

# Εισαγωγή στην Ψυχοφαρμακολογία

## ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

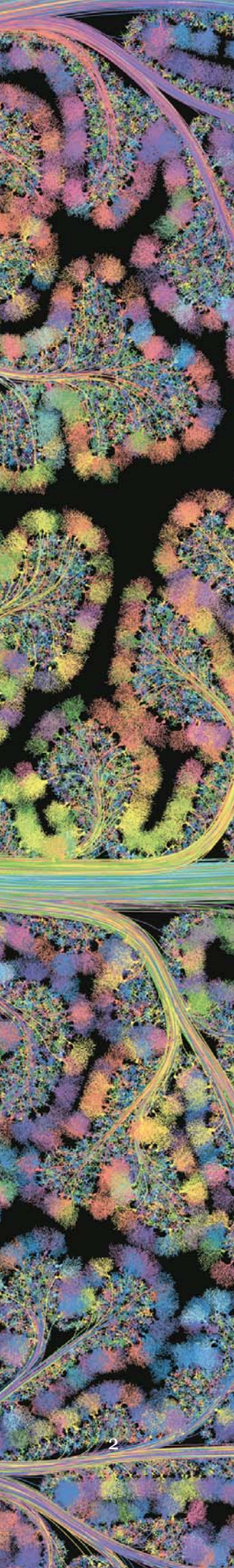
Η *φαρμακολογία* είναι η επιστήμη που εξετάζει τον τρόπο με τον οποίο τα φάρμακα επηρεάζουν το σώμα. Η *ψυχοφαρμακολογία* είναι ένας κλάδος της φαρμακολογίας που μελετάει τον τρόπο με τον οποίο τα φάρμακα ασκούν συγκεκριμένες δράσεις στον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά. Προκειμένου να κατανοήσουμε τις δράσεις, τις συμπεριφορικές και θεραπευτικές χρήσεις αλλά και τις δυνατότητες κατάχρησης των ψυχοτρόπων φαρμάκων, πρέπει να γνωρίζουμε πώς αποκρίνεται ο οργανισμός όταν λαμβάνουμε τέτοια φάρμακα. Η κατανόηση αυτή περιλαμβάνει συγκεκριμένη γνώση της ανατομίας του εγκεφάλου, καθώς και των βασικών αρχών της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης ενός φαρμάκου (που ονομάζονται συνολικά *φαρμακοκινητική*), αλλά και των αλληλεπιδράσεων ενός φαρμάκου με τον «υποδοχέα» του ή, διαφορετικά, με τη δομή με την οποία αλληλεπιδρά προκειμένου να ασκήσει τις δράσεις του (γνωστικό πεδίο που καλείται *φαρμακοδυναμική*).

Ειδικότερα, αυτό το βιβλίο ασχολείται με φάρμακα που επηρεάζουν τον εγκέφαλο και τη συμπεριφορά. Αποτελεί μια εισαγωγή στην ψυχοφαρμακολογία, στην οποία παρουσιάζονται όχι μόνο φάρμακα χρήσιμα στην αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών, αλλά και φάρμακα που μπορούν να οδηγήσουν σε καταναγκαστική χρήση και κατάχρηση. Το βιβλίο ξεκινά με τρία κεφάλαια αφιερωμένα στις βασικές αρχές της δράσης των φαρμάκων.

Το Κεφάλαιο 1 εξετάζει το πεδίο της *φαρμακοκινητικής*, δηλαδή πώς εισέρχονται τα μόρια του φαρμάκου στο σώμα, πώς κατανέμεται και πώς αποβάλλεται από το σώμα. Απαντά δηλαδή σε ερωτήματα όπως: ποιοι είναι οι τρόποι με τους οποίους τα φάρμακα εισέρχονται στο σώμα και πώς οι τρόποι αυτοί σχετίζονται με τις δράσεις των φαρμάκων; Μετά την είσοδό τους στο σώμα, πώς φθάνουν στις θέσεις όπου ασκούν τη δράση τους και πώς αυτή τερματίζεται; Τέλος, πώς αποβάλλεται το φάρμακο από τον οργανισμό;

Για τους αναγνώστες χωρίς υπόβαθρο στις νευροεπιστήμες, το Κεφάλαιο 2 αποτελεί μια εισαγωγή στη δομή και τη λειτουργία του νευρικού συστήματος και του νευρώνα, καθώς εκεί δρουν τα ψυχοτρόπα φάρμακα. Δίδεται έμφαση στη σύνδεση μεταξύ δύο διαφορετικών νευρώνων, τη *σύναψη*, και στις χημικές ουσίες μέσω των οποίων επικοινωνούν οι νευρώνες, τους *νευροδιαβιβαστές*. Μελετώντας τη διεργασία της συναπτικής διαβίβασης αρχίζουμε να κατανοούμε τον τρόπο δράσης των ψυχοτρόπων φαρμάκων. Το φαινόμενο της συναπτικής διαβίβασης δεν είναι στατικό. Αντίθετα, οι





νευρώνες έχουν τη δυνατότητα να αναδιαμορφώνονται συνεχώς, μια διαδικασία που ονομάζεται *συναπτική πλαστικότητα* (*συναπτική ευπλαστικότητα*), η οποία εμπλέκεται στη μάθηση και τη μνήμη καθώς και σε διαταραχές όπως οι αγχώδεις διαταραχές, η κατάθλιψη και ο εθισμός. Ένας υγιής και λειτουργικός εγκέφαλος αναδιαμορφώνεται συνεχώς ως απάντηση στο περιβάλλον μέσω της διαδικασίας της συναπτικής πλαστικότητας. Οι υγιείς νευρώνες σχηματίζουν συνεχώς νέες συναπτικές επαφές διατηρώντας την όμορφη αρχιτεκτονική που έχει διαμορφωθεί φυσιολογικά χάρη στις αλληλεπιδράσεις τους με εκατομμύρια άλλους νευρώνες.

Το 3ο κεφάλαιο παρουσιάζει το πεδίο της *φαρμακοδυναμικής*. Εξετάζονται οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων με τους υποδοχείς στους οποίους προσδένονται τα φάρμακα, μέσω των οποίων ασκούν τις δράσεις τους. Οι υποδοχείς περιγράφονται τόσο ως προς τη δομή όσο και ως προς τη λειτουργία τους, και συζητούνται οι τρόποι με τους οποίους τα φάρμακα τις μεταβάλλουν. Τέλος, παρουσιάζονται οι τρόποι με τους οποίους αυτές οι δράσεις υπόκεινται τόσο της θεραπευτικής δράσης όσο και των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Αυτά τα τρία κεφάλαια παρέχουν θεμελιώδεις γνώσεις για την κατανόηση πιο συγκεκριμένων εννοιών οι οποίες αναπτύσσονται σε επόμενα κεφάλαια.

# Φαρμακοκινητική:

## Πώς ο Οργανισμός Χειρίζεται τα Φάρμακα

Όταν έχουμε πονοκέφαλο, θεωρούμε δεδομένο ότι μετά τη λήψη ασπιρίνης ο πονοκέφαλός μας πιθανότατα θα υποχωρήσει μετά από 15 με 30 λεπτά. Επίσης, θεωρούμε ότι, αν δεν ξαναπάρουμε ασπιρίνη, ο πονοκέφαλος ενδέχεται να επανεμφανιστεί μετά από 3 ή 4 ώρες. Αυτό το γνωστό σενάριο απεικονίζει τέσσερις βασικές διεργασίες του κλάδου της φαρμακολογίας που ονομάζεται *φαρμακοκινητική*. Με βάση το παράδειγμα της ασπιρίνης, οι τέσσερις διεργασίες είναι οι εξής:

1. *Απορρόφηση* της ασπιρίνης από το σώμα μετά την κατάποση του δισκίου
2. *Κατανομή* της ασπιρίνης στον οργανισμό, συμπεριλαμβανομένου και του οργανισμού του εμβρύου σε περίπτωση που μια γυναίκα είναι έγκυος κατά τον χρόνο λήψης του φαρμάκου
3. *Μεταβολισμός* (αποτοξίνωση ή διάσπαση) του φαρμάκου. Η ασπιρίνη, αφότου ασκήσει την αναλγητική της δράση, διασπάται σε μεταβολίτες (παρα-προϊόντα ή ουσίες προς αποβολή) που δεν ασκούν πλέον καμία επίδραση
4. *Αποβολή* των προϊόντων μεταβολισμού, συνήθως μέσω των ούρων

Στις τέσσερις αυτές διεργασίες μερικές φορές αναφερόμαστε με το ακρωνύμιο ΑΚΜΑ. Οι διαδικασίες αυτές συνολικά καθορίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου, δηλαδή, πόσο από το

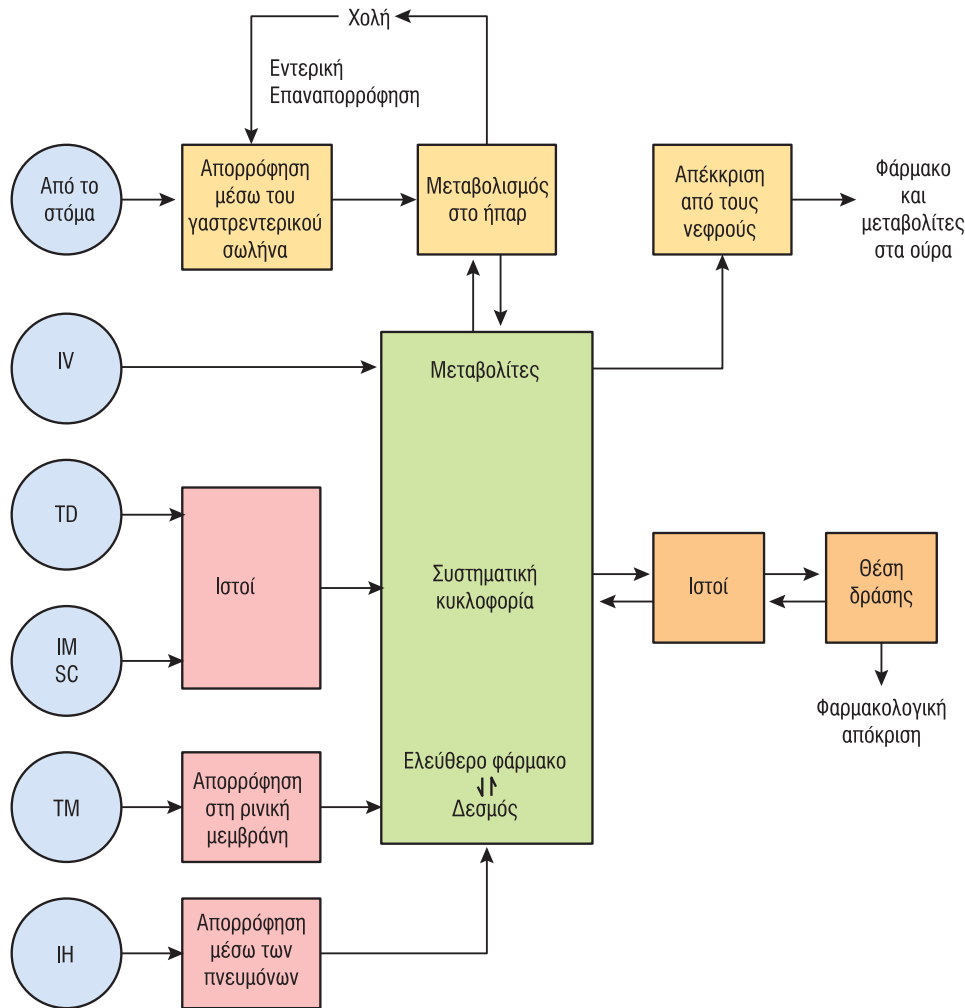
φάρμακο που χορηγείται φτάνει πραγματικά στον στόχο του<sup>1</sup>.

