15 λεπτά). Το γεγονός όμως της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε αντανακλαστική ταχυκαρδία η ύπαρξη της οποίας όμως εξαρτάται από τη δόση όπως ήδη προαναφέρθηκε.

Λείες μυϊκές ίνες : Η αδρεναλίνη προκαλεί:

χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων (β_2),

ελαφρά σπασμόλυση στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού (α_2 , β_2) και σύσπαση των σφικτήρων (α),

διαφορετική δράση στη μήτρα (αύξηση, α_1 ή μείωση συσπάσεων, β_2) ανάλογα με τον κύκλο και την ύπαρξη η όχι κύησης,

χάλαση της ουροδόχου κύστης (β) αλλά σύσπαση του σφικτήρα (α_1).

Μεταβολισμός: Οι δράσεις της αδρεναλίνης στο μεταβολισμό αφορούν στην αύξηση της γλυκόζης (μετά από ηπατική (α_1, β_2) και μυϊκή γλυκογονόλυση (β_2), αναστολή έκκρισης της ινσουλίνης (α_2), αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (β_1).

Ενδείξεις

Αναφυλακτικό shock, ορονοσία, αγγειονευρωτικό οίδημα, καρδιακή ανακοπή, σύνδρομο Adams-Stokes. Καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής (επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς). Επιμένουσα οξεία ασθματική προσβολή νεαρών κυρίως ατόμων. Σε διαλύματα τοπικών αναισθητικών για να παρατείνεται η τοπική τους δράση.

Αντενδείξεις

Οργανικές βλάβες εγκεφάλου, Μυοκαρδιοπάθεια, ανεπάρκεια στεφανιαίων, υπέρταση

Ανεπιθύμητες δράσεις αδρεναλίνης

Ταχυκαρδία, αρρυθμία, υπέρταση, στηθάγχη, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα, εγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμοραγία.

Προσοχή στην εγκυμοσύνη, σε παιδιά, σε ηλικιωμένα άτομα, σε άτομα με καρδιαγγειακές παθήσεις, διαβήτη και υπερθυρεοειδισμό.

Νοραδρεναλίνη

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Μεγαλύτερη η επίδραση στους α υποδοχείς.

Ισχυρή αγγειοσυστολή (α_1) συμπεριλαμβανομένου των αγγείων του νεφρού, αύξηση περιφερικών αντιστάσεων, με αποτέλεσμα αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης (αύξηση συστολικής-διαστολικής πίεσης). Η αγγειοσυστολή δεν αντισταθμίζεται λόγω μικρής δράσης στους β_2 υποδοχείς.

Η ισχυρή αγγειοσυστολή προκαλεί άμεση αντανακλαστική βραδυκαρδία η οποία καλύπτει την β_1 διεγερτική καρδιακή δράση (ελάχιστη διέγερση καρδιάς).

Ασθενής η βρογχοδιασταλτική δράση (β_2)

Ασθενείς οι μεταβολικές δράσεις: μείωση της απελευθέρωσης ινσουλίνης (α_2), λιπόλυση (β_1).

Ενδείξεις

Οξεία υπόταση, αναφυλαξία, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα μυοκαρδίου, συμπαθεκτομή, αφαίρεση φαιοχρωμοκυτώματος, σηπτικό shock. Καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής (επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς).

Αντενδείξεις

Υπερθυρεοειδισμός, εγκυμοσύνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αρρυθμία, βραδυκαρδία, υπέρταση, αίσθημα παλμών, κεφαλαλγία, νέκρωση ιστών σε εξαγγείωση

Προσοχή σε καταστάσεις υποογκαιμίας και σε ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση ή αποφρακτική αρτηριοπάθεια. Προτιμάται η χορήγηση σε μεγάλη φλέβα.

Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι ένας από τους κύριους νευροδιαβιβαστές του ΚΝΣ.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Σε μικρές δόσεις διεγείρει ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, με αποτέλεσμα να διαστέλλει τα αρτηρίδια να οδηγεί σε αύξηση ροής αίματος στους νεφρούς (διαφοροποίηση από νοραδρεναλίνη) και στα σπλάχνα και σε ενίσχυση ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Σε σχετικά υψηλότερες δόσεις λόγω διέγερσης β_1 υποδοχέων στην καρδιά οδηγεί σε αύξηση ινότροπης και χρονότροπης δράσης.

Σε υψηλές δόσεις διεγείρει α₁ υποδοχείς αγγείων και προκαλεί αγγειοσυσπασση.

Κλινικές εφαρμογές

Αντιμετώπιση shock (υπό έγχυση, όταν επαρκής όγκος αίματος). Καταπληξία από έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια, εγχείρηση ανοικτής καρδιάς.

Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η κοιλιακή αρρυθμία.

Χορήγηση υπό έγχυση.

Προσοχή σε καταστάσεις υποογκαιμίας. ***Προσοχή*** στη δοσολογία.

2. Συνθετικές κατεχολαμίνες

Ισοπροτερενόλη

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Η απορρόφηση από το στόμα είναι δεν είναι πάντα αξιόπιστη.

Ακολουθεί εύκολη απορρόφηση μετά από παρεντερική χορήγηση και εισπνοές.

Κυρίως μεταβολίζεται από την COMT.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η ισοπροτερενόλη συνδέεται με τους β υποδοχείς και προκαλεί ισχυρή αγγειοδιαστολή (β_2) και μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Διεγείρει τη καρδιά (β_1) και προκαλεί αύξηση του ρυθμού και της συστολής, περισσότερο από την αδρεναλίνη λόγω των άμεσων δράσεων αλλά και εξαιτίας της αντανακλαστικής απόκρισης στη μειωμένη αρτηριακή πίεση.

Προκαλεί ισχυρή βρογχοδιαστολή (β_2).

Ενδείξεις

Χρησιμοποιείται κυρίως στην αντιμετώπιση κολποκοιλιακού αποκλεισμού και καρδιακής ανακοπής, καταστάσεις χαμηλής καρδιακής παροχής. Χρησιμοποιείται ως βρογχοδιασταλτικό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χρήση της συνοδεύεται από προκάρδιους παλμούς, αρρυθμίες, κεφαλαλγίες και στηθαγχικούς πόνους.

Δοβουταμίνη

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Η δοβουταμίνη χορηγείται μόνο παρεντερικώς

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η δοβουταμίνη έχει παρόμοια χημική δομή με την ντοπαμίνη αλλά παρουσιάζει δράση κυρίως στους β_1 υποδοχείς. Δεν παρουσιάζει δράση στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς. Η θετική ινότροπος δράση είναι μεγαλύτερη από τη χρονότροπο δράση. Διατηρεί τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα της ντοπαμινεργικής λειτουργίας. Αύξηση του καρδιακής συστολής, μικρή διαφοροποίηση του καρδιακού ρυθμού. Μικρότερη αύξηση απαιτήσεων οξυγόνου σε σχέση με την ντοπαμίνη. Σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή σε μεσεντέρια και νεφρικά αιμοφόρα αγγεία (β_2). Φάρμακο εκλογής για την καρδιακή διέγερση.

B. Εμμεσα δρώντα/Μικτής δράσης αδρενεργικά: Εφεδρίνη, Αμφεταμίνες

Εφεδρίνη

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Η εφεδρίνη μπορεί να απορροφηθεί από το στόμα. Παρουσιάζει αντίσταση στο μεταβολισμό λόγω COMT, MAO και έτσι παρατείνεται η δράση της. Μπορεί να περάσει στον ΑΕΦ και παρουσιάζει διεγερτική δράση στο ΚΝΣ.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Προκαλεί έκλυση νοραδρεναλίνης. Παρουσιάζει και άμεσες δράσεις στους υποδοχείς. Προκαλεί αγγειοσυστολή (α_1) και αύξηση αρτηριακής πίεσης, δεν μεταβάλλει τον καρδιακό ρυθμό, ενώ αυξάνεται η καρδιακή συστολή (β_1). Προκαλεί βρογχοδιαστολή λόγω άμεσης δράσης (β_2).

Ενδείξεις

Ασθμα. Ρινική συμφόρηση, κρίση υπότασης μετά ραχιαναισθησία. Έχει χρησιμοποιηθεί ως μυδριατικό.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Μπορεί να προκαλέσει αυπνία, νευρικότητα, ευερεθιστότητα, και ναυτία λόγω διέγερσης του ΚΝΣ. Επίσης προκαλεί ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές.

Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα, υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό.

Αμφεταμίνες

Ο όρος αμφεταμίνες περιλαμβάνει την αμφεταμίνη, τη μεθαμφεταμίνη και πολλές ενώσεις που αποτελούν ανάλογα της δεξτραμφεταμίνης (d-αμφεταμίνη). Στην ομάδα αυτή υπάγεται και η μεθυλφαινοδάτη, ένα πιπεριδινικό παράγωγο με δομή παρόμοια προς την αμφεταμίνη.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η αμφεταμίνη προκαλεί αύξηση της έκλυσης νοραδρεναλίνης.

Διεγείρει το ΚΝΣ, μειώνει την όρεξη, αυξάνει την κινητική δραστηριότητα, προκαλεί ευφορία.

Η δράση της d-ισομορφής είναι ισχυρότερη συγκριτικά με εκείνη της l-ισομορφής.

Προκαλεί αγγειοσυστολή (α_1), αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης, αύξηση της καρδιακής συστολής, μείωση του καρδιακού ρυθμού (δράσεις νοραδρεναλίνης).

Μικρή αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας.

Κλινικές εφαρμογές

Εχει χρησιμοποιηθεί στη ναρκοληψία στο υπερκινητικό σύνδρομο, σε διαταραχές προσοχής, στην κατάθλιψη και στην παχυσαρκία λόγω της ανορεξιογόνου δράσης.

Σήμερα δεν χρησιμοποιείται λόγω σοβαρών ανεπιθυμήτων ενεργειών (π.χ. φαινόμενο εξάρτησης).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τοξική ψύχωση, κατάθλιψη, κόπωση, απνία, ανησυχία και σύγχυση. Φαινόμενα εξάρτησης και αντοχής.

Ταχυκαρδία και υπέρταση.

Μυδρίαση και ξηροστομία

Αγωγή τοξικότητας αφορά στην οξίνιση των ούρων (είναι ασθενής βάση) και χορήγηση αντιψυχωσικών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από τη διέγερση του ΚΝΣ.

Γ. Αδρενεργικοί αγωνιστές (α , β): Επιδρεφρίνη, Φαινυλεφρίνη, Μεταραμινόλη, Μεφαιντερμίνη, Φαινυλοπροπανολαμίνη, Κλονιδίνη, Τερβουταλίνη, Σαλβουταμόλη

1. α -Αγωνιστές (α_1 και α_2 - ΚΝΣ)

α_1 : Φαινυλεφρίνη, Μεταραμινόλη, Μεφαιντερμίνη, Μεθοξαμίνη, Φαινυλοπροπανολαμίνη.

Κύριες ενδείξεις: Υπόταση, Ρινική συμφόρηση

Φαινυλεφρίνη

Δεν μεταβολίζεται από την COMT και συνεπώς εμφανίζει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη νοραδρεναλίνη.

Ισχυρή δράση στους α_1 υποδοχείς, με αποτέλεσμα αγγειοσυστολή, αύξηση μέσης αρτηριακής πίεσης και μείωση του καρδιακού ρυθμού.

Χρησιμοποιείται ως μυδριατικό αλλά και σε χαμηλές πυκνότητες για ήσυχος σημασίας τοπικούς ερεθισμούς του οφθαλμού. Δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας.

Επίσης χρησιμοποιείται σε καταστάσεις υπότασης (π.χ. νωτιαία αναισθησία), αντιμετώπιση παροξυσμικής κολπικής ταχυκαρδίας και ως ρινικό αποσυμφορητικό.

Μεθοξαμίνη

Άμεσος αγωνιστής α_1 υποδοχέων. Δράσεις φαινυλεφρίνης.

Μεταραμινόλη

Μικτή συμπαθομιμητική δράση: άμεση αγγειοσυστολή (α_1) και έμεση απελευθέρωση νοραδρεναλίνης.

Δράσεις παρόμοιες με τη φαινυλεφρίνη.

Χρησιμοποιείται κυρίως σε καταστάσεις οξείας υπότασης.

Μεφαιντερμίνη

Μικτής συμπαθομιμητικής δράσης. Κυρία δράση στους α υποδοχείς και ακόλουθη αγγειοσυστολή και αύξηση αρτηριακής πίεσης. Μικρή δράση στο ΚΝΣ.

Κύρια χρήση στη θεραπεία της υπότασης.

Φαινυλοπροπανολαμίνη

Μικτής συμπαθομιμητικής δράσης. Προκαλεί έντονη αγγειοσυστολή (α_1). Δράση στο ΚΝΣ (άγχος, διέγερση, ζάλη).

Χρησιμοποιείται κυρίως ως ρινικό αποσυμφορητικό.

α_2 : Κλονιδίνη, α -Μεθυλντόπα

Αναστολή συμπαθητικής νευροδιαβίβασης

Κύριες ενδείξεις: Υπέρταση

Κλονιδίνη

Ισχυρός α_2 αγωνιστής. Δράση στους αδρενεργικούς υποδοχείς στο αγγειοκινητικό κέντρο στο στέλεχος του εγκεφάλου και στον υποθάλαμο. Αναστολή της προαγγλιακής συμπαθητικής εκφόρτισης από τον εγκέφαλο προς τους περιφερικούς νευρώνες και αναστολή έκλυσης νοραδρεναλίνης με αποτέλεσμα με αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας, της καρδιακής συστολής και των περιφερικών αγγειακών καταστάσεων. Χρησιμοποιείται στην υπέρταση.

Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια η ορθοστατική υπόταση.

α -Μεθυλντόπα

Η α -μεθυλντόπα μετατρέπεται ενδονευρωνικά σε α -μεθυλοντοπαμίνη (αποκαρβοξυλίωση) και μετά σε α -μεθυλονορεπινεφρίνη (β -υδροξυλίωση). Η α -μεθυλονορεπινεφρίνη είναι ισχυρός α_2 αγωνιστής. Ταχείας εμφάνισης δράσεις κλονιδίνης με πιθανή αντιρροπιστική διέγερση συμπαθητικού.

Χρησιμοποιείται στην υπέρταση.

Προκαλεί μέτρια ορθοστατική υπόταση, καταστολή, κατάθλιψη, ρινική συμφόρηση, ξηροστομία, επανακάμπτουσα υπέρταση, αιματολογικές και ηπατικές διαταραχές.

Μοξονιδίνη

Ανήκει στα κεντρικώς δρώντα αδρενεργικά με αντιυπερτασική δράση.

2. β-Αγωνιστές: Τερβουταλίνη, Σαλβουταμόλη, Σαλμετερόλη, Ριτοδρίνη

Κύριες ενδείξεις: βρογχικό άσθμα, βρογχόσπασμος

Οι αδρενεργικοί παράγοντες που αποτελούν β-αγωνιστές ασκούν εκλεκτική δράση στους β_2 υποδοχείς και προκαλούν βρογχοδιαστολή, αγγειοδιαστολή και χάλαση λείων μυϊκών ινών, ενώ παρουσιάζουν ασθενή δράση στους β_1 (καρδιακούς) υποδοχείς. Διαχωρίζονται σε βραχείας και μακράς δράσης.

Κλινικές εφαρμογές

Οι παράγοντες αυτοί κυρίως χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος ή βρογχόσπασμου και στερούνται ισχυρών ανεπιθυμητών ενεργειών από το καρδιαγγειακό. Συχνά συγχωρηγούνται με κορτικοστεροειδή για να προκληθεί μείωση της φλεγμονής, και άμεση βρογχοδιαστολή λόγω β_2 δράσης.

Η χορήγηση γίνεται κυρίως δια εισπνεόμενων μορφών αλλά υπάρχουν και παρεντερικά διαλύματα.

Η ριτοδρίνη χρησιμοποιείται ως μυοχαλαρωτικό μήτρας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γενικά δεν στερούνται ανεπιθυμητών ενεργειών που χαρακτηρίζουν τα συμπαθομιμητικά φάρμακα

Αν και οι παράγοντες αυτοί εμφανίζουν εκλεκτική β_2 δράση πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις και υπερθυρεοειδισμό λόγω των β_1 αδρενεργικών δράσεων στην καρδιά. Η συστηματική χορήγηση ενισχύει τις παραπάνω ιδιότητες.

Τερβουταλίνη

Βραχείας διάρκειας β_2 διεγέρτης, χρησιμοποιείται στο βρογχόσπασμο και παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό.

*** Σαλβουταμόλη**

Βραχείας διάρκειας β_2 διεγέρτης, χρησιμοποιείται στο βρογχικό άσθμα και στη ΧΑΠ. Συγχωρηγείται και με ιπρατρόπιο.

Σαλμετερόλη

Μακράς διάρκειας β_2 διεγέρτης, δεν χρησιμοποιείται στην οξεία ασθματική κρίση. Αποτελεί βάση θεραπείας στη ΧΑΠ και στο μέτριο και άνω βρογχικό άσθμα. Μπορεί να χορηγηθεί μαζί με κορτικοστεροειδή.

Δ. Αδρενεργικοί ανταγωνιστές

1 α -Αδρενεργικοί αναστολείς: Φαινοξυβενζαμίνη, Φαιντολαμίνη, Πραζοσίνη, Τεραζοσίνη
Κύριες ενδείξεις: Αγγειακές νόσους, Φαιοχρωμοκύτωμα, Υπέρταση

Οι αδρενεργικοί αναστολείς των α υποδοχέων χρησιμοποιούνται κυρίως για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Η αγγειοδιαστολή που προκαλούν έχει ως κύριο αποτέλεσμα την ορθοστατική υπόταση (λίμναση του αίματος στα πόδια όταν ο ασθενής όρθιος) και ταχυκαρδία (αντανακλαστική λόγω επακόλουθης διέγερσης β_1). Αναστολή δε των α_2 (κυρίως προσυναπτικών) προκαλεί υπερέκκριση νοραδρεναλίνης.

Φαινοξυβενζαμίνη

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Συνδέεται με τους α υποδοχείς (μη αναστρέψιμη αλκυλίωση) και κυρίως με τους α_1 μετασυναπτικούς και σε λιγότερο βαθμό με τους α_2 προσυναπτικούς.

Προκαλεί αγγειοδιαστολή, ορθοστατική υπόταση λόγω έλλειψης αντανακλαστικής αγγειοσυστολής. Προκαλεί αύξηση καρδιακού ρυθμού και έντασης καρδιακής συστολής ενώ ελαττώνει τις περιφερικές αντιστάσεις.

Διεγείρει το ΚΝΣ και προκαλεί ναυτία, υπεροξυγόνωση και έλλειψη αντίληψης αίσθησης χρόνου.

Κλινικές εφαρμογές

Σε περιφερειακές αγγειακές νόσους με κυρίαρχο σύμπτωμα την αγγειοσύσπαση, στο φαιοχρωμοκύτωμα

Αναστροφή αγγειοσύσπασης σε καταστάσεις σόκ, φαινόμενο Raynaud

Επίσχεση ούρων

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορθοστατική υπόταση και ανανακλαστική ταχυκαρδία

Αδυναμία εκσπερμάτισης

Ρινική συμφόρηση

Ναυτία, έμετος

Προσοχή στη χορήγηση σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και με βαριά αθηροσκλήρωση. Αποφυγή μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σε ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και σε καταστάσεις με ελαττωμένο όγκο αίματος.

Φαιντολαμίνη

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Αναστέλλει τους α υποδοχείς (αντιστρεπτή δράση). Προκαλεί αγγειοδιαστολή, και αντανεκλαστική καρδιακή διέγερση. Μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις και αυξάνει τη φλεβική παροχή. Διεγείρει τις γαστρικές εκκρίσεις (φαινόμενο παρόμοιο με εκείνο της ισταμίνης). Διεγείρει εκκρίσεις σιελογόνων, αναπνευστικού, χολής και παγκρέατος.

Κλινικές εφαρμογές

Έχει χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση φαιοχρωμοκυττώματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αρρυθμία, ταχυκαρδία, ναυτία, ζάλη, ρινική συμφόρηση.

Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με υπόταση, ιστορικό εμφράγματος, γαστρίτιδα και πεπτικό έλκος.

Πραζοσίνη

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Αναστέλλει εκλεκτικά τους α_1 υποδοχείς, προκαλεί αγγειοδιαστολή και μειώνει την αρτηριακή πίεση. Λόγω εκλεκτικής αναστολής των α_1 , η πραζοσίνη δεν μεταβάλλει την καρδιακή λειτουργία. Προκαλεί χάλαση στις λείες μυϊκές ίνες του σφιγκτήρα της ουροδόχου κύστης. Σε περιπτώσεις υπερπλασίας του προστάτη οδηγεί σε αύξηση της ροής των ούρων και σε μείωση

των αποφρακτικών φαινομένων.

Κλινικές εφαρμογές

Υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σύνδρομο Raynaud, καλοήθης υπερπλασία του προστάτη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορθοστατική υπόταση (κυρίως κατά την αρχική δόση), αδυναμία, ζάλη, συχνουρία.

3. β-Αναστολείς / β-Αδρενεργικοί ανταγωνιστές: Προπρανολόλη, Πινδολόλη, Τιμολόλη, Ατενολόλη, Μετοπρολόλη

Κύριες ενδείξεις: Υπέρταση

Μη ειδικοί β-αναστολείς έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιυπερτασικά. Επειδή οι ουσίες αυτές αναστέλλουν β_1 και β_2 υποδοχείς μπορεί να προκαλούν βρογχόσπασμο (β_2). Νεώτερες ουσίες αποτελούν εκλεκτικούς β_1 αναστολείς οι οποίες ενδείκνυται και σε ασθματικούς ασθενείς.

****Προπρανολόλη***

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Απορρόφηση από το ΓΣ, μεγάλο ποσοστό απεκκρίνεται από το ήπαρ πριν εισέλθει στην κυκλοφορία Παρατηρείται μεγάλη διακύμανση στον ηπατικό μεταβολισμό, με αποτέλεσμα διαφορές στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Συνδέεται σε ποσοστό 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ενώ ο χρόνος ημιζωής είναι 3 ώρες και επιμηκύνεται μετά από χορήγηση υψηλότερων δόσεων ή λόγω παρουσίας κίρρωσης.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η προπρανολόλη ασκεί αρνητική ινότροπο, χρονότροπο και δρομότροπο δράση στην καρδιά. Μειώνει την αιμάτωση των ιστών (εκτός του εγκεφάλου) και την κατανάλωση οξυγόνου.

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα δεν εμφανίζεται άμεσα και ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιθανώς επιτελείται με την έκλυση της ρενίνης.

Καταστέλλει την απέκκριση Na^+ επειδή μεταβάλλει την αιμοδυναμική στο νεφρό

Προκαλεί συστολή των βρόγχων λόγω β_2 υποδοχέων.

Εμπλέκεται στις διαδικασίες μεταβολισμού λιπών και υδατανθράκων.

Κλινικές εφαρμογές

Θεραπεία υπέρτασης, σε συνδυασμό με ένα διουρητικό

Χρησιμοποιείται προφυλακτικά στη στηθάγχη, στις αρρυθμίες, και σε ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Επίσης μπορεί να χορηγηθεί σε υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, στον υπερθυρεοειδισμό και σε άγχος/διαταραχές πανικού.

Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά στη ημικρανία

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιαγγειακό: βραδυκαρδία, καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, αρρυθμίες, πνευμονικό οίδημα, περιφερική αγγειοσύσπαση

Αναπνευστικό: βρογχόσπασμος, δύσπνοια

Πεπτικό: ναυτία, έμετοι, διάρροια,

Αλλεργικές: καραρροή, εξάνθημα, πυρετός, δύσπνοια

ΚΝΣ: εφιαλτικά όνειρα, ζάλη, αυπνία, κατάθλιψη, ανικανότητα

Προσοχή σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, ταχυκαρδία ή αρρυθμία, καρδιακή κάμψη, περιφερειακή αρτηριοπάθεια και σύνδρομο Raynaud. Προσοχή σε κύηση και γαλουχία.

Προσοχή στην απότομη διακοπή του φαρμάκου γιατί μπορεί να οδηγήσει σε στηθαγχικές κρίσεις, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αρρυθμίες λόγω υπερευαισθητοποίησης β υποδοχέων (σύνδρομο υπερευαισθησίας στις κατεχολαμίνες). Προσοχή σε διαβητικούς ασθενείς (επιτείνει την υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης, συγκαλύπτει συμπτώματα υπογλυκαιμίας).

Μετοπρολόλη

Παρουσιάζει εκλεκτικότητα στους β₁ υποδοχείς και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και περιφερική αγγειοπάθεια. Χρησιμοποιείται κυρίως στην στηθάγχη και υπέρταση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ανάλογες της προπανολόλης.

Ατενολόλη

Χρησιμοποιείται σε υπέρταση, στηθάγχη και κάποιες αρρυθμίες. Παρουσιάζει εκλεκτικότητα

στους β₁ υποδοχείς.

Τιμολόλη

Αποτελεί μη-εκλεκτικό β-ανταγωνιστή και η εφαρμογή της είναι παρόμοια με εκείνη της προπανολόλης. Χρησιμοποιείται επιπλέον στο γλαύκωμα γιατί προκαλεί μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.

Ε. Παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν τη δράση των αδρενεργικών νεύρων

Ρεσερπίνη

Προκαλεί κένωση στο ΚΝΣ και περιφερικά των κατεχολαμινών και αναστέλλει την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης σε προσυναπτικό επίπεδο.

Εμφανίζει μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και βραδυκαρδία, ηρεμία και καταστολή.

Χρησιμοποιείται στην υπέρταση

Εφιάλτες, κατάθλιψη, διάρροια, κοιλιακές κράμπες, έλκη, αυξημένος κίνδυνος καρκίνου μαστού, αποτελούν μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους.

Γουανεθιδίνη

Μείωση απελευθέρωσης και έκλυσης/συγκέντρωσης της νοραδρεναλίνης στις νευρικές απολήξεις.

Ενδοφλέβια έγχυση προκαλεί μείωση της πίεσης του αίματος, παροδική υπέρταση και στη συνέχεια μείωση αρτηριακής πίεσης, αύξηση κινητικότητας γαστρεντερικού και κατακράτηση υγρών. Μπορεί να χρησιμοποιείται ως αντιυπερτασικό.

Προκαλεί διάρροια, ορθοστατική υπόταση και οίδημα.

Βρετύλιο

Εμφανίζει παρόμοιες δράσεις με εκείνες της γουανεθιδίνης. Έχει χρησιμοποιηθεί ως αντιυπερτασικό αλλά κυρίως σήμερα χρησιμοποιείται ως αντιαρρυθμικό.

- Υπενθυμίζουμε εδώ την **κλονιδίνη** και την **α-μεθυλντόπα** οι οποίες χρησιμοποιούνται

ως αντυπερτασικά λόγω αγωνιστικής δράσης στους α_2 προσυναπτικούς υποδοχείς οι οποίοι κατόπιν διέγερσή τους οδηγούν σε μείωση προγαγγλιακής συμπαθητικής εκφόρτισης.

2. Φάρμακα που δρουν στο Παρασυμπαθητικό Σύστημα (Αγωνιστική - Ανταγωνιστική Χολινεργική δράση)

A. Νευροδιαβιβαστές – Άμεσα Χολινεργικά: Ακετυλοχολίνη, Καρβαχόλη, Βετανεχόλη, Πιλοκαρπίνη, Νικοτίνη

Ακετυλοχολίνη: Ενδογενής ουσία – νευροδιαβιβαστής

Η ακετυλοχολίνη είναι τεταρτοταγής εστέρας του αμμωνίου που όπως έχει ήδη αναφερθεί υδrolύεται άμεσα από την ακετυλοχολινεστεράση και τις χολινεστεράσες του πλάσματος.

Η ακετυλοχολίνη ασκεί τις δράσεις της μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων στα όργανα στόχους και στο ΚΝΣ και διαμέσου νικοτινικών υποδοχέων σε σκελετικούς μυς, γάγγλια και ΚΝΣ.

Προκαλεί αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση και αγγειοδιαστολή.

Μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της πίεσης επειδή προκαλείται έκλυση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια και διέγερση γαγγλίων του συμπαθητικού.

Αυξάνει την κινητικότητα του γαστρεντερικού και την έκκριση υδροχλωρικού οξέος και πεψίνης.

Προκαλεί βρογχοσυστολή και αύξηση των εκκρίσεων των βρόγχων.

Συστέλλει λείες μυϊκές ίνες στη μήτρα, ουρητήρες, ουροδόχο κύστη ενώ προκαλεί χάλαση του σφικτήρα.

Προκαλεί μύση, στύση και αύξηση των εκκρίσεων των αδένων (σιελογόνων, ιδρωτοποιών).

Σπάνια η χρήση της κλινικά. Ενδείκνυται σε εγχειρήσεις καταρράκτη για τη πρόκληση μύσης.

Μεταχολίνη

Παρουσιάζει παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με εκείνες της ακετυλοχολίνης. Η νικοτινική δράση είναι σχετικά ασθενής. Έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από την ακετυλοχολίνη γιατί

υδρολύεται μόνο από την ακετυλοχολινεστεράση.

Χρησιμοποιείται ως διαγνωστικό σε δηλητηρίαση από ατροπίνη (έλλειψη απόκρισης υποδηλώνει αποκλεισμό υποδοχέων και ασθμα – σε ασθματικό προκαλείται κρίση).

Καρβαχόλη

Οι φαρμακολογικές δράσεις (μουσκαρινικές, νικοτινικές) ακολουθούν την ακετυλοχολίνη. Δεν διασπάται από τις χολινεστεράσες. Χρησιμοποιείται στην οφθαλμολογία ως μυωτικό.

Βετανεχόλη

Παρουσιάζει ανθεκτικότητα στη υδρόλυση από χολινεστεράσες. Έχει κυρίως μουσκαρινική δράση η οποία δεν χαρακτηρίζεται από αρνητική ινóτροπη και χρονóτροπη δράση στη καρδιά. Χρησιμοποιείται κυρίως για κένωση κύστης απουσία μηχανικού κωλύματος και αύξηση κινητικότητας γαστρεντερικού σωλήνα μετεγχειρητικώς.

Πιλοκαρπίνη

Είναι αλκαλοειδές και παρουσιάζει μουσκαρινική δράση. Χρησιμοποιείται στο χρόνιο γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και στο οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Επίσης για την πρόκληση μύσης. Σε καταστάσεις ξηροστομίας μετά από ακτινοθεραπεία λόγω υπολειτουργίας σιελογόνων αδένων.

- Τα άμεσα χολινεργικά προκαλούν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω συστηματικής απορρόφησης όπως αύξηση της κινητικότητας του γαστρεντερικού και αύξηση των εκκρίσεων.
- Αντενδείκνυται η χρήση των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, νόσο στεφανιαίων αρτηριών, πεπτικό έλκος, ή άσθμα.

Νικοτίνη

Η νικοτίνη διεγείρει το ΚΝΣ, προκαλεί έκλυση νοραδρεναλίνης από τα επινεφρίδια. Αρχικά διεγείρει και κατόπιν αναστέλλει τους υποδοχείς στα γάγγλια και στη νευρομυϊκή σύναψη. Αναλυτικότερα στις 2 τελευταίες περιπτώσεις η νικοτίνη συνδέεται με τον υποδοχέα, προκαλεί εκπόλωση, αλλά παραμένει στον υποδοχέα εμποδίζοντας την περαιτέρω διέγερσή του.

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Η νικοτίνη απορροφάται από το δέρμα, το αναπνευστικό και τον στοματικό βλεννογόνο. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, στο νεφρό και στον πνεύμονα, και απεκκρίνεται από τα νεφρά. Διαπερνά στο γάλα κατά τη διάρκεια του θηλασμού σε γυναίκες που καπνίζουν αρκετά.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η νικοτίνη αποτελεί ένα διεγερτικό του ΚΝΣ. Μπορεί να προκαλέσει τρόμο ο οποίος σε υψηλότερες δόσεις ακολουθείται από σπασμούς. Η νικοτίνη διεγείρει την έκλυση της διουρητικής ορμόνης.

Διέγερση των γαγγλίων του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των σκελετικών μυών.

Ταχυκαρδία, αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένη περιφερική αντίσταση προκαλείται από διέγερση των συμπαθητικών γαγγλίων και των επινεφριδίων.

Αυξημένη κινητικότητα του εντέρου προέρχεται από διέγερση των παρασυμπαθητικών γαγγλίων.

Μικρές δόσεις διεγείρουν την αναπνοή ενώ οι υψηλότερες δόσεις την καταστέλλουν.

Αυξημένες εκκρίσεις σιελογόνων και βρόγχων η οποία στη συνέχεια αναστέλλεται.

Η νικοτίνη στερείται κλινικής εφαρμογής. Η ύπαρξη της όμως στα τσιγάρα καπνίσματος αποτελεί ένα θέμα μεγάλου ιατρικού ενδιαφέροντος.

2. Εμμεσα χολινεργικά – αναστολείς χολινεστεράσης: Νεοστιγμίνη, Εδροφόνιο, Πυριδοστιγμίνη

Κύριες ενδείξεις: Διάγνωση και θεραπεία βαριάς μυασθένειας

- **Οργανοφωσφορικοί εστέρες**

Φυσοστιγμίνη

Είναι ένα αλκαλοειδές που ανταγωνίζεται την ακετυλοχολίνη για τη δραστική θέση του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράση. Έτσι εμποδίζεται ο μεταβολισμός της ακετυλοχολίνης (αναστρέψιμη δράση).

Παρουσιάζει γρήγορη απορρόφηση από το γαστρεντερικό.

Οι φαρμακολογικές δράσεις της είναι παρόμοιες με εκείνες της ακετυλοχολίνης. Προκαλεί μύση και ανταγωνίζεται τη μυδρίαση από ατροπίνη. Σε μεγάλες δόσεις προκαλεί δεσμιδώσεις

και παράλυση των σκελετικών μυών λόγω της αναστολής του μεταβολισμού της ακετυλοχολίνης.

Χρησιμοποιείται στη δηλητηρίαση από ατροπίνη και σε τοξικότητα από αντιχολινεργική δράση διαφόρων σκευασμάτων. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί στο γλαύκωμα και σε πρώιμα στάδια νόσου Alzheimer.

Νεοστιγμίνη

Η νεοστιγμίνη είναι μια συνθετική ουσία η οποία συνδέεται αντιστρεπτά με την ακετυλοχολινεστεράση και αναστέλλει τον μεταβολισμό της ακετυλοχολίνης.

Δεν παρουσιάζει καλή απορρόφηση όταν χορηγείται από το στόμα. Δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έτσι στερείται τοξικότητας από την αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης στον εγκέφαλο. Διασπάται από τις εστεράσες του πλάσματος και απεκκρίνεται στα ούρα.

Οι *φαρμακολογικές δράσεις* μιμούνται εκείνες της ακετυλοχολίνης ενώ παρουσιάζει μια αυτόνομη δράση στους νικοτινικούς υποδοχείς. Αναστέλλει τη δράση των μη εκπολωτικών νευρομυϊκών αποκλειστών (βλέπε παράγωγα κουραρίου) λόγω αυξημένων επιπέδων ακετυλοχολίνης (αναστολή ακετυλοχολινεστεράσης) και επακόλουθη δράση στους χολινεργικούς υποδοχείς των σκελετικών μυών.

Χρησιμοποιείται στη διάγνωση και θεραπεία βαριάς μυασθένειας, στον παραλυτικό ειλεό και ατονία ουροδόχου κύστης όταν δεν υπάρχει μηχανική απόφραξη. Επίσης χρησιμοποιείται στην αναστροφή του μη εκπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Εδροφώνιο

Το εδροφώνιο αποτελεί ένα συναγωνιστικό αντιχολινεστερασικό το οποίο παρουσιάζει πιο σύντομη διάρκεια δράσης συγκριτικά με την νεοστιγμίνη. Χορηγείται μόνο παρεντερικά.

Φαρμακολογικές δράσεις όμοιες με εκείνες της νεοστιγμίνης, αλλά σε υψηλές δόσεις μπορεί να προκαλέσει διέγερση της νευρομυϊκής σύναψης.

Χρησιμοποιείται στη διάγνωση της βαριάς μυασθένειας (myasthenia gravis) και στην αναστροφή του μη εκπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Πυριδοστιγμίνη – Αμβενόνιο

Χρησιμοποιούνται στη βαριά μυασθένεια και χορηγούνται από το στόμα

- Ας σημειωθεί ότι στην βαριά μυασθένεια αλλά και στο μυασθενικό σύνδρομο χορηγείται και ανοσοκατασταλτική θεραπεία λόγω αυτοάνοσων μηχανισμών στο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της νόσου.

Οργανοφωσφορικοί εστέρες

Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες (δισοπρόπυλο-φθοριοφωσφορικό άλας, εχοθειοφάτη, παραθείο) παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με τη δραστική θέση της ακετυλοχολινεστεράσης. Το ένζυμο αδρανοποιείται (μη αντιστρεπτά) μετά από σχετική φωσφορυλίωση. Η αναγέννηση του ενζύμου είναι πολύ βραδεία. Είναι λιποδιαλυτές ενώσεις και απορροφούνται μέσω δέρματος, βλεννογόνων και γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ διαπερνούν και στο ΚΝΣ.

Οι φαρμακολογικές δράσεις των φωσφορικών αντιχολινεστερασικών αποτελούν ένα συνδυασμό χολινεργικών ενεργειών από το περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Η χρήση τους κλινικά είναι πολύ περιορισμένη.

Η εχοθειοφάτη χρησιμοποιείται στο γλαύκωμα. Υπάρχει μεγάλος κίνδυνος συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το παραθείο χρησιμοποιείται ως εντομοκτόνο. Οξεία ή χρόνια δηλητηρίαση από τα εντομοκτόνα είναι ένα σχετικά συχνό φαινόμενο.

Ειδικότερα η δηλητηρίαση από οργανοφωσφορικά προκαλεί χολινεργική κρίση η οποία χαρακτηρίζεται από: μυϊκές ινιδώσεις, ταχυκαρδία, υπέρταση (νικοτινικές εκδηλώσεις), μύση, σιελόρροια, εφίδρωση, συσπάσεις των λείων μυών του εντέρου, καταστολή των αναπνευστικών κινήσεων, βραδυκαρδία, υπόταση (μουσκαρινικές εκδηλώσεις) και άγχος ανησυχία, σύγχυση, καταστολή του αναπνευστικού και σπασμοί από το ΚΝΣ.

Η **αντιμετώπιση δηλητηρίασης** πρέπει να πραγματοποιηθεί μέσα σε λίγες ώρες και γίνεται με ατροπίνη. Εάν η απάντηση δεν είναι ικανοποιητική χορηγείται πραλιδοξίμη (παρεντερική χορήγηση) για να ενεργοποιηθεί η χολινεστεράση. Η μηχανική υποστήριξη αναπνοής μπορεί να είναι άμεσα απαραίτητη ειδικά σε κυανωτικό ασθενή.

Η **χρόνια τοξικότητα** από οργανοφωσφορικά συνιστούν εικόνα νευροτοξικότητας (απλές αισθητικές διαταραχές μέχρι αταξία, μυϊκή κόπωση ή και παράλυση μυών).

3. Χολινεργικοί ανταγωνιστές: Ατροπίνη, Σκοπολαμίνη

Κύριες ενδείξεις: Μυδριατικά, σπασμολυτικά

Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές

Χρησιμοποιούνται κυρίως ως μυδριατικά και σπασμολυτικά του γαστρεντερικού και χοληφόρων.

***Ατροπίνη**

Είναι ένα αλκαλοειδές που έχει απομονωθεί από το φυτό Ατροπος η μελλαντόνα (*Atropa belladonna*).

Ανταγωνίζεται (αντιστρεπτά) την ακετυλοχολίνη για τους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Η ατροπίνη παρουσιάζει φτωχή αλλά γρήγορη απορρόφηση όταν δίνεται από το στόμα. Εξαφανίζεται γρήγορα από το αίμα και αποβάλλεται στα ούρα.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Προκαλεί αρχικά βραδυκαρδία και στη συνέχεια ταχυκαρδία. Υψηλές δόσεις προκαλούν μόνο ταχυκαρδία. Χορήγηση από το στόμα ή ενδομυϊκά δεν μεταβάλλει την πίεση του αίματος. Ενδοφλέβια χορήγηση προκαλεί αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Παρουσιάζει άμεση αγγειοδιαστολή στα μικρά αιμοφόρα αγγεία.

Μικρές δόσεις δεν οδηγούν σε εκδηλώσεις από το ΚΝΣ, εκτός από μια καταστολή, αλλά οι μεγαλύτερες μπορεί να προκαλέσουν παραλήρημα, παραισθήσεις και πιθανώς να οδηγήσουν σε κόμα. Εμπλέκεται στη λειτουργία ακούσιων κινήσεων λόγω κεντρικής αντιμουσκαρινικής δράσης.

Ελαττώνει τη κινητικότητα του γαστρεντερικού, της ουροδόχου κύστης και της μήτρας.