Στόχος αυτού του κεφαλαίου είναι η διερεύνηση αυτών των διεργασιών της *φαρμακοκινητικής*. Επειδή πολλά φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται χρόνια και για διαφορετικά χρονικά διαστήματα, στο κεφάλαιο αυτό επίσης διερευνάται η διατήρηση σταθερών θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων στο αίμα καθώς και η χρησιμότητα παρακολούθησης των επιπέδων αυτών. Τέλος, το κεφάλαιο εισάγει τις έννοιες της *αντοχής* και της *εξάρτησης* από φάρμακα.

Στην απλούστερη μορφή της, η φαρμακοκινητική περιγράφει τη χρονική πορεία των δράσεων ενός συγκεκριμένου φαρμάκου – δηλαδή τον χρόνο έναρξης και τη διάρκεια της δράσης του. Συνήθως η χρονική πορεία απλά αντανακλά το χρόνο που απαιτείται για την αύξηση και την μείωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο σημείο-στόχο. Στην Εικόνα 1.1 απεικονίζεται η κυκλοφορία του φαρμάκου εντός του οργανισμού και η ισορροπία του στη θέση δράσης του.

Η ρίζα κινητική στη λέξη *φαρμακοκινητική* υποδηλώνει κίνηση και χρόνο. Η γνώση της κίνησης και του χρόνου συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση της δράσης ενός φαρμάκου. Κατ'ελάχιστον, συμβάλλει στη διάκριση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου από άλλα παρόμοια φάρμακα. Για παράδειγμα, η κύρια διαφορά ανάμεσα

<sup>1</sup>Περιστασιακά απαντάται ένας επιπλέον όρος, η φάση απελευθέρωσης, η οποία εκτείνεται από το χρονικό σημείο χορήγησης του φαρμάκου μέχρι το σημείο όπου το φάρμακο διαλύεται στα σωματικά υγρά και είναι έτοιμο για απορρόφηση.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.1.** Σχηματική αναπαράσταση της πορείας ενός φαρμάκου στο σώμα. IM = ενδομυϊκή, IV = ενδοφλέβια, TM = διαμεμβρανική, SC = υποδόρια, TD = διαδερμική, IH = με εισπνοή.

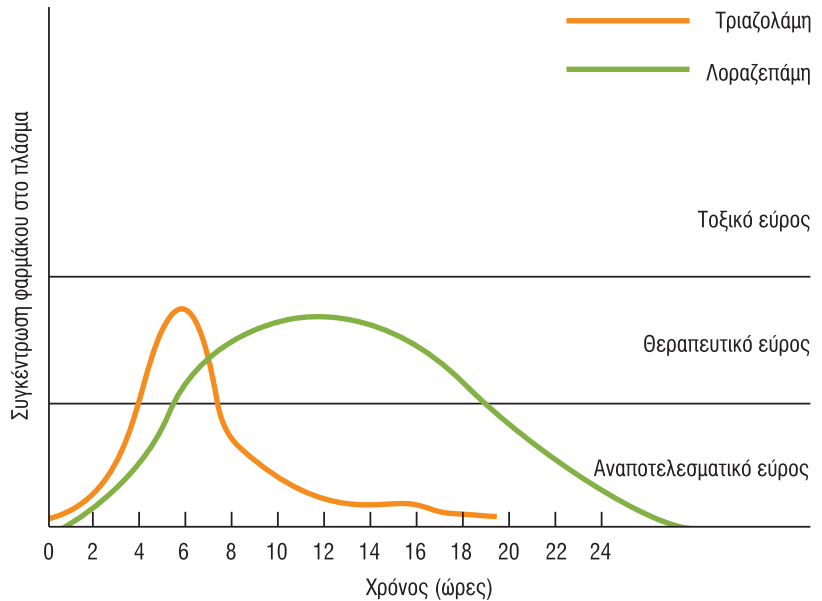
σε δύο βενζοδιαζεπίνες (βλ. Κεφάλαιο 13), τη λοραζεπάμη και την τριαζολάμη, έγκειται στη φαρμακοκινητική τους. Και τα δύο φάρμακα καταστέλλουν τη λειτουργία του εγκεφάλου, προκαλώντας καταστολή και αγχώλυση. Η λοραζεπάμη, ωστόσο, παραμένει τουλάχιστον για 24 ώρες στον οργανισμό, ενώ η τριαζολάμη παραμένει μόνο για περίπου 6 έως 8 ώρες. Εάν η λοραζεπάμη χορηγηθεί κατά την κατάκλιση ως θεραπεία

της αϋπνίας, η καταστολή κατά τη διάρκεια της επόμενης μέρας μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα, επειδή η λοραζεπάμη θα παραμείνει στον οργανισμό αρκετές ώρες. Ωστόσο, στις περιπτώσεις που χρειάζεται σταθερή δράση μεγάλης διάρκειας, όπως στην περίπτωση θεραπείας του άγχους, η λοραζεπάμη είναι το καταλληλότερο φάρμακο<sup>2</sup>.

Οι διαφορές στην κινητική ανάμεσα στη λορα-

<sup>2</sup>Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην ιατρική είναι γνωστά με δύο ή και τρία ονόματα. Το πιο περιγραφικό όνομα ενός φαρμάκου είναι το *χημικό του όνομα* το οποίο περιγράφει με ακρίβεια τη χημική του δομή με λέξεις. Σε αυτό το βιβλίο δεν χρησιμοποιούνται οι χημικές ονομασίες των φαρμάκων. Το δεύτερο όνομα ενός φαρμάκου είναι το *κοινόχρηστο όνομα* (*generic*), το οποίο συχνά έχει μια συντομευμένη μορφή που προέρχεται από το χημικό του όνομα, που δίνεται στο φάρμακο από τον εφευρέτη του ή τον παρασκευαστή του. Αφού λήξει η προστασία της ευρεσιτεχνίας ενός φαρμάκου (συνήθως 17 χρόνια μετά την ημερομηνία κατοχύρωσης του διπλώματος ευρεσιτεχνίας από τον παρασκευαστή), οποιοσδήποτε άλλος παρασκευαστής γενόσημων φαρμάκων μπορεί να πουλήσει νόμιμα αυτό το φάρμακο με την ίδια ονομασία. Το τρίτο όνομα είναι το *εμπορικό όνομα* του φαρμάκου, ένα μοναδικό όνομα που δίνεται στο φάρμακο από τον κάτοχο της ευρεσιτεχνίας. Μόνο αυτός έχει δικαίωμα να πωλεί το φάρμακο με αυτήν την ονομασία, ακόμα και όταν λήξει η περίοδος προστασίας της ευρεσιτεχνίας. Αντίθετα, οι υπόλοιποι μπορούν να πωλούν το φάρμακο με το κοινόχρηστο όνομα. Για παράδειγμα, πολλές εταιρείες πωλούν ασπιρίνη, που είναι το κοινόχρηστο όνομα του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, το οποίο είναι η χημική του ονομασία. Ωστόσο, μόνο η Bayer Pharmaceuticals, η εταιρεία που είχε την αρχική ευρεσιτεχνία του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, μπορεί να πωλεί το φάρμακο ως "Bayer Aspirin". Σε αυτό το βιβλίο, παρατίθενται μόνο οι κοινόχρηστες ονομασίες των φαρμάκων.

**ΕΙΚΟΝΑ 1.2.** Αναπαράσταση των επιπέδων της τριαζολάμης (βενζοδιαζεπίνη βραχείας δράσης) και της λοραζεπάμης (βενζοδιαζεπίνη μακράς δράσης) στο αίμα με την πάροδο του χρόνου μετά από την χορήγησή τους από το στόμα. Απεικονίζονται, κατά προσέγγιση, τα αναποτελεσματικά, τα θεραπευτικά και τα τοξικά επίπεδα των φαρμάκων στο αίμα.



ζεπάμη και την τριαζολάμη απεικονίζονται στην Εικόνα 1.2, όπου παρουσιάζονται τρία εύρη συγκεντρώσεων στο πλάσμα του αίματος: το μη αποτελεσματικό (όπου δεν υπάρχει επαρκής ποσότητα φαρμάκου για να προκληθεί καταστολή ή αγχώλυση), το θεραπευτικό και το τοξικό εύρος (κατά το οποίο παρατηρείται υπερβολική καταστολή). Η τριαζολάμη φθάνει γρήγορα σε επίπεδα αιχμής στο αίμα και έχει μικρή διάρκεια δράσης. Η λοραζεπάμη, από την άλλη πλευρά, φθάνει σε επίπεδα αιχμής στο αίμα με αργότερο ρυθμό και παραμένει εντός θεραπευτικού εύρους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ουσιαστικά, τα παραπάνω αποτελέσματα εξηγούνται από τις διαφορές φαρμακοκινητικής των φαρμάκων, οι οποίες και επιτρέπουν τη χρήση δύο παρόμοιων φαρμάκων για την επίτευξη διαφορετικών θεραπευτικών στόχων.

## ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ο όρος *απορρόφηση φαρμάκων* αναφέρεται σε διεργασίες και μηχανισμούς μέσω των οποίων τα φάρμακα εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Για οποιοδήποτε φάρμακο, θα πρέπει να επιλεγεί μία οδός χορήγησης, μία δοσολογία και μία μορφή χορήγησης (υγρό, δισκίο, κάψουλα, ένεση, αυτοκόλλητο, σπρέι ή τσίχλα) που θα εξασφαλίσουν τη μεταφορά του φαρμάκου στη θέση δράσης του, σε μια φαρμακολογικά επαρκή συγκέντρωση, και τη διατήρηση της συγκέντρωσης αυτής για ένα επαρκές χρονικό διάστημα. Τα φάρμακα χορηγούνται συνήθως με έναν από

τους παρακάτω έξι τρόπους, οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες:

1. *Εντερικές οδοί:* αναφέρονται σε χορήγηση που εμπλέκει την γαστρεντερική οδό:
  - α. Χορήγηση από το στόμα (κατάποση όταν λαμβάνεται από το στόμα)
  - β. Χορήγηση από το ορθό (με τη μορφή υπόθετου, το οποίο τοποθετείται στο ορθό)
2. *Παρεντερικές οδοί:* αναφέρονται σε χορήγηση που δεν εμπλέκει την γαστρεντερική οδό:
  - α. Χορήγηση με ένεση (σε υγρή μορφή, με τη χρήση βελόνας και σύριγγας)
  - β. Εισπνεόμενα μέσω των πνευμόνων ως αέριο, ατμός, ή ως σωματίδια που μεταφέρονται μέσω εισπνοών ή ψεκασμού
  - γ. Απορρόφηση διαμέσου του δέρματος (συνήθως ως δερματικό επίθεμα που περιέχει φάρμακο)
  - δ. Απορρόφηση μέσω βλεννογόνων (από ερριτισμό ή «σνιφάρισμα», του φαρμάκου, το οποίο εναποτίθεται στο ρινικό ή στοματικό βλεννογόνο, μια διαδικασία γνωστή ως *εμφύσηση*)

## Χορήγηση από το Στόμα

Για να είναι αποτελεσματικό ένα φάρμακο όταν χορηγείται από το στόμα, πρέπει να είναι διαλυτό και να μην διασπάται στο γαστρικό υγρό (να μην καταστρέφεται από τα γαστρικά οξέα), να μπορεί να εισέλθει στο έντερο, να διαπεράσει το τοίχωμα του στομάχου ή του εντέρου και να εισέλθει στην αιματική κυκλοφορία. Τα φάρμακα που χορηγούνται σε υγρή μορφή, επειδή είναι ήδη δια-

λύματα, τείνουν να απορροφώνται ταχύτερα από εκείνα που χορηγούνται σε μορφή δισκίου ή κάψουλας. Όταν ένα φάρμακο λαμβάνεται σε στερεή μορφή, τόσο ο ρυθμός με τον οποίο διαλύεται όσο και η χημική του δομή περιορίζουν τον ρυθμό απορρόφησης. Η ύπαρξη τροφής στο στομάχι είναι πιθανό να αυξήσει ή να μειώσει τον ρυθμό απορρόφησης. Η παρουσία καρβονικού ανιόντος μπορεί να επιταχύνει την απορρόφηση. Για παράδειγμα, η απορρόφηση του αντιψυχωσικού φαρμάκου *ζιπρασιδόνη* μειώνεται κατά το ήμισυ εάν ληφθεί χωρίς τροφή (Carlat, 2011). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αντί του ίδιου του ενεργού φαρμάκου, η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει έναν πρόδρομο του φαρμάκου, που ονομάζεται *προ-φάρμακο*. Ένα προ-φάρμακο πρέπει να υποβληθεί σε χημική μετατροπή μέσω μεταβολικών διεργασιών ώστε να μετατραπεί σε ενεργό φαρμακολογικό παράγοντα. Ένα παράδειγμα αυτού του τύπου φαρμακευτικής αγωγής είναι το φάρμακο *λιδεξαμφεταμίνη* (πρόδρομη φαρμακευτική ουσία της δεξτροαμφεταμίνης) που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της διαταραχής της ελλειμματικής προσοχής / υπερκινητικότητας (ΔΕ-ΠΥ, βλέπε κεφάλαιο 15).

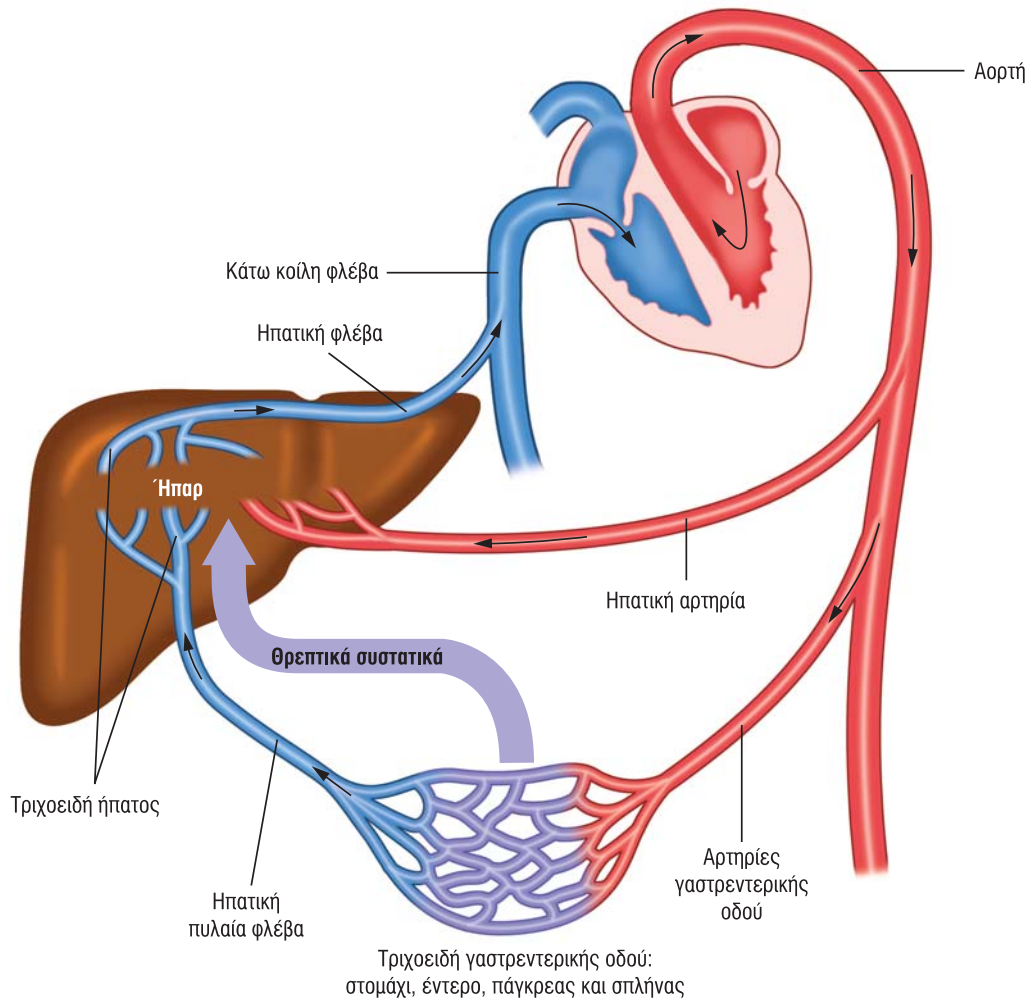
Αφότου διαλυθεί ένα δισκίο, τα μόρια του φαρμάκου που περιέχονται σε αυτό μεταφέρονται στο άνω τμήμα του λεπτού εντέρου, όπου απορροφώνται από τον εντερικό βλεννογόνο μέσω μιας διαδικασίας *παθητικής διάχυσης*, κατά την οποία μεταφέρονται από μια περιοχή υψηλής συγκέντρωσης σε μια περιοχή χαμηλότερης συγκέντρωσης. Αυτή η διαδικασία απαιτεί τα μόρια του φαρμάκου, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό, να είναι διαλυτά σε λιπίδια (*λιποδιαλυτά*). Στην πραγματικότητα, ακόμα και η χαμηλή λιποδιαλυτότητα ενός φαρμάκου είναι επαρκής για την απορρόφηση του μετά από χορήγηση από το στόμα. Τα φάρμακα με μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητα απορροφώνται πολύ γρηγορότερα από τα λιγότερο λιποδιαλυτά φάρμακα. Γενικά, τα περισσότερα ψυχοτρόπα φάρμακα είναι επαρκώς λιποδιαλυτά και επομένως διέρχονται εύκολα από τα τοιχώματα του στομάχου και του εντέρου. Συνεπώς, περίπου το 75% (ή και περισσότερο) της ποσότητας ενός ψυχοτρόπου φαρμάκου που λαμβάνεται από το στόμα απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος εντός περίπου μίας έως τριών ωρών μετά τη χορήγηση του.

Όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 1.3, τα θρεπτικά συστατικά που έχουν απορροφηθεί ρέουν από το λεπτό έντερο (και το μεγαλύτερο μέρος του παχέος εντέρου) προς στις φλέβες, οι οποίες εκβάλλουν στην ηπατική πυλαία φλέβα. Μέσω

της ηπατικής πυλαίας φλέβας, τα θρεπτικά συστατικά και άλλα προϊόντα που συμμετέχουν στην πέψη μεταφέρονται αρχικά στο ήπαρ, πριν μεταφερθούν σε άλλα όργανα. Αυτό συμβαίνει *πριν από τη γενική κυκλοφορία του αίματος στο υπόλοιπο σώμα*. Όπως περιγράφεται αργότερα σε αυτό το κεφάλαιο, κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η οποία ονομάζεται *μεταβολισμός πρώτης διόδου (first-pass metabolism)* ένα σημαντικό μέρος του μεταβολισμού του φαρμάκου γίνεται στο ήπαρ.