Στον οφθαλμό προκαλεί κυκλοπληγία, μυδρίαση και αύξηση στην αντίσταση στην απαγωγή του υδατοειδούς υγρού.

Η ατροπίνη προκαλεί μείωση των εκκρίσεων (σιελόρροιας, εφίδρωσης, βρογχικών και γαστρικών εκκρίσεων).

Κλινικές εφαρμογές

Σπαστικές καταστάσεις του γαστρεντερικού σωλήνα, κολικούς χοληφόρων και ουρητήρων,

ακτινολογική και ενδοσκοπική μελέτη πεπτικού, βραδυκαρδία (μετεμφραγματική) και κολποκοιλιακό αποκλεισμό παρασυμπαθητικής αιτιολογίας. Επίσης χρησιμοποιείται ως μυδριατικό για θεραπευτικούς σκοπούς, στη βραδυκαρδία από τοπικά και γενικά αναισθητικά, στη αναστροφή του μη αποπολωτικού νευρομυϊκού αποκλεισμού. Ακόμη έχει χρησιμοποιηθεί στην αναισθησία για καταστολή των εκκρίσεων. Χρησιμοποιείται στη δηλητηρίαση από αναστολείς χολινεστεράσης, παρασυμπαθομιμητικά καιμανιάρια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μικρές δόσεις: ξηρότητα βλενογόννων, στόματος και βραδυκαρδία. Υψηλότερες δόσεις: επιδείνωση των παραπάνω, ταχυκαρδία, μυδρίαση (δυσκολία στην όραση, ερυθρότητα προσώπου. Αρκετά υψηλές δόσεις (5-10mg): δυσκολία στην ομιλία και στην κατάποση, κεφαλαλγία, αυπνία, αδυναμία, και προσθετικά αταξία, διέγερση, διαταραχές προσανατολισμού, παραισθήσεις, παραλήρημα, κώμα. Αύξηση θερμοκρασίας στα παιδιά.

Αντενδείξεις

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, υπερτροφία προστάτη, αποφρακτικές καταστάσεις γαστρεντερικού, εντερική ατονία ηλικιωμένων, μυασθένεια, σοβαρές διαταραχές καρδιαγγειακού, βρογχικό άσθμα.

Προσοχή στη χορήγηση σε κύηση, γαλουχία, παιδιά, και ηλικιωμένους.

Σε ***δηλητηριάσεις*** με ατροπίνη το αντίδοτο είναι η φυσοστιγμίνη. Απαραίτητη η χρήση κατασταλτικών για τη διέγερση από το ΚΝΣ.

Σκοπολαμίνη

Αποτελεί όπως και η ατροπίνη ένα αλκαλοειδές που ανταγωνίζεται την ακετυλοχολίνη για τους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η σκοπολαμίνη παρουσιάζει ισχυρότερη δράση από την ατροπίνη στον οφθαλμό και τους αδένες αλλά ασθενέστερη στην καρδιά, στους πνεύμονες και στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η καταστολή που προκαλεί σε μικρές δόσεις είναι μεγαλύτερη από εκείνη της ατροπίνης. Σε μεγάλες δόσεις όπως και με την ατροπίνη παρατηρείται διέγερση του ΚΝΣ.

Επιδρά επίσης στο αιθουσαίο σύστημα, όπου ακόμη και μικρές δόσεις αναστέλλουν τα ερεθίσματα των χολινεργικών νευρώνων προς το προμηκικό κέντρο του εμέτου.

Κλινικές εφαρμογές

Χρησιμοποιείται σε λειτουργικές διαταραχές του πεπτικού σωλήνα (πυλωρόσπασμος, ευερέθιστο έντερο) και σε κωλικούς χοληφόρων και ουρητήρων. Ενδείκνυται στον ακτινοδιαγνωστικό έλεγχο του πεπτικού. Επίσης χρησιμοποιείται σε ναυτία έμετους και ιλίγγους λαβυρινθικής προελεύσεως. **Φάρμακο εκλογής στη ναυτία ταξιδιωτών.**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κυρίως ζάλη, υπνηλία, ξηροστομία, θόλωση όρασης, μυδρίαση, δυσκολία στην ούρηση, ταχυκαρδία.

Ουσίες όπως η κυκλοπεντολάτη και η τροπικαμίδη χρησιμοποιούνται ως μυδριατικά – κυκλοπληγικά για διαγνωστικούς και κάποιους θεραπευτικούς σκοπούς. Οι δύο αυτές ουσίες εμφανίζουν πιο γρήγορα την έναρξη δράσης από την ατροπίνη αλλά η διάρκεια δράσης είναι βραχεία. Επίσης εμφανίζουν μικρότερη συχνότητα αλλεργικών αντιδράσεων συγκριτικά με την ατροπίνη. Προσοχή στην πρόκληση αύξησης ενδοφθάλμιας πίεσης. Σε περίπτωση συστηματικής απορρόφησης μπορεί να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αυτές που αναφέρθηκαν στην ατροπίνη.

Ας σημειωθεί και υπενθυμιστεί ότι τα αδρενεργικά φάρμακα (φαινυλεφρίνη) προκαλούν μυδρίαση χωρίς κυκλοπληγία.

- Η οματροπίνη ανήκει στα αντιχολινεργικά και χρησιμοποιείται επίσης σε σπαστικές καταστάσεις του γαστρεντερικού και των χοληφόρων

3. Γαγγλιοπληγικά – Αναστολείς νικοτινικών υποδοχέων

Αναστέλουν την γαγγλιακή νευρομεταβίβαση (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού).

Τριμεθαφάνη και Μεκαμυλαμίνη

Έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για την επίτευξη ελεγχόμενης υπότασης. Χορηγούνται παρεντερικά. Σήμερα αποτελούν πειραματικά φάρμακα.

4. Σωματικό Νευρικό Σύστημα –Νευρομυϊκή μεταβίβαση

Νευρομυϊκοί αναστολείς: σουκινυλοχολίνη, πανκουρόνιο, ατρακούριο.

Κύριες ενδείξεις: Μυοχάλαση γενικής αναισθησίας

Οι συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες χωρίζονται σε 2 κατηγορίες: στους εκπολωτικούς παράγοντες και στους μη εκπολωτικούς παράγοντες.

Εκπολωτικοί παράγοντες (σουκινυλοχολίνη, δεκαμεθόνιο)

Οι ουσίες αυτές συνδέονται με τους νικοτινικούς υποδοχείς όπως η ακετυλοχολίνη στη νευρομυϊκή σύναψη και προκαλούν εκπόλωση της διεγειρόμενης μεμβράνης. Αυτή αποτελεί τον αποκλεισμό πρώτης φάσης της δράσης τους και χαρακτηρίζεται από μυϊκές συσπάσεις. Με την παρατεταμένη σύνδεση παρατηρείται μείωση της ευαισθησίας του υποδοχέα (εκπολωτική αναστολή) και εμφανίζεται ο αποκλεισμός δεύτερης φάσης της δράσης η οποία χαρακτηρίζεται από μυϊκή παράλυση.

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Οι εκπολωτικοί αποκλειστές μετά την χορήγηση ανιχνεύονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο φλεβικό αίμα και μέσω της κυκλοφορίας (καρδιάς) καταλήγουν στην τελική κινητική πλάκα. Παρουσιάζεται γρήγορη έναρξη δράσης.

Η σουκινυλοχολίνη διασπάται γρήγορα από τις χολινεστεράσες και έτσι παρουσιάζει βραχεία διάρκεια δράσης. Χορήγηση παρεντερική.

Κλινικές εφαρμογές

Χρήσιμα φάρμακα για την πρόκληση βραχείας μυοχάλασης απαραίτητης για την πρόκληση αναισθησίας, και την διευκόλυνση διασωλήνωσης της τραχείας. Ηλεκτροσόκ.

Οι *ανεπιθύμητες ενέργειες* περιλαμβάνουν αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης υπερκαλιαιμία, βραδυκαρδία, υπέρταση, αρρυθμίες, μετεγχειρητική μυαλγία και μυϊκή δυσκαμψία, σύσπαση των σκελετικών μυών, και άπνοια.

Προσοχή η χρήση της σουκινυλοχολίνης πρέπει να συνοδεύεται από δυνατότητα μηχανικής υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας. Η χορήγηση εχθοειοφάτης (αναστολέας χολινεστεράσης -αντιγλαυκωματικό) μπορεί να αυξήσει τη δράση της σουκινυλοχολίνης. Προσοχή απαραίτητος ο προσδιορισμός των χολινεστερασών γιατί γενετικές διαφορές στην ποιότητα ή ποσότητα του ενζύμου μπορεί να οδηγήσει σε άπνοια.

Μη εκπολωτικοί παράγοντες (d-τουβοκουραρίνη, γαλλαμίνη, βενζοκινόνιο, πανκουρόνιο, ατρακούριο, βεκουρόνιο, μιβακούριο, ροκουρόνιο).

Οι ουσίες αυτές αναστέλλουν τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική πλάκα. Είναι πιο ασφαλείς ουσίες από τους εκπολωτικούς αποκλειστές αλλά εμφανίζουν πιο βραδέως την έναρξη δράσης και το φαινόμενο είναι δόσοεξαρτώμενο (όσο μεγαλώνει η δόση τόσο πιο γρήγορα εμφανίζεται η δράση και για περισσότερο χρόνο).

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Το ατρακούριο απενεργοποιείται στο πλάσμα. Το πανκουρόνιο μεταβολίζεται σε κάποιους ενεργούς μεταβολίτες.

Κλινικές εφαρμογές

Χρησιμοποιούνται όπου και οι εκπολωτικοί αποκλειστές, δηλαδή στη μυοχάλαση γενικής αναισθησίας, στη διασωλήνωση της τραχείας και στη διευκόλυνση της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής στις ΜΕΘ. Το ατρακούριο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Το βεκουρόνιο χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Το μιβακούριο χρησιμοποιείται σε άτομα ομόζυγα στην άτυπη ψευδοχολινεστεράση ή ετερόζυγα στο άτυπο /σιωπηρό γονίδιο, στη διάρκεια κύησης, γαλουχίας (μαιευτική αναισθησία) και σε βρέφη <2 ετών.

Οι **ανεπιθύμητες ενέργειες** αφορούν σε παρατεταμένη άπνοια, βρογχόσπασμο και βραδυκαρδία, υπόταση. Οι δύο τελευταίες οφείλονται σε έκλυση ισταμίνης. Το ατρακούριο προκαλεί ασθενή έκλυση ισταμίνης. Σε μικρές εφάπαξ δόσεις και βραδύ ρυθμό χορήγησης η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών είναι πολύ μικρή.

Γενικά αναισθητικά – εισπνεόμενα επιτείνουν την ενέργεια των μη- εκπολωτικών αποκλειστών και επιβάλλουν μείωση δόσολογίας.

Γενικές παρατηρήσεις στην δράση των αναστολέων των νευρομυϊκών συνάψεων

- Ασθενείς με βαριά μυασθένεια, ή νεφροπάθεια εμφανίζουν μεγάλη ευαισθησία στη δράση των μη εκπολωτικών αποκλειστών αλλά και γρήγορη έναρξη της δεύτερης φάσης μετά τη χορήγηση εκπολωτικών αποκλειστών.

- Ασθενείς με μυασθενικό σύνδρομο εμφανίζουν ευαισθησία και στις δύο ομάδες αποκλειστών.
- Αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες και η κινίνη και η κινιδίνη ενισχύουν την νευρομυϊκή αναστολή.
- Τη δράση των μη εκπολωτικών αποκλειστών ανταγωνίζονται οι αναστολείς χολινεστεράσης όπως η νεοστιγμίνη.

Π. Παππάς

ΑΥΤΟΧΘΟΝΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

Τα αυτόχθονα βιοδραστικά μόρια είναι ουσίες που μοιάζουν με τις ορμόνες και δρουν τοπικά ή μέσω της κυκλοφορίας.

Ορισμένα φάρμακα δρουν ως ανταγωνιστές των αυτόχθονων βιοδραστικών μορίων, αναστέλλοντας είτε τη σύνθεσή τους είτε την σύνδεσή τους με τους αντίστοιχους υποδοχείς.

Φυσιολογικός ρόλος

Αν και ο παθοφυσιολογικός ρόλος πολλών αυτόχθονων βιοδραστικών μορίων δεν είναι ακόμη κατανοητός, εντούτοις δύο είναι οι κύριες δράσεις αυτών των ουσιών:

- α) ρύθμιση της τοπικής κυκλοφορίας, και
- β) επίδραση στη διαδικασία της φλεγμονής.

Μερικές φορές η χρήση ανταγωνιστών των αυτόχθονων βιοδραστικών μορίων είναι επιβεβλημένη για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων.

Κύριες κατηγορίες αυτόχθονων βιοδραστικών μορίων:

1. Αποκαρβοξυλιωμένα αμινοξέα, στα οποία περιλαμβάνονται η ισταμίνη και η σεροτονίνη.
2. Πολυπεπτίδια, όπως αγγειοτενσίνες, κινίνες, αγγειοδραστικά εντερικά πολυπεπτίδια (VIP) και η ουσία P.
3. Εικοσανοειδή, στα οποία περιλαμβάνονται οι προσταγλανδίνες (PG), τα λευκοτριένια (LT) και η θρομβοξάνη (TX).

1. ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΜΕΝΑ ΑΜΙΝΟΞΕΑ

Ισταμίνη

Βιοσύνθεση. Η ισταμίνη προέρχεται κυρίως από ιστιδίνη των τροφών, η οποία αποκαρβοξυλιώνεται από την αντίστοιχη L-αποκαρβοξυλάση.

Μεταβολισμός. Στον άνθρωπο, η ισταμίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω μεθυλίωσης σχηματίζοντας 1-μεθυλ-ισταμίνη, η οποία στη συνέχεια μπορεί να υποστεί οξείδωση και μέσω της μονοαμινοξειδάσης (MAO) να σχηματιστεί 1-μεθυλ-ιμιδαζολικό οξικό οξύ.

Σημεία αποθήκευσης. Η ισταμίνη κατανέμεται σε όλους, σχεδόν, τους ιστούς αν και η συγκέντρωσή της ποικίλλει.

Τα κύρια σημεία αποθήκευσης της ισταμίνης είναι οι πνεύμονες, το δέρμα και ο εντερικός βλεννογόνο.

Η ισταμίνη του βλεννογόνου του στομάχου απελευθερώνεται από μηχανικά ερεθίσματα, όπως η τροφή, ή από διέγερση του παρασυμπαθητικού, που ρυθμίζει την κινητικότητα και τις

εκκρίσεις του γαστρεντερικού συστήματος.

Στο δέρμα και τους πνεύμονες, η ισταμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και την αντικατάσταση των κυττάρων, καθώς και στην εμφάνιση ορισμένων αλλεργικών αντιδράσεων.

Στο ΚΝΣ, υψηλά επίπεδα ισταμίνης ανιχνεύονται στον υποθάλαμο, όπου παίζει το ρόλο νευρομεταβιβαστή.

Η ισταμίνη αποθηκεύεται κυρίως στα σιτευτικά κύτταρα. Υπάρχουν ορισμένα μη σιτευτικά κύτταρα που περιέχουν ισταμίνη, τα οποία συνθέτουν ισταμίνη χωρίς να την αποθηκεύουν.

Κατάταξη υποδοχέων

Τρεις κατηγορίες υποδοχέων ρυθμίζουν τη δράση της ισταμίνης. Οι H_1 υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και του εντερικού τοιχώματος, για την χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, καθώς και για την αυξημένη διαπερατότητα του αγγειακού ενδοθηλίου.

Πρότυπος αγωνιστής αυτών των υποδοχέων είναι η 2-μεθυλισταμίνη.

Στους πρότυπους ανταγωνιστές περιλαμβάνονται η πυριλαμίνη, η χλωρο-φαιнуραμίνη και η διφαινυδραμίνη.

Οι H_2 υποδοχείς ρυθμίζουν κυρίως την έκκριση των γαστρικών υγρών, αλλά προκαλούν επίσης αγγειοδιαστολή και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων και των τοξικών Τ-λεμφοκυττάρων.

Πρότυποι αγωνιστές είναι η 4-μεθυλισταμίνη και η ιμπρομιδίνη.

Πρότυποι ανταγωνιστές είναι η σιμετιδίνη και η *ρανιτιδίνη.

Υπάρχουν και υποδοχείς H_3 , η ενεργοποίηση των οποίων πιθανώς συνοδεύεται από αντίθετα αποτελέσματα.

Μηχανισμός δράσης

Απελευθέρωση. Η ισταμίνη μπορεί να απελευθερωθεί από τα σιτευτικά κύτταρα ύστερα από χημικά ή φυσικά ερεθίσματα. Κοινό χαρακτηριστικό αποτελεί η υψηλή συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου (Ca^{++}).

Ο κύριος μηχανισμός απελευθέρωσης ισταμίνης είναι ανοσολογικός και αφορά κυρίως αλλεργικές αντιδράσεις αναφυλακτικού τύπου (οξεία αντίδραση υπερευαισθησίας). Η ανοσοσφαιρίνη IgE (αντίσωμα) αντιδρά με το αντιγόνο στην επιφάνεια των σιτευτικών και των βασεόφιλων κυττάρων και προκαλεί έκλυση ισταμίνης, χωρίς να καταστρέφεται η κυτταρική μεμβράνη αυτών των κυττάρων.

Αντίθετα, ορισμένα ένζυμα, δηλητήρια, αλκαλοειδή (π.χ. μορφίνη) και πολυμερή (π.χ. δεξτράνη) μπορούν να απελευθερώσουν ισταμίνη χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίηση αλλά καταστρέφοντας τη μεμβράνη των σιτευτικών κυττάρων ('αναφυλακτοειδής' αντίδραση).

Βλάβες των ιστών, όπως σε περιπτώσεις τραυματισμών και εγκαυμάτων, μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση ισταμίνης από τα σημεία αποθήκευσης.

Αναστολή της απελευθέρωσης επιτυγχάνεται με την αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων του κυκλικού AMP (cAMP).

Φαρμακολογικές ενέργειες

Λείες μυϊκές ίνες. Η ενεργοποίηση των H_1 υποδοχέων στις λείες μυϊκές ίνες οδηγεί σε

σύσπαση. Στις βρογχικές λείες μυϊκές ίνες προκαλεί βρογχόσπασμο και μείωση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων. Στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού συστήματος αυξάνει την συσταλτικότητα.

Ενεργοποίηση των H_1 υποδοχέων οδηγεί έμμεσα σε αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα ελευθέρων ιόντων ασβεστίου (Ca^{++}). Τα ιόντα Ca^{++} , με τη σειρά τους, βοηθούν στη ρύθμιση της σύσπασης και την απελευθέρωση της ισταμίνης.

Η σύσπαση μέσω των H_1 υποδοχέων προκαλεί αύξηση των επιπέδων κυκλικού GMP (cGMP).

Η ενεργοποίηση των H_2 υποδοχέων προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών και αύξηση των επιπέδων του cAMP.

Καρδιακό σύστημα. Η ισταμίνη ενεργοποιεί το αγγειακό ενδοθήλιο για αυξημένη παραγωγή οξειδίου του αζώτου, το οποίο επάγει την γουανυλοκυκλάση. Τα αυξημένα επίπεδα του cGMP στο λείο μυϊκό τοίχωμα των αγγείων προκαλούν αγγειοδιαστολή.

Η ισταμίνη διαστέλλει τα τριχοειδή αγγεία της μικροκυκλοφορίας, με αποτέλεσμα τοπική ερυθρότητα. Στη δράση αυτή συμμετέχουν τόσο οι H_1 όσο και οι H_2 υποδοχείς. Παράλληλα, η αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα είναι το χαρακτηριστικό αποτέλεσμα της δράσης της ισταμίνης, που εκδηλώνεται ως οίδημα.

Η διαστολή των αρτηριδίων και των τριχοειδών αγγείων οδηγεί σε πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Η αγγειοδιαστολή είναι εντονότερη στο δέρμα του άνω ημιμορίου του σώματος.

Οι ετερόπλευροι πονοκέφαλοι αποδίδονται σε διαστολή των μηνιγγικών αιμοφόρων αγγείων, στην πρόκληση της οποίας ενδέχεται να συμμετέχει και η ισταμίνη.

Η ισταμίνη χαρακτηρίζεται από θετική ινотρόπο και χρονοτρόπο δράση, η οποία ρυθμίζεται από H_1 και H_2 υποδοχείς.

Υποδερμική έγχυση ισταμίνης οδηγεί στη χαρακτηριστική τριπλή αντίδραση:

α. Ερύθημα στο σημείο της έγχυσης, που είναι αποτέλεσμα της τοπικής αγγειοδιαστολής.

β. Οίδημα, που εμφανίζεται 1-2 λεπτά μετά την έγχυση της ισταμίνης ως αποτέλεσμα της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας.

γ. Αίσθημα τοπικού καύσου, που εκτείνεται και στην περιοχή γύρω από το οίδημα και διαρκεί περίπου 10 λεπτά.

Εξωκρινείς αδένες. Συνδεόμενη η ισταμίνη με υποδοχείς H_2 προκαλεί έκκριση μεγάλων ποσοτήτων εντόνως όξινων γαστρικών υγρών, πεψίνης και ενδογενούς παράγοντα.

Η ισταμίνη ενισχύει την διεγερτική δράση της γαστρίνης και της ακετυλοχολίνης στην έκκριση γαστρικών και παγκρεατικών υγρών.

Η ισταμίνη, επιτείνει τις εκκρίσεις των βρόγχων, και προκαλεί επίσης δακρύρροια και σιελόρροια.

Κεντρικό νευρικό σύστημα. Αν και η ισταμίνη ανιχνεύεται στον εγκέφαλο, λίγα είναι γνωστά για τον πιθανό νευρορρυθμιστικό της ρόλο. Η ισταμίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Συμμετοχή σε φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διεργασίες

Γαστρική έκκριση. Η ισταμίνη είναι ρυθμιστής της φυσιολογικής γαστρικής έκκρισης. Ενεργοποιεί την έκκριση γαστρικού οξέος και πεψίνης, επιδρώντας απευθείας στα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου.

Αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλακτικό shock. Η ισταμίνη είναι ένα από τα αυτόχθονα βιοδραστικά μόρια που παίρνει μέρος στις αλλεργικές αντιδράσεις. Αντιγονικά υποστρώματα προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης όταν συνδεθούν με μόρια ανοσοσφαιρίνης (IgE) τα οποία εντοπίζονται στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων.

Φλεγμονή. Η ισταμίνη είναι πιθανώς υπεύθυνη για την όψιμη εμφάνιση αγγειοδιαστολής σε καταστάσεις φλεγμονής.

Διαδικασία ανανέωσης ιστών. Υψηλός ρυθμός σύνθεσης ισταμίνης έχει παρατηρηθεί σε ιστούς και όργανα με έντονη μιτωτική δραστηριότητα, όπως το ήπαρ, ο μυελός των οστών και πολλά νεοπλάσματα.

Νευρομεταβίβαση. Η ισταμίνη ίσως συμμετέχει στην πυροδότηση των αισθητικών ώσεων για τον πόνο και τον κνησμό.

Ρύθμιση μικροκυκλοφορίας. Εξαιτίας της ικανότητάς της να επιδρά στο εύρος και στη διαβατότητα των τριχοειδών, η ισταμίνη διαδραματίζει ίσως κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας.

Ανοσοδραστικότητα. Η ενεργοποίηση των H_2 υποδοχέων αυξάνει τα επίπεδα του ενδοκυττάριου cAMP και εμποδίζει την κυτταροτοξικότητα των T-λεμφοκυττάρων. Η ενεργοποίηση των H_2 υποδοχέων μπορεί επίσης να καταστείλει τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων. Στα κύτταρα αυτά, η ενεργοποίηση των H_1 υποδοχέων έχει τα αντίθετα αποτελέσματα.

Σκευάσματα

Η φωσφορική ισταμίνη έχει χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό της έκκρισης γαστρικών υγρών, αλλά έχει αποσυρθεί εξαιτίας σοβαρών παρενεργειών.

Η βεταζόλη είναι ισομερές της ισταμίνης με εκλεκτική δράση στη γαστρική έκκριση, η οποία είναι πολύ ισχυρότερη από την αγγειοδιασταλτική της δράση. Έχει χρησιμοποιηθεί σε δοκιμασίες ελέγχου της γαστρικής λειτουργίας.

Η πενταγαστρίνη είναι πενταπεπτίδιο που ενεργοποιεί την έκκριση γαστρικού οξέος, πεψίνης και ενδογενούς παράγοντα. Η γαστρική απάντηση στην πενταγαστρίνη είναι ίδια με της ισταμίνης και της βεταζόλης. Έχει σύντομη δράση και λίγες αντενδείξεις.

Η ιμπρομιδίνη ενεργοποιεί τους H_2 υποδοχείς 10.000 φορές περισσότερο από ό,τι τους H_1 .

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η ισταμίνη και οι ανάλογες με αυτήν ουσίες στερούνται ουσιαστικών θεραπευτικών εφαρμογών. Μπορούν όμως να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικά φάρμακα για τη διάκριση μεταξύ κακοήθους αναιμίας και άλλων μορφών αναιμίας. Στην κακοήθη αναιμία, απουσιάζουν τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, με αποτέλεσμα να μη παρατηρείται έκκριση γαστρικών υγρών παρά τη χορήγηση πενταγαστρίνης και ιμπρομιδίνης (εκλεκτικός αγωνιστής των H_2 υποδοχέων).

Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τη διάγνωση της απλής αχλωρυδρίας.

Παρενέργειες

Από το κυκλοφορικό, η ισταμίνη προκαλεί αγγειοδιαστολή, που ακολουθείται από πτώση της αρτηριακής πίεσης, έξαψη (ερυθρότητα του προσώπου) και ταχυκαρδία. Παρατηρείται αυξημένη θερμοκρασία δέρματος, πονοκέφαλος και διαταραχές όρασης.

Βρογχόσπασμος, δύσπνοια και διάρροια είναι αποτέλεσμα της διέγερσης των λείων μυϊκών ινών.

Για την αντιμετώπιση των παρενεργειών της ισταμίνης, μπορούν να χορηγηθούν τα κλασικά αντισταμινικά φάρμακα (αναστολείς H_1). Σε ασθενείς που ευρίσκονται σε κατάσταση κυκλοφορικής καταπληξίας (shock), επιβάλλεται η χορήγηση αδρεναλίνης εξαιτίας της ταχείας και ισχυρής δράσης της (i.m. ένεση σε αυτοφερόμενη σύριγγα).

Ανταγωνιστές της ισταμίνης

Οι ανταγωνιστές της ισταμίνης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το αν δεσμεύουν τους H_1 ή τους H_2 υποδοχείς.

Οι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων είναι τα κλασικά αντισταμινικά φάρμακα, όπως η *διμενυδρινάτη.

Μηχανισμός δράσης.

Οι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων αναστέλλουν τα αποτελέσματα της δράσης της ισταμίνης στα εξής σημεία:

1. Λείες μυϊκές ίνες βρόγχων.
2. Λείες μυϊκές ίνες εντέρου.
3. Μικρά αιμοφόρα αγγεία.
4. Αισθητικές νευρικές απολήξεις για τον κνησμό.

Δομή και κατάταξη

Οι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων είναι υποκατεστημένες αιθανολαμίνες, αλκυλαμίνες, πιπεραζίνες, πιπεριδίνες και φαινοθειαζίνες.

Φαρμακοκινητική

Όλοι οι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων απορροφώνται γρήγορα και πλήρως από το γαστρεντερικό σύστημα (αποτελεσματική από του στόματος χορήγηση).

Ο χρόνος για τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η διάρκεια της δράσης τους έχουν ευρεία διακύμανση. Εξαιτίας των υψηλών συγκεντρώσεων στους ιστούς, καθώς και των δραστικών μεταβολιτών τους, τα αποτελέσματα των ανταγωνιστών αυτών διαρκούν ακόμα και όταν τα επίπεδα των αρχικών ουσιών είναι μη ανιχνεύσιμα.

Οι περισσότεροι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων μεταβολίζονται μέσω υδροξυλίωσης.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η καταστολή του ΚΝΣ είναι η κυριότερη δράση. Μικρή σχέση υπάρχει ανάμεσα Η αντισταμινική ισχύς δεν συμβαδίζει με την ένταση της καταστολής, η οποία φαίνεται να συσχετίζεται κυρίως με τις αντιχολινεργικές ιδιότητες αυτών των ουσιών. Η κατανάλωση οιοπνεύματος ενισχύει την καταστολή.

Οι αντιχολινεργικές ιδιότητες των ανταγωνιστών των H_1 υποδοχέων είναι χρήσιμες για την αντιμετώπιση των καταρροών (συνάχι και αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις). Επίσης, φαίνεται ότι ευθύνονται για την αντιεμετική δράση των αντισταμινικών.

Η αντικνησμούδης δράση αυτών των ουσιών πηγάζει από την ικανότητά τους να ανταγωνίζονται την ισταμίνη στο δέρμα και στους βλεννογόνους.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Οι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων είναι χρήσιμοι στη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με ήπιες αλλεργικές εκδηλώσεις, όπως τα δερματικά εξανθήματα, η κνίδωση, η εαρινή ρινίτιδα και η επιπεφυκίτιδα. Για την κνίδωση και τον κνησμό (π.χ. από ηλιακό ερύθημα), μπορούν να χρησιμοποιηθούν από του στόματος αλλά και με τη μορφή τοπικών σκευασμάτων (κρέμες, αλοιφές, κ.α.).

Επίσης παίζουν επικουρικό ρόλο στην πρόληψη συστηματικών αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Προληπτικά χρησιμοποιούνται για την ναυτία των ταξιδιωτών ή σε οργανικές διαταραχές του αιθουσαίου νεύρου (π.χ. σύνδρομο Meniere). Συνήθως προτιμώνται παράγωγα της αιθανολαμίνης και της πιπεραζίνης.

Μερικά αντισταμινικά από τα παράγωγα της αιθανολαμίνης έχουν χρησιμοποιηθεί ως υπνωτικά, χάρη στην καταστολή που προκαλούν. Είναι ήπια φάρμακα και δεν συνιστώνται σε σοβαρές περιπτώσεις αϋπνίας. Ωστόσο, έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν προκαλούν αζάρτηση.

Οι ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντιβηχικά φάρμακα, αλλά ενδέχεται να επιβαρύνουν την κατάσταση του ασθενούς επειδή μειώνουν την ποσότητα και τη ρευστότητα των βρογχικών εκκρίσεων, και έτσι δυσκολεύουν την απόχρεμψη. Επίσης, τα φάρμακα αυτά δεν έχουν ικανοποιητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, στους οποίους μπορεί να χορηγηθεί προληπτικά χρωμογλυκικό δινάτριο, επειδή έχει την ικανότητα να αναστέλλει την απελευθέρωση ισταμίνης και άλλων αυτόχθονων βιοδραστικών μορίων από τα σιτευτικά κύτταρα των πνευμόνων.

Παρενέργειες

Πρόκειται για φάρμακα με υψηλό δείκτη ασφαλείας, που σπάνια εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες.

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει δηλητηρίαση, η οποία ειδικά στα παιδιά αντί για καταστολή εμφανίζει διέγερση. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι νευρική κατάσταση, παραισθήσεις, αταξία, σπασμοί.

Στις συνιστώμενες δόσεις, οι παρενέργειες μπορεί να είναι:

1. Καταστολή και υπνηλία που επηρεάζουν την καθημερινή δραστηριότητα σε εργαζόμενους ασθενείς. Είναι δυνατόν αν απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας ή αλλαγή της αντισταμινικής ουσίας.
2. Εμβοές, ατονία και νευρική κατάσταση.
3. Ναυτία, έμετοι ή άλλες γαστρικές ενοχλήσεις. Η λήψη με το φαγητό μπορεί να μετριάσει τις παραπάνω εκδηλώσεις.
4. Αλλεργικές εκδηλώσεις (για προϊόντα που εφαρμόζονται τοπικά στο δέρμα).
5. Έχει αναφερθεί τερατογόνος δράση για τα πιπεραζινικά παράγωγα (σήμερα δεν χρησιμοποιούνται καθόλου).

Τα νεότερα αντισταμινικά φάρμακα έχουν περιορισμένες παρενέργειες από το ΚΝΣ, επειδή δεν περνούν με ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Χρησιμοποιούνται κυρίως για την πρόληψη της εμφάνισης αλλεργικής ρινίτιδας. Παρατεταμένη χορήγηση ενδέχεται να οδηγήσει σε άθροιση, ιδιαίτερα όταν λαμβάνονται και φάρμακα που αναστέλλουν την ηπατική οξείδωση μέσω των κυτοχρωμάτων P-450 (π.χ. μακρολίδες, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη κ.ά.). Στην περίπτωση αυτή, ενδέχεται να εκδηλωθούν παρενέργειες από τον καρδιακό ρυθμό (επιμήκυνση του διαστήματος PQ και ανωμαλίες στο σύμπλεγμα QRS, με την μορφή οξυαίχμων επαρμάτων

‘torsades de pointes’), που οφείλονται σε διαταραχή αγωγής των ερεθισμάτων στο μυοκάρδιο.

Η τερφεναδίνη, που ανήκει σε αυτήν την κατηγορία, επηρεάζει τη μεμβρανική διακίνηση των ιόντων K^+ στις ίνες του μυοκαρδίου. Δεν έχουν αναφερθεί αντίστοιχες επιδράσεις στο διάστημα PQ για τα φάρμακα λοραταδίνη ή ακριβαστίνη.

Οι ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων αναστέλλουν την έκκριση γαστρικών υγρών. Οι ουσίες αυτές δεν επηρεάζουν σημαντικά τις λειτουργίες εκείνες που εξαρτώνται από τους υποδοχείς H_1 .

Η σιμετιδίνη, η πρότυπη ουσία αυτής της κατηγορίας, είναι μία υποκατεστημένη ιμιδαζολική ένωση που δρα ως συναγωνιστικός ανταγωνιστής για τους H_2 υποδοχείς.

Φαρμακοκινητική. Απορροφάται ικανοποιητικά μετά από χορήγηση p.o. και απεκκρίνεται ταχέως από τους νεφρούς. Εμφανίζει έντονο φαινόμενο αρχικής διάβασης (βιομετατροπή κατά την πρώτη διέλευση μέσω του ήπατος).

Φαρμακολογικές ενέργειες. Αναστέλλει όλες τις φάσεις της φυσιολογικής έκκρισης γαστρικών υγρών. Η κύρια δράση της σιμετιδίνης αφορά στην αναστολή της ελεγχόμενης από την ισταμίνη γαστρικής έκκρισης. Αναστέλλει επίσης την γαστρική έκκριση που ενεργοποιείται από την γαστρίνη και την ακετυλοχολίνη.

Θεραπευτικές εφαρμογές. Η κύρια χρήση της αφορά τα δωδεκαδακτυλικά και τα γαστρικά έλκη, καθώς και ορισμένες παθήσεις που συνοδεύονται από γαστρική υπερέκκριση (π.χ. σύνδρομο Zollinger-Ellison).

Παρενέργειες. Γενικά, η σιμετιδίνη είναι καλά ανεκτή.

1. Υψηλές δόσεις σε ηλικιωμένους, και ειδικότερα σε όσους παρουσιάζουν μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία, προκαλεί διαταραχές από το ΚΝΣ (π.χ. σύγχυση).

2. Σπάνια, έχει παρατηρηθεί αντιανδρογόνος δράση ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση που μπορεί να οδηγήσει σε γυναιομαστία στους άντρες και γαλακτόρροια στις γυναίκες.

3. Η σιμετιδίνη μειώνει την αιμάτωση του ήπατος, ενώ αναστέλλει και το σύστημα μικτής οξειδωσης των κυτοχρωμάτων P-450. Έτσι, μπορεί να μειώσει σημαντικά την κάθαρση φαρμάκων των οποίων ο μεταβολισμός και η απέκκριση γίνεται μέσω του ήπατος (π.χ. προπρανολόλη, βαρφαρίνη, φαινυτοΐνη, θεοφυλλίνη, διαζεπάμη, φαινοβαρβιτάλη, κ.ά.).

Η ρανιτιδίνη έχει έναν υποκατεστημένο φουρανικό δακτύλιο. Είναι 4–12 φορές ισχυρότερη από την σιμετιδίνη.

Θεραπευτικές εφαρμογές.

Η ρανιτιδίνη έχει εγκριθεί για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση καθώς και για γαστρικό και δωδεκαδακτυλικό έλκος.

Παρενέργειες

Δεν επηρεάζει σημαντικά το σύστημα των κυτοχρωμάτων P-450 αλλά μειώνει την ηπατική αιμάτωση.

Αντίθετες δράσεις στο ΚΝΣ και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα έχουν αναφερθεί, παρά το γεγονός ότι δεν διέρχεται με ευκολία τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Ο κίνδυνος εκδήλωσης αντιανδρογόνου δράσης από τη ρανιτιδίνη είναι μικρός.

Η φαμοτιδίνη είναι θειαζολικό παράγωγο.

Έχει αντίστοιχη αποτελεσματικότητα με τα άλλα προϊόντα της ομάδας.

Έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής (3 ώρες) από τη σιμετιδίνη και τη ρανιτιδίνη (2 ώρες).

Η νιζατιδίνη, όπως και η φαμοτιδίνη, είναι ένα θειαζολικό παράγωγο, που

χαρακτηρίζεται από υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα και μικρότερο χρόνο ημιζωής (1,6 ώρες) από όλους τους διαθέσιμους ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων.

Όπως όλοι οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων, η νιζατιδίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η φαρμακοδυναμική της όπως και οι παρενέργειες είναι παρόμοιες με της ρανιτιδίνης.

Σεροτονίνη (5-Υδροξυτρυπταμίνη, 5-HT).

Βιοσύνθεση

Η σεροτονίνη προκύπτει από την τρυπτοφάνη των τροφών, η οποία στην αρχή υδροξυλιώνεται και στη συνέχεια υφίσταται καρβοξυλίωση σχηματίζοντας 5-υδροξυτρυπταμίνη (σεροτονίνη).

Μεταβολισμός, κατανομή και δράση

Η σεροτονίνη αρχικά απαμινώνεται με τη βοήθεια της MAO προς σχηματισμό 5-υδροξυ-ινδολακεταλδεϋδης η οποία οξειδώνεται ταχύτατα προς 5-υδροξυ-ινδολοξικό οξύ (κύριος μεταβολίτης).

Το μεγαλύτερο ποσοστό της σεροτονίνης του σώματος (90%) εντοπίζεται στα εντεροχρωμιοφιλά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπου η δράση της δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως. Το ίδιο ισχύει και για την σεροτονίνη των αιμοπεταλίων. Τα εντεροχρωμιοφιλά κύτταρα σχηματίζουν καλοήγη νεοπλάσματα που ονομάζονται 'καρκινοειδή' και συνθέτουν μεγάλες ποσότητες σεροτονίνης.

Στο ΚΝΣ, η σεροτονίνη συμμετέχει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας, του ημερήσιου ρυθμού ύπνου, της επιθετικότητας, του πόνου και της ψυχικής διάθεσης. Στην επίφυση, η σεροτονίνη αποτελεί πρόδρομο ουσία για τη μελατονίνη, μία ορμόνη με κεντρική επίδραση στις ενδοκρινικές λειτουργίες του οργανισμού και καθοριστικό ρόλο στον διημερήσιο ρυθμό ύπνου/εγρήγορσης.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η σεροτονίνη προκαλεί συστολή των αρτηριών, ιδιαίτερα του νεφρικού και σπλαχνικού δικτύου, ενώ διαστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία των σκελετικών μυών.

Η σεροτονίνη προκαλεί θετική ινοτρόπο και χρονοτρόπο δράση στην καρδιά, αλλά οι δράσεις αυτές μπορεί να εξουδετερωθούν από ανταντακλαστικές ρυθμίσεις μέσω των τασεοϋποδοχέων των καρωτιδικών βολβών. Έτσι, η αρχική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, προκαλεί ανταντακλαστική βραδυκαρδία. Τελικά, η διαστολή των αγγείων του αίματος στους σκελετικούς μύς οδηγεί σε παρατεταμένη μείωση της αρτηριακής πίεσης.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η σεροτονίνη δεν έχει καμία χρήση στην κλινική πράξη.

Ανταγωνιστές της σεροτονίνης

Οι ανταγωνιστές της σεροτονίνης χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- α) στα αλκαλοειδή παράγωγα της ελυσιβώδους όλυρας, και
- β) στα φαινοθειαζινικά παράγωγα.

Μεθυσσεργίδη

Η μεθυσσεργίδη είναι ένα ημισυνθετικό αλκαλοειδές συγγενές παράγωγο της ελυσιβώδου όλυρας που στερείται κάθε ενδογενούς αγγειοσυσπαστικής ή ωκυτόκιας δραστηριότητας.

Η μεθυσσεργίδη είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής της σεροτονίνης αναστέλλοντας έτσι την αγγειοσυσπαστική της δράση.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Αν και ο μηχανισμός δράσης της είναι άγνωστος, η μεθυσσεργίδη είναι χρήσιμη για την προφυλακτική αντιμετώπιση της ημικρανίας και άλλων πονοκεφάλων αγγειακής αιτιολογίας.