Υπάρχουν κάποιες εξαιρέσεις σε αυτόν τον γενικό κανόνα. Μια εξαίρεση αφορά στο αντικαταθλιπτικό/αγχολυτικό φάρμακο βουσπιρόνη (βλέπε κεφάλαιο 13). Αυτό το φάρμακο έχει περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα, κυρίως επειδή το μεγαλύτερο μέρος του μεταβολίζεται γρήγορα από ένα ένζυμο που βρίσκεται στα τοιχώματα του στομάχου. Αυτό το ένζυμο (που ονομάζεται CYP-3A4 και συζητείται αργότερα) μειώνει την από του στόματος απορρόφηση της βουσπιρόνης σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90%. Ωστόσο, σε περίπτωση που η βουσπιρόνη ληφθεί με χυμό γκρέιπφρουτ, ένα συστατικό του χυμού (η φουρανοκουμαρίνη) αναστέλλει το ένζυμο που μεταβολίζει τη βουσπιρόνη, επιτρέποντας την καλύτερη απορρόφηση του φαρμάκου και αυξάνοντας τη θεραπευτική του δράση (Paine et al., 2006). Πρόσφατα αναγνωρίστηκε ότι αυτή η αλληλεπίδραση επηρεάζει πολύ περισσότερα φάρμακα από ό,τι αρχικά πιστεύαμε. Στην ανασκόπησή τους, οι Bailey και συνεργάτες (2012) βρήκαν ότι περισσότερα από 85 φάρμακα υφίστανται αυτή την αντίδραση με τον χυμό του γκρέιπφρουτ και 43 από αυτά έχουν δυνητικά σοβαρές συνέπειες. Αυτός ο κατάλογος περιλαμβάνει φάρμακα από πολλές διαφορετικές κατηγορίες, και δεν περιορίζεται μόνο σε φάρμακα που επηρεάζουν τον εγκέφαλο. Γενικά, αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται συνήθως από το στόμα και μπορεί μια μικρή ποσότητα 200 έως 250 χιλιοστόλιτρων χυμού γκρέιπφρουτ να είναι αρκετή για την πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως γαστρεντερική αιμορραγία, κατακράτηση ούρων, ζάλη, αναπνευστική καταστολή και πολλές άλλες.

Παρόλο που η χορήγηση φαρμάκων από το στόμα είναι συνηθισμένη, είναι γεγονός ότι έχει κάποια μειονεκτήματα. Πρώτον, μπορεί μερικές φορές να οδηγήσει σε εμετό και επιγαστρική δυσφορία. Δεύτερον, αν και η ποσότητα ενός φαρμάκου που υπάρχει σε ένα δισκίο ή μία κάψουλα μπορεί να υπολογιστεί, δεν είναι πάντοτε δυνατό να προβλεφθεί με ακρίβεια η ποσότητα που θα απορροφηθεί στην αιματική κυκλοφορία, λόγω



**ΕΙΚΟΝΑ 1.3.** Η σύνδεση γαστρεντερικής οδού και ήπατος μέσω της ηπατικής πυλαίας φλέβας: απεικονίζεται το φαινόμενο μεταβολισμού πρώτης διόδου.

της ύπαρξης γενετικών διαφορών ανάμεσα στους ανθρώπους (διαφορών στα επίπεδα και στη σύνθεση των ένζυμων που μεταβολίζουν φάρμακα) και λόγω των διαφορών στην παρασκευή των φαρμάκων. Τέλος, κάποια φάρμακα, όπως τα τοπικά αναισθητικά και η ινσουλίνη καταστρέφονται από τα γαστρικά οξέα, πριν απορροφηθούν. Προκειμένου να είναι αποτελεσματικά αυτά τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται σε ενέσιμη μορφή.

### Χορήγηση Από το Ορθό

Αν και η κύρια οδός χορήγησης ενός φαρμάκου είναι από το στόμα, ορισμένα φάρμακα χορηγούνται από το ορθό (συνήθως με μορφή υπόθετου) εάν ο ασθενής έχει εμετούς, είναι αναισθητός ή αδυνατεί να καταπιεί. Ωστόσο, η απορρόφηση του φαρμάκου είναι συχνά ακανόνιστη,

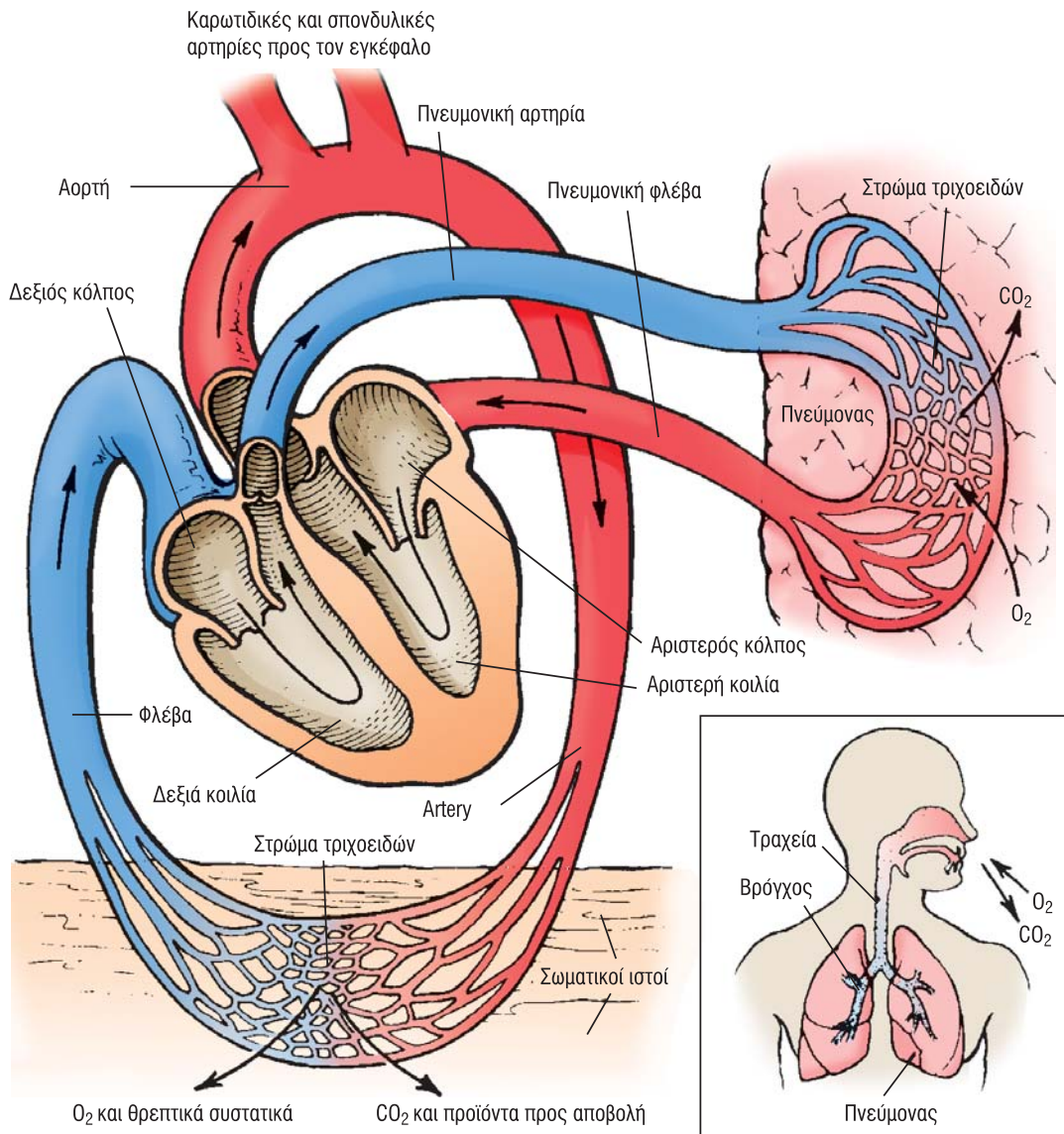
απρόβλεπτη και ατελής, και πολλά φάρμακα ερεθίζουν το βλεννογόνο του ορθού.

### Χορήγηση μέσω Εισπνοών

Σε περιπτώσεις χρήσης φαρμάκων για ψυχαγωγικούς σκοπούς και στην κατάχρηση ουσιών, η λήψη του φαρμάκου μέσω εισπνοών είναι μια δημοφιλής μέθοδος χορήγησης. Παραδείγματα ουσιών που λαμβάνονται μέσω αυτής της οδού είναι η νικοτίνη των τσιγάρων καπνού και η τετραϋδροκανναβινόλη (THC, βλέπε Κεφάλαιο 9) στη μαριχουάνα. Επίσης η καπνιζόμενη ηρωίνη, η κοκαΐνη κρακ, η κρυσταλλική μεθαμφεταμίνη και διάφορα άλλα εισπνεόμενα στα οποία γίνεται κατάχρηση, και τα οποία συζητούνται στη συνέχεια. Το γεγονός ότι οι εισπνοές είναι μια διαδεδομένη μέθοδος χορήγησης προκύπτει από δύο παρατηρήσεις:

1. Οι πνευμονικοί ιστοί έχουν μεγάλη επιφάνεια μέσω της οποίας μεταφέρονται μεγάλες ποσότητες αίματος, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία απορρόφηση ουσιών από τους πνεύμονες και την μεταφορά τους στο αίμα (συχνά εντός δευτερολέπτων).
2. Τα φάρμακα που απορροφώνται στα τριχοειδή αγγεία (στον πνεύμονα) μεταφέρονται από τις

πνευμονικές φλέβες απευθείας στο αριστερό τμήμα (αρτηριακό τμήμα) της καρδιάς (Εικόνα 1.4) και από εκεί απευθείας στην αορτή και τις αρτηρίες που μεταφέρουν το αίμα στον εγκέφαλο. Ως αποτέλεσμα, τα φάρμακα που χορηγούνται μέσω εισπνοών μπορεί να έχουν ακόμη ταχύτερη έναρξη δράσης από τα φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλέβια. Εάν τα φάρμακα



**ΕΙΚΟΝΑ 1.4.** Η Καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα. Το αίμα που επιστρέφει από τη συστηματική φλεβική κυκλοφορία στην καρδιά εισέρχεται στον δεξιό κόλπο και ρέει στη δεξιά κοιλία. Με τη σύσπαση της καρδιάς, το αίμα ωθείται στις πνευμονικές αρτηρίες που οδηγούν στους πνεύμονες. Μόλις το αίμα εισέλθει στα πνευμονικά τριχοειδή, το διοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ) απομακρύνεται και αντικαθίσταται από οξυγόνο. Το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στην καρδιά με τις πνευμονικές φλέβες, που εκβάλλουν στον αριστερό κόλπο της καρδιάς. Με τη σύσπαση της καρδιάς, το οξυγονωμένο αίμα ωθείται από την αριστερή κοιλία στην αορτή και μεταφέρεται στους σωματικούς ιστούς και στον εγκέφαλο, όπου το οξυγόνο και τα θρεπτικά στοιχεία ανταλλάσσονται στα στρώματα των τριχοειδών. Το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά παρέχονται στους σωματικούς ιστούς μέσω των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων. Το  $\text{CO}_2$  και άλλα προϊόντα του μεταβολισμού επιστρέφουν στο αίμα. Το  $\text{CO}_2$  απομακρύνεται μέσω των πνευμόνων και τα άλλα προϊόντα μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται με τα ούρα.