Παρενέργειες

Οι κύριες παρενέργειες της μεθυσσεργίδης είναι ο γαστρεντερικός ερεθισμός και η διέγερση του ΚΝΣ (νευρική και αϋπνία).

Ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση, ενδέχεται να προκαλέσει οπισθοπεριτοναϊκή και πλευροπνευμονική ίνωση.

Κυπροεπταδίνη

Η κυπροεπταδίνη είναι μία φαινοθειαζίνη η οποία αναστέλλει επίσης τους H_1 υποδοχείς, ενώ διαθέτει και ελαφρά αντιχολινεργική δράση.

Η κυπροεπταδίνη είναι συναγωνιστικός ανταγωνιστής της σεροτονίνης και αναστέλλει τη δράση της στο αγγειακό σύστημα.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η κυπροεπταδίνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της κνίδωσης και την αντιμετώπιση του κνησμού.

Παρενέργειες

Εμφανίζει ήπιες παρενέργειες, συνήθως ξηροστομία και καρηβαρία. Σπανίως, προκαλεί εκδηλώσεις ήπιας κατάθλιψης.

2. ΠΟΛΥΠΕΠΤΙΔΙΑ

Αγγειοτενσίνες

Χημεία

Η αγγειοτενσίνη II είναι μία πρωτεΐνη που προκύπτει από την αγγειοτενσίνη I, με τη μεσολάβηση του καλούμενου 'μετατρεπτικού ενζύμου' (πρωτεάση). Η βιοχημική αυτή οδός σχετίζεται λειτουργικά τόσο με το σύστημα της ρενίνης, όσο και με το σύστημα των κινινών.

Μηχανισμός δράσης

Η αγγειοτενσίνη II δρα μέσω ειδικών μεμβρανικών υποδοχέων που εντοπίζονται σε

διαφόρους ιστούς-στόχους.

Ο ακριβής μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την τελικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα της αγγειοτενσίνης II είναι άγνωστος. Παρ' όλα αυτά, οι προσταγλανδίνες και τα κυκλικά νουκλεοτίδια σχετίζονται με την παραπάνω δράση.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Μία από τις κυριότερες δράσης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Η ρενίνη, ένα ένζυμο που εκκρίνεται από τον παρασπειραματικό σχηματισμό, ελέγχει την παραγωγή της αγγειοτενσίνης II.

Η αγγειοτενσίνη II είναι μία από τις ισχυρότερες αγγειοσυσπαστικές ουσίες (40 φορές περισσότερο ισχυρή από τη νοραδρεναλίνη).

Η αγγειοτενσίνη II ασκεί θετική ινοτρόπο και χρονοτρόπο δράση, μέσω κεντρικής και περιφερικής συμπαθητικοτονίας.

Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει τα συμπαθητικά γάγγλια και αυξάνει τη γαγγλιακή αγωγή των νευρικών ώσεων. Αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση της βιοσύνθεσης και της έκλυσης νοραδρεναλίνης, καθώς και με αναστολή της συναπτικής επαναπρόσληψής της.

Επίσης, ενεργοποιεί τη σύνθεση και την έκλυση αλδοστερόνης, αν και αυτό έχει σχετικώς μικρή συμβολή στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η αγγειοτενσίνη II δεν έχει κάποιες συγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

Η i.v. έγχυση αμιδίου της αγγειοτενσίνης II προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η εφαρμογή της σε ασθενείς με κυκλοφορική καταπληξία δεν δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα, επειδή τα όποια οφέλη επισκιάζονται από την ισχυρή αγγειοσύσπαση που εμποδίζει τελικώς την ικανοποιητική αιμάτωση των ιστών.

Ανταγωνιστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Οι ουσίες-υποστρώματα που μπορούν να αναστείλουν το παραπάνω σύστημα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: στους ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II και στους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.

Ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II

Η πρότυπη ουσία είναι η σαραλασίνη, ένας συναγωνιστικός αναστολέας των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Σε φυσιολογικά άτομα, οι ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II παρουσιάζουν μερική αγωνιστική δράση προκαλώντας ταυτόχρονα μικρή πτώση της αρτηριακής πίεσης καθώς και μικρή αύξηση της έκκρισης αλδοστερόνης.

Σε ασθενείς με κακοήγη υπέρταση και με μειωμένα επίπεδα ιόντων νατρίου, η σαραλασίνη και οι όμοιες με αυτήν ουσίες προκαλούν υπόταση και μειώνουν σημαντικά την έκκριση αλδοστερόνης.

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου

Η καπτοπρίλη (πρότυπη ουσία), η εναλαπρίλη, η λισινοπρίλη και άλλες ουσίες αυτής της κατηγορίας αναστέλλουν την ενζυμική μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II. Το υπεύθυνο ένζυμο για τη μετατροπή αυτή, μία πεπτιδυλο-διπεπτιδάση, αποκαλείται εμπειρικά

‘μετατρεπτικό ένζυμο’. Έτσι, τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι γνωστά και ως αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.

Οι ουσίες αυτές δεν είναι ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης II ούτε εμφανίζουν αγωνιστική δράση.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου μειώνουν την αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα αγγειοτενσίνης I αλλά όχι σε φυσιολογικά άτομα που βρίσκονται σε ισορροπία νατρίου.

Χορηγούμενες από του στόματος, οι ουσίες αυτές μειώνουν την αρτηριακή πίεση ασθενών με υψηλά, φυσιολογικά ή και χαμηλά επίπεδα ρενίνης πλάσματος.

Πολλοί υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα ρενίνης απαντούν στην καπτοπρίλη, που υποδηλώνει ότι άλλοι παράγοντες εκτός αυτών που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης μπορεί να παίζουν ρόλο στην υπέρταση.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αυξάνουν επίσης τη δράση της βραδυκινίνης, που διασπάται από την ίδια πεπτιδυλο-διπεπτιδάση.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, τέλος, μειώνουν την έκκριση αλδοστερόλης μέσω της μειωμένης παραγωγής της αγγειοτενσίνης II.

Κινίνες

Χημεία

Αντίθετα με την αγγειοτενσίνη, οι κινίνες είναι αγγειοδιασταλτικά πολυπεπτίδια, για τον σχηματισμό των οποίων απαιτείται η ενζυμική δράση των καλλικρεϊνών του πλάσματος. Οι δύο κυριότερες κινίνες είναι η βραδυκινίνη, ένα εννεαπεπτίδιο, και η καλλιδίνη (λυσυλο-βραδυκινίνη), ένα δεκαπεπτίδιο. Οι προδρομικές πρωτεΐνες αποτελούν τμήματα των α₂-σφαιρινών του πλάσματος και ονομάζονται ‘κινινογόνα’ (υψηλού και χαμηλού μοριακού βάρους, αντίστοιχα).

Οι καλλικρεΐνες του πλάσματος σχηματίζονται από προκαλλικρεΐνες σε μία αντίδραση που καταλύεται είτε από τον ενεργοποιημένο παράγοντα Hageman, είτε από την πλασμίνη.

Τα χαμηλού μοριακού βάρους κινινογόνα είναι οι προδρομικές πρωτεΐνες της καλλιδίνης. Ο σχηματισμός της καλλιδίνης καταλύεται από καλλικρεΐνες των ιστών ή από κινινογόνα που προκύπτουν από κυτταρική λύση.

Οι βιοχημικές οδοί σύνθεσης και αποδόμησης των κινινών έχουν πολλά σημεία αλληλεπίδρασης με άλλες βιοχημικές διαδικασίες.

Ο παράγοντας Hageman μπορεί να ενεργοποιήσει τις προκαλλικρεΐνες.

Ο παράγοντας Hageman ενεργοποιείται και από τις προκαλλικρεΐνες αλλά και τα υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνα.

Συμπληρωματική ενεργοποίηση δημιουργεί προϊόντα που αναστέλλουν την καλλικρεΐνη του πλάσματος και ευνοούν την καλλικρεΐνη των ιστών.

Το μετατρεπτικό ένζυμο (ACE), που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II, απενεργοποιεί την βραδυκινίνη.

Μηχανισμός δράσης

Αν και ο μηχανισμός δράσης των κινινών δεν είναι πλήρως κατανοητός, εντούτοις σημαντικό ρόλο παίζουν οι προσταγλανδίνες που παράγονται ύστερα από ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A₂.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Οι κινίνες είναι ισχυρά αλγογόνα. Η αλγογόνο δράση τους ασκείται απευθείας στις νευρικές απολήξεις.

Οι κινίνες, επίσης, είναι ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ουσίες. Δρουν απευθείας στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και εμφανίζουν την κλασική τριπλή επίδραση της ισταμίνης (ερυθρότητα, οίδημα, πόνος).

Σε αντίθεση με τη δράση των κινινών στα τριχοειδή αγγεία, οι μεγάλες αρτηρίες αντιδρούν με ποικίλους τρόπους. Οι κινίνες διαστέλλουν τον εμβρυϊκή πνευμονική αρτηρία, ευνοούν το κλείσιμο του αρτηριακού (βοτάλειου) πόρου και συσπών τα ομφαλικά αγγεία.

Οι κινίνες συνήθως συσπών τις περισσότερες μη-αγγειακές λείες μυϊκές ίνες (π.χ. των βρόγχων και του εντερικού τοιχώματος).

Θεραπευτικές εφαρμογές. Δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις για τη χρήση κινινών.

Αγγειοδραστικό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP)

Το πεπτίδιο αυτό έχει απομονωθεί από το έντερο και επηρεάζει κεντρικά και περιφερικά αγγεία, στα οποία εμφανίζει έντονη αγγειοδιασταλτική δράση. Επίσης, διεγείρει την εκκριτική λειτουργία του παγκρέατος. Δεν έχει καμία κλινική εφαρμογή.

Ουσία P

Πρόκειται για εντεκαπεπτίδιο, που προκαλεί αγγειοδιαστολή, σύσπαση διαφόρων λείων μυϊκών ινών (π.χ. του εντερικού τοιχώματος), διέγερση των σιελογόνων αδένων και διούρηση.

Η ουσία P προκαλεί εκπόλωση των κεντρικών και περιφερικών νευρώνων, μία δράση που είναι υπεύθυνη για πολλές από τις παραπάνω δράσεις. Η διέγερση των προαγγλιακών ινών του συμπαθητικού που καταλήγουν σε συνάψεις μέσα στο μυελό των επινεφριδίων απελευθερώνει ακετυλοχολίνη και ουσία P, ως νευρομεταβιβαστές.

Η ουσία P απαντά επίσης στα χρωμιόφιλα κύτταρα του εντέρου και συμμετέχει μαζί με τη σεροτονίνη στα συμπτώματα του καλούμενου ‘καρκινοειδούς συνδρόμου’.

3. ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΑΗ

Χημεία

Τα εικοσανοειδή (προσταγλανδίνες, λευκοτριένια και θρομβοξανή) πήραν το όνομά τους από μία αλυσίδα είκοσι ατόμων άνθρακα που απαντά στη χημική δομή όλων των ενώσεων αυτής της ομάδας. Είναι λιπαρά οξέα, με πρότυπη ουσία το αραχιδονικό οξύ, συστατικό των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων.

Η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από σημεία αποθήκευσης λιπιδίων με τη βοήθεια φωσφολιπασών (κυρίως της φωσφολιπάσης A₂) μπορεί να ενεργοποιηθεί από διάφορα φυσικά, χημικά, ορμονικά και νευροχημικά ερεθίσματα.

Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος ακολουθεί διάφορες οξειδωτικές οδούς.

Η οδός της κυκλοξυγενάσης (συνθετάση προσταγλανδινών) οδηγεί στη σύνθεση

προσταγλανδινών και θρομβοξάνης.

Η οδός της 5-λιποξυγενάσης οδηγεί στη σύνθεση λευκοτριενίων.

Άλλες οδοί των λιποξυγενασών οδηγούν στη σύνθεση των 12- και 15-υδροπεροξυ- και υδροξυ-παραγώγων των εικοσιτετρανοϊκών οξέων (12-HPETE και 12-HETE, 15-HPETE και 15-HETE).

Ονοματολογία και δομή

Οι προσταγλανδίνες οφείλουν το όνομά τους στο ότι απομονώθηκαν από προστατικό υγρό.

Τα λευκοτριένια βρέθηκαν για πρώτη φορά στα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) και είναι συζευγμένα τριένια.

Η θρομβοξάνη συντίθεται στα αιμοπετάλια και περιέχει έναν οξανικό δακτύλιο στη θέση του κυκλοπεντανικού δακτυλίου των προσταγλανδινών.

Οι αριθμητικοί δείκτες υποδηλώνουν τον αριθμό των διπλών δεσμών της αλκυλικής αλυσίδας, ενώ το γράμμα-δείκτης το είδος του υποκαταστάτη στον άνθρακα-9 του κυκλοπεντανικού δακτυλίου.

Τα εικοσανοειδή εμφανίζουν διάχυτη κατανομή σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και γενικά δεν αποθηκεύονται αλλά συντίθενται de novo.

Τα περισσότερα εικοσανοειδή έχουν μικρό χρόνο ημιζωής και σύντομη βιολογική δράση, επειδή απενεργοποιούνται γρήγορα.

Για παράδειγμα, το 95% της προσταγλανδίνης E_2 (PGE_2) απενεργοποιείται κατά την πρώτη δίοδο από τους πνεύμονες.

Προσταγλανδίνες (PG)

Φαρμακολογικές ενέργειες

Οι προσταγλανδίνες PGG και PGH προκαλούν συγκόλληση των αιμοπεταλίων και είναι ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες.

Η PGD έχει μικτή δράση στους λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Στο πνευμονικό παρέγχυμα προεξάρχει η αγγειοσύσπαση, ενώ στο νεφρικό αγγειακό δίκτυο παρατηρείται κυρίως αγγειοδιαστολή.

Η PGE προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών και αγγειοδιαστολή. Ευνοεί το οίδημα και αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Συμμετέχει στην έκκριση διαφόρων ορμονών (π.χ. LH). Σε χαμηλές δόσεις προκαλεί σύσπαση της μήτρας.

Η PGF προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και αγγειοσύσπαση.

Η PGI αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, αναστέλλει τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού συστήματος και προκαλεί χάλαση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και των βρόγχων.

Αρκετές προσταγλανδίνες συμμετέχουν στις διεργασίες της φλεγμονής:

- α. Στην πρόκληση αγγειοδιαστολής και ερυθήματος οι PGE_1 , PGE_2 , PGD_2 και PGA_2
- β. Στην πρόκληση οιδήματος (ενισχύοντας τη δράση της βραδυκινίνης) οι PGE, PGI₁ και PGI₂
- γ. Στην πρόκληση πόνου η PGI₂ (υπεραλγησία για 30 λεπτά), και οι PGE_1 και PGE_2 (υπεραλγησία για 2 ώρες)
- δ. Στη θερμορρύθμιση, οι PGE_1 και PGE_2

Σκευάσματα και κλινικές εφαρμογές

Η αλπροσταδίνη (PGE_1) είναι διαθέσιμη για χρήση σε νεογνά με συγγενή διαμαρτία στην καρδιά, προκειμένου να διατηρηθεί ανοιχτός ο αρτηριακός πόρος μέχρι τη οριστική επιδιόρθωση με χειρουργική επέμβαση.

Η δινοπρόστη και η τρομεθαμίνη (PGF_{2a}) χρησιμοποιούνται ως εκτρωτικά (ενδο-αμνιωτική χορήγηση), σε εγκυμοσύνη έως 15 εβδομάδων.

Η δινοπροστώνη (PGE_2) χρησιμοποιείται ως εκτρωτικό σε εγκυμοσύνες έως 28 εβδομάδων. Επίσης χρησιμοποιείται και για επαγωγή τοκετού.

Η μισοπροστόλη (PGE_1) και άλλες ανάλογες προσταγλανδίνες αναστέλλουν τις γαστρικές εκκρίσεις. Άρση αυτής της ευεργετικής δράσης των προσταγλανδινών μπορεί να προκαλέσει ελκωτικές βλάβες στο γαστρεντερικό σύστημα. Με αυτόν τον μηχανισμό πιθανώς ερμηνεύεται ο γαστρικός ερεθισμός που ακολουθεί τη λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Η μισοπροστόλη απορροφάται γρήγορα, μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα. Έχει χρόνο ημιζωής λιγότερο από 30 λεπτά. Κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η διάρροια. Κύρια αντένδειξη αποτελεί η εγκυμοσύνη. Μπορεί να εμφανίσει μητρορραγία και υπόταση.

Θρομβοξάνη A_2 (TXA_2) και Προστακυκλίνη (PGI_2)

Φαρμακολογικές δράσεις

Η TXA_2 συντίθεται στα αιμοπετάλια. Είναι ισχυρός ενεργοποιητής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Έχει παρόμοια δράση με την αγγειοτενσίνη II, σε ό,τι αφορά στην πρόκληση αγγειοσυσπασσης. Προκαλεί επίσης βρογχόσπασμο.

Η PGI_2 συντίθεται στο άθικτο αγγειακό ενδοθήλιο. Είναι ισχυρή αγγειοδιασταλτική και βρογχοδιασταλτική ουσία.

Αναστέλλει το σχηματισμό TXA_2 και, κατά συνέπεια, τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων με μηχανισμό που σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων του cAMP.

Η σύνθεση της PGI_2 εμποδίζει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και κατά συνέπεια εμποδίζει τον σχηματισμό θρόμβων.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η θρομβοξάνη δεν έχει καμία κλινική χρήση. Η προστακυκλίνη μελετάται για την ικανότητά της να αναστέλλει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων και για τα αγγειοδιασταλτική της δράση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί για την ηπαρίνη σε συσκευές εξωσωματικής κυκλοφορίας, κατά την διενέργεια αιμοκάθαρσης ή καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων (π.χ. bypass).

Ανταγωνιστές της θρομβοξάνης

Οι αναστολείς της σύνθεσης της θρομβοξάνης μπορούν να εμποδίσουν το σχηματισμό θρόμβων σε θρομβοεμβολικές παθήσεις. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η νικτινδόλη, η ιμιδαζόλη και τα παράγωγά της (δαζοξιβίνη, αναγρελίδη, τριφενναγρέλη) και η υδραλαζίνη.

Η διπυριδαμόλη αυξάνει το cAMP και έτσι ενισχύει τη δράση της PGI_2 .

Αντιθρομβωτική δράση εκδηλώνουν επίσης οι μικρές δόσεις ασπιρίνης και η σουλφινοπυραζόνη.

Λευκοτριένια (LT)

Χημεία

Η σύνθεση των λευκοτριενίων γίνεται κυρίως στα λευκοκύτταρα, και ενεργοποιείται από:

1. Το αντίσωμα αντι-IgE στα σιτευτικά κύτταρα.
2. Τη φαγοκύτωση και τα ανοσολογικά σύμπλοκα των μακροφάγων
3. Τους παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που απελευθερώνονται από τα βασεόφιλα και τα σιτευτικά κύτταρα.
4. Τη δράση της λιποξυγενάσης στα αιμοπετάλια.

Η λιποξυγενάση και η συνθετάση των λευκοτριενίων σχηματίζουν ένα κοινό ενδιάμεσο (LTA_2) το οποίο μπορεί να μετατραπεί: α) σε LTB_4 , ή β) σε LTC_4 , LTD_4 και LTE_4 με τη βοήθεια των S-τρασφερασών της γλουταθειόνης.

Φαρμακολογικές ενέργειες

LTC_4 , LTD_4 και LTE_4

Τα παραπάνω λευκοτριένια είναι ισχυρές αγγειοδιασταλτικές ουσίες, με σχετική ισχύ: $LTD_4 > LTC_4 > LTE_4 > \text{ισταμίνη}$.

Προκαλούν έντονο βρογχόσπασμο και αυξάνουν τις βρογχικές εκκρίσεις.

Αυξάνουν τη διαπερατότητα στο φλεβικό σκέλος των τριχοειδών αγγείων.

Το LTB_4 είναι χημειοτακτικός και χημειοκινητικός παράγοντας. Προκαλεί προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων και εξαγγείωση.

Αλληλεπιδράσεις

Τα LTC_4 και LTD_4 αυξάνουν την παραγωγή προσταγλανδίνης PGE_2 , προστακυκλίνης PGI_2 και θρομβοξάνης TXA_2 .

Οι προσταγλανδίνες PGE και PGD αυξάνουν τη χημειοτακτική δράση του LTB_4 .

Η PGE ενισχύει την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων από LTC_4 και LTD_4 .

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων είναι μία νέα κατηγορία πειραματικών φαρμάκων που μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμα για την αντιμετώπιση βρογχικού άσθματος, πνευμονική ίνωση, βρογχίτιδα, έμφραγμα του μυοκαρδίου και φλεγμονώδεις παθήσεις.

Ανταγωνιστές των εικοσανοειδών

Οι κύριες κατηγορίες ανταγωνιστών των εικοσανοειδών αφορούν διαφορετικά σημεία δράσης.

Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος σε διάφορους ιστούς αναστέλλοντας έτσι την παραγωγή εικοσανοειδών.

Η δράση αυτή είναι αποτέλεσμα της αναστολής της φωσφολιπάσης A_2 από γλυκοπρωτεΐνες (λιποκορτίνες).

Η μείωση της σύνθεσης λευκοτριενίων που συνεπάγεται η παραπάνω ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών είναι ίσως η αιτία για τη χρήση τους σε αλλεργικές εκδηλώσεις,

όπως άσθμα, καθώς και σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) αναστέλλουν τη δραστικότητα της κυκλοξυγενάσης και με τον τρόπο αυτό αναστέλλουν τη σύνθεση τόσο των προσταγλανδινών όσο και της θρομβοξάνης.

Οι αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές και αντιπυρετικές δράσεις των ΜΣΑΦ αποδίδονται στην αναστολή των προσταγλανδινών και ειδικότερα της προσταγλανδίνης E₂ (PGE₂).

Τα ΜΣΑΦ ποικίλλουν ως προς την ικανότητα αναστολής της κυκλοξυγενάσης που εκδηλώνεται με διαφορές στην αποτελεσματικότητα των ιστών.

Είναι πιθανό τα ΜΣΑΦ να ενισχύουν τη σύνθεση λευκοτριενίων εκτρέποντας τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος προς τη βιοχημική οδό της λιποξυγενάσης. Αυτό εξηγεί τις αλλεργικές εκδηλώσεις ορισμένων ΜΣΑΦ, όπως η ασπιρίνη.

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται φάρμακα που έχουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι διαφορετικός από των στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και από των ναρκωτικών αναλγητικών. Για λόγους πληρότητας, παρουσιάζονται επίσης εδώ τα φάρμακα εκείνα που μεταβάλλουν την εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και εκείνα που χρησιμοποιούνται στην ουρική αρθρίτιδα.

Α. Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ)

Πρόκειται είτε για σαλικυλικά (π.χ. ασπιρίνη) είτε για μη-σαλικυλικά παράγωγα (π.χ. ιβουπροφαίνη).

Μηχανισμός δράσης. Η ασπιρίνη καθώς και τα περισσότερα ΜΣΑΦ οφείλουν την αντιφλεγμονώδη και αναλγητική τους δράση στην παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών (PG).

Αναστέλλοντας το ένζυμο κυκλοξυγενάση, οι ουσίες αυτές μειώνουν τον σχηματισμό των προσταγλανδινών PGE_2 , PGI_2 και PGF_{2a} , που είναι οι κύριοι ρυθμιστές της αγγειοδιαστολής, του πόνου και του οιδήματος, δηλαδή των τυπικών εκδηλώσεων μίας φλεγμονής.

Αναστέλλεται επίσης ο σχηματισμός της θρομβοξανθής A_2 (TXA_2), που συνοδεύεται από μείωση της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων.

Τα συνήθως χρησιμοποιούμενα ΜΣΑΦ είναι:

- α. ασπιρίνη και άλλα σαλικυλικά παράγωγα (π.χ. διφλουνιζάλη)
- β. ακεταμινοφαίνη
- γ. ινδομεθακίνη και σουλινδάκη
- δ. μεφαιναμικό οξύ και παράγωγα ανθρανιλικού οξέος (φαιναμάτες)
- ε. τολμετίνη
- στ. παράγωγα προπιονικού οξέος (π.χ. ιβουπροφαίνη)
- ζ. πιροξικάμη
- η. ναβουμετόνη
- θ. ετοδολάκη
- ι. δικλοφενάκη
- ια. κετορολάκη

Β. Φάρμακα τροποποιητικά της ρευματικής νόσου.

Τα φάρμακα αυτά συνήθως χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ένα ΜΣΑΦ για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα:

1. άλατα χρυσού (π.χ. χρυσοθειομηλικό νάτριο, χρυσανοφίνη, χρυσοθειογλυκόζη)
2. μεθοτρεξάτη
3. αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη
4. κυκλοσπορίνη
5. κορτικοστεροειδή
6. πενικιλλαμίνη
7. υδροξυχλωροκίνη
8. σουλφασαλαζίνη
9. καψαΐκίνη

Γ. Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας.

1. προβενεσίδη
2. σουλφινοπυραζόνη
3. κολχικίνη
4. αλοπουρινόλη

ΜΗ-ΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ (ΜΣΑΦ)

*** Ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ) και άλλα σαλικυλικά**

Χημεία

Η ασπιρίνη απομονώθηκε το 1829 από τον Leroux από τον φλοιό της ιτιάς (salix στα λατινικά), από τον οποίο προκύπτει ένα πικρό γλυκοσίδιο σε λεπτοκρυσταλλική μορφή που ονομάζεται σαλικίνη. Είναι σταθερή σε ξηρή ατμόσφαιρα αλλά υδρολύεται σε σαλικυλικό και οξικό οξύ σε ελαφρώς υγρό περιβάλλον.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση. Ύστερα από του στόματος χορήγηση, η απορρόφηση είναι ταχεία. Αξιοσημείωτα επίπεδα σχηματίζονται στο αίμα 30 λεπτά μετά τη λήψη, ενώ η μέγιστη τιμή απαιτεί περίπου 2 ώρες. Ένα μέρος απορροφάται ήδη από το στομάχι. Το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης απορροφάται από το ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου.

Κατανομή. Τα σαλικυλικά κατανέμονται στον οργανισμό με παθητική διάχυση, που εξαρτάται σημαντικά από το pH. Τα περισσότερα παράγωγα συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε πολύ μεγάλο βαθμό, με εξαίρεση την ασπιρίνη που δεν παρουσιάζει μεγάλη πρωτεϊνική σύνδεση.

Η βιομετατροπή των σαλικυλικών γίνεται στο ήπαρ και τα παρακάτω προϊόντα ανιχνεύονται στα ούρα: σαλικυλουρικό οξύ (75%), φαινολικό γλυκουρονίδιο (10%), ακυλ-γλυκουρονίδιο (5%) και ελεύθερο σαλικυλικό οξύ (10%).

Απέκκριση. Αλκαλοποίηση των ούρων (pH=8) προκαλεί σημαντική αύξηση της απέκκρισης των σαλικυλικών εξαιτίας αυξημένου ιονισμού και μειωμένης επαναρρόφησης από τα νεφρικά σωληνάρια.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Αντιπυρετική δράση. Η ασπιρίνη είναι αποτελεσματική σε εμπύρετους ασθενείς ενώ έχει μικρά αποτελέσματα στη φυσιολογική θερμοκρασία των σώματος, υποδηλώνοντας την περιορισμένη επίδραση των προσταγλανδινών στους φυσιολογικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς ρύθμισης της θερμοκρασίας του σώματος.

Η αντιπυρετική δράση ρυθμίζεται κεντρικά. Η δράση στο ΚΝΣ συνίσταται σε μείωση της σύνθεσης της προσταγλανδίνης PGE₂ στον υποθάλαμο, η οποία επιτείνεται υπό την επίδραση διαφόρων πυρετογόνων.

Η υπερπυρεξία που μπορεί να προκύψει από τοξικές δόσεις σαλικυλικών, αποδίδεται κατά ένα μέρος στην αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από την επιτάχυνση του ρυθμού του διάμεσου μεταβολισμού.

Αντιφλεγμονώδης δράση. Τα σαλικυλικά, και γενικότερα όλα τα ΜΣΑΦ, είναι αντιφλεγμονώδη εξαιτίας της αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών. Ωστόσο, παρατηρούνται σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς την ανασταλτική τους ικανότητα.

Η κύρια κλινική τους εφαρμογή είναι η θεραπεία μυοσκελετικών παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα και η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα.

Τα φάρμακα αυτά αντιμετωπίζουν ικανοποιητικά τη φλεγμονή και το άλγος. Ωστόσο, η ακαμψία των αρθρώσεων και οι προϊούσες παραμορφωτικές αλλοιώσεις επιβάλλουν την προσθήκη στη θεραπευτική αγωγή ενός φαρμάκου από την κατηγορία των τροποποιητών της ρευματικής νόσου.

Αναλγητική δράση. Η αναλγησία αφορά μικρής έως μέτριας έντασης πόνους. Οι πόνοι του μυοσκελετικού συστήματος αντιμετωπίζονται αποτελεσματικότερα από ό,τι οι πόνοι των κοίλων σπλάχνων.

Στην αναλγησία συμμετέχουν τόσο περιφερικοί όσο και κεντρικοί μηχανισμοί:

Περιφερικά, τα σαλικυλικά αναστέλλουν τη σύνθεση προσταγλανδινών στους φλεγμαίνοντες ιστούς, εμποδίζοντας έτσι την ευαισθητοποίηση των υποδοχέων του πόνου σε μηχανικά και χημικά ερεθίσματα.

Κεντρικά, η αναλγητική δράση σχετίζεται λειτουργικά με την αντιπυρετική δράση στον υποθάλαμο και δεν συνοδεύεται από επιδράσεις στην ψυχική διάθεση (π.χ. καταστολή ή ευφορία, όπως συμβαίνει με τα ναρκωτικά αναλγητικά).

Επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία. Οι θεραπευτικές δόσεις των σαλικυλικών διεγείρουν το κέντρο της αναπνοής άμεσα και έμμεσα. Η κατανάλωση οξυγόνου και η παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα αυξάνονται, ιδιαίτερα στους σκελετικούς μύς. Η δράση αυτή φαίνεται ότι απορρέει από την αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης των μιτοχονδρίων.

Η αυξημένη παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα διεγείρει την αναπνοή, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από βαθιές αναπνοές και όχι από αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας.

Οι μεγάλες δόσεις διεγείρουν απευθείας το προμηκικό κέντρο της αναπνοής και οδηγούν σε υπεραερισμό και αναπνευστική αλκάλωση. Η διαταραχή αυτή είναι αντιστρεπτή (αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση), καθώς αυξάνεται η αποβολή διττανθρακικών ριζών από τους νεφρούς.

Οι τοξικές δόσεις και η μακροχρόνια θεραπεία με σαλικυλικά μπορεί να έχουν κατασταλτική επίδραση στο αναπνευστικό κέντρο του προμήκη. Έτσι, η υποξαιμία, η συσσώρευση σαλικυλικών οξέων και η αποβολή διττανθρακικών ριζών από τους νεφρούς μπορεί να καταλήξουν σε μη αντιρροπούμενη αναπνευστική αλκάλωση και, τελικώς, σε μεταβολική οξέωση.

Επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι θεραπευτικές δόσεις των σαλικυλικών δεν παρουσιάζουν καρδιαγγειακές επιδράσεις. Ωστόσο, η προληπτική χρήση ασπιρίνης για τη μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει καθιερωθεί, μετά από πολλές επειδημιολογικές μελέτες που έδειξαν ότι μικρές δόσεις του φαρμάκου (100-200mg) αυξάνουν το προσδόκιμο της επιβίωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Υψηλές δόσεις πιθανώς να προκαλέσουν περιφερική αγγειοδιαστολή ασκώντας απευθείας δράση στις λείες μυϊκές ίνες.

Τέλος, οι τοξικές δόσεις, εκτός από την απευθείας δράση στα αγγεία, προκαλούν κυκλοφορική καταπληξία από κεντρική παράλυση του αγγειοκινητικού κέντρου του προμήκη. Πνευμονικό οίδημα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, μετά από μακροχρόνια θεραπεία με σαλικυλικά.

***Ακεταμινοφαίνη (Παρακεταμόλη)**

Χημεία

Η ακεταμινοφαίνη, ως παράγωγο της π-αμινοφαινόλης, είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της φαινακετίνης.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση. Η ακεταμινοφαίνη απορροφάται πλήρως και γρήγορα από το πεπτικό σύστημα, και εμφανίζει μέγιστα επίπεδα πλάσματος σε 30–60 λεπτά. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου δύο ώρες.

Μεταβολισμός και απέκκριση. Μέσα σε 24 ώρες, περίπου το 3% του φαρμάκου απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτο, ενώ το 80-90% ως προϊόν σύζευξης με γλυκουρονικό ήθεικό οξύ. Επίσης, ανιχνεύονται μικρές ποσότητες υδροξυλιωμένων μεταβολιτών. Σε πολύ υψηλές δόσεις, ένας από τους υδροξυλιωμένους μεταβολίτες μπορεί να μετατραπεί σε N-ακετυλο-π-βενζοκινόνη, η οποία είναι υπεύθυνη για την ηπατοτοξικότητα.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Η ακεταμινοφαίνη είναι αποτελεσματική όσο η ασπιρίνη, έχει παρόμοια ισχύ, και σε απλές αναλγητικές δόσεις έχει την ίδια καμπύλη χρόνου–αποτελέσματος. Εντούτοις, η ακεταμινοφαίνη δεν έχει αντιφλεγμονώδη δράση, για λόγους όχι πλήρως κατανοητούς. Η ακεταμινοφαίνη αναφέρεται ως αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών στον εγκέφαλο, κάτι που εξηγεί την αναλγητική και αντιπυρετική της δράση. Είναι όμως πολύ λιγότερο αποτελεσματική από την ασπιρίνη όσον αφορά στη σύνθεση προσταγλανδινών στους περιφερικούς ιστούς, γεγονός που ίσως ερμηνεύει την περιορισμένη αποτελεσματικότητά της στη ρευματική νόσο και στη φλεγμονή γενικότερα.

Η ακεταμινοφαίνη ασκεί από ελάχιστη έως μηδαμινή φαρμακολογική δράση στο καρδιαγγειακό, αναπνευστικό ή γαστρεντερικό σύστημα, στη ρύθμιση της οξεοβασικής

ισορροπίας ή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η ακεταμινοφαίνη αποτελεί αποτελεσματικό εναλλακτικό φάρμακο, όταν αντενδείκνυται η χρήση ασπιρίνης (π.χ., σε ασθενείς με πεπτικό έλκος ή αιμοφιλία) και όταν δεν απαιτείται η αντιφλεγμονώδης δράση της ασπιρίνης.

Η ακεταμινοφαίνη έχει πρακτικώς αντικαταστήσει την προηγηθείσα γνωστή φαινακετίνη, εξ αιτίας της νεφρικής τοξικότητας που της αποδόθηκε. Παρ' όλ' αυτά και η ακεταμινοφαίνη, που είναι ο κύριος μεταβολίτης της φαινακετίνης, σχετίζεται επίσης με νεφροτοξικότητα, και μάλιστα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο.

Σκευάσματα και χορήγηση. Η ακεταμινοφαίνη διατίθεται σε δισκία ή υγρή μορφή και χορηγείται από του στόματος.

Παρενέργειες

Σε θεραπευτικές δόσεις, η ακεταμινοφαίνη είναι καλώς ανεκτή. Εντούτοις, στις παρενέργειες περιλαμβάνονται: δερματικά εξανθήματα και υπερπυρεξία (εξ αιτίας αλλεργικής αντίδρασης στο φάρμακο), σπάνια περιστατικά δυσκρασίας του αίματος, νεφροσκληρωτική νέκρωση με νεφρική ανεπάρκεια, και υπογλυκαιμικό κώμα.

Υπερβολική δόση ακεταμινοφαίνης (περίπου 15g σε ενήλικες, 4g σε παιδιά) μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατοτοξικότητα, οδηγώντας σε κεντρολοβιακή ηπατική νέκρωση. Δόσεις μεγαλύτερες των 20g είναι δυνητικά θανάσιμες.

Ο τοξικός μεταβολίτης της ακεταμινοφαίνης απενεργοποιείται στο ήπαρ από τη γλουταθειόνη.

Πιστεύεται ότι όταν τα αποθέματα γλουταθειόνης αναλωθούν, η N-ακετυλο-π-βενζοκινόνη συνδέεται με κυτταρικά μεγαλομόρια, οδηγώντας σε νέκρωση του ηπατοκυττάρου.

Παρ' όλο που κλινικά συμπτώματα όπως ναυτία και έμετος συμβαίνουν μέσα στο πρώτο 24-ωρο μετά την τοξική έγχυση στον στόμαχο, σημεία ηπατικής βλάβης (π.χ., ενζυμικές ανωμαλίες) μπορεί να μην εμφανισθούν για 2-6 ημέρες.

Η θεραπεία περιλαμβάνει:

- (α) πλύση στομάχου και χρήση ενεργού άνθρακα,
- (β) αιμοκάθαρση (πρέπει να γίνεται εντός των πρώτων 12 ωρών μετά την λήψη), και
- (γ) χορήγηση σουλφυδριλικών σκευασμάτων (π.χ., ακετυλοκυστεΐνη), που πιθανώς αναπληρώνουν τα ηπατικά αποθέματα γλουταθειόνης.

Ινδομεθακίνη

Χημεία

Η ινδομεθακίνη είναι ένα μεθυλιωμένο παράγωγο της ινδόλης.

Φαρμακοκινητική

Η απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα είναι ταχεία και πρακτικά πλήρης, με μέγιστη τιμή πλάσματος σε περίπου 2 ώρες. Όπως και σε άλλα φάρμακα, η απορρόφηση είναι πιθανόν να καθυστερήσει όταν χορηγείται με τα γεύματα.

Κατανομή. Η ινδομεθακίνη είναι κατά 90% δεσμευμένη στις λευκοματίνες του πλάσματος και επιδεικνύει επίσης εκτεταμένη καθήλωση στους περιφερικούς ιστούς.

Η συγκέντρωση ινδομεθακίνης στο αρθρικό υγρό εξισούται με τα επίπεδα πλάσματος εντός πέντε ωρών μετά τη χορήγηση.

Μεταβολισμός. Η ινδομεθακίνη αδρανοποιείται κυρίως με Ο-απομεθυλίωση (περίπου 50%) και με γλυκουρονιδοποίηση (10%).

Φαρμακολογικές ενέργειες.

Η ινδομεθακίνη έχει αντιφλεγμονώδη, αντιπυρετική και αναλγητική δράση.

Αν και η ινδομεθακίνη αποτελεί περισσότερο ισχυρό αντιφλεγμονώδη παράγοντα από την ασπιρίνη, οι δόσεις ινδομεθακίνης που είναι καλώς ανεκτές από τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν έχουν καλύτερα αποτελέσματα συγκρινόμενες με τα σαλικυλικά.

Υπάρχουν ενδείξεις για κεντρική και περιφερική δράση.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Εξαιτίας της τοξικότητας και των παρενεργειών της, η ινδομεθακίνη δεν χρησιμοποιείται ως αναλγητικό ή αντιπυρετικό φάρμακο πρώτης επιλογής.

Οι κύριες ενδείξεις της ινδομεθακίνης αφορούν στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας, οστεοαρθρίτιδας και οξείας ουρικής αρθρίτιδας.

Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ανοικτού αρτηριακού πόρου σε νεογνά και στη θεραπεία του συνδρόμου Bartter (υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων), χαρακτηριζόμενο από υποκαλιαϊμική αλκάλωση, υπεραλδοστερονισμό και φυσιολογική αρτηριακή πίεση παρά τα υψηλά επίπεδα ρενίνης στο αίμα.

Χορήγηση

Συνήθως, η ινδομεθακίνη χορηγείται από το στόμα. Συνιστάται να λαμβάνεται με γεύματα, για τον περιορισμό των γαστρικών ενοχλημάτων.

Για τη θεραπεία του ανοικτού αρτηριακού πόρου, χορηγείται ενδοφλεβίως.

Παρενέργειες

Συνολικά, 35-50% των ασθενών που λαμβάνουν ινδομεθακίνη αναφέρουν κάποιες δυσμενείς επιδράσεις: περίπου το 20% οφείλει να διακόψει τη θεραπεία. Οι περισσότερες παρενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

- (1) Ανορεξία, ναυτία και κοιλιακό άλγος.
- (2) Έλκη, μερικές φορές διάτρηση και γαστρορραγία.
- (3) Διάρροια, συνδυαζόμενη με ελκώδεις βλάβες του κατώτερου πεπτικού σωλήνα.
- (4) Πόνοι οφειλόμενοι σε μειωμένη μεσεντερική αιμάτωση.

Επιδράσεις στο ΚΝΣ. Οι συχνότερα αναφερόμενες, περιλαμβάνουν:

- (1) Σοβαρή μετωπιαία κεφαλαλγία (25-50%)
- (2) Ζάλη και ίλιγγος
- (3) Διανοητικές διαταραχές
- (4) Βαρεία κατάθλιψη, ψυχώσεις, παραισθήσεις και αυτοκτονικές τάσεις.