που χορηγούνται με αυτόν τον τρόπο έχουν ενισχυτικές ιδιότητες η ταχεία έναρξη της δράσης τους μπορεί να είναι έντονη και να οδηγήσει σε καταναγκαστική χρήση.

### Χορήγηση μέσω Βλεννογόνων

Σε ορισμένες περιπτώσεις τα φάρμακα χορηγούνται μέσω των βλεννογόνων της στοματικής ή της ρινικής κοιλότητας. Ακολουθούν μερικά παραδείγματα:

- Η σκόνη κοκαΐνης, κατά την εισπνοή, προσκολλάται στον βλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας και απορροφάται άμεσα στην αιματική κυκλοφορία (βλέπε Κεφάλαιο 7).
- Η νικοτίνη (βλέπε Κεφάλαιο 6) σε μορφή εισπνοών (snuff), ρινικού σπρέι ή τσίχλας απορροφάται μέσω των βλεννογόνων άμεσα στην αιματική κυκλοφορία.
- Το οπιοειδές ναρκωτικό φαιντανύλη (βλέπε Κεφάλαιο 10) κυκλοφόρησε το 1998 σε μορφή γλειφιτζουριού, για προεγχειρητική και μετεγχειρητική χρήση σε παιδιά, επιτρέποντας τη χορήγηση αυτής της αναλγητικής ουσίας χωρίς να υποβάλλεται το παιδί σε επώδυνες ενέσεις. Καθώς γλείφεται το γλειφιτζούρι, το φάρμακο απελευθερώνεται και απορροφάται μέσω των βλεννογόνων της στοματικής κοιλότητας. Αυτή η μορφή χορήγησης φεντανύλης έχει επίσης γίνει δημοφιλής σε ασθενείς με πολύ έντονο πόνο όπου τα αναλγητικά που χορηγούνται από το στόμα είναι ανεπαρκή και η ενέσιμη χορήγηση οπιοειδών ναρκωτικών είναι πολύ οδυνηρή.
- Μια διαθέσιμη αγωγή για την αντιμετώπιση της εξάρτησης από οπιοειδή είναι η υπογλώσσια χορήγηση βουπρενορφίνης (οπιοειδές ναρκωτικό) συνδυαστικά με ναλοξόνη (ανταγωνιστής οπιοειδών) (συζητείται στο Κεφάλαιο 10). Η βουπρενορφίνη απορροφάται μέσω των βλεννογόνων, αλλά αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση του ανταγωνιστή ναλοξόνη. Όταν το χάπι χορηγείται υπογλώσσια, επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα της βουπρενορφίνης. Ωστόσο, αν το χάπι θρυμματιστεί, διαλυθεί και ενεθεί, ο ανταγωνιστής ναλοξόνη προκαλεί σύνδρομο στέρησης. Αυτή η δράση τείνει να αποθαρρύνει την κατάχρηση της βουπρενορφίνης και μειώνει την παράνομη χρήση της, αποτελώντας ένα ακόμη παράδειγμα για το πώς η γνώση της φαρμακοκινητικής μπορεί να χρησιμοποιηθεί προς όφελος της θεραπευτικής διαδικασίας σε ειδικές περιπτώσεις.

### Χορήγηση μέσω του Δέρματος

Τα τελευταία χρόνια διάφορα φάρμακα έχουν ενσωματωθεί σε *διαδερμικά αυτοκόλλητα επιθέματα*. Πρόκειται για μια μοναδική θεραπευτική μέθοδο που παρέχει συνεχή, ελεγχόμενη αποδέσμευση του φαρμάκου από ένα απόθεμα, μέσω μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης. Το φάρμακο απορροφάται αργά στην αιματική κυκλοφορία από το σημείο επαφής. Παραδείγματα φαρμάκων που χορηγούνται μέσω διαδερμικών επιθεμάτων είναι:

- Η νικοτίνη (χρησιμοποιείται για τη διακοπή του καπνίσματος)
- Η φαιντανύλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του χρόνιου πόνου)
- Η κλονιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπέρτασης)
- Τα οιστρογόνα ή άλλες ορμόνες (χρησιμοποιούνται ως υποκατάσταση των μειωμένων επιπέδων ορμονών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή για αντισύλληψη)
- Η σκοπολαμίνη (χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας κίνησης)
- Η *σελεγιλίνη* (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης)
- Η *μεθυλφαινιδάτη* (ένα επίθεμα που τοποθετείται για χρονικό διάστημα 9 ωρών και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαταραχής της ελλειμματικής προσοχής / υπερκινητικότητας σε παιδιά)

Όλα αυτά τα διαδερμικά επιθέματα επιτρέπουν την αργή και συνεχή απορρόφηση του φαρμάκου για χρονικό διάστημα ωρών ή ακόμη και ημερών, δυναμικά ελαχιστοποιώντας ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ταχείες αυξήσεις και μειώσεις στις συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο πλάσμα.

### Παρεντερική Χορήγηση

Η παρεντερική χορήγηση φαρμάκων μπορεί να είναι *ενδοφλέβια* (άμεσα εντός μιας φλέβας), *ενδομυϊκή* (άμεσα σε μυ), *υποδόρια* (ακριβώς κάτω από το δέρμα) ή *νωτιαία* (*επισκληρίδιος* ένεση ή *ενδοραχιαία*, δηλαδή απευθείας στον νωτιαίο μυελό). Κάθε μία από αυτές τις οδούς χορήγησης φαρμάκων έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα (Πίνακας 1.1), αλλά ορισμένα χαρακτηριστικά είναι κοινά. Γενικά, η παρεντερική χορήγηση προκαλεί ταχύτερη απόκριση από την από του στόματος χορήγηση, επειδή η απορρόφηση είναι ταχύτερη. Επίσης, η ένεση επιτρέπει τη χο-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1** Ορισμένα χαρακτηριστικά της χορήγησης φαρμάκων με ένεση

Οδός χορήγησης	Τύπος Απορρόφησης	Ειδική χρησιμότητα	Περιορισμοί και προφυλάξεις
Ενδοφλέβια	Παράκαμψη της απορρόφησης Δινητικά άμεσα αποτελέσματα	Πολύτιμη για χρήση στα επείγοντα Επιτρέπει τιτλοποίηση της δόσης Είναι δυνατή η χορήγηση μεγάλων όγκων και ερεθιστικών ουσιών μετά από αραίωση	Αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών Κατά κανόνα, η χορήγηση πρέπει να γίνεται με αργό ρυθμό Ακατάλληλη για ελαιώδη διαλύματα ή μη διαλυτές ουσίες
Ενδομυϊκή	Άμεση δράση σε υδατικά διαλύματα Αργή και σταθερή δράση από παρασκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης	Κατάλληλη για μέσους όγκους, ελαιώδεις διαλύτες, και ορισμένες ερεθιστικές ουσίες	Αποκλείεται κατά τη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής Πιθανόν να επηρεάσει την ερμηνεία συγκεκριμένων διαγνωστικών δοκιμασιών (π.χ. της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης)
Υποδόρια	Άμεση δράση σε υδατικά διαλύματα Αργή και σταθερή δράση από παρασκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης	Κατάλληλη για ορισμένα μη διαλυτά εναιωρήματα και για την εμφύτευση στερεών δισκίων (pellets)	Ακατάλληλη για μεγάλους όγκους Πιθανός πόνος ή τοπική νέκρωση από ερεθιστικές ουσίες
Επισκληρίδιος	Άμεση δράση	Περιορισμένη πρόσβαση στον εγκέφαλο (τοπικό αποτέλεσμα)	Διάτρηση της σκληρής μήνιγγας ή βλάβη νεύρου, αιμορραγία ή μόλυνση

ρήγηση ακριβέστερης δόσης, διότι παρακάμπτονται οι απρόβλεπτες διαδικασίες της απορρόφησης μέσω του στομάχου και του εντέρου.

Ωστόσο, η χορήγηση φαρμάκων μέσω ένεσης έχει αρκετά μειονεκτήματα. Πρώτον, ο γρήγορος ρυθμός απορρόφησης αφήνει μικρά περιθώρια αντίδρασης στην περίπτωση μιας απροσδόκητης αντίδρασης στο φάρμακο ή σε μια εκ παραδρομής υπερδοσολογία. Δεύτερον, η χορήγηση μέσω ένεσης απαιτεί την εφαρμογή τεχνικών αποστείρωσης. Η ηπατίτιδα και το AIDS είναι παραδείγματα ασθενειών που μπορούν να μεταδοθούν άμεσα όταν δεν υπάρχει σωστή αποστείρωση. Τρίτον, όταν ένα φάρμακο χορηγηθεί μέσω ένεσης, δεν μπορεί να ανακληθεί από τον οργανισμό.

### Ενδοφλέβια Χορήγηση

Κατά την ενδοφλέβια ένεση το φάρμακο εισέρχεται άμεσα στην αιματική κυκλοφορία. Με την τεχνική αυτή αποφεύγονται όλες τις μεταβλητές (όλα τα εμπόδια) που σχετίζονται με την απορρόφηση από το στόμα. Η ενδοφλέβια ένεση μπορεί να γίνει αργά και να διακοπεί άμεσα εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπρόσθετα, η

δοσολογία μπορεί να προσδιοριστεί με εξαιρετική ακρίβεια και ο επαγγελματίας υγείας (θεραπευτής) μπορεί να διαλύσει και να χορηγήσει σε μεγάλους όγκους υγρών φάρμακα, που σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις θα ήταν ερεθιστικά για τους μυς ή τα αιμοφόρα αγγεία.

Η ενδοφλέβια οδός είναι μία από τις πιο επικίνδυνες οδούς χορήγησης εξαιτίας της ταχείας έναρξης της φαρμακολογικής δράσης. Μία εξαιρετικά ταχεία έγχυση μπορεί να είναι καταστροφική προκαλώντας αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή (όπως αναπνευστική καταστολή ή καρδιακή ανακοπή). Επίσης, εάν εκδηλωθούν αλλεργικές αντιδράσεις, μπορεί να είναι εξαιρετικά σοβαρές. Τέλος, φάρμακα που δεν έχουν διαλυτοποιηθεί πλήρως πριν την έγχυση, συνήθως δεν μπορούν να χορηγηθούν ενδοφλεβίως λόγω του κινδύνου σχηματισμού θρόμβων ή εμβολών. Η λοίμωξη και η μετάδοση λοιμωδών ασθενειών αποτελούν μόνιμο κίνδυνο όταν δεν χρησιμοποιούνται τεχνικές αποστείρωσης.

### Ενδομυϊκή Χορήγηση

Τα φάρμακα που ενίονται στους σκελετικούς μυς (συνήθως στο βραχίονα, τον μηρό ή τον γλουτό)

γενικά απορροφώνται με αρκετά γρήγορο ρυθμό. Η απορρόφηση ενός φαρμάκου από κάποιον μυ είναι ταχύτερη από την απορρόφηση του ίδιου φαρμάκου από το στομάχι αλλά πιο αργή από την απορρόφηση του κατά την ενδοφλέβια χορήγηση. Ο απόλυτος ρυθμός απορρόφησης ενός φαρμάκου ποικίλει ανάλογα με την ταχύτητα της αιματικής ροής στον μυ, τη διαλυτότητα του φαρμάκου, τον όγκο έγχυσης και το διάλυμα στο οποίο το χορηγούμενο φάρμακο διαλύεται και ενίεται.

Οι ενδομυϊκές εγχύσεις είναι δύο ειδών: (1) σχετικά ταχείας έναρξης και σύντομης δράσης και (2) αργής έναρξης και παρατεταμένης δράσης (σκεύασμα βραδείας απελευθέρωσης ή βραδείας αποδέσμευσης). Στην πρώτη περίπτωση το φάρμακο διαλύεται σε υδατικό διάλυμα. Μετά την ένεση, το νερό και το διαλυμένο φάρμακο απορροφώνται αρκετά γρήγορα, με την πλήρη απορρόφηση να λαμβάνει χώρα μέσα σε μερικές ώρες. Στη δεύτερη περίπτωση, τη χορήγηση μορφών βραδείας απελευθέρωσης, το φάρμακο είναι αιωρημένο σε ελαιώδες διάλυμα. Η απορρόφηση γίνεται αργά, και η πλήρης απορρόφηση του μπορεί να ολοκληρωθεί σε διάστημα κάποιων ημερών ή εβδομάδων. Σύγχρονες παρασκευαστικές τεχνικές επιτρέπουν την τοποθέτηση του φαρμάκου σε μικροσφαιρίδια βιοαπορροφούμενων πολυμερών τα οποία απελευθερώνουν σταθερή ποσότητα φαρμάκου κάθε μέρα, για χρονική περίοδο μίας εβδομάδας ή και περισσότερων (όπως συμβαίνει στην περίπτωση της ρισπεριδόνης βραδείας αποδέσμευσης, ενός άτυπου αντιψυχωσικού φαρμάκου, βλέπε Κεφάλαιο 11). Παρομοίως, ο ανταγωνιστής των οπιοειδών ναλτρε-

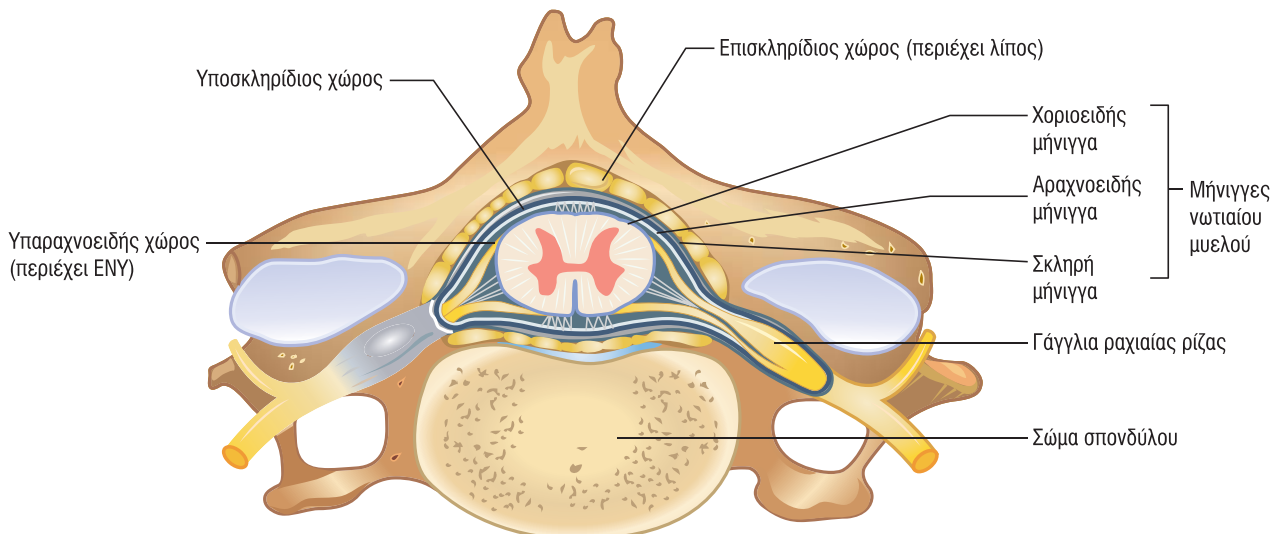
ξόνη είναι αιωρημένος σε μικροκάψουλες ώστε να απελευθερώνεται σταθερή ποσότητα φαρμάκου στο αίμα για περίοδο αρκετών εβδομάδων. Αυτή η φαρμακευτική ουσία ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών που είναι εξαρτημένοι από οπιοειδή (βλέπε Κεφάλαιο 10). Η μακροχρόνια απορρόφηση αυξάνει τη συμμόρφωση του ασθενούς διότι οι δόσεις χορηγούνται λιγότερο συχνά. Λόγω της βραδείας απελευθέρωσης, η δράση του φαρμάκου δεν μπορεί εύκολα να αντιστραφεί.

### Υποδόρια Χορήγηση

Η απορρόφηση φαρμάκων που ενίονται κάτω από το δέρμα (υποδόρια) είναι ταχεία. Ο ακριβής ρυθμός εξαρτάται κυρίως από το πόσο εύκολα το φάρμακο θα διεισδύσει στα αιμοφόρα αγγεία και από το ρυθμό της αιματικής ροής του δέρματος. Ερεθιστικά φάρμακα δεν θα πρέπει να ενίονται υποδόρια γιατί ενδέχεται να προκαλέσουν σοβαρό πόνο και τοπική ιστική καταστροφή. Και σε αυτή την περίπτωση ισχύουν οι συνήθειες προφυλάξεως ως προς την αποστείρωση.

### Ραχιαία Χορήγηση

Ο νωτιαίος μυελός εντοπίζεται στο κέντρο της σπονδυλικής στήλης, προστατεύεται από τους οστέινους σπονδύλους και αποτελείται από μία μεγάλη ομάδα νεύρων που μεταφέρει μηνύματα μεταξύ του εγκεφάλου και του υπόλοιπου σώματος. Τόσο ο νωτιαίος μυελός όσο και ο εγκεφαλος προστατεύονται από τρεις στιβάδες ιστού (μεμβράνες) που ονομάζονται *μήνιγγες* (Εικόνα



**ΕΙΚΟΝΑ 1.5.** Εγκάρσια διατομή του νωτιαίου μυελού και των σπονδύλων που απεικονίζει τις μήνιγγες και τους συνοδούς χώρους.

1.5). Η εξωτερική στιβάδα ονομάζεται *σκληρή μήνιγγα*. Μεταξύ της σκληρής μήνιγγας και των οστών της σπονδυλικής στήλης βρίσκεται ένας χώρος που ονομάζεται *επισκληρίδιος χώρος*. Η ένεση σε αυτόν τον χώρο ονομάζεται *επισκληρίδιος ένεση*. Η ενδιάμεση προστατευτική στιβάδα ονομάζεται *αραχνοειδής μήνιγγα*, επειδή αυτός ο ιστός έχει όψη ιστού αράχνης λόγω του δικτύου των τριχοειδών αιμοφόρων αγγείων. Ο χώρος μεταξύ της αραχνοειδούς και της τρίτης και τελευταίας μήνιγγας, της χοριοειδούς μήνιγγας, ονομάζεται *υπαραχνοειδής χώρος*. Η χοριοειδής μήνιγγα είναι η πλέον εσωτερική προστατευτική στιβάδα, και βρίσκεται σε άμεση επαφή με την επιφάνεια του νωτιαίου μυελού. Ο υπαραχνοειδής χώρος περιέχει εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Η ιατρική τεχνική που είναι γνωστή ως οσφυονωτιαία παρακέντηση περιλαμβάνει τη χρήση μιας βελόνας ώστε να ληφθεί ENY από τον υπαραχνοειδή χώρο, συνήθως από την οσφυϊκή περιοχή της σπονδυλικής στήλης. Ενέσεις μέσα σε αυτόν τον χώρο ονομάζονται *ενδοραχιαίες ενέσεις*.

## ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Από τη στιγμή που ένα φάρμακο απορροφηθεί στην αιματική κυκλοφορία, κατανέμεται σε όλο το σώμα μέσω του αίματος, διαπερνώντας διάφορους φραγμούς ώστε να φτάσει στο στόχο του, δηλαδή στη θέση δράσης του (τους υποδοχείς). Ανά πάσα στιγμή, μόνο μια μικρή αναλογία της συνολικής ποσότητας του φαρμάκου που υπάρχει στο σώμα βρίσκεται, στην πραγματικότητα, σε επαφή με τους υποδοχείς του. Για παράδειγμα, στην περίπτωση ενός ψυχοτρόπου φαρμάκου, η μεγαλύτερη ποσότητα κυκλοφορεί έξω από τον εγκέφαλο και, συνεπώς, δε συμβάλλει άμεσα στη φαρμακολογική του δράση. Αυτή η ευρεία κατανομή συχνά ευθύνεται για πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες ενός φαρμάκου. Οι *ανεπιθύμητες ενέργειες* είναι φαρμακολογικά αποτελέσματα που διαφέρουν από την κύρια, ή θεραπευτική, δράση για την οποία λαμβάνεται το φάρμακο.

### Αιματική Ροή

Σε έναν μέσου βάρους ενήλικα, η καρδιά προωθεί κάθε λεπτό συγκεκριμένο όγκο αίματος, που ισούται με την συνολική ποσότητα του αίματος εντός του κυκλοφορικού συστήματος. Δηλαδή, ο συνολικός όγκος αίματος κυκλοφορεί στο σώμα περίπου μία φορά κάθε λεπτό. Μετά την

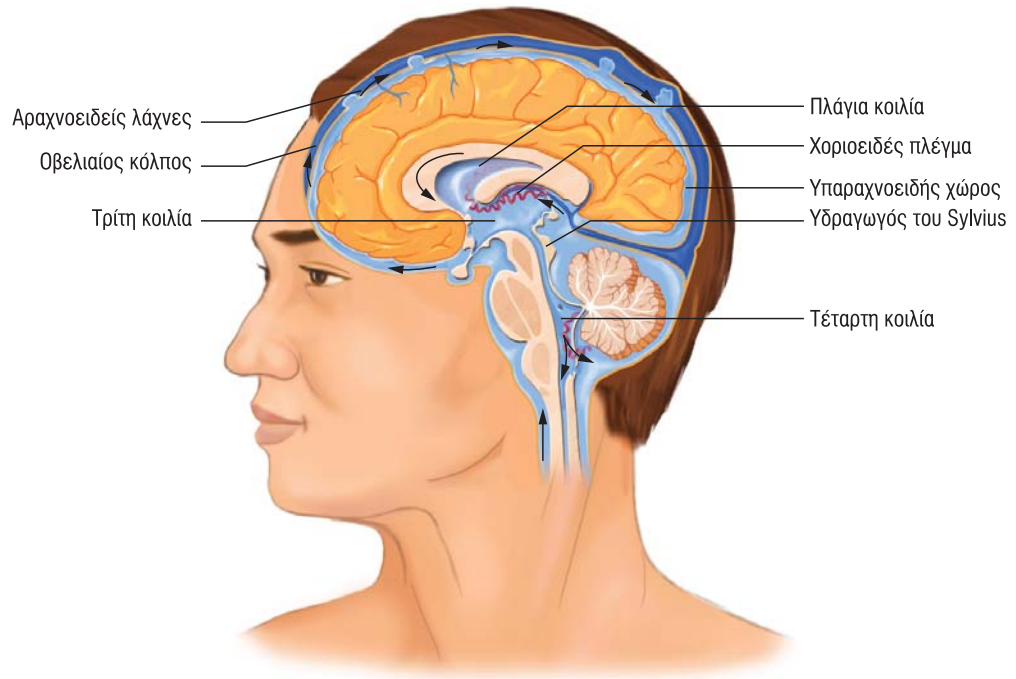
απορρόφησή του στην αιματική κυκλοφορία, ένα φάρμακο κατανέμεται γρήγορα, συνήθως μέσα σε ένα λεπτό, σε όλο το κυκλοφορικό σύστημα.

Όπως φαίνεται στο σχηματικό διάγραμμα του κυκλοφορικού συστήματος (Εικόνα 1.4), το αίμα που επιστρέφει στην καρδιά μέσω των φλεβών προωθείται αρχικά στο σύστημα της πνευμονικής κυκλοφορίας όπου απομακρύνεται το διοξείδιο του άνθρακα και αντικαθίσταται από οξυγόνο. Στη συνέχεια, το οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στην καρδιά και προωθείται προς την μεγάλη αρτηρία (την αορτή). Από εκεί, το αίμα ρέει προς τις μικρότερες αρτηρίες και τελικά προς τα τριχοειδή αγγεία όπου θεραπευτικές ουσίες και φάρμακα ανταλλάσσονται μεταξύ του αίματος και των κυττάρων του σώματος. Αφότου το αίμα περάσει από τα τριχοειδή, συλλέγεται από τις φλέβες και επιστρέφει στην καρδιά ώστε να κυκλοφορήσει ξανά. Τα ψυχοτρόπα φάρμακα κατανέμονται αρκετά γρήγορα ομοιόμορφα στην αιματική κυκλοφορία, και η συγκέντρωσή τους καθορίζεται όχι μόνο από τον όγκο του αίματος αλλά και από τη συνολική ποσότητα του ύδατος που υπάρχει στον οργανισμό.

Αφότου ληφθεί ένα φάρμακο από το στόμα, διαπερνά τα κύτταρα του τοιχώματος του γαστρεντερικού σωλήνα (ΓΕΣ) και στη συνέχεια τα κύτταρα στο ήπαρ. Από εκεί, το φάρμακο εισέρχεται στην κεντρική κυκλοφορία και μεταφέρεται στην καρδιά ώστε να κατανεμηθεί σε όλο το σώμα. Ορισμένες φορές, κατά τη διαδικασία του μεταβολισμού πρώτης διόδου (σελίδα ...), ένζυμα που μεταβολίζουν τα φάρμακα και τα οποία εντοπίζονται στα κύτταρα είτε του γαστρεντερικού σωλήνα είτε του ήπατος, μπορούν να μειώσουν σημαντικά την ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στην αιματική κυκλοφορία. Ένα παράδειγμα αποτελεί το ένζυμο που μεταβολίζει το αλκοόλ. Το ένζυμο αυτό ονομάζεται αλκοολική αφυδρογονάση. Εντοπίζεται στα κύτταρα του τοιχώματος του ΓΕΣ και στα κύτταρα του ήπατος. Όπως θα δούμε στο Κεφάλαιο 5, οι γυναίκες έχουν χαμηλότερα επίπεδα αυτού του ενζύμου στα κύτταρα του ΓΕΣ απ' ό,τι οι άνδρες και για αυτό παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα αλκοόλης στο αίμα συγκριτικά με τους άνδρες μετά από την κατανάλωση μιας συγκεκριμένης ποσότητας αλκοόλ (μετά από διόρθωση για το σωματικό βάρος).

Στην περίπτωση που ένα φάρμακο χορηγείται με ένεση (από οποιαδήποτε οδό), απορροφάται διαδερμικά ή απορροφάται μέσω βλεννογόνων, παρακάμπτεται η γαστρεντερική απορρόφησή του, εισέρχεται ταχέως στη φλεβική κυκλοφορία,

**ΕΙΚΟΝΑ 1.6.** Η κυκλοφορία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ) γύρω από τον εγκέφαλο.



και μεταφέρεται μέσω του αίματος στο δεξιό τμήμα της καρδιάς (μια ελάχιστη ποσότητα διέρχεται αρχικά από το ήπαρ). Στη συνέχεια, το φάρμακο μέσω των πνευμονικών αγγείων, επιστρέφει στο αριστερό τμήμα της καρδιάς και τελικά φτάνει, μέσω της αορτής, στον εγκέφαλο και το υπόλοιπο σώμα.

### Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό (ΕΝΥ)

Το **εγκεφαλονωτιαίο υγρό** είναι ένα διαυγές, άχρωμο σωματικό υγρό που πληροί τον υπαραχνοειδή χώρο (μεταξύ της αραχνοειδούς και της χοριοειδούς μήνιγγας) και το *σύστημα των κοιλιών* γύρω από και εντός του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (Εικόνα 1.6). Όπως φαίνεται στην εικόνα, το σύστημα των κοιλιών του εγκεφάλου περιλαμβάνει *δύο πλάγιες κοιλίες*, μία σε κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο, οι οποίες συνενώνονται δημιουργώντας την *τρίτη κοιλία*, που με τη σειρά της συνεχίζει ως *υδραγωγός του Sylvius* και επεκτείνεται στη βάση του εγκεφάλου σχηματίζοντας την *τέταρτη κοιλία*, και στη συνέχεια το νωτιαίο σωλήνα. Η μεγαλύτερη ποσότητα του ΕΝΥ παράγεται από το *χοριοειδές πλέγμα*, στο τοίχωμα των πλάγιων κοιλιών, της τρίτης και της τέταρτης κοιλίας, ρέει στον υπαραχνοειδή χώρο (μεταξύ αραχνοειδούς και χοριοειδούς μήνιγγας) και γύρω από τον εγκέφαλο, και απορροφάται στον άνω οβελιαίο κόλπο της

περιφερικής κυκλοφορίας μέσω των αραχνοειδών λαχνών.

Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει περίπου 140 κυβικά εκατοστά (cc) ΕΝΥ, καταμεμημένα μεταξύ των τεσσάρων κοιλιών (20 cc), του νωτιαίου υπαραχνοειδούς χώρου (30 cc) και του κρανιακού υπαραχνοειδούς χώρου (90 cc). Επειδή ο εγκέφαλος επιπλέει στο ΕΝΥ, το καθαρό βάρος του μειώνεται από 1.400 gr σε περίπου 50 gr, γεγονός το οποίο όχι μόνο μειώνει την πίεση στη βάση του εγκεφάλου αλλά επίσης εξασφαλίζει ένα σύστημα απόσβεσης των κραδασμών. Το ΕΝΥ μεταφέρει θρεπτικές ουσίες και άλλες χημικές ουσίες που έχουν διηθηθεί από το αίμα, απομακρύνει μεταβολικά προϊόντα από τον εγκέφαλο και μεταφέρει ορμόνες σε διάφορες δομές του εγκεφάλου. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ο συνολικός όγκος του ΕΝΥ παράγεται και εισέρχεται στο αίμα κάθε 4 έως 5 ώρες ή 4 έως 5 φορές την ημέρα. Η μετακίνηση ενός φαρμάκου εντός του ΕΝΥ είναι μία λειτουργία μεταφοράς φαρμάκου μέσω του χοριοειδούς πλέγματος, το οποίο σχηματίζει τον φραγμό αίματος-ΕΝΥ, και όχι λόγω της μεταφοράς του φαρμάκου μέσω του *αιματοεγκεφαλικού φραγμού* (βλέπε παρακάτω). Ένα φάρμακο που ενίεται στο ΕΝΥ εισέρχεται ταχέως στο αίμα μέσω της μαζικής ροής του διηθήματος (Partridge, 2016). Όσα γνωρίζουμε για τη σχέση μεταξύ ΕΝΥ, αίματος και κατανομής φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα αυτήν την περίο-

δο επανεξετάζονται και αναθεωρούνται, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικούς τρόπους χορήγησης φαρμάκων στον εγκέφαλο (Brinker, 2014; Partridge, 2011, 2016).