Αιματολογικές αντιδράσεις, όπως ουδετεροπενία, θρομβοπενία, δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, και σπανίως, απλαστική αναιμία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως εξανθήματα, κνησμός, κνίδωση και οξύ άσθμα (ευπαθείς στην ασπιρίνη ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διασταυρούμενη αντίδραση και στην ινδομεθακίνη).

Η ινδομεθακίνη αντενδείκνυται σε:

(1) Εγκυμοσύνη και λοχεία (η ινδομεθακίνη διέρχεται με ευκολία τον πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του εμβρυϊκού αρτηριακού πόρου και ολιγοϋδράμνιο ως αποτέλεσμα ελαττωμένης απέκκρισης ούρων του εμβρύου).

(2) Ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές.

(3) Ασθενείς με επιληψία.

(4) Ασθενείς με σύνδρομο Parkinson.

(5) Νεφροπαθείς.

(6) Ασθενείς με γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος.

(7) Ασθενείς με βηματοδότη.

Αλληλεπιδράσεις

Η ινδομεθακίνη δεν μεταβάλλει τη δράση της προβενεσίδης στην απέκκριση ουρικού οξέος και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.

Η ινδομεθακίνη δεν εμφανίζεται να τροποποιεί τη δράση των από του στόματος αντιπηκτικών, αλλά ταυτόχρονη χορήγηση θα ήταν ιδιαίτερος επικίνδυνος εξαιτίας του αυξημένου δυνητικά κινδύνου για εμφάνιση γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Η ινδομεθακίνη ανταγωνίζεται τις νατριουρητικές και αντιυπερτασικές δράσεις της φουροσεμίδης, των θειαζιδικών διουρητικών, των β-αδρενεργικών αναστολέων και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης.

Σουλινδάκη

Χημεία

Δομικά, η σουλινδάκη μοιάζει με την ινδομεθακίνη.

Φαρμακοκινητική

Χορήγηση. Η σουλινδάκη δίνεται από το στόμα. Απορρόφηση. Μετά από χορήγηση p.o., περίπου το 90% του φαρμάκου απορροφάται, με μέγιστη τιμή πλάσματος σε 1 ώρα. Το δραστικό σουλφυδριλικό προϊόν μεταβολισμού της σουλινδάκης έχει μέγιστη τιμή πλάσματος σε 2 ώρες. Κατανομή. Η σουλινδάκη και οι κύριοι μεταβολίτες της συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο χρόνος ημιζωής της σουλινδάκης είναι περίπου 7 ώρες, ενώ ο αντίστοιχος χρόνος του σουλφυδριλικού μεταβολίτη είναι περίπου 18 ώρες. Απέκκριση. Η μητρική ένωση και οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στα ούρα και τα κόπρανα.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η σουλινδάκη είναι αντιφλεγμονώδης, αναλγητικό και αντιπυρετικό φάρμακο με την μισή περίπου δραστηριότητα της ινδομεθακίνης.

Η σουλινδάκη είναι ένα προφάρμακο. Ο σουλφυδριλικός της μεταβολίτης είναι ισχυρότερος ως προς την ικανότητα αναστολής της κυκλοξυγενάσης.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η σουλινδάκη χρησιμοποιείται πρωτίστως στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας και της οξείας ουρικής αρθρίτιδας.

Παρενέργειες

Η σουλινδάκη έχει μικρότερη τοξικότητα, σε σύγκριση με την ινδομεθακίνη.

α. Παρενέργειες από το πεπτικό σύστημα προκύπτουν περίπου στο 20% των ασθενών, αλλά είναι κατά κανόνα ήπιες.

β. Αλλεργικές εκδηλώσεις (δερματικά εξανθήματα και κνησμός) παρατηρούνται στο 5% των ασθενών. Υπάρχουν αναφορές περιστατικών διασταυρούμενης αλλεργίας με την ασπιρίνη.

γ. Η λειτουργία των αιμοπεταλίων περιορίζεται και ο χρόνος ροής του αίματος παρατείνεται.

δ. Η χορήγηση του φαρμάκου απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με επιβεβαρυμένη νεφρική λειτουργία.

Παράγωγα του ανθρανυλικού οξέος (μεφαιναμικό και μεκλοφαιναμικό οξύ)

Χημεία

Οι δύο εκπρόσωποι της ομάδας αυτής είναι N-υποκατεστημένα οξέα του φαινυλανθρανυλικού οξέος. Άλλες παρόμοιες ενώσεις είναι το φλουφαιναμικό οξύ, το τολφαιναμικό οξύ και η ετοφαιναμάτη.

Φαρμακοκινητική

Μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 2 ώρες για το μεφαιναμικό οξύ και 2-4 ώρες για το μεκλοφαιναμικό οξύ. Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα και για τα δύο φάρμακα είναι περίπου 2-4 ώρες, με περισσότερο του 50% να απομακρύνεται από τους νεφρούς.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Οι φαιναμάτες έχουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Το μεφαιναμικό οξύ χρησιμοποιείται κυρίως ως αναλγητικό σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, βλάβες μαλακών ιστών και δυσμηνόρροια. Σε σχέση με άλλα αναλγητικά δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα πλεονεκτήματα ως προς την αναλγησία που προσφέρει, ενώ η μάλλον αυξημένη τοξικότητά του έχει περιορίσει τη χρήση του.

Ως αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα παράγωγα του ανθρανυλικού οξέος έχουν χρησιμοποιηθεί σε μικρής διάρκειας πρωτόκολλα για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, όπου δεν παρουσιάζουν κάποιο ιδιαίτερο πλεονέκτημα σε σχέση με άλλα ΜΣΑΦ.

Παρενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες παρενέργειες αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα και περιλαμβάνουν δυσπεψία ή γενικότερη δυσφορία.

Διάρροια είναι επίσης συνηθισμένη παρενέργεια που μπορεί να είναι σοβαρή και να σχετίζεται με στεατόρροια ή εντερική φλεγμονή.

Τα παράγωγα του ανθρανυλικού οξέος αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ιστορικό παθήσεων του πεπτικού συστήματος.

Η αιμολυτική αναιμία είναι μία σοβαρή παρενέργεια, με πιθανό αυτοάνοσο υπόστρωμα.

Αναφέρονται περιστατικά με διασταυρούμενη αλλεργία μεταξύ αυτών των φαρμάκων και της ασπιρίνης.

Τολμετίνη

Φαρμακοκινητική

Η τολμετίνη απορροφάται ταχέως και πλήρως από το γαστρεντερικό σύστημα. Μέγιστο επίπεδο πλάσματος επιτυγχάνεται σε 20–60 λεπτά μετά τη χορήγησή της. Ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 5 ώρες. Η τολμετίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και απεκκρίνεται σχεδόν καθ' ολοκληρία από τους νεφρούς.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η τολμετίνη είναι ένα ΜΣΑΦ με δραστικότητα μεταξύ της ασπιρίνης και της ινδομεθακίνης. Θεωρείται εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοξυγενάσης στον εγκέφαλο. Η τολμετίνη παρουσιάζει αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η κύρια ένδειξη για την τολμετίνη είναι η θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων και η οστεοαρθρίτιδα.

Παρενέργειες

Οι συνήθεις για όλα τα ΜΣΑΦ, όπως:

- α. Γαστροεντερικά ενοχλήματα δυσφορία,
- β. Συμπτώματα από το ΚΝΣ, και
- γ. Αλλεργικές αντιδράσεις και διασταυρούμενη αλλεργία με την ασπιρίνη.

Παράγωγα του προπιονικού οξέος

Στα παράγωγα του προπιονικού οξέος περιλαμβάνονται τα φάρμακα:

- (1) ιβουπροφαίνη
- (2) ναπροξένη
- (3) φενοπροφαίνη
- (4) κετοπροφαίνη
- (5) φλουρμπιπροφαίνη
- (6) οξαπροζίνη

Οι ουσίες αυτές προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ασπιρίνη και την ινδομεθακίνη καθώς είναι καλύτερα ανεκτά στις συνιστώμενες αντιφλεγμονώδεις δόσεις.

Όλες αυτές οι ουσίες μπορεί να εκδηλώσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό ή να επηρεάσουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Κάποιες από αυτές μπορούν να επηρεάσουν τόσο τη λειτουργία όσο και την κινητικότητα των λευκοκυττάρων.

Αλληλεπιδράσεις

Δυνητικά μπορούν να εκδηλωθούν αλληλεπιδράσεις με πολλά φάρμακα, επειδή

συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις λευκωματίνες του πλάσματος. Πρακτικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αλληλεπιδράσεις με τα από του στόματος αντιδιαβητικά και με τα αντιπηκτικά φάρμακα.

Τα παράγωγα του προπιονικού οξέος μειώνουν τα διουρητικά και νατριουρητικά αποτελέσματα της φουροσεμίδης, όπως επίσης και την αντιϋπερτασική δράση των θειαζινών, των β-αδρενεργικών αναστολέων και των αναστολέων ACE.

Ιβουπροφαίνη

Φαρμακοκινητική

Απορροφάται από του στόματος γρήγορα με μέγιστα επίπεδα πλάσματος μέσα σε 1–2 ώρες και χρόνο ημιζωής περίπου 2 ώρες. Ταχεία και πλήρης απέκκριση με το 90% να βρίσκεται στα ούρα με τη μορφή μεταβολιτών ή προϊόντων σύζευξης.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η ιβουπροφαίνη είναι ισοδύναμη της ασπιρίνης όσον αναφορά στη αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά είναι αποτελεσματικότερη από την ασπιρίνη και την παρακεταμόλη όσον αφορά στην αναλγητική δράση.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Ως ΜΣΑΦ, η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας.

Παρενέργειες

Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα αναφέρονται σε 5–15% των ασθενών, παραμένουν όμως λιγότερο συχνές από αυτές της ασπιρίνης ή της ινδομεθακίνης. Παρόλα αυτά, η ιβουπροφαίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με πεπτικό έλκος ή γαστρικά ενοχλήματα. Η ιβουπροφαίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της κύησης ή της γαλουχίας. Η ιβουπροφαίνη είναι ισχυρός αναστολέας της κυκλοξυγενάσης και αυξάνει τον χρόνο ροής του αίματος.

***Ναπροξένη**

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρούνται μέσα σε 2-4 ώρες, αλλά ο χρόνος ημιζωής της ναπροξένης είναι περίπου 14 ώρες, επιτρέποντας δύο δόσεις ημερησίως.

Κατανομή. Η ναπροξένη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Διαπερνάει με ευκολία τον πλακούντα. Στο μητρικό γάλα, ανιχνεύονται επίπεδα που αντιστοιχούν μόνο στο 1% των επιπέδων του πλάσματος της μητέρας.

Απέκκριση. Γίνεται κυρίως από τους νεφρούς.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η ναπροξένη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και οστεοαρθρίτιδας.

Παρενέργειες

Παρόλο που η συχνότητα των παρενεργειών από το πεπτικό και το ΚΝΣ πλησιάζουν αυτές της ινδομεθακίνης, η ναπροξένη θεωρείται ως καλύτερα ανεκτή.

Λιγότερο συνηθισμένες παρενέργειες είναι ο κνησμός και άλλες δερματολογικές εκδηλώσεις.

Έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις ίκτερος, νεφρική δυσλειτουργία, αγγειονευρωτικό οίδημα, θρομβοπενία και ακοκκιοκυτταραιμία.

Φαινοπροφαίνη

Φαρμακοκινητική

Η από του στόματος απορρόφηση είναι ταχεία, αλλά όχι τόσο πλήρης (85%) όσο της ιβουπροφαίνης. Η μέγιστη τιμή των επιπέδων πλάσματος προκύπτει σε περίπου 2 ώρες, με χρόνο ημιζωής περίπου 3 ώρες. Και οι δύο ουσίες εμφανίζουν μεγάλο βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης στο πλάσμα, ενώ απεκκρίνονται σχεδόν καθ' ολοκληρίαν από τους νεφρούς.

Παρενέργειες

Οι συχνότερα αναφερόμενες παρενέργειες (15%) αφορούν στο γαστρεντερικό σύστημα, είναι γενικά ελαφρύτερες από ανάλογες δόσεις ασπιρίνης, ενώ σπάνια επιβάλλουν τη διακοπή της χορήγησης.

Παρενέργειες από το ΚΝΣ (εμβοές, ίλιγγος, υπνηλία, σύγχυση και ανορεξία).

Κετοπροφαίνη

Φαρμακοκινητική

Η κετοπροφαίνη εμφανίζει παρόμοια εικόνα με την ιβουπροφαίνη. Απορροφάται από του στόματος γρήγορα με μέγιστα επίπεδα πλάσματος μέσα σε 1–2 ώρες. Έχει εκτεταμένη πρωτεϊνική σύνδεση (99%). Ο χρόνος ημιζωής είναι 2–4 ώρες και παρατείνεται ελαφρώς σε ηλικιωμένους ασθενείς. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς, κυρίως με τη μορφή γλυκουρονιδίων.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Όπως η ιβουπροφαίνη, η κετοπροφαίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας. Επίσης, έχει εγκριθεί για οφθαλμική χρήση για την ανακούφιση του κνησμού της αλλεργικής εαρινής επιπεφυκίτιδας.

Παρενέργειες

Τα γαστρεντερικά ενοχλήματα (30%) είναι γενικώς ηπιότερα από της ασπιρίνης και περιορίζονται σημαντικά όταν το φάρμακο χορηγείται μαζί με φαγητό, γάλα, ή αντιόξινα.

Πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία σε ασθενείς άνω των 60 ετών ή με ιστορικό νεφροπάθειας, διότι η κετοπροφαίνη μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών και

παροδική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του πλάσματος.

Ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη ταυτόχρονα με την ιβουπροφαίνη μπορεί να αναπτύξουν απειλητική για τη ζωή τους ηπατοτοξικότητα από τη μεθοτρεξάτη.

Φλουρβιπροφαίνη

Φαρμακοκινητική

Η φλουρβιπροφαίνη έχει παρόμοια χαρακτηριστικά με την ιβουπροφαίνη, αλλά ο χρόνος ημιζωής της στο πλάσμα είναι περίπου 6 ώρες.

Θεραπευτικές χρήσεις

Χρησιμοποιείται για την συμπτωματική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας.

Η φλουρβιπροφαίνη είναι διαθέσιμη σε οφθαλμική μορφή για την αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής μύσης. Ο ενδοφθάλμιος τραυματισμός απελευθερώνει προσταγλανδίνες και εγκαθιστά προοδευτική μύση. Η φλουρβιπροφαίνη ελαττώνει τη μύση χωρίς να επηρεάζει την ενδοφθάλμια πίεση.

Παρενέργειες

Έχει παρόμοιες εκδηλώσεις με τα άλλα παράγωγα του προπιονικού οξέος, όσον αφορά το πεπτικό σύστημα και το ΚΝΣ.

Η φλουρβιπροφαίνη μπορεί να καθυστερήσει την επούλωση των τραυμάτων. Από τα μάτια, η συνηθέστερη παρενέργεια είναι η αίσθηση ξένου σώματος.

Οξαπροζίνη

Φαρμακοκινητική

Η οξαπροζίνη απορροφάται μετά από p.o. χορήγηση, και έχει μέγιστη τιμή επιπέδων πλάσματος σε 3-5 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στη χολή και τα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 50-60 ώρες και αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η οξαπροζίνη έχει εφάμιλλη αποτελεσματικότητα με την ιβουπροφαίνη και τα άλλα ΜΣΑΦ στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας. Ο μεγάλος χρόνος ημιζωής επιτρέπει τη χορήγηση μίας απλής ημερήσιας δόσης.

Παρενέργειες.

Η συχνότητα γαστρεντερικών ενοχλήσεων μπορεί να είναι ελαφρώς υψηλότερη σε σχέση με την ιβουπροφαίνη.

Εμφανίζει επίσης νεφροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα και παράταση του χρόνου ροής του αίματος.

Πιροξικάμη

Χημεία

Η πιροξικάμη είναι ένα από τα παράγωγα της οξικάμης.

Φαρμακοκινητική

Μετά από p.o. χορήγηση, η απορρόφηση είναι σχεδόν πλήρης. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα προκύπτουν σε 3-5 ώρες.

Ο χρόνος ημιζωής είναι περίπου 50 ώρες, που επιτρέπει χορήγηση μιας απλής ημερήσιας δόσης. Δραστικά επίπεδα προκύπτουν μέσα σε 7-12 ημέρες, και το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται σε 2 εβδομάδες.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Ως αντιφλεγμονώδες, η πιροξικάμη είναι ίσης ισχύος με την ινδομεθακίνη, την ασπιρίνη, και την ναπροξένη. Η πιροξικάμη αναστέλλει την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων, που αποτελεί έναν επιπρόσθετο μηχανισμό αντιφλεγμονώδους δράσης.

Όπως άλλοι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης, η πιροξικάμη έχει ταυτόχρονα αναλγητική και αντιπυρετική δράση.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η πιροξικάμη έχει ως εγκεκριμένη κλινική ένδειξη την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης στην αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα, σε μυοσκελετικές παθήσεις, στη δυσμηνόρροια, τους μετεγχειρητικούς πόνους και στην ουρική αρθρίτιδα.

Παρενέργειες

Ο μεγαλύτερος χρόνος ημιζωής της πιροξικάμης ευθύνεται για την πρόκληση γαστρορραγιών σε υψηλότερη συχνότητα από τα άλλα ΜΣΑΦ.

Η πιροξικάμη μπορεί να εμφανίσει διασταυρούμενη αλλεργία με την ασπιρίνη.

Ναβουμετόνη

Χημεία

Η ναβουμετόνη είναι μία ναφθοκινόνη.

Φαρμακοκινητική

Η ναβουμετόνη (ασθενής αναστολέας της κυκλοξυγενάσης) απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο κυριότερος μεταβολίτης της, το 6-μεθοξυ-2-ναφθυλοξικό οξύ (6-MNA), είναι ισχυρός αναστολέας της κυκλοξυγενάσης. Η μέγιστη συγκέντρωση του 6-MNA προκύπτει σε 5 ώρες, και έχει χρόνο ημιζωής 24 ώρες.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η ναβουμετόνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της οστεοαρθρίτιδας.

Παρενέργειες

Ως αδρανές προφάρμακο, η ναβουμετόνη μπορεί να προκαλέσει μικρότερης έντασης τοπικό γαστρικό ερεθισμό. Ωστόσο, μπορεί να προκύψουν εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα και το ΚΝΣ, καθώς και αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.

Ετοδολάκη

Χημεία

Η ετοδολάκη είναι παράγωγο του πυρανονικού οξέος.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση. Η ετοδολάκη έχει ικανοποιητική απορρόφηση μετά από p.o. χορήγηση. Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1-2 ώρες.

Κατανομή. Περισσότερο από 90% της ετοδολάκης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός και απέκκριση. Η ετοδολάκη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής είναι 6-7 ώρες.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η ετοδολάκη χρησιμοποιείται στις ρευματοπάθειες ως αναλγητικό φάρμακο.

Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν επιγαστρικό άλγος και δυσπεψία. Γαστρεντερικές εξελκώσεις αναφέρονται εξαιρετικά σπάνια (λιγότερο από 0,3% των περιπτώσεων).

Φαινυλοβουταζόνη

Χημεία

Η φαινυλοβουταζόνη ανήκει στα παράγωγα της πυραζολόνης και είναι ουσία συγγενής της αντιπυρίνης.

Φαρμακοκινητική

Η φαινυλοβουταζόνη χορηγείται p.o. και πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φαγητό για την ελαχιστοποίηση του γαστρικού ερεθισμού.

Η απορρόφηση του φαρμάκου είναι πλήρης και ταχεία μετά από p.o. χορήγηση, και οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα προκύπτουν μέσα σε 2 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής είναι ιδιαίτερα μεγάλος (50-65 ώρες). Σημαντικές συγκεντρώσεις μπορεί να εμφανίζονται στο αρθρικό υγρό μέχρι 3 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η φαινυλοβουταζόνη είναι ένα ισχυρό αντιφλεγμονώδες φάρμακο, αλλά η τοξικότητά της απαγορεύει τη μακροχρόνια χρήση της. Η αντιφλεγμονώδης και η αναλγητική δράση της φαινυλοβουταζόνης είναι αντίστοιχες με της ασπιρίνης. Ωστόσο, ως γενικό αναλγητικό φάρμακο (σε μη ρευματικό πόνο) είναι ασθενέστερο της ασπιρίνης.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Επειδή η φαινυλβουταζόνη είναι ελάχιστα ανεκτή από πολλούς ασθενείς, δεν χρησιμοποιείται ευρέως ως αντυπερετικό ή αναλγητικό φάρμακο. Ενδείξεις της αποτελούν η σύντομη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας και των εξάρσεων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αλλά μόνο σε περίπτωση αποτυχίας άλλων φαρμάκων.

Παρενέργειες

Παρατηρείται σημαντική κατακράτηση ιόντων Na^+ και ύδατος, από την απ' ευθείας επίδραση του φαρμάκου στα νεφρικά σωληνάκια. Αυτό μπορεί να επιβαρύνει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Η φαινυλβουταζόνη μπορεί να προκαλέσει ακκοκιοκυταραιμία, θρομβοπενία, ή απλαστική αναιμία. Μειώνει την ικανότητα συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Περίπου 10-50% των ασθενών εμφανίζουν ναυτία, έμετο και δερματικά εθανθήματα. Έχει αναφερθεί πεπτικό έλκος.

Αλληλεπιδράσεις.

Η φαινυλβουταζόνη αλληλεπιδρά με φάρμακα και ενδογενείς ενώσεις που εμφανίζουν μεγάλο ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης:

1. Κουμαρινικά αντιπηκτικά,
2. Από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα,
3. Σουλφοναμίδες, και
4. Τις θυρεοειδικές ορμόνες που είναι συνδεδεμένες με πρωτεΐνες (PBI), επηρεάζοντας έτσι τις εργαστηριακές εξετάσεις για τη λειτουργία του θυρεοειδούς.

Δικλοφενάκη

Χημεία

Η δικλοφενάκη είναι το πρώτο από μία σειρά παραγώγων του φαινυλοξικού οξέος που διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση.

Φαρμακοκινητική

Η απορρόφηση μετά από p.o. χορήγηση είναι ταχεία και πλήρης, με μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε περίπου 2 ώρες.

Υφίσταται έντονο μεταβολισμό κατά την απορρόφησή της από το πεπτικό σύστημα (φαινόμενο αρχικής διάβασης), εξαιτίας του οποίου έχει μικρή βιοδιαθεσιμότητα (50%). Δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο χρόνος ημιζωής της είναι 1-2 ώρες. Παρά τον μικρό χρόνο ημιζωής, η δικλοφενάκη συσσωρεύεται στο αρθρικό υγρό και αυτό εξασφαλίζει μεγάλης διάρκειας θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Η δικλοφενάκη είναι ένα ισχυρό αντιφλεγμονώδες, αντυπερετικό και αναλγητικό φάρμακο. Είναι ισχυρότερο από την ινδομεθακίνη και τη ναπροξένη. Επιπλέον, η δικλοφενάκη φαίνεται να επηρεάζει την απελευθέρωση ή πρόσληψη των λιπαρών οξέων μειώνοντας τα ενδοκυτταρικά επίπεδα αραχιδονικού οξέος στα λευκοκύτταρα.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η δικλοφενάκη χορηγείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της αγκυλωτικής σπονδυλαρθρίτιδας. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ως βραχυχρόνια αγωγή σε μυοσκελετικές κακώσεις, σε μετεγχειρητικό πόνο και σε δυσμηνόρροια.

Παρενέργειες

Σε ποσοστό 30%, οι ασθενείς που λαμβάνουν δικλοφενάκη αναφέρουν τουλάχιστον μία παρενέργεια. Ωστόσο, σπανίως επιβάλλεται η διακοπή του φαρμάκου (περίπου 2%). Τα ενοχλήματα από το γαστρεντερικό σύστημα (20%) είναι οι συνηθέστερες παρενέργειες (αιμορραγία, εξέλκωση και διάτρηση).

Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες εμφανίζονται σε ποσοστό 15% των ασθενών σε θεραπεία με δικλοφενάκη. Συνιστάται ο έλεγχος των ηπατικών τρανσαμινασών στους πρώτους 8 μήνες της θεραπείας. Έχει επίσης αναφερθεί χημική ηπατίτιδα με ίκτερο. Δεν ενδείκνυται η χρήση της σε παιδιά, θηλάζουσες μητέρες ή έγκυες.

Κετορολόκη

Χημεία

Η κετορολόκη ανήκει στις πυρολο-πυρολικές ενώσεις που έχουν ιδιότητες ΜΣΑΦ.

Φαρμακοκινητική

Απορρόφηση. Η κετορολόκη απορροφάται πλήρως ύστερα από ενδομυϊκή ένεση και παρουσιάζει μέγιστα επίπεδα πλάσματος σε 1 ώρα. Συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και έχει χρόνο ημιζωής 4-6 ώρες.

Απέκκριση. Η κετορολόκη απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η κετορολόκη είναι το ίδιο αποτελεσματική με την μορφίνη και την πετιδίνη για μικρής διάρκειας αναλγησία σε ήπιο έως μέτριο πόνο. Αντίθετα από τα ναρκωτικά αναλγητικά, η κετορολόκη δεν προκαλεί αναπνευστική καταστολή.

Οι παρενέργειες είναι παρόμοιες με εκείνες που αναφέρονται σε βραχείας διάρκειας θεραπευτική αγωγή με ΜΣΑΦ (δυσπεψία, γαστρικά ενοχλήματα, ναυτία). Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά γαστρορραγίας.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΚΑΤΑΣΤΕΛΛΟΥΝ Ή ΤΡΟΠΟΠΟΙΟΥΝ ΤΗΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

Στην κατηγορία αυτή ανήκει μία μεγάλη ποικιλία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ, προκειμένου να τροποποιηθεί η ανοσολογική απόκριση. Τα ΜΣΑΦ εμφανίζουν σημαντική ανακούφιση από τα συμπτώματα της ρευματικής νόσου, όπως είναι οι αρθραλγίες και η πρωινή δυσκαμψία, αλλά δεν αναχαιτίζουν τις προϊούσες βλάβες των αρθρώσεων. Αντίθετα, υπάρχουν φάρμακα που τροποποιούν την εξέλιξη των ιστικών αλλοιώσεων και γενικώς επηρεάζουν την παθογένεια των ρευματοπαθειών.

Η ακτινολογική εκτίμηση της διάβρωσης μίας άρθρωσης προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στην εκτίμηση του τελικού θεραπευτικού αποτελέσματος.

Επειδή οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων δεν είναι αναστρέψιμες, έχει επικρατήσει η άποψη ότι τα τροποποιητικά φάρμακα πρέπει να συνδυάζονται με τα ΜΣΑΦ ήδη κατά την έναρξη της θεραπείας.

Χρυσός

Χημεία

Τα περισσότερα παράγωγα του χρυσού που χρησιμοποιούνται είναι σύμπλοκα θειούχα άλατα χρυσού, στα οποία ο χρυσός είναι δεσμευμένος στο θείο.

Φαρμακοκινητική – Μηχανισμός δράσης

Το χρυσοθειομηλικό νάτριο και η χρυσοθειογλυκόζη δίνονται με ενδομυϊκή ένεση. Μέγιστη τιμή πλάσματος επιτυγχάνεται σε 2-6 ώρες. Τα φάρμακα αυτά κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένα με πρωτεΐνες σχεδόν καθ' ολοκληρία (95%). Ο χρόνος ημιζωής στο πλάσμα είναι περίπου 7 ημέρες για δόση 50mg. Η χρυसानοφίνη δίνεται από του στόματος, και έχει βιοδιαθεσιμότητα περίπου 25%. Σταθερά επίπεδα συγκέντρωσης επιτυγχάνονται σε 8-12 εβδομάδες θεραπείας.

Δοσολογικό σχήμα 6 μηνών με 6mg ανά ημέρα οδηγεί σε συσσώρευση του χρυσού κατά 20% σε σχέση με τα ενέσιμα σκευάσματα. Όταν χορηγείται με τη μορφή της χρυसानοφίνης, ο χρυσός εμφανίζει χρόνο ημιζωής σχεδόν 80 ημέρες.

Η μακροχρόνια χορήγηση σκευασμάτων χρυσού οδηγεί σε συσσώρευση του μετάλλου στον οργανισμό. Χρυσός ανιχνεύεται στα ούρα έως και ένα χρόνο μετά τον τερματισμό της θεραπείας.

Οι ενώσεις χρυσού έχουν περιορισμένη αντιφλεγμονώδη δράση. Ο βασικός μηχανισμός δράσης τους σχετίζεται με την αναστολή ωρίμανσης και δράσης των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων. Στα μονοπύρηνια φαγοκύτταρα από το αρθρικό υγρό των φλεγμαινουσών αρθρώσεων, μπορεί να ανιχνευτεί χρυσός.

Το χρυσοθειομηλικό νάτριο μειώνει τη μεταναστευτική και φαγοκυταρωτική ικανότητα των μακροφάγων, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη δραστηριότητα των λυσοσωμιακών ενζύμων. Γενικώς, φαίνεται ότι οι ενώσεις του χρυσού αναχαιτίζουν τους μηχανισμούς εμφάνισης κυτταρικής ανοσίας, οι οποίοι εμπλέκονται στις χρόνιες αυτοάνοσες παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Αν και οι ενώσεις χρυσού θεωρούνται ως η αποτελεσματικότερη φαρμακευτική αγωγή δεύτερης γραμμής, η χρήση τους είναι περιορισμένη. Θεραπεία με χρυσό σπάνια εφαρμόζεται σε καταστάσεις ήπιας ή βαριάς μορφής αρθρίτιδες. Συνήθως, η χρήση του αφορά χρόνια υποτροπιάζουσα αρθρίτιδα και την ψωριασική αρθρίτιδα.

Προϊόντα και χορήγηση.

Η χρυσοθειογλυκόζη (50% σε χρυσό), αν και είναι υδατοδιαλυτή, δίνεται με ενδομυϊκή ένεση με τη μορφή ελαιώδους εναιωρήματος (50mg/ml).

Το χρυσοθειομηλικό νάτριο (50% σε χρυσό) είναι επίσης υδατοδιαλυτό και χορηγείται

με ενδομυϊκή ένεση.

Η χρυσανοφίνη (29% σε χρυσό) λαμβάνεται από του στόματος σε περιπτώσεις ενεργούς ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Οι πρώτες εκδηλώσεις κλινικής απόκρισης εμφανίζονται μόνο ύστερα από θεραπεία 10-12 εβδομάδων. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται όταν, ύστερα από παράταση της θεραπείας για 3 επιπλέον μήνες, η απόκριση είναι μη ικανοποιητική.

Η χρυσανορφίνη μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική από τα ενέσιμα προϊόντα για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, είναι όμως ταυτόχρονα λιγότερο τοξική και καλύτερα ανεκτή.

Παρενέργειες.

Εκδηλώνονται σε 25-50% των ασθενών σε θεραπεία με χρυσό. Συχνά εμφανίζονται δερματικές αντιδράσεις, που ποικίλλουν από απλό εξάνθημα μέχρι αποφολιδωτική δερματίτιδα και αλλοιώσεις των βλεννογόνων. Το χρυσοθειομηλικό νάτριο προκαλεί τις παραπάνω εκδηλώσεις συχνότερα από ότι η χρυσοθειογλυκόζη.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη εκδηλώνει την αντιρευματική της δράση μέσα σε διάστημα 6 εβδομάδων.

Παρενέργειες.

Επειδή η μεθοτρεξάτη προκαλεί ανοσοκαταστολή, μπορεί να εμφανιστούν λοιμώξεις (π.χ. έρπης ζωστήρ). Η εμφάνιση λεμφωμάτων σχετιζόμενων με λοίμωξη από ιό Epstein-Barr, μπορεί να αναστραφεί με τη διακοπή της θεραπείας.

Στις συνιστώμενες δόσεις η εμφάνιση τοξικότητας είναι σπάνια. Το φάρμακο έχει τερατογόνο δράση.

Η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή αιμοδυναμική αστάθεια.

Αλληλεπιδράσεις.

Η ασπιρίνη και ορισμένα άλλα ΜΣΑΦ ενδέχεται να αυξήσουν την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης, επειδή μειώνουν την ταχύτητα απέκκρισής της.

Αζαθειοπρίνη

Η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη είναι ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις ρευματοειδούς αρθρίτιδας ανθεκτικής στις συμβατικές θεραπευτικές αγωγές.

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι ένα κυκλικό πεπτίδιο προερχόμενο από μύκητες, που χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή και επιθετική νόσο.

Φαρμακοκινητική

Η από του στόματος διαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης κυμαίνεται από 20-50% και ο χρόνος ημιζωής της είναι περίπου 6 ώρες.

Μεταβολίζεται στο ήπαρ και, στη συνέχεια, το μεγαλύτερο μέρος της απεκκρίνεται στη χολή.

Μηχανισμός δράσης.

Η κυκλοσπορίνη είναι εκλεκτικός αναστολέας των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων. Αναστέλλει την παραγωγή ιντερλευκίνης-2 από τα T-λεμφοκύτταρα, καθώς και την παραγωγή και απελευθέρωση άλλων κυτταροκινών ως απάντηση σε αντιγονικά ερεθίσματα.

Η κυκλοσπορίνη δεσμεύει ορισμένες πρωτεΐνες των λεμφοκυττάρων, που ονομάζονται κυκλοφιλίνες. Επίσης, αναστέλλει τα ένζυμα ισομερίωσης.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη σε περιπτώσεις μοσχευμάτων καρδιάς, νεφρών και ήπατος. Η επιβίωση έτους είναι περίπου 75%.

Παρενέργειες.

Την σημαντικότερη παρενέργεια αποτελεί η νεφροτοξικότητα, η οποία είναι δόσοεξαρτώμενη και εμφανίζεται στο 25-75% των ασθενών. Ο ρυθμός της πειραματικής διήθησης και της λειτουργικής αιμάτωσης των νεφρών περιορίζονται.

Επίσης εκδηλώνεται νευροτοξικότητα και υπέρταση, καθώς και αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων εξαιτίας της ανοσοκαταστολής.

Γλυκοκορτικοειδή

Θεραπευτικές εφαρμογές

Ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να ωφεληθούν από την ημερήσια χορήγηση 5-10mg. Σε ασθενείς με αγγειίτιδα μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις.

Οι σοβαρές παρενέργειες της μακροχρόνιας χορήγησης γλυκοκορτικοειδών επιβάλλουν τη χρήση τους μόνο σε σοβαρές μορφές ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Χορήγηση

Με ενδοαρθρική ένεση.

D-Πενικιλλαμίνη

Θεραπευτικές εφαρμογές

Υψηλές δόσεις της D-πενικιλλαμίνης μπορεί να είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς με επιμένουσα ρευματοειδή αρθρίτιδα και μπορεί να καθυστερήσουν την εξέλιξη (πρόοδο) των διαβρωτικών αλλοιώσεων.

Παρενέργειες

Η D-πενικιλλαμίνη είναι ιδιαιτέρως τοξική με ισχυρή τερατογόνο δράση. Οι συχνότερες παρενέργειες είναι παρόμοιες με αυτές των παρεντερικά χορηγούμενων προϊόντων χρυσού.

Η **υδροξυχλωροκίνη**, ένα ανθελονοσιακό, πολλές φορές είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και συνήθως είναι καλά ανεκτό.

Η **σουλφασαλαζίνη** φαίνεται ότι μπορεί να εμποδίσει την εξέλιξη των αρθρικών αλλοιώσεων. Είναι το ίδιο αποτελεσματική με την D-πενικιλλαμίνη αλλά λιγότερο τοξική. Διαταραχές από το γαστρεντερικό και αίσθημα καύσου είναι συχνές εκδηλώσεις που συνοδεύουν τη χρήση της.

Η **καψαΐκίνη**, ένα αλκαλοειδές που περιέχεται στο κόκκινο πιπέρι, χρησιμοποιείται τοπικά (αλοιφή ή έμπλαστρο) για την ανακούφιση των μυοσκελετικών πόνων.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Εισαγωγή

Το ουρικό οξύ αποτελεί ενδογενές προϊόν καταβολισμού των πουρινών. Όταν έχουμε υπερκορεσμό του πλάσματος σε ουρικό οξύ (υπερουριχαιμία), κρύσταλλοι ουρικού νατρίου καθιζάνουν στις αρθρώσεις (κυρίως στις φάλαγγες των δακτύλων), όπου ασκούν μηχανικό ερεθισμό και προκαλούν έντονο πόνο. Αποτέλεσμα της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης είναι η συρροή πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων που προσλαμβάνουν τους κρυστάλλους με φαγοκύτωση. Η απελευθέρωση λυσοσωμιακών ενζύμων καταστρέφει τα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα και προκαλεί τοπική μείωση του pH στην άρθρωση. Σε περιβάλλον χαμηλού pH, επαυξάνεται η καθίζηση κρυστάλλων ουρικού νατρίου και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος που επιβαρύνει την άρθρωση.

Επώδυνες κρίσεις οξείας ουρικής αρθρίτιδας μπορούν να εκδηλωθούν ύστερα από αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος, από μειωμένη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος, και πιθανώς από καταστάσεις stress.

Η υπερουριχαιμία δεν συνοδεύεται πάντα από κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας. Η εμφάνιση όμως ουρικής αρθρίτιδας υποδηλώνει υπερουριχαιμία. Το 25% του ουρικού οξέος του οργανισμού διασπάται στο πεπτικό σύστημα από μικροβιακά ένζυμα. Το 75% απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Το 98% του ουρικού οξέος επαναπορροφάται από το πρόουρο στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στη συνέχεια απεκκρίνεται ενεργητικά στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο.

Αίτια υπερουριχαιμίας

Η παθογένεια της υπερουριχαιμίας σπανίως σχετίζεται με κάποια κληρονομούμενη βιοχημική διαταραχή. Ως γνωστό, πηγή των πουρινών είναι τα πυρινηκά οξέα. Συνήθως, υπάρχει αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέος από τον καταβολισμό των πουρινών, όπως συμβαίνει σε κακοήθειες υπερπλασίες του μυελού των οστών και γενικότερα σε κακοήθειες

(ιδιαίτερα μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, που προκαλούν μαζική καταστροφή κυττάρων). Υπερουριχαιμία προκύπτει επίσης μετά από κατανάλωση κρέατος νεαρών ζώων και κυνηγιού, ή από την κατανάλωση αιμοβριθών σπλάχνων (π.χ. ήπαρ).

Μειωμένη νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος μπορεί να προκληθεί από συγκεκριμένα φάρμακα (π.χ. θειαζίδες) ή από κάποια γενετική διαταραχή.

Προβενεσίδη

Μηχανισμός δράσης και φαρμακολογικές ενέργειες

Σε θεραπευτικές δόσεις, η προβενεσίδη ελαττώνει το επίπεδο του ουρικού οξέος στο πλάσμα εμποδίζοντας την επαναπορρόφηση του από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Σε μικρές δόσεις η προβενεσίδη εμποδίζει την ενεργητική νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος, ενώ σε θεραπευτικές δόσεις είναι ουρικοδιουρητική (βοηθά στην αποβολή ουρικού οξέος μέσω των ούρων).

Καθημερινή χορήγηση 1 g προβενεσίδης αυξάνει κατά 50% την αποβολή του ουρικού οξέος από τους νεφρούς.

Τα προϊόντα μεταβολισμού της προβενεσίδης είναι επίσης ουρικοδιουρητικά. Ως γενικός αναστολέας της νεφρικής απέκκρισης οργανικών οξέων, η προβενεσίδη επίσης αυξάνει τα επίπεδα στον ορό και άλλων οργανικών οξέων, όπως η πενικιλίνη.

Επίσης, η προβενεσίδη έχει αναλγητική δράση.

Φαρμακοκινητική

Η προβενεσίδη απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό σύστημα.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Λόγω της ουρικοδιουρητικής της δράσης, η προβενεσίδη είναι χρήσιμη για την αντιμετώπιση της χρόνιας ουρικής αρθρίτιδας.

Στο παρελθόν είχε χρησιμοποιηθεί για την ανταγωνιστική αναστολή της απέκκρισης της πενικιλίνης (διατήρηση υψηλών θεραπευτικών επιπέδων στο αίμα).

Χορήγηση. Η προβενεσίδη χορηγείται p.o.

Αλληλεπιδράσεις.

Η δράση της προβενεσίδης εμποδίζεται από τη χορήγηση ασπιρίνης. Εξαιτίας της διαφασικής δράσης της, η προβενεσίδη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας (κίνδυνος επιβάρυνσης των συμπτωμάτων από την αρχική κατακράτηση ουρικού οξέος).

Ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η προβενεσίδη είναι καλώς ανεκτή. Οι συνηθέστερες παρενέργειες είναι γαστρεντερικές διαταραχές και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως δερματικό εξάνθημα και πυρετός).

Κολχικίνη

Χημεία

Η κολχικίνη είναι αλκαλοειδές του φυτού *Colchicum autumnale*.

Μηχανισμός δράσης

Η κολχικίνη αναστέλλει τη μετάβαση των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής, καθώς επίσης και τη διαδικασία της φαγοκύτωσης. Έχει πολλαπλές επιδράσεις δεδομένου ότι συνδέεται με την πρωτεΐνη τουμπουλίνη, η οποία συμμετέχει στον κυτταροσκελετό και σχετίζεται με την μετακίνηση των λευκοκυττάρων (δημιουργία ψευδοποδίων) και με τη φαγοκύτωση. Επίσης, η κολχικίνη εμποδίζει την κυτταρική διαίρεση, συνδεόμενη με τους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής ατράκτου (αναστολή μίτωσης στη μετάφαση).

Φαρμακοκινητική

Η κολχικίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα. Μεγάλες ποσότητες του φαρμάκου και των μεταβολιτών του επαναρροφώνται μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Το φάρμακο έχει πολύ υψηλή συγκέντρωση στο εντερικό επιθήλιο, το οποίο αναπλάθεται συνεχώς και επομένως είναι ιδιαίτερα ευπαθές στην αναστολή των μιτώσεων από την κολχικίνη. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε απορρύθμιση της λειτουργίας του εντερικού βλεννογόνου και σε εμφάνιση έντονης διάρροιας, η οποία είναι μία από τις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η κολχικίνη είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των κρίσεων οξείας ουρικής αρθρίτιδας και είναι επίσης αποτελεσματική όταν χορηγείται προληπτικά για την αποτροπή των κρίσεων.

Χορήγηση

Στις κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας, η κολχικίνη χορηγείται από του στόματος μέχρι την εξάλειψη του πόνου ή την εμφάνιση γαστρεντερικών συμπτωμάτων. Η χορήγηση διαιρεμένων δόσεων μέχρι 2 mg είναι κατά κανόνα επαρκής. Η συνολική δόση δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να ξεπεράσει τα 4 mg. Το ευεργετικό αποτέλεσμα εμφανίζεται συνήθως μέσα σε 12 ώρες. Επανάληψη της χορήγησης επιτρέπεται να γίνει μετά από μία εβδομάδα. Για την πρόληψη των κρίσεων, αρκεί δόση 0.5 mg, μέχρι 4 φορές την εβδομάδα.

Η κολχικίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη από το ήπαρ και τα νεφρούς. Για τον λόγο αυτόν, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται όταν υπάρχει ηπατοπάθεια ή νεφροπάθεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ζάλη, εμετοί και κοιλιακοί κολικοί με διάρροια αποτελούν προειδοποιητικά σημεία για την εμφάνιση σοβαρών τοξικών εκδηλώσεων. Εάν δεν διακοπεί η χορήγηση, ενδέχεται να προκύψει ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, μυοπάθειες και αλωπεκία. Δόση 8 mg μέσα σε 24 ώρες μπορεί να αποβεί μοιραία.

***Αλλοπουρινόλη**

Χημεία και Μηχανισμός δράσης

Η αλλοπουρινόλη είναι μία πουρίνη (ισομερές της υποξανθίνης). Μαζί με τον κύριο μεταβολίτη της, την αλλοξανθίνη, παρακωλύει τα τελευταία στάδια της σύνθεσης του ουρικού οξέος αναστέλλοντας το ένζυμο ξανθινοξειδάση, που μετατρέπει την ξανθίνη ή την υποξανθίνη σε ουρικό οξύ. Έτσι, αναστρέφεται η υπερουριχαιμία.

Η αναστολή της ξανθινοξειδάσης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ξανθίνης και της υποξανθίνης, οι οποίες όμως απεκκρίνονται ταχύτατα από τους νεφρούς. Η συγκέντρωση αυτών των ουσιών στο πλάσμα δεν υπερβαίνει τη διαλυτότητά τους. Έτσι, δεν προκύπτει κρυστάλλωση στον αρθρικό ιστό όπως θα συνέβαινε με αντίστοιχα επίπεδα ουρικού οξέος.

Χορήγηση

Η αλλοπουρινόλη χορηγείται από του στόματος, σε σχετικώς μικρές δόσεις που μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αλλοπουρινόλη είναι καλώς ανεκτή. Οι συνηθέστερες παρενέργειες είναι οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανόμενων ορισμένων δερματικών αντιδράσεων.

Κρίσεις οξείας ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να προκύψουν συχνότερα κατά την αρχική θεραπεία με αλλοπουρινόλη. Αυτό αποδίδεται εν μέρει στην ενεργό κινητοποίηση των μικροκρυσταλλικών αποθεμάτων ουρικού νατρίου στον υποδόριο ιστό, που έχει ως αποτέλεσμα παροδικές περιόδους υπερουριχαιμίας και εναπόθεσης νέων κρυστάλλων στον αρθρικό ιστό. Για να περιοριστεί αυτή η επιπλοκή, ενδείκνυται η ταυτόχρονη προληπτική αγωγή με κολχικίνη.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα

Η **ινδομεθακίνη** μπορεί να προσφέρει συμπτωματική ανακούφιση στις κρίσεις της ουρικής αρθρίτιδας. Η δόση της ινδομεθακίνης πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν και προβενσίδη, η οποία αυξάνει τα επίπεδα της ινδομεθακίνης στο πλάσμα.

Η **φαινυλοβουταζόνη** είναι εναλλακτικό φάρμακο της ινδομεθακίνης για την αντιμετώπιση των κρίσεων της ουρικής αρθρίτιδας.

Η **ασπιρίνη** ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά επηρεάζει την νεφρική απέκκριση του ουρικού οξέος με αρκετά περίπλοκο τρόπο. Μόνον οι μεγάλες δόσεις ασκούν γνήσια ουρικοδιουρητική δράση, ενώ οι μικρές δόσεις μπορεί να έχουν ακόμη και αντίθετο αποτέλεσμα. Τέλος, η ασπιρίνη και τα άλλα σαλικυλικά ανταγωνίζονται την ουρικοδιουρητική δράση της προβενσίδης, γι' αυτό πρέπει να αποφεύγονται όταν γίνεται αγωγή με προβενσίδη.

Κ. Αντωνίου

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Τα περισσότερα φάρμακα που επηρεάζουν το ΚΝΣ δρουν μεταβάλλοντας κάποιο στάδιο στη διεργασία της νευροδιαβίβασης. Μπορεί να δρουν είτε προσυναπτικά, σε μηχανισμούς σύνθεσης, αποθήκευσης, απελευθέρωσης και μεταβολισμού των νευροδιαβιβαστών ή σε προσυναπτικούς υποδοχείς, είτε μετασυναπτικά, διεγείροντας ή αποκλείοντας αντίστοιχους μετασυναπτικούς υποδοχείς.

Ειδικότερα, τα φάρμακα που επηρεάζουν το ΚΝΣ κυρίως χρησιμοποιούνται σε διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές (ψύχωση, άγχος, διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, μανία) και νευρολογικές διαταραχές (νόσος Parkinson, επιληψία, άνοια). Στο κεφάλαιο αυτό ανήκει και το τμήμα εκείνο που διαπραγματεύεται τα Ψυχοδιεγερτικά φάρμακα που σχετίζονται με το φαινόμενο της εξάρτησης, καθώς και τα Οπιοειδή-Ναρκωτικά αναλγητικά που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του πόνου και που επίσης σχετίζονται με το φαινόμενο της εξάρτησης.

Αγχολυτικά και Υπνωτικά φάρμακα

Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής σήμερα χρησιμοποιούνται κυρίως ως αγχολυτικά (βενζοδιαζεπίνες και αζαπυρόνες) και ως υπνωτικά (βενζοδιαζεπίνες, ζοπικλόνη, ζολπιδέμη, ζαλεπλόνη). Παλαιότερα, ως υπνωτικά χρησιμοποιήθηκαν κυρίως τα βαρβιτουρικά και τα μη βαρβιτουρικά υπνωτικά, όπως η μεπροβαμάτη. Η αντικατάστασή τους από τις βενζοδιαζεπίνες έγινε επειδή παρουσίαζαν μεγάλη τοξικότητα και ισχυρό φαινόμενο εξάρτησης.

Αγχολυτικά

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα (έχουν ευρύ θεραπευτικό εύρος) και παρουσιάζουν ευρύτατη χρήση. Όμως οι βενζοδιαζεπίνες προκαλούν εξάρτηση,

ακόμη και σε χορήγηση θεραπευτικών δόσεων όταν χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα, καθώς και συμπτώματα στέρησης. Η χρήση τους οφείλει να γίνεται σύμφωνα με τις ενδείξεις και δεν ενδείκνυται στο άγχος και την υπερένταση της καθημερινής ζωής.

Μερικές βενζοδιαζεπίνες : **αλπραζολάμη, βρωμαζεπάμη, διαζεπάμη, κλοβαζάμη, κλοραζεπάτη, λοραζεπάμη, χλωροδιαζεποξείδη.**

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Όλες οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν κοινό μηχανισμό δράσης και παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες. Διαφοροποιούνται ως προς την κατασταλτική τους δράση και την ισχύ τους.

Οι βενζοδιαζεπίνες συνδέονται με τη αντίστοιχη θέση των βενζοδιαζεπινών στο σύμπλοκο του υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και ειδικότερα στο σύμπλοκο των μετασυναπτικών GABA_A υποδοχέων που περιβάλλει έναν διάυλο ιόντων χλωρίου (υποδοχέας διαύλων ιόντων). Η αλληλεπίδραση φαρμάκου-υποδοχέα προκαλεί την αύξηση εισόδου χλωρίου στο κύτταρο. Η αύξηση της εισροής χλωρίου που διαμεσολαβείται από την έκλυση GABA, εντείνεται από τις βενζοδιαζεπίνες. Αυτή η ενίσχυση οδηγεί σε μεγαλύτερη υπερπόλωση των νευρώνων και ακόλουθη ενίσχυση της αναστολής της συναπτικής νευροδιαβίβασης. Ας σημειωθεί ότι τα βαρβιτουρικά, επίσης, συνδέονται με την αντίστοιχη θέση στο σύμπλοκο των GABA_A υποδοχέων, αλλά φαίνεται ότι επιμηκύνουν παρά ενισχύουν την GABAεργική λειτουργία. Ας σημειωθεί ότι οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά ενισχύουν την λειτουργία του GABA αλλά δεν μπορούν να διανοίξουν το διάυλο του χλωρίου σε απουσία του GABA.

Σε χαμηλές θεραπευτικές δόσεις οι βενζοδιαζεπίνες εμφανίζουν αγχολυτική δράση αλλά όσο η δόση αυξάνεται εμφανίζονται οι μυοχαλαρωτικές, αντισπασμωδικές και υπναγωγικές τους ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές σχετίζονται με το μηχανισμό δράσης που ήδη αναπτύχθηκε.

Φαρμακοκινητική

Οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζουν καλή απορρόφηση όταν χορηγούνται από το στόμα. Επίσης μπορούν να χορηγηθούν και παρεντερικά (διαζεπάμη, λοραζεπάμη) σε οξείες καταστάσεις ή στην αναισθησία.

Η έναρξη και η διάρκεια δράσης τους εξαρτάται από την κατανομή τους και από το ρυθμό

μεταβολισμού και αποβολής τους. Οι περισσότερες βενζοδιαζεπίνες βιομετατρέπονται σε ενεργούς μεταβολίτες με αποτέλεσμα να υπάρχει αύξηση της διάρκειας δράσης. Οι ενώσεις αυτές είναι ασθενείς επαγωγείς των μικροσωμικών ενζύμων, σε αντίθεση με τα βαρβιτουρικά, και έτσι προκαλούν σχετικά λίγες σημαντικές κλινικές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων.

Οι βενζοδιαζεπίνες κυρίως διαφέρουν ως προς τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες και παρέχεται έτσι η δυνατότητα επιλογής της κατάλληλης βενζοδιαζεπίνης ανάλογα με το επιθυμητό αποτέλεσμα στην καθημερινή πρακτική. Παραδείγματος χάριν, η επιλογή του υπνωτικού θα γίνει κυρίως με κριτήριο την ταχεία έναρξη δράσης και την αποφυγή μακράς διάρκειας δράσης ώστε να αποφευχθεί εμφάνιση υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η επιλογή του αγχολυτικού θα γίνει επίσης και με το κριτήριο της συνεχούς κάλυψης (μέτρια-μακρά διάρκεια δράσης). Σε ηλικιωμένα άτομα και ηπατοπαθείς αποφεύγονται βενζοδιαζεπίνες που παράγουν ενεργούς μεταβολίτες και προτιμώνται οι βραχείας διάρκειας. Λοραζεπάμη και οξαζεπάμη προτιμώνται σε ηπατοπαθείς, γιατί μεταβολίζονται σε αδρανείς ουσίες.

Δραστική Ουσία	Χρόνος ημιζωής
Τριαζολάμη	2-4
Αλπραζολάμη	12-16
Λοραζεπάμη	10-20
Τεμαζεπάμη	8-22
Κλοραζεπάτη	36-200
Χλωροδιαζεποξείδιο	10-29
Διαζεπάμη	20-70
Βρωμαζεπάμη	20-30
Κλοβαζάμη	20-30
Πραζεπάμη	36-200

Κλινικές εφαρμογές

Οι κύριες ενδείξεις των βενζοδιαζεπινών αφορούν στη γενικευμένη αγχώδη διαταραχή, στις κρίσεις πανικού και στην αϋπνία, αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως αντιεπιληπτικά, ως μυοχαλαρωτικά αλλά και στο σύνδρομο στέρησης από τα οινόπνευματώδη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Τοξικότητα

Τα αγχολυτικά αποτελούν γενικά ασφαλή φάρμακα. Προκαλούν υπνηλία, μείωση του επιπέδου εγρήγορσης, αταξία, ζάλη ενώ υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην ατομική ευαισθησία. Επίσης, μπορεί να προκαλέσουν παράδοξες αντιδράσεις, σύγχυση, άγχος και ανησυχία, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Σε μακροχρόνια χορήγηση μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών. Ακόμη, μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές της σεξουαλικής λειτουργίας, γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, διαταραχές της όρασης και αύξηση βάρους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαφανίζονται μέσα σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν όταν λαμβάνονται ταυτόχρονα και με άλλα φάρμακα.

Η χορήγηση βενζοδιαζεπινών σε μεγάλες δόσεις για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών αλλά ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις για διάστημα μεγαλύτερο του 1 έτους μπορεί να προκαλέσουν εξάρτηση. Η απότομη διακοπή μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα στέρησης, τα οποία εμφανίζονται από 1 έως 5 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου ανάλογα με το χρόνο ημιζωής. Βενζοδιαζεπίνες με μεγαλύτερη ισχύ και βραχεία ημιπερίοδο ζωής προκαλούν συχνότερα και εντονότερα συμπτώματα στέρησης. Το σύνδρομο στέρησης περιλαμβάνει άγχος, ευερεθιστότητα, τρόμο, αϋπνία, εφίδρωση, κοιλιακά ενοχλήματα, διάρροια, ναυτία, ανορεξία, κόπωση, ταχυκαρδία, υπέρταση και σπάνια επιληπτικές κρίσεις.

Η διακοπή του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου για την οποία χορηγήθηκε (rebound effect). Συνιστάται επανάληψη της θεραπείας και ελάττωση της δόσης με βραδύτερο ρυθμό.

Η υπερδοσολογία βενζοδιαζεπινών (καταστολή, κώμα) μπορεί να αντιμετωπιστεί με φλουμαζενίλη (ανταγωνιστής βενζοδιαζεπινών που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και διαγνωστικά σε περιπτώσεις καταστολής ή κώματος).

Αλληλεπιδράσεις

Η κατασταλτική τους δράση ενισχύεται όταν χορηγούνται και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ (αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά) καθώς και με τα οιοπνευματώδη.

****Διαζεπάμη***

Ενδείξεις

Αγχώδεις διαταραχές, αϋπνία. Χρησιμοποιείται ακόμη στο status epilepticus, στο σύνδρομο στέρησης από οιοπνευματώδη, ως μυοχαλαρωτικό, και στην αναισθησιολογία.

Αντενδείξεις

Μυασθένεια, βαριά πνευμονοπάθεια

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπνηλία, καταστολή, κόπωση, αστάθεια, αταξία, ιδίως στους ηλικιωμένους όπου μπορεί να προκαλέσει και σύγχυση. Έχουν αναφερθεί παράδοξες αντιδράσεις (διέγερση, επιθετικότητα, διαταραχές ύπνου) αλλά και γαστρεντερικές διαταραχές, διαταραχές στην όραση, κεφαλαλγία, ίλιγγος, σεξουαλικές διαταραχές και αύξηση βάρους. Η ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή.

Αλληλεπιδράσεις

Η κατασταλτική της δράση, όπως ήδη αναφέρθηκε, αυξάνεται όταν λαμβάνεται ταυτόχρονα με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

Προφυλάξεις

Επειδή έχει μακρό χρόνο δράσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαρκούν για πολλές ώρες μετά την τελευταία δόση. Μπορεί να εμφανιστούν αθροιστικά φαινόμενα μετά την έναρξη της θεραπείας, ειδικά σε ηλικιωμένους. Σε ηπατική βλάβη μειώνεται ο μεταβολισμός και παρατείνεται η διάρκεια δράσης. Προσοχή σε εκτέλεση δραστηριοτήτων που απαιτούν εγρήγορση και ετοιμότητα. Η χορήγηση σε ηλικιωμένους πρέπει να γίνεται με προσοχή (λόγω ανεπιθυμήτων ενεργειών όπως: παράδοξων αντιδράσεων, αταξίας και αστάθειας, αλλά και λόγω πιθανών υποκείμενων ηπατικών διαταραχών) ενώ αποφεύγεται η χορήγησή της κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του τοκετού και της γαλουχίας.

Το φαινόμενο της εξάρτησης και του συνδρόμου στέρησης ακολουθεί όσα ήδη αναφέρθηκαν.

Βουσπιρόνη

Η βουσπιρόνη δεν είναι βενζοδιαζεπίνη, είναι αγωνιστής των υποδοχέων σεροτονίνης του τύπου 5-HT_{1A} οι οποίοι εντοπίζονται και προσυναπτικά στους σεροτονινεργικούς νευρώνες και χρησιμοποιείται στη θεραπεία του άγχους. Η βουσπιρόνη δεν εμφανίζει κατασταλτική δράση και δεν αλληλεπιδρά με τα άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, δεν επηρεάζει την εγρήγορση και δεν προκαλεί εξάρτηση. Το αγχολυτικό αποτέλεσμα εμφανίζεται 1-2 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Δεν ενδείκνυται για άμεση αγχώλυση.

Αποτελεί κατάλληλη θεραπεία για ασθενείς με ιστορικό εξάρτησης και αλκοολισμού.

Η χορήγησή της δεν αποτρέπει το σύνδρομο στέρησης των βενζοδιαζεπινών και η διακοπή τους για αντικατάστασή τους από τη βουσπιρόνη θα πρέπει να πραγματοποιείται σταδιακά.

Υπνωτικά

Η αιτιοπαθογένεια της αϋπνίας είναι πολυπαραγοντική και η αντιμετώπισή της οφείλει να είναι πολυδιάστατη. Πρέπει δηλαδή να αποφεύγεται ως μοναδική παρέμβαση η χρήση υπνωτικών φαρμάκων ενώ η χορήγησή τους επί μακρόν πιθανώς να είναι άσκοπη, αλλά μπορεί να αποδειχθεί και επιβλαβής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Μέχρι τη δεκαετία του 1970 ως υπνωτικά φάρμακα είχαν χρησιμοποιηθεί τα **βαρβιτουρικά**, τα οποία χαρακτηρίστηκαν από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως: ταχεία ανάπτυξη αντοχής, εύκολη ανάπτυξη εξάρτησης, αλλά και μικρό θεραπευτικό εύρος. Ειδικά η τελευταία ανεπιθύμητη ενέργεια είναι πολύ σοβαρή γιατί αύξηση των συνηθισμένων θεραπευτικών δόσεων μπορεί να οδηγήσει εύκολα σε κώμα και να αποβεί θανατηφόρα.

Η εμφάνιση των **βενζοδιαζεπινών** και η ασφαλής χρήση τους ως υπνωτικών οδήγησε στην οριστική εγκατάλειψη της χρήσης των βαρβιτουρικών. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, βενζοδιαζεπίνες με διαφορετικούς χρόνους ημιζωής και διαφορετική ταχύτητα εμφάνισης του αποτελέσματος, χρησιμοποιούνται ανάλογα με τη φύση της αϋπνίας. Για παράδειγμα, βενζοδιαζεπίνες με μακρά ή μέση διάρκεια ζωής χρησιμοποιούνται όταν απαιτείται αποφυγή πρόωρης πρωινής αφύπνισης, ενώ βενζοδιαζεπίνες με ταχεία δράση χρησιμοποιούνται σε αϋπνία επελεύσεως. Σε ηλικιωμένους αποφεύγονται τα υπνωτικά μακράς δράσης.

Σήμερα διατίθενται και άλλα υπνωτικά μη-βενζοδιαζεπινικά όπως η **ζολπιδέμη**, η **ζοπικλόνη** και η **ζαλεπλόνη**.

Υπνωτικό	Χρόνος ημιζωής
Φλουραζεπάμη	40-120 ώρες
Διαζεπάμη	20-70
Λορμεταζεπάμη	9-15
Τεμαζεπάμη	8-22
Φθοριονιτραζεπάμη	9-25
Τριαζολάμη	2-4
Μιδαζολάμη	1-3
Ζαλεπλόνη	1-2
Ζοπικλόνη	3-7
Ζολπιδέμη	1-2

Τα υπνωτικά πρέπει να χορηγούνται για βραχείες χρονικές περιόδους για να αποφεύγονται: πιθανή εξάρτηση, σύνδρομο στέρησης και εμφάνιση παλίνδρομης αϋπνίας μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Τα μακράς διάρκειας υπνωτικά, τα οποία συνήθως εμφανίζουν και πιο βραδεία έναρξη δράσης (latency), μπορεί να προκαλέσουν υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας, μείωση του επιπέδου εγρήγορσης, αθροιστικά αποτελέσματα και πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Τα βραχείας διάρκειας δράσης υπνωτικά δεν αθροίζονται, αλλά μπορεί να προκαλέσουν πρωινή αϋπνία (άγχος), αμνησία και διαταραχές του προσανατολισμού, πιο εύκολη αντοχή και εξάρτηση και παλλίνδρομη αϋπνία μετά την διακοπή τους (φαινόμενο αναπήδησης).

Τα νεώτερα μη βενζοδιαζεπινικά υπνωτικά φαίνεται να χαρακτηρίζονται από μειωμένο κίνδυνο εξάρτησης και μειωμένης έντασης φαινόμενα αναπήδησης.

- Η μιδαζολάμη, που χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη και βραχεία δράση, χρησιμοποιείται όταν είναι επιθυμητή η παρατεταμένη ελεγχόμενη καταστολή (π.χ. Μονάδες Εντατικής Θεραπείας).

- Η κλομεθιαζόλη χρησιμοποιείται σε αϋπνία και συγχυτικές καταστάσεις ηλικιωμένων με

ανησυχία και διέγερση. Επίσης για την αντιμετώπιση του συνδρόμου στέρησης από τα οίνοπνευματώδη.

- Η μελατονίνη φαίνεται να είναι χρήσιμη στην αποκατάσταση του ύπνου μετά από υπεραντλατικά ταξίδια.

Αντιψυχωσικά φάρμακα

Προορίζονται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, της μανίας, των οργανικών ψυχωτικών διαταραχών και των ψυχωτικών συμπτωμάτων που εμφανίζονται σε άλλες διαταραχές του ΚΝΣ, όπως η κατάθλιψη και η άνοια.

Ως αντιψυχωσικά φάρμακα ονομάζονται τα μείζονα ηρεμιστικά και στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα κλασσικά αντιψυχωσικά (τυπικά ή νευροληπτικά) και τα νεώτερα (άτυπα) αντιψυχωσικά. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται κυρίως τα παράγωγα της φαινοθειαζίνης, της βουτυροφαινόνης και του θειοξανθένιου. Στην δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνεται το παλαιό άτυπο αντιψυχωτικό κλοζαπίνη και τα νεώτερα ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη και αριπιπραζόλη.

Τα αντιψυχωσικά αποβλέπουν στο αποτελεσματικό έλεγχο των ψυχωτικών συμπτωμάτων (αρνητικών, θετικών, γνωστικών), στη μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης και στην πρόληψη των υποτροπών.

Τα νεώτερα αντιψυχωσικά πλεονεκτούν έναντι των παλαιότερων από πλευράς ανεπιθύμητων ενεργειών και στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων, διαφέρουν δε στο μηχανισμό δράσης.

Τυπικά Αντιψυχωσικά-Νευροληπτικά

Φαινοθειαζίνες

Χλωροπρομαζίνη, Θειοριδαζίνη,Θειοπροπεραζίνη, Λεβοπρομαζίνη, Προμαζίνη

Τα φαινοθειαζινικά παράγωγα είναι αρκετά, έχουν παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες αλλά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την ισχύ, τις παρενέργειες, άρα και τις κλινικές ενδείξεις.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ των διαφόρων ασθενών λόγω απρόβλεπτης εντερικής απορρόφησης αλλά και λόγω του φαινομένου αρχικής διάβασης. Έχουν μεγάλο ποσοστό πρωτεϊνικής σύνδεσης και μεταβολίζονται στο ήπαρ. Διέρχονται με ευχέρεια στον εγκέφαλο και στο μητρικό γάλα.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Ο μηχανισμός δράσης αφορά κυρίως στον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων τύπου 2 (D_2) στο μελαινοραβδωτό, μεσο -μεταιχμιακό-φλοιώδες και υποθαλαμικό-υποφυσιακό σύστημα. Επίσης δρουν ως ανταγωνιστές σε σεροτονινεργικούς τύπου 2 ($5-HT_2$), αδρενεργικούς, χολινεργικούς- μουσκαρινικούς και ισταμινικούς (H_1) υποδοχείς. Ειδικά οι φαινοθειαζίνες έχουν αξιοσημείωτες αντιχολινεργικές – αντισταμινικές ιδιότητες.

Οι φαινοθειαζίνες βελτιώνουν τις διαταραχές της σκέψης και της αντίληψης, συνήθως δε και του παραληρήματος. Εξάρτηση ή αντοχή δεν παρατηρείται.

Προκαλούν μια μειωμένη φυσική δραστηριότητα, άμβλυνση του συναισθήματος και μειωμένη εκφραστικότητα.

Παρουσιάζουν αντιεμετικές ιδιότητες όταν οι έμετοι προέρχονται από διέγερση της χημειοαισθητικής ζώνης στον προμήκη (τοξική υπερέμεση).

Επηρεάζουν τη θερμορύθμιση (προκαλούν υποθερμία αλλά σε ένα ζεστό περιβάλλον μπορεί να προκαλέσουν υπερθερμία).

Διεγείρουν την όρεξη.

Ενδείξεις

Ψυχωτικές καταστάσεις, ειδικότερα όταν συνοδεύονται από ψυχοκινητική διέγερση. Κάποιες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως αντιεμετικά και στη θεραπεία του κνησμού λόγω αντισταμινικής δράσης (προμεθαζίνη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Καταστολή, υπνηλία, λήθαργος, που σχετίζονται τόσο με την αντισταμινική όσο και με την αντιχολινεργική τους δράση.

Εξωπυραμидικά συμπτώματα, λόγω αποκλεισμού των D_2 υποδοχέων στο μελαινοραβδωτό σύστημα, τα οποία περιλαμβάνουν δυστονία, τρόμο, ακαθσία, ακινησία και δυσκαμψία. Αντιμετωπίζονται με αντιχολινεργικά.

Η μακρά χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση όψιμης δυσκινησίας, ένα δυσίατο

σύνδρομο που συνοδεύεται από σύνδρομο ακούσιων κινήσεων της γλώσσας, του προσώπου, του λαιμού, ή από δυστονίες στον αυχένα και τη ράχη.

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (σπάνιο αλλά σοβαρό) το οποίο εκδηλώνεται με μυική δυσκαμψία, ραβδομυόλυση, πυρετό, και αστάθεια του αυτόνομου.

Ορθοστατική υπόταση, ζάλη, ίλιγγος λόγω αποκλεισμού των α_2 υποδοχέων.

Διαταραχές στην καρδιακή αγωγιμότητα, κοιλιακή ταχυκαρδία

Ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσουρία, θόλωση όρασης, επιδείνωση γλαυκώματος λόγω αποκλεισμού των μουςκαρινικών υποδοχέων.

Υπερπρολακτιναιμία η οποία μπορεί να οδηγήσει στις γυναίκες σε διαταραχές εμμηνορρυσίας, ωορηξίας, αδυναμία κύησης και μείωση της σεξουαλικής επιθυμίας. Επίσης, στους άνδρες προκαλούν διαταραχές στην σεξουαλική λειτουργία λόγω αδρενεργικού αποκλεισμού (διαταραχές της στύσης, αδυναμία εκσπερμάτισης).

Φωτοευαισθησία, δερματικά εξανθήματα, μείωση ουδού για σπασμούς, αύξηση βάρους, διαταραχές στη θερμορύθμιση.

Προφυλάξεις

Προσοχή στη χορήγηση σε ασθενείς με γλαύκωμα, υπερτροφία προστάτη, επιληψία, καρδιαγγειακά προβλήματα, θυρεοτοξίκωση, νόσο Parkinson.

Αποφεύγεται η χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού, μειώνονται οι δόσεις σε ηλικιωμένους και παιδιά.

Αλληλεπιδράσεις

Αυξάνεται η κατασταλτική τους δράση με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

****Χλωροπρομαζίνη***

Πρότυπη ουσία αλειφατικών φαινοθειαζινών.

Χρησιμοποιείται σε ψυχωτικές καταστάσεις. Μπορεί να χορηγηθεί στον επίμονο λόξυγγα, στη ναυτία και τον έμμετο.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο χρόνος ημιζωής ποικίλλει πολύ. Έντονη ηπατική βιομετατροπή, απεκκρίνεται σε χολή και νεφρούς.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Ακολουθεί όλες τις ιδιότητες των φαινοθειαζινών που ήδη αναπτύχθηκαν.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Υπνηλία, λήθαργος, απάθεια, σύγχυση. Εξωπυραμидικά συμπτώματα. Διαταραχές της θερμορύθμισης.

Ορθοστατική υπόταση, καρδιοτοξικότητα.

Ξηρότητα στόματος, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, διαταραχές προσαρμογής των οφθαλμών.

Υπερπρολακτιναιμία, διαταραχές σεξουαλικής επιθυμίας (γυναίκες), διαταραχές σεξουαλικής δραστηριότητας (άνδρες). Αύξηση σωματικού βάρους.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ίκτερος, φωτοευαισθησία, δερματίτιδες.

Ακοκιοκυτταραιμία (<0.01%).

Μελάγχρωση δέρματος, αμφιβληστροειδούς.

Αλληλεπιδράσεις

Συνέργεια με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

Προφυλάξεις

Ακολουθεί όλα όσα ήδη αναφέρθηκαν στις προφυλάξεις φαινοθειαζινών.

Προσοχή στη χορήγηση σε αλλεργικά άτομα και στη νόσο του Parkinson (προτιμώνται τα άτυπα αντιψυχωσικά). Αποφεύγεται σε εγκυμοσύνη και θηλασμό. Το λίθιο μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της χλωροπρομαζίνης. Η χλωροπρομαζίνη μπορεί να συγκαλύψει πρώιμα συμπτώματα τοξικότητας τού λιθίου (ναυτία, έμετος).

Λεβομεπρομαζίνη

Είναι ασθενές αντιψυχωσικό και ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις με έντονο άγχος. Έντονες κατασταλτικές, αντιαδρενεργικές και αντιμουσκαρινικές ιδιότητες. Σχεδόν απύσες οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το εξωπυραμидικό.

Προμαζίνη

Ενδείκνυται κυρίως σε ηλικιωμένους. Δεν παρουσιάζει αξιόλογη αντιψυχωτική δράση.

Θειοριδαζίνη

Έχει χρησιμοποιηθεί σε ψυχωτικές καταστάσεις. Έντονες οι αντιχολινεργικές, κατασταλτικές και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τις αντίστοιχες από το εξωπυραμιδικό.

Θειοπροπεραζίνη

Ισχυρό νευροληπτικό που ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις.

Τριφθοριοπεραζίνη

Ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις και παρουσιάζει συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από το εξωπυραμιδικό.

Προμεθαζίνη

Είναι φαινοθειαζίνη με αντισταμινικές ιδιότητες, που χρησιμοποιείται στην κνίδωση και σε άλλες δερματικές παθήσεις για την ανακούφιση του κνησμού.

Βουτυροφαινόνες

Διάφορες βουτυροφαινόνες έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως νευροληπτικά, και παρουσιάζουν παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες και μηχανισμό δράσης με τις φαινοθειαζίνες. Προτιμώνται σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα λόγω της μικρής τους καρδιοτοξικότητας.

Αλοπεριδόλη

Ενδείξεις: Ψυχωτικές καταστάσεις, θεραπεία συντήρησης (ενέσιμη μορφή παρατεταμένης διάρκειας δράσης). Έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλαπλά μυοσπάσματα (tics), στο βατταρισμό, σε επίμονο λόξυγγα, ναυτία, έμετο και στη χορεία του Huntington.

Εμφανίζει έντονες και συχνές **ανεπιθύμητες ενέργειες** από το εξωπυραμιδικό, ενώ η υπνηλία, η καταστολή οι αντιχολινεργικές και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες φαίνεται να είναι ηπιότερες συγκριτικά με τις φαινοθειαζίνες. **Αποφεύγεται** σε εγκυμοσύνη και θηλασμό.

Ενισχύει την καταστολή σε ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα κατασταλτικά φάρμακα του ΚΝΣ.

Πενφλουριδόλη

Συντηρητική αγωγή ψυχωτικών ασθενών (δισκία παρατεταμένης διάρκειας δράσης). Δεν προτιμάται σε οξείες ψυχωτικές καταστάσεις λόγω έλλειψης κατασταλτικής δράσης. Έντονες ανεπιθύμητες ενέργειες από το εξωπυραμιδικό, ηπιότερες οι αντιχολινεργικές, οι καρδιαγγειακές και η καταστολή όπως ήδη αναφέρθηκε. Έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και παρακολούθηση.

Πιμοζίδη

Ψυχωτικές καταστάσεις σε θεραπεία συντήρησης. Έντονες εξωπυραμιδικές ενέργειες ενώ οι αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η υπνηλία είναι ηπιότερες. Σοβαρή καρδιοτοξικότητα.

Η δροπεριδόλη ανήκει στις βουτυροφαινόνες και χρησιμοποιείται στην αναισθησία σε συνδυασμό με τη φαιντανύλη (νευροληπταναισθησία ή νευροληπταναισθησία). Ο συνδυασμός χρησιμοποιείται σε σύντομης διάρκειας μικροεπεμβάσεις.

Θειοξανθένια

Τα παράγωγα θειοξανθενίου παρουσιάζουν αντίστοιχες φαρμακολογικές ιδιότητες και μηχανισμό δράσης με τις φαινοθειαζίνες.

Ζουκλοπενθιζόλη

Ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις με ψυχοκινητική διέγερση και θεραπεία συντήρησης (ενέσιμη μορφή παρατεταμένης διάρκειας δράσης).

Άλλα κλασσικά αντιψυχωσικά : λοξαπίνη, σουλπιρίδη

Σουλπιρίδη: εκλεκτικός ανταγωνιστής των D2 υποδοχέων. Ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις. Ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες και από το εξωπυραμιδικό. Προκαλεί έντονη υπερπρολακτιναιμία και γαλακτόρροια.

Άτυπα αντιψυχωσικά

Τα άτυπα αντιψυχωσικά διαφέρουν από τα τυπικά κλασσικά αντιψυχωσικά ως προς τον μηχανισμό δράσης και κυρίως ως προς το βαθμό αποκλεισμού των ντοπαμινεργικών και των αντίστοιχων σεροτονινεργικών υποδοχέων. Επίσης παρουσιάζουν διαφορές και ως προς το βαθμό αποκλεισμού και άλλων υποδοχέων (α-αδρενεργικούς, χολινεργικούς, ισταμινικούς). Ο ανταγωνισμός των σεροτονινεργικών υποδοχέων επιπλέον του αποκλεισμού των ντοπαμινεργικών φαίνεται να σχετίζεται με την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των νέων άτυπων αντιψυχωσικών στα αρνητικά/γνωστικού τύπου συμπτώματα και την μικρότερη τάση να προκαλούν συμπτώματα από το εξωπυραμιδικό και όψιμη δυσκινησία. Επιπλέον, κάποια από αυτά δεν προκαλούν αύξηση των επιπέδων της προλακτίνης. Επίσης με τα άτυπα μπορεί να αντιμετωπιστούν ανθεκτικές περιπτώσεις και να εξασφαλιστεί γενικότερα καλύτερη συνεργασία με τους ασθενείς, λιγότερες υποτροπές και επανεισαγωγές στα νοσοκομεία.

Κλοζαπίνη

Το πρωτότυπο φάρμακο που οδήγησε στην νέα γενιά των αντιψυχωσικών ουσιών. Είναι αποτελεσματικό φάρμακο για τα αρνητικά και θετικά συμπτώματα αλλά κατά την κυκλοφορία του (1974) προκάλεσε θανάτους από ακοκιοκυτταραιμία, αποσύρθηκε και επανακυκλοφόρησε (δεκαετία 1980) με τον όρο του αυστηρού και συχνού αιματολογικού ελέγχου κατά τη χορήγησή του σε ανθεκτικές στη φαρμακοθεραπεία περιπτώσεις.

Ενδείξεις

Ανθεκτικές μορφές σχιζοφρένειας.

Αντενδείξεις

Ιστορικό φαρμακογενούς ουδετεροπενίας ή άλλης δυσκρασίας αίματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ακοκιοκυτταραιμία (1%), καταστολή, σιελλόροια, ταχυκαρδία. Ορθοστατική υπόταση, αύξηση σωματικού βάρους, αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσουρία, θολή όραση), πρόκληση σπασμών, μυοκαρδίτιδα, αρρυθμίες. Δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες από το εξωπυραμιδικό, σπάνιες οι περιπτώσεις όψιμης δυσκινησίας και κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου.

Προσοχή στη χορήγηση

Αιματολογικός έλεγχος (αριθμός λευκοκυττάρων) κατά την έναρξη, κάθε εβδομάδα για τους πρώτους 18 μήνες χορήγησης, και έπειτα μία φορά το μήνα για όσο διαρκεί η θεραπεία.

Ρισπεριδόνη

Ενδείξεις: Ψυχωτικές καταστάσεις. Βελτιώνει τα αρνητικά και τα θετικά συμπτώματα της διαταραχής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Στερείται αντιχολινεργικών ανεπιθυμητών ενεργειών. Παρατηρούνται αρκετά λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα συγκριτικά με τα κλασσικά αντιψυχωσικά, αν και είναι δοσοεξαρτώμενα. Περιπτώσεις όψιμης δυσκινησίας έχουν αναφερθεί αλλά σε μικρότερη συχνότητα συγκριτικά με τα κλασσικά αντιψυχωσικά.

Προκαλεί προλακτιναιμία, γαλακτόρροια, διαταραχές εμμηνορυσίας, σεξουαλική δυσλειτουργία (μειωμένη επιθυμία, μειωμένη στύση).

Παρατηρείται ορθοστατική υπόταση, ζάλη, αύξηση βάρους, ναυτία, διάρροια.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακήθους νευροληπτικού συνδρόμου.

Ολανζαπίνη

Ενδείξεις: ψυχωτικές καταστάσεις. Βελτιώνει τα αρνητικά και τα θετικά συμπτώματα της διαταραχής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Καταστολή, υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ζάλη, αύξηση βάρους. Αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παροδική αύξηση τρανσαμινασών. Σπανίως εμφάνιση προλακτιναιμίας. Κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου.

Προσοχή στη χορήγηση: Σε ασθενείς που λαμβάνουν και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ, σε ηπατοπάθειες, γλαύκωμα, υπερτροφία του προστάτη, κύηση και γαλουχία.

Κουετιαπίνη

Είναι αποτελεσματική στα θετικά και αρνητικά συμπτώματα των ψυχωτικών καταστάσεων. Όπως και τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά δεν προκαλεί ισχυρού βαθμού εξωπυραμιδικά συμπτώματα και προλακτιναιμία. Παρουσιάζει μικρή αντιχολινεργική δράση. Εμφανίζει κυρίως υπνηλία, ορθοστατική υπόταση και αύξηση βάρους.

Σερτινδόλη

Ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις. Παρουσιάζει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τα υπόλοιπα άτυπα αντιψυχωσικά και παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων παρενεργειών.

Αριπιπραζόλη

Ενδείκνυται σε ψυχωτικές καταστάσεις. Ο μηχανισμός δράσης της εστιάζεται κυρίως στον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων του μεσομεταιχμιακού-μεσοφλοιώδους ντοπαμινεργικού συστήματος και διεκδικεί προφίλ ανεπιθυμητών ενεργειών παρόμοιο με εκείνο των άτυπων αντιψυχωσικών.

Αντικαταθλιπτικά φάρμακα

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα περιλαμβάνουν τα τρικυκλικά/τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, τους αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης, τα νοραδρενεργικά και τα ειδικά σεροτονινεργικά.

Οι **ενδείξεις** τους είναι:

- Κατάθλιψη (κύρια ένδειξη)
- Διαταραχές πανικού
- Ιδιοψυχαναγκαστικές διαταραχές
- Κοινωνική φοβία (αγοραφοβία)
- Διαταραχές στην πρόσληψη τροφής
- Προεμμηνορρυσιακό σύνδρομο
- Ευερέθιστο έντερο
- Χρόνιες επώδυνες καταστάσεις.

Ο άμεσος **μηχανισμός δράσης** αφορά κυρίως στην επίδρασή τους στα αμινεργικά συστήματα της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης, των οποίων ενισχύουν τη δράση τους. Η επίδραση

αυτή φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των αδρενεργικών ή και σεροτονινεργικών υποδοχέων, γεγονός που πιθανώς να σχετίζεται χρονικά και με το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αντικαταθλιπτικών, το οποίο δεν εμφανίζεται άμεσα αλλά μετά από ένα διάστημα χορήγησης.

Τρικυκλικά και συναφή αντικαταθλιπτικά

**Ιμιπραμίνη, Αμιτριπτιλίνη, Δοξεπίνη, Δεσιπραμίνη, Χλωριμιπραμίνη, Νορτριπτιλίνη
Μαπροτιλίνη, Μιανσερίνη, Αμινεπτίνη**

Τα τρικυκλικά/συναφή αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν προσυναπτικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης και έτσι αυξάνουν τη συγκέντρωσή τους στον συναπτικό χώρο. Αυτός όμως ο μηχανισμός δράσης (άμεση δράση) δεν αντιστοιχεί χρονικά με την έναρξη της αντικαταθλιπτικής δράσης (1-3 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας). Μπορεί λοιπόν να υποστηριχθεί ότι η χορήγηση και η θεραπευτική δράση των αντικαταθλιπτικών συνδέεται με μεταβολή και αποκατάσταση της νοραδρενεργικής και σεροτονινεργικής κυρίως λειτουργίας, με μεταβολή του αριθμού κυρίως των β-αδρενεργικών και κάποιων σεροτονινεργικών υποδοχέων (μειορύθμιση) και με πιθανή μεταβολή της δεσμευτικής ικανότητας/ευαισθησίας (ελλάτωση) των α_2 , β-αδρενεργικών και σεροτονινεργικών υποδοχέων (5-HT_2) ή μεταβολή ευαισθησίας των προσυναπτικών ή και μετασυναπτικών 5-HT_{1A} σεροτονινεργικών υποδοχέων.

Τα παράγωγα αυτά επίσης εμφανίζουν συγγένεια με υποδοχείς χολινεργικούς, ισταμινικούς και α-αδρενεργικούς (ανταγωνιστική δράση).

Ενδείξεις

Κατάθλιψη, Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή, Κοινωνική φοβία, Ψυχογενής ανορεξία και βουλιμία, Χρόνιος πόνος, Διαταραχή μετά από ψυχοτραυματικό στρες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αντιχολινεργικές (ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, θολή όραση, κατακράτηση ούρων, αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης)

Ορθοστατική υπόταση, ζάλη

Καταστολή, υπνηλία

Καρδιοτοξικότητα (υπόταση, ταχυκαρδία, αρρυθμίες)

Αλλεργικές αντιδράσεις, επιληπτοειδείς σπασμοί.

Αύξηση ή απώλεια βάρους, διαταραχές του σακχάρου του αίματος.

Αλληλεπιδράσεις

Η καταστολή που προκαλούν εντείνεται από άλλα φάρμακα που προκαλούν καταστολή του ΚΝΣ. Ανταγωνίζεται τα αντιεπιληπτικά, τη δράση των β-αποκλειστών και τη δράση της κλονιδίνης, ενώ ενισχύει τη δράση των αντιυπερτασικών (διουρητικών, αναστολέων ιόντων ασβεστίου).

Προσοχή στη χορήγηση σε καρδιοπάθεια, αναισθησία (κίνδυνος αρρυθμιών), κύηση και γαλουχία, επιληψία, γλαύκωμα, υπερτροφία του προστάτη, διαβήτης.

- Ας σημειωθεί το σκεύασμα περφαιναζίνη-αμιτριπυλίνη (συνδυασμός αντιψυχωσικού-τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού) που χρησιμοποιείται στη σχιζοφρένεια που συνοδεύεται από κατάθλιψη ή μελαγχολικές καταστάσεις με ψυχωτικά συμπτώματα.

Αναστολείς μονοαμινοξειδάσης

Ιπρονιαζίδη, Φαινελζίνη, Τρανυλκυπρομίνη, Μοκλοβεμίδη

Τα φάρμακα αυτά ασκούν την αντικαταθλιπτική τους δράση αναστέλλοντας την μονοαμινοξειδάση, το ένζυμο που μεταβολίζει τις βιογενείς αμίνες (νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, ντοπαμίνη) και έτσι ενισχύει τη δράση των αμινών στον συναπτικό χώρο. Υπάρχουν δύο ισομορφές του ενζύμου MAO (MAO A που μεταβολίζει τη σεροτονίνη και νοραδρεναλίνη και MAO B που μεταβολίζει τη ντοπαμίνη). Όλοι οι αναστολείς της MAO, εκτός από την μοκλοβεμίδη, είναι μη εκλεκτικοί και μη αναστρέψιμοι.

Οι μη εκλεκτικοί αναστολείς της MAO δεν χρησιμοποιούνται σήμερα στη θεραπευτική λόγω των ανεπιθυμητών ενεργειών (ηπατοτοξικότητα, σεξουαλική δυσλειτουργία, αντιχολινεργικές δράσεις) και των επικίνδυνων αλληλεπιδράσεων είτε με άλλα φάρμακα είτε με τροφές πλούσιες σε τυραμίνη (οδηγούν σε υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού-επικίνδυνες υπερτασικές κρίσεις). Χρησιμοποιείται η μοκλοβεμίδη η οποία στερείται των ανεπιθυμητών ενεργειών των κλασικών αναστολέων της MAO.

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

Φλουοξετίνη, Παροξετίνη, Σερτραλίνη, Φλουβοξαμίνη, Σιταλοπράμη, Ε-σιταλοπράμη

Ο μηχανισμός δράσης αυτών των αντικαταθλιπτικών αφορά στη μεταβολή της σεροτονινεργικής λειτουργίας, η οποία χαρακτηρίζεται από αρχική αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης στο συναπτικό χώρο, επακόλουθη απευαισθητοποίηση των προσυναπτικών 5-HT_{1A} και 5-HT_{1B} σεροτονινεργικών υποδοχέων και ακόλουθη ενίσχυση της σεροτονινεργικής διαβίβασης.

Ενδείξεις

Κατάθλιψη, Ιδιοψυχαναγκαστική διαταραχή και Διαταραχή πανικού. Μόνο η κατάθλιψη απαντάται σαν ένδειξη σε όλους τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό (ναυτία, έμετος, δυσπεψία, διάρροια).

Διαταραχές της σεξουαλικής λειτουργίας

Πυροδότηση μανιακών επεισοδίων, βίαιη συμπεριφορά

Απώλεια βάρους (μπορεί να είναι επιθυμητή).

Αγχος στα αρχικά στάδια θεραπείας, απνία, κίνδυνοι αυτοκαταστροφής

Υπνηλία (παροξετίνη), κεφαλαλγία, εφίδρωση.

Διαβήτης

Σεροτονινεργικό σύνδρομο

Προσοχή στη χορήγηση

Απαιτείται συχνή παρακολούθηση κατά την έναρξη της θεραπείας. Προσοχή σε νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια, επιληψία, σακχαρώδη διαβήτη, εγκυμοσύνη. Προσοχή σε ταυτόχρονη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, αντιπηκτικών.

Άλλα αντικαταθλιπτικά

Βενλαφαξίνη

Αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Δεν παρουσιάζει συγγένεια με μουςκαρινικούς, α-αδρενεργικούς, ισταμινικούς υποδοχείς και έτσι στερείται των

ανεπιθυμήτων ενεργειών των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Παρουσιάζει προφίλ ανεπιθυμήτων παρενεργειών παρόμοιο με των εκλεκτικών αναστολέων σεροτονίνης. Μεγάλες δόσεις προκαλούν αύξηση της πίεσης.

Μιρταζαπίνη

Αναστέλλει τους προσυναπτικούς α_2 υποδοχείς και έτσι προκαλεί αύξηση της νοραδρεναλίνης. Εμμέσως προκαλεί και αύξηση της σεροτονίνης. Είναι ανταγωνιστής των ισταμινικών και σεροτονινεργικών (5-HT₂) υποδοχέων. Δεν είναι αναστολέας επαναπρόσληψης. Προκαλεί καταστολή και αύξηση βάρους.

Νεφαζοδόνη

Αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και αποκλείει τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς (5-HT₂). Δεν προκαλεί σεξουαλική δυσλειτουργία και αύξηση βάρους. Αναστέλλει το κυτόχρωμα P450 και έτσι μπορεί να προκαλέσει αύξηση επιπέδων άλλων φάρμακων που συγχωρηγούνται και ακολουθούν τον ίδιο μεταβολικό δρόμο.

Τραζοδόνη

Αναστέλλει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης και αποκλείει σεροτονινεργικούς υποδοχείς (5-HT₂). Ο μεταβολίτης της εμφανίζει και αγωνιστική δράση σε σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Προκαλεί καταστολή, ορθοστατική υπόταση, αύξηση βάρους και πριαπισμό.

Βουπροπιόνη

Είναι ένας ασθενής αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης και νοραδρεναλίνης. Δεν εμφανίζει αντιμουςκαρινική, αντισταμινική και αντι-αδρενεργική δράση. Δεν είναι εντελώς γνωστός ο μηχανισμός της αντικαταθλιπτικής του δράσης. Δεν εμφανίζει σεξουαλική δυσλειτουργία. Προκαλεί διέγερση του ΚΝΣ, ανησυχία και αυπνία. Αναστέλλει το κυτόχρωμα P450.

Φάρμακα και διπολικές (ή μονοπολικές) διαταραχές

Η διπολική διαταραχή χαρακτηρίζεται από μανιακά – καταθλιπτικά επεισόδια και χρησιμοποιούνται φάρμακα τόσο για την οξεία φάση των επεισοδίων όσο και για την πρόληψη των επεισοδίων (υποτροπές). Στην οξεία φάση της μανίας τυπικά χρησιμοποιούνται τα αντιψυχωσικά, αλλά έχει διαπιστωθεί ότι ακόμη και στην οξεία φάση τόσο τα άλατα λιθίου όσο και συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά (βαλπροϊκό) είναι επίσης αποτελεσματικά. Στη φάση της κατάθλιψης της διπολικής διαταραχής χρησιμοποιούνται τα αντικαταθλιπτικά. Για την πρόληψη των επεισοδίων (υποτροπών) χρησιμοποιούνται τα άλατα λιθίου και τα αντιεπιληπτικά.

Άλατα λιθίου

Αδιευκρίνιστος ο μηχανισμός δράσης. Πιθανώς τα άλατα λιθίου επηρεάζουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ενός δεύτερου αγγελιοφόρου της τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP3).

Ενδείξεις

Θεραπεία της μανίας, προφύλαξη από υποτροπές της διπολικής και μονοπολικής συναισθηματικής διαταραχής

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Θεραπευτικά επίπεδα λιθίου (0.6 - <1.2 mEq/l) : ναυτία, διάρροια, πολυδιψία, πολουρία, μυϊκή αδυναμία.

Μακροχρόνια χορήγηση: Βρογχοκήλη, υποθυρεοειδισμός, αύξηση βάρους, υποκαλιαιμία, μεταβολές στο ΗΚΓ, νεφρικές βλάβες.

Αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα μέχρι και 2 mEq/l: έμμετοι, κοιλιακά άλγη, δυσαρθρία, ζάλη, υπνηλία

Τοξικά επίπεδα >2 mEq/l: αταξία, τρόμος, σύγχυση, σπασμοί, θάνατος.

Αλληλεπιδράσεις

Τα διουρητικά-θειαζίνες και τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη μειώνουν την απέκκριση (κίνδυνος τοξικότητας).

Προσοχή στη χορήγηση

Απαραίτητη η μέτρηση επιπέδων του στο πλάσμα.

Δεν χορηγείται κατά την κύηση (τερατογόνος δράση).

Έλεγχος νεφρικής και θυρεοειδικής λειτουργίας.

Κανονική ενυδάτωση και λήψη νατρίου. Αποφυγή ανθρακούχων ποτών.

Βαλπροϊκό νάτριο, Καρβαμαζεπίνη: Προφυλακτική θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Το βαλπροϊκό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στη φάση της μανίας (βλέπε σχετικό κεφάλαιο: Αντιεπιληπτικά).

Αντιεπιληπτικά

Σκοπός της αντιεπιληπτικής θεραπείας είναι να ελέγξει τις επιληπτικές κρίσεις (όλων των μορφών) αλλά και να προφυλάξει κατά τη μακροχρόνια χορήγηση από την επανεμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.

Κατά τον έλεγχο των κρίσεων η δόση εξαρτάται από την ύφεση των κρίσεων αλλά και την εμφάνιση τοξικότητας.

Ένα δεύτερο φάρμακο μπορεί να προστεθεί όταν η μέγιστη δόση του προηγούμενου φαρμάκου δεν αποδίδει το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Σε περίπτωση διακοπής της αντιεπιληπτικής θεραπείας (περίπου 5 χρόνια μετά την τελευταία κρίση) επιβάλλεται η σταδιακή μείωση του φαρμάκου λόγω κινδύνου επανεμφάνισης κρίσεων που μπορεί να φτάσει μέχρι και status epilepticus. Ας σημειωθεί ότι υπάρχει πιθανότητα υποτροπής περίπου στο 15% των περιπτώσεων.

Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Στην επιληψία παρατηρείται μια νευρωνική εκφόρτιση, η οποία προκαλείται από τη πυροδότηση μιας μικρής ομάδας νευρώνων που εστιάζονται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου (πρωτογενής εστία).

Η συγκεκριμένη υπερδραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε μονόπλευρα συμπτώματα ή να διαχυθεί και στις δύο πλευρές του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την γενίκευση των εστιακών σπασμών.

Η επιληψία δεν αποτελεί μια ενιαία νοσολογική οντότητα αλλά είναι μια οικογένεια από διαταραχές που χαρακτηρίζονται από την ανώμαλη εκφόρτιση των εγκεφαλικών νευρώνων που ήδη αναφέρθηκε

Η επιληψία μπορεί να είναι πρωτοπαθής (μακροχρόνια θεραπεία, συχνά για ολόκληρη τη ζωή) ή δευτεροπαθής (όγκοι, τραυματισμοί κεφαλής, υπογλυκαιμία, λοιμώξεις μηνίγγων, απότομη στέρηση οινόπνευματων κ.α.).

Μορφές επιληψίας

1. Μερική: εντόπιση, εκτίμηση βαθμού εξάπλωσης, πιθανή εμφάνιση γενικευμένων τονικο-κλονικών παροξυσμών.

α) Απλή μερική: μεμονωμένη εστία, κινητικές διαταραχές σε μέλος του σώματος ή μυών που ελέγχονται από τη συγκεκριμένη περιοχή, πιθανή εμφάνιση αισθητικών διαταραχών, μη απώλεια συνείδησης.

β) Σύνθετη μερική: ύπαρξη εστιακής περιοχής, εκφόρτιση που διαχέεται, νοητικές διαταραχές, κινητικές δυσλειτουργίες (κινήσεις μάσησης, διάρροια, απώλεια ούρων), απώλεια συνείδησης.

2. Γενικευμένη: τοπική έναρξη πυροδότησης, γρήγορη εξάπλωση και στα 2 ημισφαίρια, συνοδεύεται ή όχι από σπασμούς, άμεση απώλεια συνείδησης.

α) Τονικοκλονική (grand mal): απώλεια συνείδησης, τονικοί και έπονται κλονικές κρίσεις

β) Αφαίρεση (petit mal): σύντομη απότομη απώλεια συνείδησης, όχι σπασμοί, προσήλωση βλέμματος και ανοιγόκλειμα βλεφάρων για 3-5 δευτερόλεπτα, εμφανίζεται σε παιδιά μέχρι και την εφηβεία

γ) Επιληπτική κατάσταση (status epilepticus): συνεχής σειρά σπασμών χωρίς επανάκτηση συνείδησης

δ) Πυρετικοί σπασμοί: γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί μικρής διάρκειας, σε μικρά παιδιά (έως 5 ετών) με ασθένειες που συνοδεύονται από υψηλό πυρετό.

Η θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων βασίζεται στον τύπο της διαταραχής της επιληψίας.

Φαρμακολογικές ιδιότητες αντιεπιληπτικών

Αναστολή διαύλων ιόντων. Η επίδραση στους διαύλους ιόντων Na μπορεί να αποτελεί ένα κύριο μηχανισμό δράσης για αρκετά αντιεπιληπτικά (παλαιά και νεώτερα). Επίσης η αναστολή των διαύλων ιόντων Ca μπορεί να αποτελεί επίσης έναν μηχανισμό δράσης (π.χ. αιθοσουξιμίδη, βαλπροϊκό).

Ενίσχυση της δράσης του GABA (ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή) έχει επίσης συνδυαστεί με μηχανισμό δράσης ορισμένων αντιεπιληπτικών.

Αναστολή των NMDA υποδοχέων του γλουταμικού μπορεί επίσης να αποτελεί ένα μηχανισμό δράσης αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ας σημειωθεί ότι είναι πιθανό παραπάνω του ενός μηχανισμοί που ήδη αναφέρθηκαν να αφορά στη δράση των αντιεπιληπτικών.

Φάρμακα που αναστέλλουν διαύλους Na^+

Φαινυτοΐνη

Ανήκει στις υδαντοΐνες.

Ενδείξεις

Μορφές εστιακής επιληψίας. Γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμφανίζονται δόσοσεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τοξικές εκδηλώσεις: αταξία, νυσταγμός, καταστολή, ναυτία, σύγχυση και παραδόξως σπασμοί.

Συνήθεις παρενέργειες: ναυτία, έμετοι, διάρροια, υπερτροφία ούλων (ιδίως στα παιδιά), υπερτρίχωση, οστεομαλάκυνση, ένδεια φυλλικού οξέος και μεγαλοβλαστική αναιμία.

Ιδιοσυγκρασιακές: εξανθήματα, δερματίτιδα, μυελοτοξικότητα και δυσκρασίες συμπεριλαμβανομένης και μιας σπάνιας κατάστασης που μοιάζει με κακόηθες λέμφωμα.

Αλληλεπιδράσεις

Άλατα ασβεστίου, αντιόξινα μειώνουν τα επίπεδα της στο πλάσμα.

Φαινοβαρβιτάλη, διαζεπάμη, δισουλφιδάμη, ισονιαζίδη, χλωραμφαινικόλη, σουλφοναμίδες, κουμαρινικά αντιπηκτικά, ενισχύουν τη δράση της.

Ανταγωνιστική η σχέση φαινυτοΐνης και φυλλικού οξέος.

Μειώνει τη δράση των κορτικοστεροειδών, της δακτυλίτιδας και των αντισυλληπτικών.

Αυξάνει τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών και των κουμαρινικών αντιπηκτικών.

Αυξάνει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης.

Προσοχή στη χορήγηση

Η ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να γίνεται βραδέως για την αποφυγή διαταραχών του καρδιακού ρυθμού.

Παρατεταμένη υπέρβαση της δοσολογίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη παρεγκεφαλιδική βλάβη.

Στην εγκυμοσύνη παρά τις αυξημένες πιθανότητες βλάβης εμβρύου (εμβρυικό σύνδρομο υδαντοίνης) η θεραπεία δεν πρέπει να διακοπεί γιατί η επιληψία είναι σαφώς πιο επικίνδυνη και βλαπτική. Απαιτείται η χορήγηση βιταμίνης Κ για πρόληψη διαταραχών πηκτικότητας στο νεογνό.

Σε ασθενείς με ηπατική βλάβη ή νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να μειώνεται η δόση.

Ανάγκη εκτίμησης επιπέδων στο αίμα. Μικρό το θεραπευτικό εύρος: 10-20μg/ml.

Φωσφαινοτοΐνη

Προφάρμακο της φαινοτοΐνης. Ενδείκνυται σε τονικοκλονικές γενικευμένες κρίσεις επιληψίας.

Πρόληψη σε θεραπεία επιληπτικών κρίσεων που εμφανίζονται μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμούς κεφαλής.

Καρβαμαζεπίνη

Ενδείξεις

Εστιακή επιληψία (φάρμακο πρώτης εκλογής), τονικοκλονικές κρίσεις.

Νευραλγία τριδύμου

Πρόληψη υποτροπών της διπολικής διαταραχής (ιδιαίτερα της ταχέως εναλασσόμενης –rapid cycle).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Γαστρεντερικές διαταραχές (ανορεξία, ναυτία, έμετοι), ζάλη υπνηλία, κόπωση, αταξία, νυσταγμός, διαταραχές όρασης, ηπατοτοξικότητα.

Άγχος, μείωση σεξουαλικής δραστηριότητας, κεφαλαλγία

Λευκοπενία, απλαστική αναιμία, οίδημα προσώπου, ερυθηματώδεις εξάνθημα, δερματίτιδα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά τερατογένεσης. Θετική η συσχέτιση χορήγησης και εμφάνισης εμβρυοτοξικότητας.

Αλληλεπιδράσεις

Μειώνει τα επίπεδα φαινοτοΐνης, αιθοσουξιμίδης και βαλπροϊκού

Αυξάνει τα επίπεδα φαινοβαρβιτάλης πρινιδόνης.

Επιταχύνει το μεταβολισμό της βαρφαρίνης.

Προσοχή κατά τη χορήγηση: έλεγχος ηπατικής λειτουργίας.

Οξυκαρβαζεπίνη

Συγγενής ουσία της καρβαμαζεπίνης

Παρουσιάζει παρόμοιες ενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες με εκείνες της καρβαμαζεπίνης.

Παρουσιάζει δράση αντιδιουρητικής ορμόνης (υπονατριαιμία) και απαιτείται τακτικός έλεγχος

Να. Επίσης έλεγχος έμμορφων συστατικών του αίματος και ηπατικής, νεφρικής λειτουργίας.

Λαμοτριγίνη

Ενδείξεις

Μονοθεραπεία και συμπληρωματική θεραπεία σε εστιακές κρίσεις ενηλίκων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που συχνά συνοδεύεται από πυρετό, γριπποειδές σύνδρομο, λεμφαδενοπάθεια, λευκοπενία, θρομβοπενία και διαταραχές ηπατικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση και άλλων αντιεπιληπτικών (βαλπροϊκό, καρβαμαζεπίνη) αυξάνει την τοξικότητα της λαμοτριγίνης (status epilepticus, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, πολυοργανική ανεπάρκεια).

Προσοχή στη χορήγηση κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας για εμφάνιση εξανθήματος, πυρετού ή γριπποειδούς συνδρόμου ή επιδείνωσης επιληπτικών κρίσεων, γιατί θα πρέπει να τεθεί θέμα διακοπής της χορήγησης.

Τοπιραμάτη

Συμπληρωματική θεραπεία εστιακών κρίσεων με ή χωρίς γενίκευση.

Παρατηρούνται σε υψηλό βαθμό ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ (σύγχυση, βραδύτητα σκέψης, διαταραχές συγκέντρωσης και μνήμης, υπνηλία, κόπωση, ζάλη).

Συνιστάται έλεγχος της στάθμης σε ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα αντισπηληπτικά.

Βαλπροϊκό

Ο μηχανισμός δράσης εμπλέκει τόσο την αναστολή ιόντων Na και Ca όσο και την ενίσχυση της GABAεργικής λειτουργίας.

Ενδείξεις

Γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, τυπικές και άτυπες αφαιρέσεις (φάρμακο εκλογής).

Επίσης ενδείκνυται στην οξεία φάση της μανίας και στην προφύλαξη υποτροπών στη διπολική διαταραχή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ναυτία, έμετοι, τρόμος, υπνηλία. Σπανιότερα ζάλη, αταξία, θρομβοπενία, λευκοπενία. Ηπατική βλάβη που πολύ σπάνια μπορεί να είναι και θανατηφόρα.

Αλληλεπιδράσεις

Η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη ελαττώνουν τα επίπεδα του βαλπροϊκού στο αίμα. Η συγχορήγηση με κλοναζεπάμη μπορεί να προκαλέσει status επιληπτικών αφαιρέσεων.

Προσοχή στη χορήγηση

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας πριν και κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Συνιστάται έλεγχος επίσης αριθμού αιμοπεταλίων και χρόνου ροής και πήξης.

Η λήψη του φαρμάκου μπορεί να έχει τερατογόνο επίδραση στο έμβρυο.

Φάρμακα που ενισχύουν δράση του GABA

Βενζοδιαζεπίνες

Χρησιμοποιούνται η διαζεπάμη και η κλοναζεπάμη σε status epilepticus.

Η κλοναζεπάμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε άλλες μορφές επιληψίας καθώς και στη νευραλγία τριδύμου.

Προσοχή κατά την ενδοφλέβια χορήγηση (κίνδυνος άπνοιας, ανακοπής ή έντονης υπότασης).

Περισσότερες λεπτομέρειες αναφέρονται στο αντίστοιχο κεφάλαιο των Βενζοδιαζεπινών.

Τιαγκαπίνη

Συμπληρωματική θεραπεία σε εστιακές κρίσεις με ή χωρίς γενίκευση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε υπνηλία, κόπωση, ζάλη, ναυτία, σύγχυση.

***Φαινοβαρβιτάλη**

Ενδείξεις

Τονικοκλονικές γενικευμένες ή εστιακές κρίσεις. Χρησιμοποιείται και στη θεραπευτική αντιμετώπιση επιληπτικών κρίσεων που υποτροπιάζουν σε παιδιά, συμπεριλαμβανομένων και των πυρετικών σπασμών.

Αντενδείξεις

Οξεία διαλείπουσα πορφυρία

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ζάλη, υπνηλία, καταστολή. Ειδικότερα στα παιδιά η χορήγησή της μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη γνωστική λειτουργία.

Μείωση φυλλικού οξέος, υπασβεσταιμία, οστεομαλάκυνση. Σπάνιες οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αλληλεπιδράσεις

Η φαινοβαρβιτάλη επάγει το μικροσωματικό σύστημα στο ήπαρ και όταν χορηγείται με άλλες ουσίες επάγει το μεταβολισμό τους.

Ενισχύει τη δράση της φαινυτοΐνης.

Η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό αυξάνουν τα επίπεδα της φαινοβαρβιτάλης στο αίμα.

Προσοχή στη χορήγηση

Αποφεύγεται η χορήγηση σε χειριστές μηχανημάτων, οδηγούς, ηλικιωμένους, ασθενείς με ηπατική, νεφρική ή βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια. Ανταγωνίζεται την αντιπηκτική αγωγή και συνιστάται προσοχή στη δοσολογία των αντιπηκτικών. Σε διακοπή χορήγησης της φαινοβαρβιτάλης συνιστάται προσοχή στην δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής λόγω κινδύνου αιμορραγιών. Απότομη διακοπή του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε επιληπτικούς σπασμούς.

Πριμιδόνη

Η πριμιδόνη παρουσιάζει χημικά και φαρμακολογικά πολλές ομοιότητες με τη φαινοβαρβιτάλη. Άλλωστε η αντιεπιληπτική της δράση σχετίζεται και με τη βιομετατροπή της σε φαινοβαρβιτάλη. Όπως θα ήταν αναμενόμενο, παρουσιάζει ενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες παρόμοιες με εκείνες της φαινοβαρβιτάλης.

Φάρμακα που αναστέλλουν διαύλους Ca^{++} (τύπου T).

Αιθοσουξιμίδη

Αγνωστος ο κύριος μηχανισμός δράσης. Απορροφάται καλά όταν χορηγείται από το στόμα, δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος, απεκκρίνεται στα ούρα αναλλοίωτη αλλά και βιομετατρέπεται στο ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες.

Φάρμακο εκλογής για τις αφαιρέσεις.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε γαστρεντερικές διαταραχές, υπνηλία, ληθαργικότητα, ζάλη, κόπωση, αδυναμία συγκέντρωσης. Μπορεί να εμφανιστούν σπανίως ψυχωτικές καταστάσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας, όπως κνίδωση καθώς και λευκοπενία, απλαστική αναιμία και θρομβοκυτοπενία, ηπατική και νεφρική βλάβη. Προσοχή κατά τη χορήγηση ως προς τον έλεγχο ηπατικής-νεφρικής λειτουργίας.

Φελμπαμάτη

Ο μηχανισμός δράσης εμπλέκει την αναστολή ιόντων Na αλλά και την αλληλεπίδραση με υποδοχείς NMDA στη θέση της γλυκίνης. Δεν έχει επιτυχημένη κλινική πρακτική γιατί προκαλεί σοβαρή απλαστική αναιμία.

Γκαμπαπεντίνη

Ο μηχανισμός δράσης μπορεί να σχετίζεται με την πρόσδεση της ως αγωνιστής των GABA_B υποδοχέων.

Χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία στην επιληψία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε γαστρεντερικές διαταραχές και υπνηλία, ζάλη, αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, διαταραχές μνήμης, νυσταγμός, διπλωπία, βήχας, πόνοι στο θώρακα.

Προσοχή κατά τη συγχορήγηση και άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ, την κατανάλωση αλκοόλ, την χρήση της σε μικτές επιληψίες λόγω κινδύνου ενίσχυσης αφαιρετικών κρίσεων. Να αποφεύγεται σε κύηση και γαλουχία.

Λεβετιρακετάμη

Επικουρική θεραπεία σε περιπτώσεις εστιακής επιληψίας με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως το ΚΝΣ με υπνηλία, αδυναμία, ζάλη, ίλιγγος, αϋπνία και συγκινησιακή αστάθεια. Στην κύηση χορηγείται μόνον εάν κριθεί απαραίτητο.

Κλινική εφαρμογή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων

1. Εστιακή –Μερική Επιληψία

Απλή: **Φαινοτοΐνη, Καρβαμαζεπίνη**, Φαινοβαρβιτάλη, Πριμιδόνη

Σύνθετη: **Φαινοτοΐνη, Καρβαμαζεπίνη**, Πριμιδόνη

2. Γενικευμένη Επιληψία

Τονικοκλονική: **Φαινοτοΐνη, Καρβαμαζεπίνη, Φαινοβαρβιτάλη, Πριμιδόνη, Βαλπροϊκό**

Αφαίρεση : **Αιθοσουξιμίδη, Βαλπροϊκό**

Πυρετικοί σπασμοί στα παιδιά: **Φαινοβαρβιτάλη, Πριμιδόνη,**

Status Epilepticus: **Διαζεπάμη, Φαινοτοΐνη**

Φαρμακα και Κινητικές Διαταραχές - Νευροεκφυλιστικές νόσοι

1. Αντιπαρκινσονικά

Στοιχεία Παθοφυσιολογίας

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων της Νόσου του Parkinson αλλά δεν σταματούν ούτε και αντιστρέφουν την πορεία της νευρωνικής εκφύλισης που προκαλείται από τη νόσο.

Η νόσος αποτελεί μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τρόμο, μυική δυσκαμψία, βραδυκινησία (βραδύτητα κατά την έναρξη και εκτέλεση εκούσιων κινήσεων),

ανωμαλίες της στάσης και της βάδισης. Η συμπτωματολογία σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου η οποία χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των εκούσιων κινήσεων, της στάσης και της βάδισης. Η αιτία της νόσου είναι άγνωστη αλλά το παθοφυσιολογικό της υπόστρωμα σχετίζεται με τον εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία και την επακόλουθη μείωση της ντοπαμίνης που εκλύεται στο ραβδωτό σώμα (περιοχή προβολής της μέλαινας ουσίας). Τα ανεπαρκή επίπεδα ντοπαμίνης στο μελαινοραβδωτό σύστημα σχετίζονται με την κινητική δυσλειτουργία αλλά και με άλλου τύπου εμφανιζόμενη συμπτωματολογία, όπως γνωστική δυσλειτουργία και κατάθλιψη. Η μείωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα οδηγεί σε αύξηση της χολινεργικής λειτουργίας, λόγω της γνωστής αλληλεπίδρασης μεταξύ μελαινοραβδωτής ντοπαμινεργικής προβολής και χολινεργικών νευρώνων στο ραβδωτό σώμα.

Ας σημειωθεί ότι υπάρχει και ο δευτεροπαθής παρκινσονισμός, δηλαδή συμπτωματολογία της νόσου μετά από ιογενή εγκεφαλίτιδα, πολλαπλές αγγειακές βλάβες και κατόπιν χρήσης αντιψυχωσικών φαρμάκων, κυρίως των «τυπικών».

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο, σύμφωνα και με όσα αναφέρθηκαν, αφορούν ουσίες που επιδρούν στην σύνθεση και μεταβολισμό της ντοπαμίνης, ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, αντιμουςκαρινικά, και ουσίες με αδιευκρίνιστο μηχανισμό δράσης.

A. Φάρμακα που επιδρούν στη σύνθεση και τον μεταβολισμό της ντοπαμίνης

***Λεβοντόπα**

Η λεβοντόπα αποτελεί πρόδρομη ουσία της ντοπαμίνης (προφάρμακο)

Στοιχεία φαρμακοκινητικής

Απορροφάται σε μικρό ποσοστό από το πεπτικό (20-30%) και παρουσιάζει μικρό χρόνο ημιζωής (περίπου 3 ώρες). Διαχέεται σε όλους τους ιστούς και στον εγκέφαλο όπου εισέρχεται στα κύτταρα με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς. Ο χρόνος ημιζωής μπορεί να σχετίζεται και με διακυμάνσεις ως προς την εμφάνιση φυσιολογικής κινητικότητας.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η λεβοντόπα εισέρχεται σε εναπομείναντα ντοπαμινεργικά κύτταρα στο ΚΝΣ όπου και βιομετατρέπεται από την αποκαρβοξυλάση σε ντοπαμίνη δεδομένου ότι ο ΑΕΦ είναι

αδιαπέραστος για την ντοπαμίνη. Όπως είναι φυσικό, με την εξέλιξη της νόσου όλο και λιγότερα είναι τα εναπομείναντα κύτταρα, με αποτέλεσμα όλο και λιγότερα κύτταρα να μπορούν να προσλάβουν την εξωγενώς χορηγούμενη λεβοντόπα, να τη μετατρέψουν σε ντοπαμίνη, έτοιμη προς αποθήκευση και ακολούθως απελευθέρωση.

Με δεδομένα τα όσα ήδη αναφέρθηκαν, επιβεβαιώνεται ότι η ανακούφιση που παρέχει η λεβοντόπα είναι μόνο όσο το φάρμακο υπάρχει στον οργανισμό και όσο μπορεί να λειτουργήσει. Σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση αρχίζουν να συμβαίνουν διακυμάνσεις ως προς τον έλεγχο της συμπτωματολογίας.

Η λεβοντόπα, όπως ήδη έχει σημειωθεί, διαχέεται σε όλους τους ιστούς όπου και μεταβολίζεται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα απαίτηση μεγάλων δόσεων λεβοντόπα για ικανοποιητική πρόσβαση στο ΚΝΣ αλλά και εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από την περιφέρεια.

Κλινικές εφαρμογές

Νόσος του Parkinson. Σε συνδυασμό με καρβιντόπα ή βενσεραζίδη (αναστολείς της εξωεγκεφαλικής ντοπα-αποκαρβοξυλάσης) που έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη δίοδο της λεβοντόπα στον εγκέφαλο λόγω περιορισμού του μεταβολισμού της στην περιφέρεια. Οι συγκεκριμένοι αναστολείς δεν διαπερνούν το ΑΕΦ. Με το συγκεκριμένο συνδυασμό μειώνεται η απαιτούμενη δόση της λεβοντόπα αλλά και η βαρύτητα των ανεπιθυμητών ενεργειών λόγω σχηματισμού ντοπαμίνης περιφερικά.

Αντενδείξεις

Γλαύκωμα κλειστής γωνίας, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, ψυχώσεις, κακόηθες μελάνωμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιφερικές: ανορεξία, ναυτία, έμετος. Ταχυκαρδία, έκτακτες συστολές, αιματολογικές δυσκρασίες, υπέρχρωση ούρων

ΚΝΣ: παθολογικές ακούσιες κινήσεις (δυσκινησίες), ανησυχία, άγχος, κατάθλιψη, απνία, ψυχωτικού τύπου συμπτωματολογία.

Αλληλεπιδράσεις

Η βιταμίνη πυριδοξίνη (B₆) αυξάνει τη περιφερική διάσπαση της λεβοντόπα και μειώνει τη δραστηριότητά της.

Η λήψη γευμάτων με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες εμποδίζει τη μεταφορά της λεβοντόπα στο ΚΝΣ λόγω συναγωνισμού του φαρμάκου με ουδέτερα αμινοξέα για την απορρόφησή τους από το έντερο.

Προσοχή στη χορήγηση

Σε ασθενείς με γαστρεντερικές διαταραχές, καρδιαγγειακές διαταραχές, ενδοκρινοπάθειες, ηπατικές ή νεφρικές διαταραχές, σε ψυχωτικές διαταραχές.

Σταδιακή διακοπή του φαρμάκου.

Προσοχή στο δοσολογικό σχήμα και στα φαρμακοκινητικά του χαρακτηριστικά, γιατί με την εξέλιξη της νόσου η αποτελεσματικότητα του σχήματος μειώνεται και ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει τα φαινόμενα “on-off”, όπου παρουσιάζει αιφνίδια απώλεια της φυσιολογικής κινητικότητας με τρόπο, μυϊκές συσπάσεις και ακινησία.

Σελεγιλίνη

Η σελεγιλίνη αναστέλλει εκλεκτικά και αναστρέψιμα την MAO B (που μεταβολίζει την ντοπαμίνη). Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της ντοπαμίνης. Επίσης έχει συσχετιστεί ο μηχανισμός δράσης με νευροπροστασία, γιατί μειώνει το σχηματισμό ελευθέρων ριζών που παράγονται κατά το μεταβολισμό της ντοπαμίνης.

Ενδείκνυται στην νόσο του Parkinson, χορηγείται είτε σαν μονοθεραπεία είτε συμπληρωματικά στη θεραπεία με λεβοντόπα για να συνεισφέρει στη μείωση των δυσκινησιών και των φαινομένων “on-off”.

Οι ***ανεπιθύμητες ενέργειες*** σχετίζονται με την αύξηση της ντοπαμίνης και είναι παρόμοιες με εκείνες της λεβοντόπα.

Σε θεραπευτικές δόσεις δεν προκαλεί αναστολή της MAO A και έτσι δεν οδηγεί στις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων της MAO A.

Σε υψηλότερες δόσεις απαιτεί προσοχή στη χορήγηση.

Είναι καλό να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση αντικαταθλιπτικών, γιατί μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (υπερπυρεξία, διέγερση, παραλήρημα κώμα).

Εντακαπόνη

Η εντακαπόνη είναι αναστολέας του ενζύμου COMT που μεταβολίζει την ντοπαμίνη. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση του μεταβολισμού της ντοπαμίνης περιφερικά άρα και αύξηση της προσβασιμότητας στο ΚΝΣ αλλά και την μείωση του μεταβολισμού της στο ΚΝΣ.

Χορηγείται μαζί με συνδυασμούς της λεβοντόπα σε ασθενείς με διακυμάνσεις της κινητικότητας.

Οι **ανεπιθύμητες ενέργειες** αφορούν σε γαστρεντερικές διαταραχές, δυσκινησία, ζάλη, κόπωση. Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση αντικαταθλιπτικών και άλλων ουσιών που μεταβολίζονται από το ίδιο ένζυμο, όπως η μεθυλντόπα, η δοπαμίνη και η αδρεναλίνη.

Β. Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Βρωμοκρυπτίνη, Περγολίδη, Πραμιπεξόλη, Ροπινιρόλη

Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές χρησιμοποιούνται είτε σαν επικουρική θεραπεία είτε στα αρχικά στάδια της νόσου. Η δράση τους εστιάζεται κυρίως στη διέγερση των D₂ υποδοχέων και ειδικότερα η ροπινιρόλη και πραμιπεξόλη αποτελούν εκλεκτικούς αγωνιστές των συγκεκριμένων υποδοχέων.

Φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη λεβοντόπα, αλλά μικρότερη επιβάρυνση σχετικά με την προκαλούμενη δυσκινησία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν όσα ήδη αναφέρθηκαν για τη λεβοντόπα. Ειδικότερα: ορθοστατική υπόταση, ναυτία, κόπωση και αυπνία συνοδεύουν τη χρήση της βρωμοκρυπτίνης και της περγολίδης. Η ροπινιρόλη και η πραμιπεξόλη φαίνεται να εμφανίζουν λιγότερο σοβαρό προφίλ παρενεργειών και αποτελούν πιο ανεκτές προσεγγίσεις ακόμη και στη μονοθεραπεία.

Γ. Αντιχολινεργικά-Αντιμουσκαρινικά

Βιπεριδένη, Βενζοτροπίνη, Βενζεξόλη, Ορφενανδρίνη

Η αποτελεσματικότητα των αντιχολινεργικών φαρμάκων συνίσταται στη αναστολή των μουσκαρινικών υποδοχέων που εντοπίζονται στο χολινεργικό σύστημα στο ραβδωτό σώμα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η απουσία της ανασταλτικής δράσης της ντοπαμίνης λόγω μειωμένων επιπέδων της στο ραβδωτό σώμα οδηγεί σε αύξηση της χολινεργικής δραστηριότητας.

Φάρμακα με αντιμουσκαρινική δράση μπορεί να επιδράσουν εμμέσως και να βελτιώσουν τη

συμπτωματολογία της νόσου.

Οι συγκεκριμένοι ανταγωνιστές, λόγω μέτριας αποτελεσματικότητας, χρησιμοποιούνται είτε σε συνδυασμό με τη λεβοντόπα είτε στα πρώιμα στάδια της νόσου. Επίσης ενδείκνυται η χορήγησή τους στη δευτερογενή, όπως αναφέρθηκε, παρκινσονικού τύπου συμπτωματολογία για την αντιμετώπιση ανεπιθυμητών ενεργειών από το εξωπυραμιδικό σύστημα μετά τη χορήγηση κυρίως «τυπικών» αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνίστανται στις γνωστές αντιμουσκαρινικές δράσεις, όπως κυκλοπληγία, ξηρότητα στόματος, επίσχεση ούρων, δυσκοιλιότητα. Σε μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να παρουσιαστούν γνωστικές δυσλειτουργίες, σύγχυση, παραλήρημα και ψευδαισθήσεις.

Αμανταδίνη

Η αμανταδίνη χρησιμοποιήθηκε αρχικά ως αντικό φάρμακο και αργότερα ανακαλύφθηκε η αντιπαρκινσονική της δράση.

Ο μηχανισμός δράσης εμπλέκει την επίδρασή της στη έκλυση και επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης και τον ανταγωνισμό σε μουσκαρινικούς και NMDA υποδοχείς.

Χρησιμοποιείται είτε επικουρικά στη χορήγηση λεβοντόπα είτε στα πρώιμα στάδια της νόσου, λόγω μέτριας δραστηριότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως ναυτία, ζάλη, αϋπνία, σύγχυση, ψευδαισθήσεις, περιφερικό οίδημα.

2. Φάρμακα και Νόσος του Huntington

Η νόσος αποτελεί παράδειγμα επικρατούντος νοσήματος με πρώιμη έναρξη, χαρακτηρίζεται από εκφύλιση του ραβδωτού σώματος, ενώ η συμπτωματολογία της περιλαμβάνει προοδευτικά εξελισσόμενες χορειοαθετωσικές κινήσεις (άτακτες, μη αναμενόμενες, ακούσιες κινήσεις) και άνοια.

Η θεραπευτική της αντιμετώπιση συνήθως περιλαμβάνει χορήγηση ντοπαμινεργικών ανταγωνιστών (βλέπε **αλοπεριδόλη**) με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες.

3. Φάρμακα και Τικ

Τα τικ χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενες, ξαφνικές, εναρμονισμένες, ανώμαλες κινήσεις. Περιλαμβάνεται σε αυτήν την κατηγορία και το σύνδρομο Gille de la Tourette. Χορηγείται συνήθως **αλοπεριδόλη**.

4. Φάρμακα και Άνοια

Οι άνοιες συμπεριλαμβανομένης της νόσου Alzheimer, αποτελούν πολυπαραγοντικές διαταραχές με αρκετά αδιευκρίνιστο παθοφυσιολογικό υπόστρωμα. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα αφορούν κυρίως στην εναπόθεση αμυλοειδών πλακών, t-enriched neurofibrillary tangles, νευρωνική εκφύλιση και μεταβολές σε διάφορα νευροδιαβιβαστικά συστήματα. Η ανακάλυψη της εκφύλισης χολινεργικών νευρώνων και της μείωσης των επιπέδων ακετυλοχολίνης σε μεταθανάτιες μελέτες ασθενών, οδήγησε στη χρήση φαρμάκων που οδηγούν στην αύξηση των επιπέδων ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο. Τα φάρμακα τακρίνη, δονεπεξίλη, ριβαστιγμίνη και γαλανθαμίνη αποτελούν ειδικούς, αναστρέψιμους αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης και ενδείκνυται στην άνοια. Παρουσιάζουν μια δράση στην εκπτωτική πορεία των νοητικών λειτουργιών (συμπτωματική θεραπεία). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν κυρίως σε ναυτία, διάρροια, έμετο και αϋπνία. Η τακρίνη έχει επιπλέον συνδυαστεί με ηπατικές ενώ η δονεπεξίλη με καρδιολογικές διαταραχές. Ας σημειωθεί ότι αναπτύσσεται νέα πολύπλευρη θεραπευτική στρατηγική για τις άνοιες που περιλαμβάνει χρήση αντισωμάτων (εμβόλιο?), αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και αντιοξειδωτικές ουσίες.

- Τα εγκεφαλικά επεισόδια, που διαχωρίζονται σε ισχαιμικά ή αιμορραγικά, αποτελούν μια σύνθετη κατάσταση αγγειακής λειτουργίας και επακόλουθης συμπτωματολογίας από το ΚΝΣ. Τα ισχαιμικά επεισόδια μπορεί να αντιμετωπιστούν με θρομβόλυση, αλλά υπάρχει ο κίνδυνος αιμορραγίας που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή. Στα αιμορραγικά επεισόδια, εκτός της χειρουργικής παρέμβασης, μπορεί να χορηγηθεί προφυλακτικά για το μέλλον αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

Φάρμακα και ημικρανία

Η θεραπεία των ημικρανικών κρίσεων αποτελεί πολλές φορές ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα, ειδικότερα εάν αποτελεί επείγον περιστατικό.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις **ημικρανικές κρίσεις** περιλαμβάνουν: απλά αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αγωνιστές της σεροτονίνης, βενζοδιαζεπίνες και ναρκωτικά αναλγητικά (βλέπε σχετικά κεφάλαια για περισσότερες λεπτομέρειες).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **χρόνια προφυλακτική αγωγή της ημικρανίας** περιλαμβάνουν: αγωνιστές της σεροτονίνης, αντικαταθλιπτικά, ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων, αναστολείς διαύλων ιόντων Ca και αντιεπιληπτικά (βλέπε σχετικά κεφάλαια για λεπτομέρειες).

Φάρμακα και παχυσαρκία

Ορλιστάτη

Παρουσιάζει περιφερική δράση. Αναστέλλει την απορρόφηση λίπους στο πάγκρεας.

Σιβουτραμίνη

Αναστέλλει την επαναπρόληψη σεροτονίνης/νορεδρεναλίνης στο ΚΝΣ.

Μετφορμίνη

Χρησιμοποιείται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με παχυσαρκία (βλέπε σχετικές πληροφορίες στο αντίστοιχο κεφάλαιο).

Νεότερο φάρμακο αποτελεί η **ριμοναμπάτη** που είναι ανταγωνιστής υποδοχέων κανναβινοειδών.

Φάρμακα και Πόνος: Ναρκωτικά Αναλγητικά

Με τον όρο ‘ναρκωτικά αναλγητικά’ ή ‘οπιούχα’ εννοούμε τα φάρμακα εκείνα που έχουν δράση παρόμοια της μορφίνης και των άλλων αλκαλοειδών του οπίου. Ως πηγή του οπίου εξακολουθεί να χρησιμοποιείται η παπαρούνα “*Papaver somniferum*” (μήκων η υπνοφόρος).

Όλα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας δρουν συνδεδεμένα σε ειδικούς υποδοχείς, τους υποδοχείς ενδογενών οπιοειδών στο ΚΝΣ, όπως είναι οι ενδορφίνες και οι εγκεφαλίνες.

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο θα συζητήσουμε τους αγωνιστές των υποδοχέων των οπιοειδών που η κύρια χρήση τους είναι η ανακούφιση του έντονου πόνου. Όμως, οι αγωνιστές παρουσιάζουν και ευφορικές ιδιότητες, γεγονός που οδήγησε στην ευρεία διάδοσή τους και στο φαινόμενο της ουσιοεξάρτησης.

Συγχρόνως όμως θα συζητήσουμε και για τους ανταγωνιστές των υποδοχέων οπιοειδών οι οποίοι έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία κυρίως για την υπερδοσολογία των αγωνιστών.

Υποδοχείς οπιοειδών

Οι υποδοχείς κανναβινοειδών αποτελούν μια μεγάλη ομάδα OP1, OP2, OP3 (ή δ, κ, και μ, αντίστοιχα) υποδοχέων που συνδέονται με τις G πρωτεΐνες. Ο σ υποδοχέας έχει θεωρηθεί ως υποδοχέας οπιοειδών, άποψη που σήμερα έχει αναθεωρηθεί, ενώ φαίνεται να σχετίζεται με τις δυσφορικές δράσεις των οπιοειδών. Υπάρχουν υπότυποι των παραπάνω υποδοχέων μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 , δ_2 , αλλά ερευνάται και η πιθανή κλωνοποίηση ενός νέου υποδοχέα, του υποδοχέα ε.

Οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται στο ΚΝΣ και στο νωτιαίο μυελό, και ειδικότερα σε δομές που σχετίζονται με αντίληψη του πόνου, τη ρύθμιση των ορμονών και τις ευφορικές ιδιότητες.

Η αναλγητική δράση ασκείται τόσο σε νωτιαίο επίπεδο (OP2, κ) όσο και σε υπερνωτιαίο επίπεδο (OP3, μ_1). Το αποτέλεσμα της μοριακής δράσης των οπιούχων στους υποδοχείς μέσω της σύνδεσης με τις G πρωτεΐνες, την μείωση της αδενυλικής κυκλάσης και της επακόλουθης μείωσης του c-AMP οδηγεί στην μείωση της έκλυσης διαφόρων νευρωνορυθμιστών και στην παρεμπόδιση με αυτό τον τρόπο της αγωγής των ερεθισμάτων και της αντίληψης του πόνου.

Δράση οπιούχων σε υποδοχείς οπιοειδών

	Τύποι Υποδοχέων		
	μ ή OP3	κ ή OP2	δ ή OP1
Μορφίνη	+++	+	+
Κωδεΐνη	++	+	++
Δεξτροποξυφαίνη	+	+	+
Ναλοξόνη	-	-	-
Πενταζοκίνη	+/-	+	ΔΥΔ
Βουτορφανόλη	+/-	+	ΔΥΔ
Ναλβουφίνη	-	+	ΔΥΔ
Βουπρενορφίνη	++	+	+
Φαιντανύλη	+++	+	+
Ντεζοκίνη	+	+	+
Μεθαδόνη	++	+/-	+/-

μ: υπερνωτιαία αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, ευφορία, σωματική εξάρτηση, μύση, γαστρεντερική λειτουργία

κ: νωτιαία αναλγησία, μύση, καταστολή, δυσφορία, αναπνευστική καταστολή, ψυχοσεομιμητικές δράσεις

δ: αναλγησία (νωτιαία/υπερνωτιαία), αντιβηχική δράση, καρδιακή λειτουργία, γαστρεντερική λειτουργία, συμπεριφορές κινήτρων, συγκινήσεις σπασμούς.

+: αγωνιστική δράση

-: ανταγωνιστική δράση

0: καμία δράση

ΔΥΔ: δεν υπάρχουν δεδομένα

Ταξινόμηση οπιούχων

Αγωνιστές	Μερικοί Αγωνιστές	Ανταγωνιστές	Μεικτοί Αγωνιστές/ /Ανταγωνιστές
Μορφίνη Κωδεΐνη Ηρωίνη Δεξτροπροποξυφαίνη Μεπεριδίνη Μεθαδόνη Φαιντανύλη	Βουπρενορφίνη Τραμαδόλη	Ναλοξόνη Ναλτρεξόνη Ναλμεφένη	Πενταζοκίνη Ναλβουφίνη Βουτορφανόλη

Φαρμακολογικές ιδιότητες των οπιούχων

1. Αναλγησία, Αλλαγή διάθεσης, Ψυχική εξάρτηση 2. Διέγερση χημειοαισθητικής ζώνης εμέτου 3. Διέγερση οφθαλμοκινητικού πυρήνα 4. Μειωμένη κινητικότητα εντέρου 5. Αναπνευστικό κέντρο (Μειωμένη απάντηση στο CO₂) 6. Κέντρο βήχα 7. Αγγειοκινητικό κέντρο 8. Αύξηση τόνου σφικτήρων 9. Υποθαλαμικές λειτουργίες 10. Απελευθέρωση ισταμίνης 11. Αντοχή 12. Φυσική εξάρτηση	1. Ευφορία – Δυσφορικές δράσεις 2. Ναυτία έμετος 3. Μύση 4. Δυσκοιλιότητα 5. Αναπνευστική καταστολή, μειωμένη συχνότητα και βάθος αναπνοών 6. Καταστολή αντανακλαστικού του βήχα 7. Αγγειοδιαστολή, υπόταση, αύξηση ενδοκρανιακής πίεσης λόγω αυξημένου CO₂ 8. Σπασμός χοληδόχου, κατακράτηση ούρων 9. Αυξημένη ADH, μειωμένες CRH, GH, LH, FSH, ACTH και πτώση τεστοστερόνης και κορτιζόλης, αδυναμία θερμορύθμισης 10. Κνησμός, κνίδωση, βρογχόσπασμος 11. Αυξημένες δόσεις για το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα 12. Σύνδρομο στέρησης
--	--

Οξεία δράση οπιούχων – Στερητικά συμπτώματα

Οξεία δράση	Στερητικά συμπτώματα
Αναλγησία	Πόνος και ευερεθιστότητα
Αναπνευστική καταστολή	Υπεραερισμός
Ευφορία	Δυσφορία και κατάθλιψη
Χαλάρωση και ύπνος	Ανησυχία και αϋπνία
Ηρεμία	Φόβος –Εχθρικότητα
Μειωμένη αρτηριακή πίεση	Αυξημένη αρτηριακή πίεση
Δυσκοιλιότητα	Διάρροια
Μύση	Μυδρίαση
Υποθερμία	Υπερθερμία
Μείωση εκκρίσεων	Δακρύρροια-Ρινόρροια
Μειωμένη σεξουαλική διάθεση	Αυτόματη εκσπερμάτιση
Περιφερική αγγειοδιαστολή, ζεστό-θερμό δέρμα	Ρίγη – «Χήναιο δέρμα»

*Μορφίνη

Στοιχεία φαρμακοκινητικής

Βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα 25%-40%. Μικρά ποσά διέρχονται στο ΚΝΣ συγκριτικά με κωδεΐνη, μεθαδόνη. Μέγιστη αναλγητική δράση σε 1 ώρα. Διάρκεια δράσης από 2-6 ώρες. Μεταβολισμός σε γλυκουρονίδια που εμφανίζουν αναλγητική δράση. Η επισκληρίδια ή ενδοραχιαία χορήγηση προκαλεί αναλγησία που διαρκεί 12-24 ώρες.

Ενδείξεις: Αντιμετώπιση σοβαρού, έντονου, επίμονου πόνου. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (πόνος), οξύ πνευμονικό οίδημα.

Αντενδείξεις

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, αλκοολισμός, παραλυτικός ειλεός, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κύηση, γαλουχία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οξεία χρήση: ναυτία, έμετος, ορθοστατική υπόταση, βραδύπνοια, σπασμός χοληφόρων. Συνήθης δοσολογία: μη σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεγάλες δόσεις: καταστολή του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη (έντονη βραδύπνοια).

Μακροχρόνια χρήση: εξάρτηση, αντοχή (εκτός από τη μύση και τη δυσκοιλιότητα), έντονη δυσκοιλιότητα, σύνδρομο στέρησης (κατά τη διακοπή).

Αλληλεπιδράσεις

Αυξάνεται η καταστολή με άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ. Σύνδρομο στέρησης μετά από χορήγηση ανταγωνιστών.

Υπερδοσολογία

Χαρακτηριστική της δηλητηρίασης είναι η τριάδα: κώμα – μύση – εξεσημασμένη βραδύπνοια (από παράλυση του κέντρου της αναπνοής). Αντιμετωπίζεται με διατήρηση της αναπνοής, χορήγηση ναλοξόνης. Προσοχή: μικρή δόση ναλοξόνης σε εξαρτημένους, κίνδυνος εμφάνισης κατακλυσμιαίου συνδρόμου στέρησης με έντονη δραστηριότητα του συμπαθητικού που μπορεί να οδηγήσει σε αρρυθμίες και πνευμονικό οίδημα.

Κωδεΐνη

Ενδείκνυται σε ήπιο, μέτριο πόνο που δεν ανταποκρίνεται στα μη ναρκωτικά αναλγητικά και σε ερεθιστικό μη παραγωγικό βήχα.

Δίνεται από το στόμα (καλή απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα) σε συνδυασμό με άλλα ΜΣΑΦ.

Ακολουθεί τις αντενδείξεις της μορφίνης ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν εκείνες της μορφίνης αλλά είναι γενικά ηπιότερες και σπανιότερες σε συνήθη δοσολογία.

Δεξτροποποξυφαίνη

Χορηγείται σε πόνο μέτριας ή ήπιας έντασης (βαριά τραύματα, μετεγχειρητικώς, καρκίνο).

Η χρόνια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει καρδιακή τοξικότητα (δεν αντιμετωπίζεται με ναλοξόνη) και σπασμούς. Ακολουθεί όσα αναφέρθηκαν στη μορφίνη σε μικρότερο βαθμό.

Πεθιδίνη (Μεπεριδίνη)

Ενδείκνυται σε πονοκέφαλο και σε μετεγχειρητικό μετατραυματικό πόνο. Δίνεται μόνο σε οξύ

πόνο και είναι ακατάλληλη για την αντιμετώπιση χρονίως πασχόντων.

Ακολουθεί τα όσα αναφέρθηκαν για τη μορφίνη αλλά έχει μικρότερη διάρκεια δράσης, έλλειψη αντιβηχικής δράσης και ανεπιθύμητες ενέργειες μικρότερου βαθμού. Σε μεγάλες δόσεις ή σε επανειλημμένη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει διέγερση του ΚΝΣ (μυϊκό τρόμο, αύξηση αντανακλαστικών, μυδρίαση, σπασμούς). Η διέγερση μπορεί να συνδέεται και με ένα μεταβολίτη της, τη νορμεπεριδίνη που είναι τοξική.

Να αποφεύγεται η ενδοφλέβια χορήγηση.

Φαιντανύλη

Συνθετικό οπιούχο όπως και η αλφαιντανύλη και η σουλφαϊντανύλη. Είναι ισχυρότερα αναλγητικά της μεπεριδίνης αλλά με μικρότερη διάρκεια δράσης. Εμφανίζουν ταχεία έναρξη δράσης και μικρή διάρκεια δράσης.

Ενδείκνυται στην αναισθησία (βλέπε σχετικό κεφάλαιο) και στην αναλγησία. Η φαιντανύλη με την μορφή διαδερμικών αυτοκόλλητων σκευασμάτων χρησιμοποιείται για τον χρόνιο και ανθεκτικό πόνο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν σε αναπνευστική καταστολή, μυϊκή δυσκαμψία, ναυτία, έμετο.

Μεθαδόνη

Συνθετικό παράγωγο με βραδύτερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη μορφίνη.

Θεραπεία υποκατάστασης (από το στόμα) κατά το σύνδρομο στέρησης και αγωγή συντήρησης πρώην ηρωινομανών.

Εμφανίζει παρενέργειες και σύνδρομο στέρησης όπως αναφέρθηκε στη μορφίνη, αλλά ηπιότερο και μεγαλύτερης διάρκειας.

Ναλβουφίνη

Μεικτός αγωνιστής/ανταγωνιστής

Έχει ισχύ και διάρκεια αναλγητικής δράσης παρόμοια με τη μορφίνη (δράση σε κ, δ υποδοχείς).

Όμως αναστέλλει τους μ υποδοχείς.

Ενδείκνυται σε μέτριο ή έντονο πόνο.

Πενταζοκίνη

Μεικτός αγωνιστής/ανταγωνιστής (κύρια δράση σε κ υποδοχείς). Ενδείκνυται σε μέτριο ή έντονο πόνο. Ακολουθεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες της μορφίνης αλλά σε μικρότερο βαθμό. Παρουσιάζει ψυχωσεομιμητικού τύπου εκδηλώσεις (ψευδαισθήσεις, σύγχυση, εφιάλτες, παραισθήσεις).

Βουπρενορφίνη

Μερικός αγωνιστής των μ οπιοειδών υποδοχέων. Εμφανίζει μεγάλη διάρκεια δράσης, και μεγαλύτερη ισχύ από τη μορφίνη (όμως οροφή στο αναλγητικό αποτέλεσμα). Δεν προκαλεί ισχυρή φυσική εξάρτηση (ήπιο σύνδρομο στέρησης).

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο άλγος αλλά και σαν εναλλακτική αγωγή της μεθαδόνης στη θεραπεία υποκατάστασης πρώην ηρωινομανών (λόγω μεγάλης διάρκειας δράσης). Διατίθεται σε υπογλώσσια δισκία, που απορροφώνται από τον στοματικό βλεννογόνο.

Ηρωίνη

Είναι συνθετικό οπιούχο. Δεν υπερέχει της μορφίνης ως αναλγητικό. Έχει ταχύτερη έναρξη δράσης, μικρή διάρκεια και μεγαλύτερη ισχύ. Σε ορισμένες χώρες έχει χρησιμοποιηθεί στην αναλγησία.

Αποτελεί την πλέον διαδεδομένη ουσία κατάχρησης.

Ανταγωνιστές

Ναλοξόνη

Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση αναπνευστικής καταστολής από οπιοειδή. Διάγνωση, διαφορική διάγνωση σε κώμα. Αναστροφή αναπνευστικής καταστολής σε νεογέννητα. Προσοχή στην ταχεία αναστροφή, κίνδυνος κατακλυσμιαίου στερητικού συνδρόμου, διέγερσης συμπαθητικού. Έχει αναφερθεί και αιφνίδιος θάνατος. Χορηγείται μόνον παρεντερικά (ενέσιμο διάλυμα).

Ναλτρεξόνη

Βοηθητική αγωγή στην υποστήριξη πρώην εξαρτημένων κατά τη διάρκεια της απεξάρτησης. Η παρουσία του φαρμάκου στον οργανισμό εξουδετερώνει τη δράση των άλλων οπιούχων. Έτσι ο πρώην χρήστης δεν έχει κίνητρο για λήψη οπιούχων. Χορηγείται από του στόματος.

Ουσίες κατάχρησης

Αιθανόλη

Στοιχεία Φαρμακοκινητικής

Απορροφάται γρήγορα από το στομάχι και το λεπτό έντερο με ρυθμό που εξαρτάται από το ποσό που ελήφθη και κυρίως από την παρουσία τροφής. Με άδειο στομάχι έχουμε δημιουργία μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα σε λιγότερο από 1 ώρα. Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε νερό.

Περίπου 10% της αλκοόλης αποβάλλεται αναλλοίωτο. Η αιθανόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ (οξειδωση προς ακεταλδεύδη και επακόλουθη οξειδωση προς οξικό οξύ).

Ένα άτομο μέσου σωματικού βάρους μεταβολίζει 6-8g αιθανόλης σε μία ώρα ανεξάρτητα από το ποσό ολικής αιθανόλης στον οργανισμό.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η αιθανόλη διεγείρει στην αρχή το ΚΝΣ (λειτουργώντας ανασταλτικά στις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες) και στη συνέχεια ασκεί κατασταλτική δράση.

Η δράση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με την ενίσχυση της GABAεργικής δραστηριότητας.

Προκαλεί αγγειοδιαστολή (ίσως κεντρική δράση) και αίσθημα θερμότητας. Επίσης προκαλεί αύξηση της έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι. Εμφανίζεται αυξημένη διούρηση που μπορεί εν μέρει να αποδοθεί και στην κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων υγρών.

Η αιθανόλη επιδρά στο μεταβολισμό. Οξέως προκαλεί υπερλιπιδαιμία (ενεργοποίηση συμπαθητικού) ένα γεγονός που εμφανίζεται και στους χρόνιους αλκοολικούς αλλά οφείλεται στην ανεπαρκή απομάκρυνση των λιπιδίων από το αίμα και στην ελαττωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Άλλωστε οι αλκοολικοί εμφανίζουν συχνά λιπώδη διήθηση του ήπατος.

Η αιθανόλη προκαλεί εξάρτηση και υπάρχει μια «συμπεριφορική» αντοχή, γιατί άτομα που πίνουν μπορούν να εκτελέσουν απλές καθημερινές πράξεις με επίπεδα αιθανόλης στο αίμα που θα ήταν αρκετά για την αποδιοργάνωση της συμπεριφοράς σε άλλα άτομα άπειρα ως προς την κατανάλωση αιθανόλης.

Η αντοχή όμως αυτή δεν επεκτείνεται και στα θανατηφόρα αποτελέσματα της αιθανόλης ($>550\text{mg}/100\text{ml}$).

Σε περίπτωση τοξικότητας προσοχή στη στάση του ασθενούς (πλαγιοπρηνής) για να αποφευχθεί πνευμονική εισρρόφηση από εμετούς. Φροντίζουμε για την οξεοβασική ισορροπία, την ενυδάτωση και την έγχυση γλυκόζης-θειαμίνης.

Ο χρόνιος αλκοολισμός χαρακτηρίζεται από χρόνια γαστρίτιδα, ηπατική κίρρωση και νευροψυχιατρικές διαταραχές.

Μια φαρμακευτική προσέγγιση για την απεξάρτηση από την αιθανόλη αφορά στη χορήγηση **δισουλφιράμης**. Η χορήγησή της καθιστά την λήψη αιθανόλης δυσάρεστη και επικίνδυνη. Η αιθανόλη μετά από δισουλφιράμη προκαλεί ναυτία, εμετούς, εξάψεις (flushing), ταχυκαρδία, πονοκέφαλο, μείωση αρτηριακής πίεσης μέχρι καταπληξίας. Τα συμπτώματα αυτά, γνωστά ως «αντίδραση δισουλφιράμης», οφείλονται στο γεγονός ότι η δισουλφιράμη παρεμβαίνει στο μεταβολισμό της αιθανόλης γιατί αναστέλλει το ένζυμο αλδευδική αφυδρογονάση και προκαλεί άθροιση ακεταλδεύδης η οποία και συνδέεται με όλη αυτή τη συμπτωματολογία.

«Αντίδραση δισουλφιράμης» παρουσιάζουν και άλλα φάρμακα και έτσι πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη κατανάλωση αιθανόλης (κεφαμανδόλη, χλωραμφαινικόλη, ισονιαζίδη, μετρονιδαζόλη, κοτριμοξαζόλη, γκριζεοφουλβίνη).

Μια άλλη φαρμακευτική παρέμβαση αφορά στην **ακαμπροσάτη**. Είναι μια ουσία που μιμείται ή και ενισχύει τη δράση του GABA και χρησιμοποιείται σαν υποστηρικτική θεραπεία κατά την διαδικασία απεξάρτησης από την αιθανόλη.

Το σύνδρομο στέρησης από αιθανόλη περιλαμβάνει ταχυκαρδία, τρόμο των χειρών, ναυτία, έμετο, κεφαλαλγία, κακουχία, εφίδρωση, υπέρταση, άγχος, ευερεθιστότητα, ψευδαισθήσεις ή παραληρητικές ιδέες και αϋπνία και μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Αντιμετωπίζεται όπως έχει ήδη αναφερθεί με διαζεπάμη, συμπλέγματα βιταμινών και αντιμετώπιση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

Νικοτίνη

Η νικοτίνη είναι αλκαλοειδές και απαντάται στα φύλλα του καπνού. Η νικοτίνη δεν χρησιμοποιείται θεραπευτικά (εκτός από τη θεραπεία διακοπής καπνίσματος), αλλά διατηρεί τη σημασία της γιατί είναι το δεύτερο ευρέως χρησιμοποιούμενο διεγερτικό μετά την καφεΐνη και η δεύτερη ουσία μετά την αλκοόλη που αποτελεί αντικείμενο κατάχρησης. Σε συνδυασμό με άλλες τοξικές ουσίες που εμπεριέχονται στον καπνό του τσιγάρου, αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για παθήσεις του πνεύμονα και του καρδιαγγειακού, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου (πνεύμονος, λάρυγγα και ουροδόχου κύστης).

Στοιχεία φαρμακοκινητικής

Η απορρόφηση γίνεται γρήγορα από το βλεννογόνο του στόματος, τους πνεύμονες, το γαστρεντερικό βλεννογόνο και το δέρμα.

Οι καπνιστές αναπτύσσουν ανοχή ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες της νικοτίνης (ναυτία, ταχυκαρδία κ.ά.).

Το κάπνισμα αυξάνει το ρυθμό μεταβολισμού μεγάλου αριθμού φαρμάκων.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Μικρές δόσεις διεγείρουν τα γάγγλια του ΑΝΣ ενώ μεγαλύτερες δόσεις τα παραλύουν. Νικοτινικοί υποδοχείς εντοπίζονται και στο ΚΝΣ.

Η νικοτίνη είναι λιποδιαλυτή, διέρχεται τον ΑΕΦ και οι χαμηλές δόσεις προκαλούν ευφορία, εγρήγορση, αλλά και χαλάρωση (εξαρτάται από τη διάθεση και την ώρα καπνίσματος). Επίσης βελτιώνει την προσοχή και τη μάθηση.

Οι περιφερικές δράσεις της νικοτίνης είναι πολύπλοκες. Η διέγερση γαγγλίων του συμπαθητικού αυξάνει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό. Προκαλεί αγγειοσύσπαση που στα στεφανιαία μπορεί να οδηγήσει σε κρίσεις στηθαγχικούς ασθενείς. Επίσης αυξάνει τον διάμεσο μεταβολισμό του οργανισμού, επειδή ακριβώς οι περιφερικές της επιδράσεις αποδίδονται κυρίως στην έκλυση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια.

Σε μεγάλες δόσεις, μπορεί να προκαλέσει υπόταση, ανορεξία, ναυτία και εμετούς, καθώς και μείωση του τόνου του γαστρεντερικού και ουροποιητικού λόγω αποκλεισμού των παρασυμπαθητικών γαγγλίων.

Σε τοξικές δόσεις προκαλεί τρόμο και αίσθημα μυϊκού κάματος, βαριά υπόταση και κεντρική καταστολή, που μπορεί να καταλήξει ακόμη και σε αναπνευστική παράλυση.

Σύνδρομο στέρησης

Η νικοτίνη αναπτύσσει σωματική εξάρτηση και το σύνδρομο στέρησης συνίσταται σε ευερεθιστότητα, άγχος, ανησυχία, αδυναμία συγκέντρωσης, κεφαλαλγία και αϋπνία. Το πρόγραμμα διακοπής εμπεριέχει φαρμακολογικές παρεμβάσεις όπως τα αυτοκόλλητα διαδερμικής χορήγησης και οι τσίγλες που περιέχουν νικοτίνη.

Ψυχοδιεγερτικά

Μεθυλοξανθίνες

Οι μεθυλοξανθίνες περιλαμβάνουν την **θεοφυλλίνη**, που βρίσκεται κυρίως στο τσάι, τη **θεοβρωμίνη**, που βρίσκεται κυρίως στο κακάο και την **καφεΐνη**, το ευρέως χρησιμοποιούμενο διεγερτικό που βρίσκεται κυρίως στον καφέ αλλά υπάρχει και στο τσάι, στα αναψυκτικά τύπου coca cola, στα γλυκά με σοκολάτα και στο κακάο.

Ο μηχανισμός δράσης σχετίζεται με την αναστολή των υποδοχέων της αδενοσίνης (A_1 , A_2), μιας ενδογενούς ουσίας που ασκεί ανασταλτικό ρόλο ως νευρωνορυθμιστής, δρώντας σε προσυναπτικό και μετασυναπτικό επίπεδο.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Θα περιγράψουμε κυρίως την καφεΐνη, επειδή οι δράσεις της είναι πιο έντονες από τις υπόλοιπες μεθυλοξανθίνες.

Η καφεΐνη ασκεί μεγαλύτερη επίδραση στο ΚΝΣ συγκριτικά με τη θεοφυλλίνη. Προκαλεί μείωση της κόπωσης και εγρήγορση. Υψηλότερες δόσεις προκαλούν άγχος και τρόμο.

Ασκεί θετική ινότροπο και χρονότροπο δράση στην καρδιά και διεγείρει την αναπνοή. Προκαλεί σύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων. Παρουσιάζει ήπια διουρητική δράση.

Αυξημένος καρδιακός ρυθμός και έκτακτες συστολές μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη και σε κανονική λήψη.

Όλες οι μεθυλοξανθίνες διεγείρουν την έκκριση υδροχλωρικού οξέος από το γαστρικό βλεννογόνο.

Η καφεΐνη παρουσιάζει ψυχολογική εξάρτηση αλλά και σύνδρομο στέρησης με κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, λήθαργο σε χρήστες που σταματούν τη χρήση αν καταναλώνουν περισσότερα από 6 φλυτζάνια καφέ την ημέρα (περισσότερο από 600mg καφεΐνης)

Κλινικές εφαρμογές

Έχει χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις βαριάς μέθης. Σήμερα χρησιμοποιείται μαζί με άλλες ουσίες (π.χ. σαλικυλικά) σε ιδιοσκευάσματα για τον πονοκέφαλο.

Αντενδείκνυται η χρήση μεθυλοξανθινών και ειδικότερα καφεΐνης κατά την κύηση. Έχει ενοχοποιηθεί για τερατογόνο επίδραση στο έμβρυο και την ανάπτυξη του.

Κοκαΐνη

Η κοκαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό και διεγερτικό του ΚΝΣ. Απαντά στα φύλλα του φυτού *Erythroxylon coca* που είναι ενδημικό στο Περού και τη Βολιβία.

Στοιχεία φαρμακοκινητικής

Απορροφάται από το πεπτικό σύστημα αλλά λαμβάνεται συνήθως με ερρινισμό. Έτσι επιτυγχάνεται μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος σε διάστημα 15-60min. Παραμένει στο πλάσμα για 4 ώρες λόγω της βαθμιαίας απορρόφησης της από το ρινικό βλεννογόνο, όπου η τοπική κυκλοφορία περιορίζεται από την αγγειοσύσπαση.

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η κοκαΐνη προκαλεί αναστολή επαναπρόσληψης κατεχολαμινών και σεροτονίνης στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια (έμμεση συμπαθομιμητική δράση). Μπορεί όμως να έχει δράση και απευθείας σε μετασυναπτικούς αδρενεργικούς υποδοχείς (ταχυκαρδία, αύξηση αρτηριακής πίεσης). Επίσης προκαλεί αγγειοσύσπαση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διάτρηση του ρινικού διαφράγματος.

Η κοκαΐνη προκαλεί διέγερση, μεγάλου βαθμού ευφορία και αύξηση της libido (αφροδισιακό). Την αρχική αυτή διέγερση μπορεί να ακολουθήσει άμεσα κατάθλιψη (“crash”).

Η μακροχρόνια χρήση δεν προκαλεί φυσική εξάρτηση ή ανοχή (απεναντίας μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη μεγαλύτερης ευαισθησίας).

Υπέρβαση δοσολογίας προκαλεί τοξικότητα, όπως ταχυκαρδία, υπερπυρεξία, μυδρίαση, άρρυθμη αναπνοή, κοιλιακά άλγη, έμετο, σπασμούς, ψευδαισθήσεις, παραλήρημα (μοιάζει με την τοξική ψύχωση των αμφεταμινών). Η οξεία δηλητηρίαση από κοκαΐνη μπορεί να έχει ταχύτατη κλινική πορεία.

Κλινικές εφαρμογές

Έχει χρησιμοποιηθεί και χρησιμοποιείται σαν τοπικό αναισθητικό σε επεμβάσεις ρινός, οφθαλμού, αυτιών και φάρυγγα (βλέπε σχετικό κεφάλαιο).

Αμφεταμίνη

Η δράσεις της αμφεταμίνης είναι παρόμοιες με εκείνες της κοκαΐνης

Στοιχεία φαρμακοκινητικής

Απορροφάται πλήρως από τη γαστρεντερική οδό. Η ευφορία διαρκεί περισσότερο από εκείνη της κοκαΐνης (4-6 ώρες)

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Η αμφεταμίνη αυξάνει την έκλυση των κατεχολαμινών στο συναπτικό χώρο. Η δράση αυτή όπως είναι λογικό είναι έμμεσα συμπαθομιμητική στο Περιφερικό Νευρικό Σύστημα (βλέπε σχετικό κεφάλαιο) και διεγερτική στο ΚΝΣ.

Η αμφεταμίνη προκαλεί διέγερση, ευφορία, εγρήγορση, μειωμένη κόπωση, καταστολή της όρεξης και αϋπνία.

Επίσης μπορεί να προκαλέσει αίσθημα παλμών, αρρυθμίες, υπέρταση, στηθάγχη, κεφαλαλγία, εφίδρωση, ρίγη, ναυτία, έμετο, διάρροια.

Η αμφεταμίνη μπορεί να προκαλέσει «τοξική ψύχωση» που χαρακτηρίζεται από σύγχυση, ψευδαισθήσεις και διωκτικό παραλήρημα.

Η αμφεταμίνη προκαλεί ψυχολογική εξάρτηση, μικρού βαθμού ψυχική εξάρτηση και αντοχή στις δράσεις της.

- Πολλά παράγωγα της αμφεταμίνης (π.χ. MDMA-ecstasy) χρησιμοποιούνται σήμερα σαν ουσίες κατάχρησης.

Κλινικές εφαρμογές

Έχει χρησιμοποιηθεί ως ανορεξιογόνο και στο σύνδρομο ελαττωματικής προσοχής-υπερκινητικότητας. Παραγωγή της, όπως η μεθυλφαινοδάτη, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στο σύνδρομο ελαττωματικής προσοχής στα παιδιά.

- Ας σημειωθεί ότι υπάρχουν κάποιες ουσίες που έχουν χαρακτηριστεί ως διεγερτικά του ΚΝΣ λόγω της αναληπτικής τους δράσης και της χρήσης τους κατά το παρελθόν ως διεγερτικά αναπνοής, κατάθλιψης καθώς και ως διεγερτικά της αρτηριακής πίεσης. Τέτοιες ουσίες ήταν η πενυλτετραζόλη, η στρυχνίνη, η πικροτοξίνη κ.α. Σήμερα η χρήση τους έχει περιοριστεί στην προκλινική έρευνα.

Αμφεβουταμόνη ή Βουπροπιόνη

Βοηθητική αγωγή στην προσπάθεια διακοπής καπνίσματος. Εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης κατεχολαμινών.

Ψευδαισθησιογόνες ουσίες

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το Διαιθυλαμίδιο του Λυσεργικού Οξέος (LSD), η ψιλοκυβίνη, η μεσκαλίνη και η φαινοκυκλιδίνη. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των ουσιών ποικίλλει, αλλά φαίνεται ότι μεταβάλλουν τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών του ΚΝΣ, και ιδιαίτερα της σεροτονίνης.

Κάναβη – Τετραϋδροκανναβινόλη

Το φυτό Cannabis sativa περιέχει δραστικά συστατικά (κανναβινοειδή) με κύριο αλκαλοειδές την τετραϋδροκανναβινόλη.

Τα κανναβινοειδή, φυτικά ή συνθετικά, συνδέονται με αντίστοιχους υποδοχείς των κανναβινοειδών στο ΚΝΣ και στην περιφέρεια (CB₁, CB₂). Ας σημειωθεί ότι υπάρχει ένα ενδογενές σύστημα κανναβινοειδών που λειτουργεί και εμπλέκεται σε λειτουργίες φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές του ΚΝΣ και της περιφέρειας. Τα κανναβινοειδή θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως ασθενείς παραισθησιογόνες ουσίες.

Στοιχεία φαρμακοκινητικής

Η κάνναβη συνήθως καπνίζεται αλλά μπορεί να ληφθεί και από το στόμα. Η επίδραση των κανναβινοειδών αρχίζει 5-15λεπτά μετά τη λήψη και διαρκεί περίπου 2 ώρες. Είναι πολύ λιποδιαλυτές ενώσεις και ο χρόνος ημιζωής είναι μεγάλος (μεγαλύτερος από 50 ώρες).

Φαρμακολογικές ιδιότητες

Τα κανναβινοειδή ασκούν ηρεμιστική και ευφορική δράση, μειώνουν την αίσθηση του χρόνου και επιτείνουν την οργασμική εμπειρία. Προκαλούν έντονη ιλαρότητα, αλλά η ευφορική τους δράση εξαρτάται από το χρήστη και το περιβάλλον. Προκαλούν επίσης αύξηση της όρεξης και ξηροστομία.

Έχουν αναφερθεί συμπτώματα δυσφορίας, διαταραχές στις γνωστικές λειτουργίες (ιδιαίτερα σε μεγάλες δόσεις), παρανοϊκός ιδεασμός αλλά και ψυχωτικού τύπου επεισόδια (ιδιαίτερα μετά από χρόνια χορήγηση). Έχει συνδυαστεί η χρόνια χρήση της με φαινόμενα απάθειας, αδράνειας

και έλλειψης προγραμματισμού και κινήτρων.

Η κάνναβη συνδέεται με ψυχολογική εξάρτηση, αλλά με μικρού βαθμού αντοχή και σωματική εξάρτηση.

Κλινικές εφαρμογές

Συνθετικά κανναβινοειδή χρησιμοποιούνται στην Αγγλία (ναμπιλόνη, δροναμπιλόνη) ως αντιεμετικά και ορεξιογόνα φάρμακα σε καρκινοπαθείς και ασθενείς με AIDS.

Ερευνώνται και άλλες κλινικές εφαρμογές στην αναλγησία, στην απεξάρτηση, στο γλαύκωμα, στην ψυχογενή ανορεξία, στην κατά πλάκας σκλήρυνση κ.α. Έχει επίσης κυκλοφορήσει ένας ανταγωνιστής των CB₁ υποδοχέων, η ριμοναμπάτη, ως φάρμακο κατά της παχυσαρκίας.

Οπιούχα

Ηρώίνη

Είναι συνθετικό οπιούχο όπως έχει ήδη αναφερθεί (βλέπε σχετικό κεφάλαιο) .

Αποτελεί την πλέον διαδεδομένη ουσία κατάχρησης. Προκαλεί ψυχολογική και σωματική εξάρτηση με σύνδρομο στέρησης σε απότομη διακοπή (βλέπε σχετικό κεφάλαιο).

Μ. Μαρσέλος

ΓΕΝΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Η Αναισθησιολογία χρησιμοποιεί διάφορες κατηγορίες φαρμάκων, με σκοπό την εκτέλεση χειρουργικών επεμβάσεων.

Τα αναισθητικά φάρμακα διαθέτουν υπνωτικές, αναλγητικές και μυοχαλαρωτικές ενέργειες, με αποτέλεσμα να ελέγχεται το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς και να επιτυγχάνεται πλήρης αναισθησία, με απώλεια των αντανακλαστικών και της αίσθησης του πόνου.

Τα αναισθητικά παραλύουν όλους τους ιστούς που διαθέτουν ιδιότητες βιοηλεκτρικής διέγερσης (νευρώνες, ίνες του μυοκαρδίου, γραμμωτές μυϊκές ίνες και λείες μυϊκές ίνες). Οι ιστοί αυτοί εμφανίζουν διαφορετικό βαθμό ευαισθησίας.

Οι κεντρικοί νευρώνες που συμμετέχουν στις νοητικές λειτουργίες και στη διατήρηση της εγρήγορσης εμφανίζουν σχετικώς μεγάλη ευαισθησία, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται απώλεια της συνείδησης χωρίς να προκύπτει καταστολή του αγγειοκινητικού κέντρου, του κέντρου της αναπνοής ή των ινών του μυοκαρδίου. Ωστόσο, για τα περισσότερα αναισθητικά φάρμακα, ο τοξικός δείκτης ασφαλείας είναι μικρός.

Το **ανιόν σκέλους του δικτυωτού σχηματισμού**, αποτελεί μία διεγερτική πολυσυναπτική οδό στο στέλεχος του εγκεφάλου που προβάλλεται στον φλοιό και συμμετέχει στη διατήρηση της εγρήγορσης. Οι νευρώνες αυτοί θεωρούνται ως το κατ'έξοχόν σημείο δράσης των αναισθητικών φαρμάκων και μάλιστα εμφανίζουν συγκριτικά μεγάλη ευαισθησία.

Ο ακριβής **μηχανισμός δράσης** των αναισθητικών φαρμάκων εξακολουθεί να παραμένει άγνωστος. Η αναισθητική ισχύς σχετίζεται πιθανώς με την λιποδιαλυτότητα του μορίου, η οποία διευκολύνει την καθήλωση στη νευρωνική μεμβράνη, την αύξηση της ρευστότητάς της και πιθανώς τη λειτουργία των ιοντικών αυλών (μείωση της εισροής νατρίου και αύξηση της εκροής καλίου). Η σύνδεση του μορίου του αναισθητικού φαρμάκου αφορά τα λιπίδια της μεμβράνης ή το υδρόφοβο τμήμα κάποιου πρωτεϊνικού μεγαλομορίου.

Με τα σύγχρονα αναισθητικά φάρμακα, διακρίνονται δύο βασικά **στάδια νάρκωσης**.

1. Αναλγησία και διέγερση, και
2. Χειρουργική αναισθησία (ελαφρά, μέση και βαθιά).

Ανεξάρτητα με το φάρμακο που χρησιμοποιείται, η βαθιά χειρουργική αναισθησία συνοδεύεται από μείωση της λειτουργίας του αναπνευστικού και του κυκλοφορικού συστήματος.

ΧΡΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

Συνήθως συνδυάζονται διάφορα φάρμακα για τη γενικότερη προετοιμασία του ασθενούς (προαναισθητική αγωγή), την εισαγωγή στη νάρκωση, την εξασφάλιση ικανοποιητικής αναλγησίας και μυοχάλασης, καθώς και για τη διατήρηση της χειρουργικής αναισθησίας στο απαιτούμενο βάθος. Όταν απαιτείται έντονη μυοχάλαση (όπως στις επεμβάσεις της κοιλίας), χρησιμοποιούνται επίσης μυοχαλαρωτικά φάρμακα (νεότερα παράγωγα του κουραρίου). Φαρμακολογικές παρεμβάσεις γίνονται και στο μετεγχειρητικό στάδιο, για την κατάργηση της μυοχάλασης, την πρόληψη των εμέτων και την εξουδετέρωση της υπολειμματικής δράσης διαφόρων κατασταλτικών φαρμάκων (π.χ. οπιούχα και βενζοδιαζεπίνες).

Η **προαναισθητική φαρμακευτική αγωγή** έχει δύο βασικούς στόχους:

1. Την μείωση του άγχους ή του πόνου.
2. Την κατάργηση των παρασυμπαθομιμητικών επιδράσεων της αναισθησίας (βραδυκαρδία, αύξηση βρογχικών εκκρίσεων).

Προαναισθητική αγωγή συνήθως δεν απαιτείται στις μικρής διάρκειας επεμβάσεις.

Για την **ανακούφιση το άγχους**, χρησιμοποιούνται οι βενζοδιαζεπίνες, που χορηγούνται συνήθως από το προηγούμενο βράδυ. Ως **αναλγητικά**, χορηγούνται διάφορα οπιούχα (μορφίνη, φαιντανύλη, αλφαιντανύλη κ.ά.), αμέσως πριν από την εγχείρηση.

Ο αυξημένος **παρασυμπαθητικός τόνος** μειώνεται με τη χορήγηση μουςκαρινικών ανταγωνιστών (ατροπίνη ή σκοπολαμίνη). Έτσι περιορίζεται η σιελόρροια και οι βρογχικές εκκρίσεις, ενώ προστατεύεται η καρδιά από τις βραδυαρρυθμίες που προκαλούν τα φάρμακα αλοθάνιο, σουξαμεθόνιο και νεοστιγμίνη. Η σκοπολαμίνη (υοσκίνη) είναι επίσης αντιεμετική και προκαλεί κάποιο βαθμό αμνησίας. Οι H₂-αναστολείς (ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη κ.ά).

περιορίζουν τις γαστρικές εκκρίσεις και μειώνουν έτσι τον κίνδυνο της αναγωγής και της εισρόφησης.

Για την **εισαγωγή στη νάρκωση** καθώς επίσης και για **βραχείας διάρκειας επεμβάσεις** χρησιμοποιούνται τα **ενδοφλέβια αναισθητικά**. Τα φάρμακα αυτά υστερούν τόσο στον έλεγχο της αναισθητικής δράσης (βραδεία απομάκρυνση, με αποτέλεσμα να παρατείνεται πολύ η φάση της αφύπνισης), όσο και στην πρόκληση ικανοποιητικής μυοχάλασης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα θειοβαρβιτουρικά, τα συνθετικά οπιούχα φαιντανύλη και αλφαιντανύλη, τα παράγωγα της κεταμίνης, οι βουτυροφαινόνες κ.ά. Χορηγούνται με εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια ένεση, ή με συνεχή στάγδην έγχυση μέσα σε ορό.

Η **διατήρηση της αναισθησίας** γίνεται με τα **εισπνεόμενα αναισθητικά** (ενφλουράνιο, ισοφλουράνιο, αλοθάνιο κ.ά) που είναι απλές αλογονωμένες ενώσεις με έντονη πτητικότητα και χορηγούνται με τη βοήθεια ειδικής συσκευής νάρκωσης. Σε **μεγάλης διάρκειας επεμβάσεις**, τα εισπνεόμενα ακολουθούν την αρχική χορήγηση των ενδοφλεβίων φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται για την εισαγωγή στη νάρκωση. Το υποξείδιο του αζώτου είναι ασθενές αναισθητικό αέριο, που συνδυάζεται με εισπνεόμενα ή ενδοφλέβια αναισθητικά και με οπιούχα (αναλγησία).

Ορισμένα συνθετικά οπιούχα συνδυάζονται με ένα ισχυρό νευροληπτικό φάρμακο, όπως η δροπεριδόλη, προκειμένου να επιτευχθεί έντονη αναλγησία και καταπράυνση του ασθενούς (**νευροληπταναλγησία**). Η κατάσταση αυτή επιτρέπει τη διεξαγωγή μικροεπεμβάσεων. Όταν είναι απαραίτητη η χρονική παράταση της επέμβασης, ισχυρότερη νάρκωση του ασθενούς μπορεί να επιτευχθεί με χορήγηση υποξειδίου του αζώτου με εισπνοές (**νευροληπταναισθησία**).

ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

A. Ενδοφλέβια φάρμακα

Βαρβιτουρικά. Η i.v. χορήγηση **θειοπεντάλης** προκαλεί αναισθησία σε λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα επειδή το φάρμακο είναι πολύ λιποδιαλυτό και κατανέμεται ταχύτατα στον εγκέφαλο. Η ανάνηψη από την θειοπεντάλη επέρχεται σύντομα, λόγω της ανακατανομής της σε ιστούς με φτωχότερη αιμάτωση, όπως ο λιπώδης ιστός. Η θειοπεντάλη μεταβολίζεται στο ήπαρ

σε ρυθμό 12-16% την ώρα. Δόσεις θειοπεντάλης λίγο μεγαλύτερες από αυτές που προκαλούν νάρκωση καταστέλλουν το μυοκάρδιο και το αναπνευστικό κέντρο. Πολύ σπάνια εμφανίζει οξείες αλλεργικές αντιδράσεις του τύπου της αναφυλαξίας.

Μη βαρβιτουρικά. Πολλά νεότερα φάρμακα πλεονεκτούν έναντι των βαρβιτουρικών (π.χ. περιορισμένη μυοκαρδιακή καταστολή, ταχύτερη απέκκριση). Η **προποφόλη** (2,6-δισοπροπυλοφαινόλη) εμφανίζει ταχεία ανάνηψη χωρίς ναυτία ή ίλιγγο και γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιείται ευρέως. Σε 1 λεπτό από τη χορήγηση προκαλεί νάρκωση, η οποία διαρκεί 3-5 λεπτά λόγω ταχείας ανακατανομής του φαρμάκου. Είναι σχετικώς ασφαλής, αν και μπορεί να προκαλέσει περιστασιακά σπασμούς και αναφυλαξία (πολύ σπάνια). Η **κεταμίνη** χορηγείται με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση και έχει το πλεονέκτημα ότι διατηρεί την αρτηριακή πίεση σε ικανοποιητικά επίπεδα, όταν οι ασθενείς ευρίσκονται σε κατάσταση κυκλοφορικής καταπληξίας. Είναι αναλγητική στις υποαναισθητικές δόσεις αλλά συχνά προκαλεί ψευδαισθήσεις. Η κύρια χρήση της είναι στην παιδιατρική αναισθησία, επειδή η εμφάνιση ψευδαισθήσεων είναι σπάνια στα παιδιά. Η **μιδαζολάμη** ανήκει στις βενζοδιαζεπίνες και διαθέτει περίπου τετραπλάσια ισχύ σε σύγκριση με τη διαζεπάμη. Επίσης, πλεονεκτεί επειδή δεν προκαλεί τοπικό ερεθισμό, μετά από i.v. ή i.m. χορήγηση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απομακρύνεται με $T_{1/2}$ 1-4 ώρες. Χρησιμοποιείται στην προαναισθητική αγωγή και στην εισαγωγή στη νάρκωση, καθώς και σε καταστάσεις ελεγχόμενης καταστολής με συνεχή στάγδην έγχυση (Μονάδες Εντατικής Θεραπείας). Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια αφορά την καταστολή του αναπνευστικού κέντρου. Η **ετομιδάτη** ανήκει στα υπερβραχείας δράσης ενδοφλέβια αναισθητικά. Ενώ έχει ελάχιστες επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, μπορεί να προκαλέσει μύοκλονο και έντονη μετεγχειρητική ναυτία. Επίσης έχει το μειονέκτημα ότι οι ενέσεις της προκαλούν ερεθισμό και πόνο.

B. Πτητικά φάρμακα

Απορρόφηση και κατανομή. Η ταχύτητα με την οποία προκαλείται η εισαγωγή στην αναισθησία εξαρτάται κυρίως από την διαλυτότητα του φαρμάκου στο αίμα και την πυκνότητά του στο εισπνεόμενο αέριο.

Όταν η διαλυτότητα του αναισθητικού είναι μικρή (υποξείδιο του αζώτου) η διάχυσή του από τους πνεύμονες προκαλεί κορεσμό στο αίμα, και έτσι η αρτηριακή του τάση (και η

τάση στον εγκέφαλο) αυξάνεται ταχύτατα. Αντίθετα, το αλοθάνιο έχει μεγάλη διαλυτότητα το αίμα, με αποτέλεσμα η επαγωγή της αναισθησίας να γίνεται βραδύτερα. Η ανάνηψη από την αναισθησία είναι επίσης βραδεία.

Η τιμή της ελαχίστης κυψελιδικής συγκέντρωσης ενός πτητικού αναισθητικού (Minimum Alveolar Concentration, MAC) που προκαλεί αναισθησία είναι αντιστρόφως ανάλογη της διαλυτότητας του στο αίμα και της ταχύτητας δράσης του. Έτσι, η MAC του αλοθανίου είναι μόλις 0.75, σε αντίθεση με του υποξειδίου του αζώτου που είναι 105.2.

Οι έννοιες της ταχύτητας εγκατάστασης αναισθησίας και της MAC δεν πρέπει να συγχέονται με την ισχύ του αναισθητικού. Έτσι, για παράδειγμα, το υποξείδιο του αζώτου έχει ταχεία δράση, αλλά περιορισμένη ισχύ, επειδή η χορήγηση ικανοποιητικών αναισθητικών δόσεων συναντά τη δυσκολία της πολύ περιορισμένης διαλυτότητας του αναισθητικού αυτού στο αίμα. Για λόγους πρακτικούς, η τιμή της MAC δεν είναι δυνατόν να αυξηθεί τόσο πολύ ώστε να επιτευχθεί βάθος αναισθησίας εφάμιλλο το αλοθάνιου.

Υποξείδιο του αζώτου (N₂O). Δεν είναι αρκετά ισχυρό αναισθητικό ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του για την αναισθησία. Εμφανίζει, όμως, πολλά πλεονεκτήματα όταν συνδυάζεται με άλλα αποτελεσματικότερα φάρμακα (δεν είναι εύφλεκτο, έχει ικανοποιητική αναλγητική δράση και επιτρέπει τη χρήση άλλων φαρμάκων σε μικρές μη τοξικές δόσεις). Χορηγείται σε πυκνότητα 50% μαζί με οξυγόνο, όταν είναι επιθυμητή η επίτευξη απλής αναλγησίας (π.χ. τοκετός, οδοντιατρικές επεμβάσεις, ανατάξεις καταγμάτων). Έχει περιορισμένη δράση στο καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό κέντρο του προμήκη.

Αλοθάνιο (CF₃CHBrCl). Είναι ισχυρό αναισθητικό, με ομαλή και ευχάριστη εισαγωγή στη νάρκωση. Προκαλεί δοσοεξαρτώμενη υπόταση από μυοκαρδιακή καταστολή. Εμφανίζονται συχνά αρρυθμίες, από την ευαισθητοποίηση του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες (ταυτόχρονη χορήγηση συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανακοπή). Όπως τα περισσότερα πτητικά αναισθητικά, το αλοθάνιο καταστέλλει το αναπνευστικό κέντρο με αποτέλεσμα την μείωσή του κατά λεπτό εισπνεόμενου αέρα και αύξηση της αρτηριακής μερικής τάσης του CO₂. Η πλέον σημαντική τοξική δράση του αλοθανίου αφορά στην πρόκληση μαζικής ηπατικής νέκρωσης σε συχνότητα 1/35.000, αν και μικρές βλάβες στο ήπαρ μπορεί να προκληθούν συχνότερα. Περισσότερο από το 20% της χορηγηθείσας δόσης μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ορισμένοι μεταβολίτες ασκούν τοξική βλάβη στο

ήπαρ, πιθανώς ως μία επιβραδυνόμενη αλλεργική αντίδραση που αποδίδεται στην σύνδεσή τους με πρωτεϊνικά μόρια των ηπατοκυττάρων (δράση απτίνης και πρόκληση ανοσολογικής απάντησης). Βαριές ηπατοτοξικές βλάβες από το αλοθάνιο είναι συχνότερες όταν επαναχρησιμοποιείται χωρίς να μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών.

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΕΙΣΠΙΝΕΟΜΕΝΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Υποξείδιο του αζώτου	Μη εύφλεκτο Καλώς ανεκτό Ταχεία εισαγωγή και αποδρομή Περιορισμένη τοξικότητα
Αλοθάνιο	Μη εύφλεκτο Ισχυρό Καλώς ανεκτό
Ενφλουράνιο	Περιορισμένες επιδράσεις στο κυκλοφορικό Ομαλή προσαρμογή του βάθους της αναισθησίας Ικανοποιητική μυοχάλαση
Ισοφλουράνιο	Εύκολη ρύθμιση του βάθους της αναισθησίας Καρδιαγγειακή σταθερότητα – σπανίως αρρυθμογόνιο Συνέργεια με μυοχαλαρωτικά
Δεσφλουράνιο	Ταχεία εισαγωγή και αποδρομή Συνέργεια με μυοχαλαρωτικά Μηδαμινή τοξικότητα

Ενφλουράνιο ($\text{F}_2\text{HC-O-CH}_2\text{-CHFCl}$). Έχει παρόμοια δράση με το αλοθάνιο, αλλά μεταβολίζεται σε μικρότερα ποσοστά (2%) και δεν είναι πιθανόν να προκαλέσει ηπατική βλάβη. Το μειονέκτημα του ενφλουρανίου είναι η κεντρική διεγερτική του δράση που μπορεί να οδηγήσει σε μυϊκούς σπασμούς.

***Ισοφλουράνιο** ($\text{F}_3\text{CCHCl-O-CF}_2\text{H}$). Έχει παρόμοια δράση με το αλοθάνιο, αλλά είναι λιγότερο καρδιοκατασταλτικό και δεν ευαισθητοποιεί την καρδιά στην αδρεναλίνη (επομένως είναι λιγότερο αρρυθμογόνιο από τα άλλα πτητικά αναισθητικά). Προκαλεί δοσοεξαρτώμενη υπόταση, ελαττώνοντας τις περιφερικές αντιστάσεις (σπασμολυτική δράση). Επίσης, προστατεύει τον εγκέφαλο από τυχόν ανοξαιμία. Μόνον 0.2% της δόσης μεταβολίζεται και είναι πρακτικώς μη ηπατοτοξικό.

Οι βασικές **ανεπιθύμητες ενέργειες** του ισοφλουρανίου είναι η καταστολή του αναπνευστικού κέντρου και η κακοήθης υπερπυρεξία. Τυχόν καρδιακές αρρυθμίες συνήθως σχετίζονται με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, με υπέρταση και με τη γεροντική ηλικία. Δεν

αυξάνει σημαντικά την ενδοκρανιακή πίεση.

Εμφανίζει **συνέργεια** με άλλα γενικά αναισθητικά, με κατασταλτικά φάρμακα, με οπιούχα και με μυοχαλαρωτικά (εκπολωτικά και μη). Μπορεί να προκύψει τοξικότητα σε ασθενείς που παίρνουν δακτυλίτιδα, β-αναστολείς, διουρητικά, νιτρώδη ή αναστολείς της ΜΑΟ.

Απαιτείται **προσοχή** σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος ή στεφανιαίας νόσου, σε περιπτώσεις ολιγαιμίας, ηπατικής νόσου, νεφροπάθειας. Σε περιστατικά με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, ενδείκνυται ταυτόχρονος υπεραερισμός, με σκοπό την αποτροπή τυχόν περαιτέρω επιβάρυνσης των ασθενών (με τον υπεραερισμό, πέφτει η μερική τάση του CO₂ και μειώνεται θεαματικά η ενδοκρανιακή πίεση).

Δεσφλουράνιο (F₅CCHCl-O-CF₂H). Έχει πολύ μικρή διαλυτότητα στο αίμα και έτσι παρουσιάζει ταχύτατη εισαγωγή και αποδρομή του αναισθητικού αποτελέσματος. Εμφανίζει **συνέργεια** με τα μυοχαλαρωτικά, η οποία είναι καλύτερα ελεγχόμενη σε σύγκριση με το ισοφλουράνιο.

Μειονεκτεί ως προς τις πιθανές κατασταλτικές επιδράσεις στο μυοκάρδιο και στο προμηκικό κέντρο της αναπνοής. Έχει έντονη και διαπεραστική οσμή, με αποτέλεσμα να θεωρείται προβληματική η χορήγησή του με μάσκα σε παιδιά.

ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΑΝΗΨΗ

Η αναλγησία και η αναπνευστική καταστολή από οπιούχα αναλγητικά που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας (μορφίνη, πεθιδίνη, φαιντανύλη, δεξτροπροποξυφαίνη, κ.ά.) μπορεί να επιμείνουν μετά την εγχείρηση. Η **ναλοξόνη (Narcan)**, ως εκλεκτικός ανταγωνιστής των οπιούχων, είναι χρήσιμη για την αναστροφή της αναπνευστικής καταστολής.

Για την κατάργηση τυχόν υπολειμματικής δράσης των μυοχαλαρωτικών φαρμάκων του τύπου του κουραρίου, χρησιμοποιείται **νεοστιγμίνη (Neostigmine)** ή **πυριδοστιγμίνη (Mestinon)**, με σύγχρονη χορήγηση 1.2-1.5 mg **ατροπίνης** (για την κατάργηση των μουσκαρινικών εκδηλώσεων από τη νεοστιγμίνη).

Η υπολειμματική δράση των βενζοδιαζεπινών αίρεται με **φλουμαζενίλη (Anexate)**, που δρα ως εκλεκτικός ανταγωνιστής των βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων.

Εάν από τη χρήση αναισθητικών εκλυθεί σύνδρομο κακοήθους υπερπυρεξίας, φάρμακο εκλογής είναι η **δαντρολένη (Dantrium)**. Σε περιπτώσεις ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού κακοήθους υπερπυρεξίας, κρίνεται σκόπιμη η προληπτική χορήγηση αυτού του φαρμάκου.

Αντιεμετική αγωγή. Η ναυτία και ο έμετος είναι συνήθη μετεγχειρητικά επακόλουθα, ιδιαίτερα όταν έχουν χορηγηθεί οπιούχα κατά την διάρκεια της εγχείρησης. Χρησιμοποιούνται αντιεμετικά φάρμακα, όπως **μετοκλοπραμίδη** ή **ονδανσεντρόνη**, τα οποία είναι αποτελεσματικότερα αν χορηγηθούν προληπτικώς (ενδοφλέβια έγχυση κατά την διάρκεια της αναισθησίας).

Μ. Μαρσέλος

ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Τα τοπικά αναισθητικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την εντοπισμένη και παροδική κατάργηση της μεταβίβασης ηλεκτρικών ώσεων κατά μήκος συγκεκριμένων νεύρων, χωρίς να επηρεάζουν το επίπεδο της συνείδησης. Η δράση τους αφορά τόσο τις αισθητικές όσο και τις κινητικές νευρικές ίνες.

Από χημική άποψη, πρόκειται για εστέρες ή αμίδια, που φέρουν μία υδρόφιλη αμινομάδα και έναν αρωματικό λιπόφιλο υποκαταστάτη. Συμπεριφέρονται ως ασθενείς βάσεις, που είναι ιονισμένες στο pH του οργανισμού. Η εστερική ή αμιδική φύση του μορίου καθορίζει τον τρόπο και την ταχύτητα μεταβολισμού αυτών των ενώσεων, επειδή οι εστέρες υδρολύονται κυρίως από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος, ενώ τα αμίδια διασπώνται στο ήπαρ.

Μηχανισμός δράσης

Χάρη στο λιπόφιλο τμήμα τους, εισέρχονται με ευκολία στους νευρώνες, όπου διίστανται και έχουν έτσι την ικανότητα να συνδέονται με ορισμένα μεγαλομόρια και να επηρεάζουν τη φυσιολογική ροή ιόντων μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Πιστεύεται ότι αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με αναστολή της λειτουργίας των διαύλων Na^+ , που τελικώς οδηγεί σε παρεμπόδιση της δημιουργίας και της διάδοσης των ηλεκτρικών δυναμικών ενεργείας. Σημαντικό ρόλο έχει επίσης η διακίνηση ιόντων Ca^{++} και K^+ .

Τα τοπικά αναισθητικά δεν επηρεάζουν το δυναμικό ηρεμίας ή τον ουδό ερεθισμού των νευρώνων. Περιορίζουν, όμως, την κλίση και το μέγεθος της αιχμής της αρχικής εκπολωτικής φάσης, έτσι ώστε να μην επιτυγχάνεται το απαιτούμενο επίπεδο εκπυρσοκρότησης για τη δημιουργία δυναμικού ενεργείας.

Φαρμακολογικές ενέργειες

Όλες οι νευρικές ίνες είναι ευαίσθητες στα τοπικά αναισθητικά, αλλά, γενικά, οι ίνες

μικρής διαμέτρου είναι περισσότερο ευαίσθητες από τις παχύτερες ίνες. Έτσι, η αναισθητική δράση είναι βαθμιδωτή, με αρχική παράλυση των λεπτών αισθητικών ινών του πόνου και του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία ακολουθείται από την παράλυση των αισθητικών ινών της αφής και των κινητικών ινών.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι τα τοπικά αναισθητικά ποικίλλουν ως προς την ισχύ, την διάρκεια δράσης, την τοξικότητα και την ικανότητα να εισχωρούν στους βλεννογόνους.

Εκτός από τα περιφερικά νεύρα, τα τοπικά αναισθητικά μπορεί να επηρεάσουν τη λειτουργία όλων των ιστών του οργανισμού που εμφανίζουν το φαινόμενο της ηλεκτρικής διεγερσιμότητας, συμπεριλαμβανομένου του μυοκαρδίου, των λείων μυϊκών ινών και των νευρώνων του ΚΝΣ. Η προσθήκη μίας αγγειοσυσπαστικής ουσίας (συνήθως αδρεναλίνης) αποτρέπει τη διάχυση του φαρμάκου σε μεγαλύτερη περιοχή και τον κίνδυνο να εισέλθουν μεγάλες ποσότητες στη γενική κυκλοφορία.

Ανάλογα με την οδό χορήγησης, η τοπική αναισθησία διακρίνεται σε:

1. Επιφανειακή (δέρματος και βλεννογόνων), συνήθως με επάλειψη ή ψεκασμό
2. Διήθηση (έγχυση του αναισθητικού στην περιοχή που πρόκειται να χειρουργηθεί)
3. Στελεχιαία με τοπική διήθηση (αποκλεισμός περιφερικών νεύρων ή πλεγμάτων)
4. Νωτιαία (υπαραχνοειδής ή ενδορραχιαία και επισκληρίδιος)
5. Ενδοφλέβια ή περιοχική άκρων (έγχυση του αναισθητικού στην πιο απομακρυσμένη φλέβα του σύστοιχου χεριού ή ποδιού).

Τοξικότητα

Οι σημαντικότερες παρενέργειες εμφανίζονται από το ΚΝΣ, με καταστολή και νωθρότητα, αν και έχει παρατηρηθεί επίσης αγχώδης διέγερση, πιθανώς λόγω αναστολής κεντρικών ανασταλτικών συνάψεων.

Υψηλότερες δόσεις προκαλούν σπασμούς και οπτικές διαταραχές, ενώ σε ισχυρές τοξικές πυκνότητες εμφανίζονται έντονοι σπασμοί, κώμα και παράλυση των ζωτικών κέντρων του προμήκη. Ακόμα και η κοκαΐνη η οποία έχει κεντρικές διεγερτικές ιδιότητες που δεν έχουν σχέση με την τοπική αναισθητική της δράση, μπορεί να προκαλέσει θάνατο από αναπνευστική παράλυση.

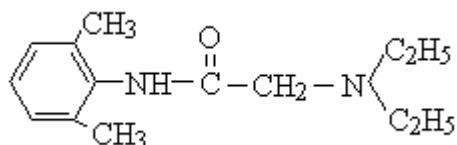
Η γνήσια τοξικότητα των τοπικών αναισθητικών εμφανίζεται με αρχική κεντρική

διέγερση, που ακολουθείται από καταστολή και τελικώς από προμηκική παράλυση. Η κλινική εικόνα ολοκληρώνεται μέσα σε λίγα λεπτά, με σιελόρροια, τρόμο, σπασμούς, ταχυκαρδία και υπέρταση, κόμα, παράλυση της αναπνοής, πτώση της πίεσης και κυκλοφορική καταπληξία.

ΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

* ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ

Η λιδοκαΐνη (ή λιγνοκαΐνη, ή ξυλοκαΐνη) αποτελεί το φάρμακο αναφοράς για τα υπόλοιπα τοπικά αναισθητικά. Εμφανίζει ταχεία και ισχυρή αναισθητική ενέργεια. Οι χορηγούμενες συγκεντρώσεις είναι 0.5-2%. Η χρήση της συνοδεύεται συχνά από υπνηλία, γεγονός που τη διαφοροποιεί από την προκαΐνη και τα άλλα τοπικά αναισθητικά. Η λιδοκαΐνη, ως αμίδιο, μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, με απομάκρυνση της μιας ή και των δύο αιθυλικών ομάδων (N-απαλκυλίωση). Τα προϊόντα της απαιθυλίωσης (μονοαιθυλο-γλυκινεξυλιδίνη και γλυκινεξυλιδίνη) διατηρούν μέρος της φαρμακολογικής ενέργειας και μπορεί να συμβάλουν στην τοξικότητα από το ΚΝΣ, σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Ποσοστό 10-20% της αρχικής δόσης ανευρίσκεται αναλλοίωτο στα ούρα.



Λιδοκαΐνη

Ενδείξεις. Χρησιμοποιείται στη γενική χειρουργική, τη μαιευτική και την οδοντιατρική, για ιστική διήθηση, στελεχιαία αναισθησία και επιφανειακή αναισθησία. Επίσης, με επάλειψη, για αναλγησία και μείωση της αισθητικότητας των βλεννογόνων.

Αντενδείξεις. Γνωστή υπερευαισθησία ή όταν στο σημείο εφαρμογής υπάρχει φλεγμονή. Η νωτιαία χορήγηση αντενδείκνυται σε ασθενείς με ολιγαιμία και κυκλοφορική καταπληξία. Για χρήση σκευασμάτων σταθερού συνδυασμού με αδρεναλίνη, ισχύουν οι αντενδείξεις και οι προφυλάξεις της αδρεναλίνης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Τοπικές αντιδράσεις ευαισθητοποίησης, όπως δερματίτιδα εξ επαφής, κνησμός, αιμορραγική κνίδωση ή οίδημα, κυρίως σε άτομα που χειρίζονται το τοπικό

αναισθητικό (οδοντίατροι) ή σε επανειλημμένη εφαρμογή. Κερατίτιδα μετά από παρατεταμένη εφαρμογή στον κερατοειδή. Οι τοξικές αντιδράσεις από τυχαία ενδαγγειακή έγχυση του φαρμάκου εκδηλώνονται με διέγερση, παραλήρημα, διαταραχές της όρασης, τονικούς και κλονικούς σπασμούς και στη συνέχεια κώμα, καταστολή του καρδιαγγειακού και αναπνευστικού κέντρου (άπνοια και καρδιακή ανακοπή). Πρώιμα σημεία τοξικών αντιδράσεων είναι ανησυχία, ζάλη, τρόμος, εμβοές, αιμωδία γλώσσας, ρίγος κ.ά.

Αλληλεπιδράσεις. Έντονη υπόταση σε άτομα υπό θεραπεία με αντιυπερτασικά, αντιαρρυθμικά ή κορτικοστεροειδή. Υπέρταση ή υπόταση με τρικυκλικά, αναστολείς της ΜΑΟ και ωκυτοκίνη. Με συμπαθητικοτονικά φάρμακα, πρόκληση κοιλιακών αρρυθμιών.

Προσοχή στη χορήγηση. Μεγαλύτερη ευαισθησία παρατηρείται σε ηλικιωμένους, παιδιά, βαρέως πάσχοντες, σε αρρώστους με σοβαρή ηπατική νόσο ή μυασθένεια. Να αποφεύγεται η τοπική διήθηση σε περιοχές με πλούσια αιμάτωση, ή η επάλειψη μεγάλης επιφάνειας δέρματος ή βλεννογόνων, για περισσότερες από 24 h. Η πυκνότητα της προστιθέμενης αδρεναλίνης να μην είναι μεγαλύτερη από 1:200.000 και η συνολική δόση της να μην υπερβαίνει τα 500 µg. Πριν από την έναρξη της έγχυσης του τοπικού αναισθητικού, και κατά διάρκειά της, πρέπει να γίνεται αναρρόφηση, για να αποφευχθεί τυχόν λανθασμένη ενδαγγειακή χορήγηση.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Φάρμακο	Μορφή	Εφαρμογές
Λιδοκαΐνη	Διάλυμα 1-2%, αλοιφή, γέλη, κρέμα Διάλυμα 0.5% Διάλυμα <5%	Στελεχιαία αναισθησία Αναισθησία βλεννογόνων Διήθηση ιστών Ενδορραχιαία αναισθησία
Μεπιβακαΐνη	Διάλυμα 1-4%	Διήθηση ιστών και στελεχιαία αναισθησία
Βουπιβακαΐνη	Διάλυμα 0.25-0.75%	Περιοχική αναισθησία
Διβουκαΐνη	Διάλυμα 0.2%	Αναισθησία βλεννογόνων
Προκαΐνη	Διάλυμα 1-2% Διάλυμα 5-20%	Στελεχιαία αναισθησία, Διήθηση ιστών Ενδορραχιαία αναισθησία
Τετρακαΐνη	Διάλυμα δεξτρόζης 10% Διάλυμα 2%	Ενδορραχιαία αναισθησία Αναισθησία βλεννογόνων
Κοκαΐνη	Διάλυμα 4-10%	Αναισθησία επιπεφυκότων, ρινικού βλεννογόνου και βρόγχων

ΜΕΠΙΒΑΚΑΪΝΗ

Η μεπιβακαΐνη είναι αμίδιο και έχει περίπου την ίδια αποτελεσματικότητα με τη λιδοκαΐνη. Εμφανίζει ταχύτερη έναρξη δράσης, που διαρκεί κατά 20% περισσότερο από τη λιδοκαΐνη.

ΒΟΥΠΒΑΚΑΪΝΗ

Η βουπιβακαΐνη είναι αμίδιο συγγενές της μεπιβακαΐνης, με μεγαλύτερη ισχύ. Η έναρξη δράσης είναι βραδύτερη, αλλά εμφανίζει μεγάλη διάρκεια δράσης (ακόμη και πολλές ώρες), πιθανώς επειδή προσκολλάται σε διάφορα ιστικά μεγαλομόρια.

Ενδείξεις. Κυρίως για αναισθησία διήθησης, στελεχιαίο αποκλεισμό περιφερικών νεύρων, επισκληρίδιο και υπαραχνοειδή χορήγηση. Αποτελεί το τοπικό αναισθητικό εκλογής για συνεχή επισκληρίδιο αναισθησία στον τοκετό.

Αντενδείξεις. Δεν ενδείκνυται για ενδοφλέβια περιοχική αναλγησία ή για αποκλεισμό του παρατραχηλικού πλέγματος. Πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με υποξία, μεταβολική οξέωση, υπερκαλιαιμία ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες. Επικίνδυνες καρδιακές αρρυθμίες και κυκλοφορική καταπληξία, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια περιοχική αναλγησία.

ΔΙΒΟΥΚΑΪΝΗ

Η διβουκαΐνη είναι πολύ ισχυρό αμιδικό αναισθητικό, με παρατεταμένη ενέργεια. Σε σύγκριση με την προκαΐνη, εμφανίζει εικοσαπλάσια ισχύ και τοξικότητα. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιούνται αραιότερα διαλύματα διβουκαΐνης (0.05% έως 0.1%). Είναι κατάλληλη για επιφανειακή και ενδορραχιαία αναισθησία.

Άλλα αμιδικά τοπικά αναισθητικά είναι η **πριλοκαΐνη** και η **ετιδοκαΐνη**.

ΠΡΟΚΑΪΝΗ

Η προκαΐνη είναι εστέρας της διαιθυλαμινοαιθανόλης και του π-αμινοβενζοϊκού οξέος. Έχει σχετικώς μικρή αναισθητική ισχύ, αλλά η δράση της διαρκεί περίπου 1 h και παρατείνεται σημαντικά με την προσθήκη αδρεναλίνης. Υδρολύεται στο πλάσμα με ταχύτητα 150 φορές

μεγαλύτερη από ό,τι στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, όπου η δραστηριότητα της εστεράσης είναι ιδιαίτερα χαμηλή.

Η προκαΐνη μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες, με επίδραση στην καρδιά ανάλογη της κινιδίνης. Επίσης, όπως και άλλα εστερικά αναισθητικά, μπορεί να εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις με βρογχόσπασμο, κνίδωση και αγγειονευρωτικό οίδημα. Τα φαινόμενα αυτά είναι σπάνια και γενικώς η προκαΐνη θεωρείται ατοξική.

Ενδείξεις. Όπως η λιδοκαΐνη, καθώς και σε σύνδρομο κακοήθους υπερπυρεξίας.

Η **χλωροπροκαΐνη** είναι παράγωγο της προκαΐνης, με πολύ βραχύτερη διάρκεια δράσης, εξ αιτίας της ταχείας της υδρόλυσης.

ΤΕΤΡΑΚΑΪΝΗ

Η τετρακαΐνη είναι επίσης εστέρας του π-αμινοσαλικυλικού οξέος, με δεκαπλάσια αναισθητική ισχύ και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από την προκαΐνη. Χρησιμοποιείται κυρίως για ενδορραχιαία αναισθησία, ως διάλυμα 10% σε δεξτρόζη, που έχει μεγαλύτερο ειδικό βάρος από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και εξασφαλίζει έτσι την παραμονή του φαρμάκου στο κατώτερο τμήμα του νωτιαίου σωλήνα.

Το βασικό μειονέκτημα της τετρακαΐνης είναι η βραδύτητα στην έναρξη δράσης, καθώς και ο κίνδυνος τοξικών εκδηλώσεων (κυρίως όταν χορηγείται για ψεκασμό των αεροφόρων οδών σε διάλυμα με συγκέντρωση μεγαλύτερη από 2%).

ΑΙΘΥΛΑΜΙΝΟΒΕΝΖΟΪΚΟ ΟΞΥ

Το αιθυλαμινοβενζοϊκό οξύ είναι πρακτικά αδιάλυτο και γι' αυτό δεν απορροφάται από τους βλεννογόνους. Ισχυρή και ασφαλής τοπική αναισθησία εξασφαλίζεται με αλοιφές που περιέχουν 5-10% του φαρμάκου.

ΚΟΚΑΪΝΗ

Η κοκαΐνη είναι εστέρας του βενζοϊκού οξέος και προκαλεί ισχυρή τοπική αναισθησία. Η κοκαΐνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη των κατεχολαμινών από τους νευρώνες, με αποτέλεσμα έντονη αγγειοσύσπαση. Είναι το μόνο τοπικό αναισθητικό με αυτή την ιδιότητα. Η κύρια εφαρμογή της αφορά την τοπική αναισθησία κατά τη διενέργεια επεμβάσεων στους

οφθαλμούς.

Η εφαρμογή της στους βλεννογόνους του ουροποιητικού συστήματος αντενδείκνυται, επειδή μπορεί να εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία και να προκαλέσει έντονη τοξικότητα. Πολλοί κλινικοί πιστεύουν ότι διαλύματα κοκαΐνης 10% είναι λιγότερο τοξικά από διαλύματα 4%, επειδή η έντονη αγγειοσύσπαση παρεμποδίζει την απορρόφησή της. Η χλωροπρομαζίνη αποτελεί φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης με κοκαΐνη.