## Μεμβράνες του Σώματος που Επηρεάζουν την Κατανομή των Φαρμάκων

Στο σώμα υπάρχουν τέσσερις τύποι μεμβρανών που επηρεάζουν την κατανομή των φαρμάκων: (1) οι κυτταρικές μεμβράνες, (2) τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων στο κυκλοφορικό σύστημα, (3) ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός και (4) ο πλακουντιακός φραγμός.

### Κυτταρικές Μεμβράνες

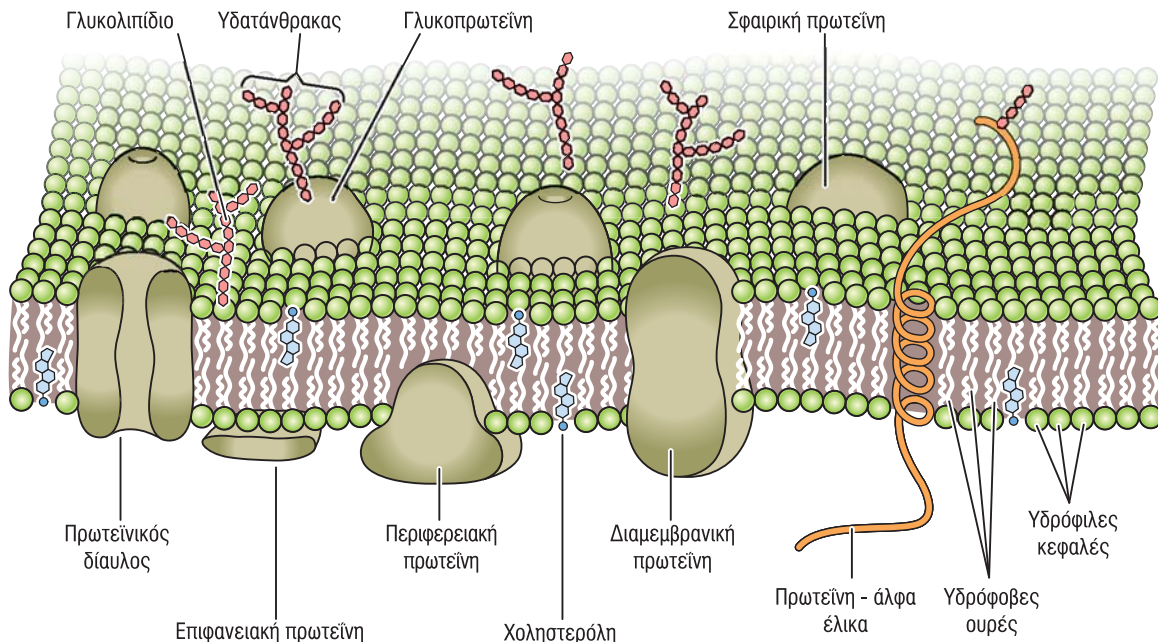
Η δομή και ιδιότητες των κυτταρικών μεμβρανών προσδιορίζουν τη διαπερατότητά τους από φάρμακα. Στην Εικόνα 1.7 οι δύο στιβάδες κύκλων αντιπροσωπεύουν ομάδες υδατοδιαλυτών κεφαλών σύνθετων λιπιδικών μορίων που ονομάζονται *φωσφολιπίδια*. Οι φωσφολιπιδικές κεφαλές σχηματίζουν μία σχεδόν συνεχή στιβάδα τόσο στην εσωτερική όσο και στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Οι κυματοειδείς γραμμές

που εκτείνονται από τις κεφαλές προς το εσωτερικό της μεμβράνης είναι οι λιπιδικές αλυσίδες των φωσφολιπιδίων. Συνεπώς, για τις ανάγκες του παρόντος βιβλίου, το εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να θεωρηθεί ότι αποτελείται από μία θάλασσα λιπιδίων στην οποία αιωρούνται μεγάλες πρωτεΐνες.

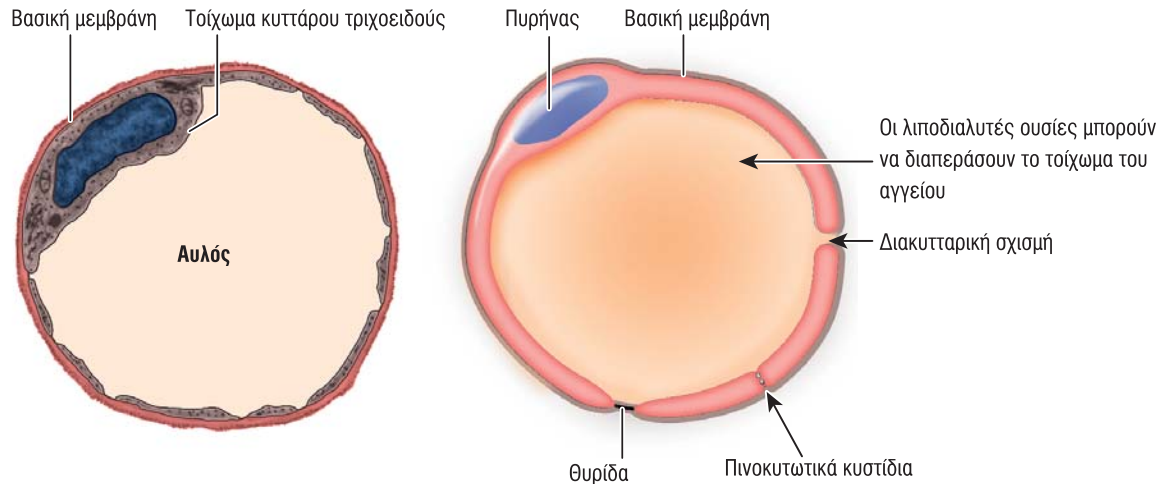
Οι κυτταρικές μεμβράνες αποτελούν έναν φυσικό φραγμό τον οποίο μπορούν να διαπεράσουν μικρά, λιποδιαλυτά μόρια φαρμάκων. Αυτός ο φραγμός ωστόσο είναι μη περατός από μεγάλα μη λιποδιαλυτά μόρια φαρμάκων. Ως φραγμός, οι κυτταρικές μεμβράνες είναι σημαντικές για τη διάβαση των φαρμάκων (1) από το στομάχι και το έντερο προς την αιματική κυκλοφορία, (2) από το υγρό που περιβάλλει στενά τα κύτταρα των ιστών προς το εσωτερικό των κυττάρων, (3) από το εσωτερικό των κυττάρων, πίσω στο ύδωρ του σώματος και (4) από τους νεφρούς προς την αιματική κυκλοφορία.

### Τριχοειδή Αγγεία

Εντός περίπου ενός λεπτού από την είσοδό του στην αιματική κυκλοφορία, ένα φάρμακο κατανέμεται σχετικά ομοιόμορφα σε όλο τον όγκο του αίματος. Στη συνέχεια, απομακρύνεται από την



**ΕΙΚΟΝΑ 1.7.** Σχηματική αναπαράσταση της κυτταρικής μεμβράνης, μιας φωσφολιπιδικής διπλοστιβάδας στην οποία είναι ενσωματωμένα μόρια χοληστερόλης και πρωτεϊνών. Τόσο οι σφαιρικές όσο και οι ελικοειδείς πρωτεΐνες διαπερνούν τη διπλοστιβάδα. Τα μόρια χοληστερόλης τείνουν να περιορίζουν την κινητικότητα των φωσφολιπιδίων που βρίσκονται γύρω τους και να διαμορφώνουν μια οργάνωση στις περιοχές που βρίσκονται κοντά στις υδρόφιλες φωσφολιπιδικές κεφαλές. Τα τμήματα των ουρών που βρίσκονται πιο κοντά στο κέντρο της διπλοστιβάδας κινούνται πιο ελεύθερα.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.8.** Εγκάρσια διατομή τυπικού τριχοειδούς (αριστερά) και η σχηματική του αναπαράσταση (δεξιά) όπου απεικονίζονται οι πόροι (θυρίδες) και υποδεικνύεται ότι λιποδιαλυτές ουσίες μπορούν να διαπερνούν το τοίχωμα του αγγείου.

αιματική κυκλοφορία και ανταλλάσσεται (σε κατάσταση ισορροπίας) μεταξύ των τριχοειδών του αίματος και των ιστών του σώματος. Στην Εικόνα 1.8 απεικονίζεται μια εγκάρσια διατομή ενός τριχοειδούς καθώς και μία σχηματική αναπαράστασή της. Τα τριχοειδή είναι μικροσκοπικά κυλινδρικά αιμοφόρα αγγεία, τα τοιχώματά των οποίων σχηματίζονται από μία λεπτή, απλή στιβάδα κυττάρων τα οποία είναι διαταγμένα πολύ κοντά το ένα με το άλλο. Ανάμεσα στα κύτταρα, υπάρχουν μικροί πόροι (σχισμές ή ανοίγματα) που επιτρέπουν τη δίοδο μικρών μορίων από το αίμα προς τους ιστούς του σώματος. Η διάμετρος αυτών των πόρων κυμαίνεται μεταξύ 90 και 150 angstroms (Å), η οποία είναι μεγαλύτερη από τη διάμετρο των περισσότερων μορίων φαρμάκων. Έτσι, τα περισσότερα φάρμακα διαπερνούν ελεύθερα τους πόρους των τριχοειδών μεμβρανών (ή «πόρους των μεμβρανών των τριχοειδών»), και μετακινούνται κατά μήκος της κλίσης συγκέντρωσής τους, μέχρι να αποκατασταθεί η ισορροπία μεταξύ των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, στους ιστούς και το νερό του σώματος.

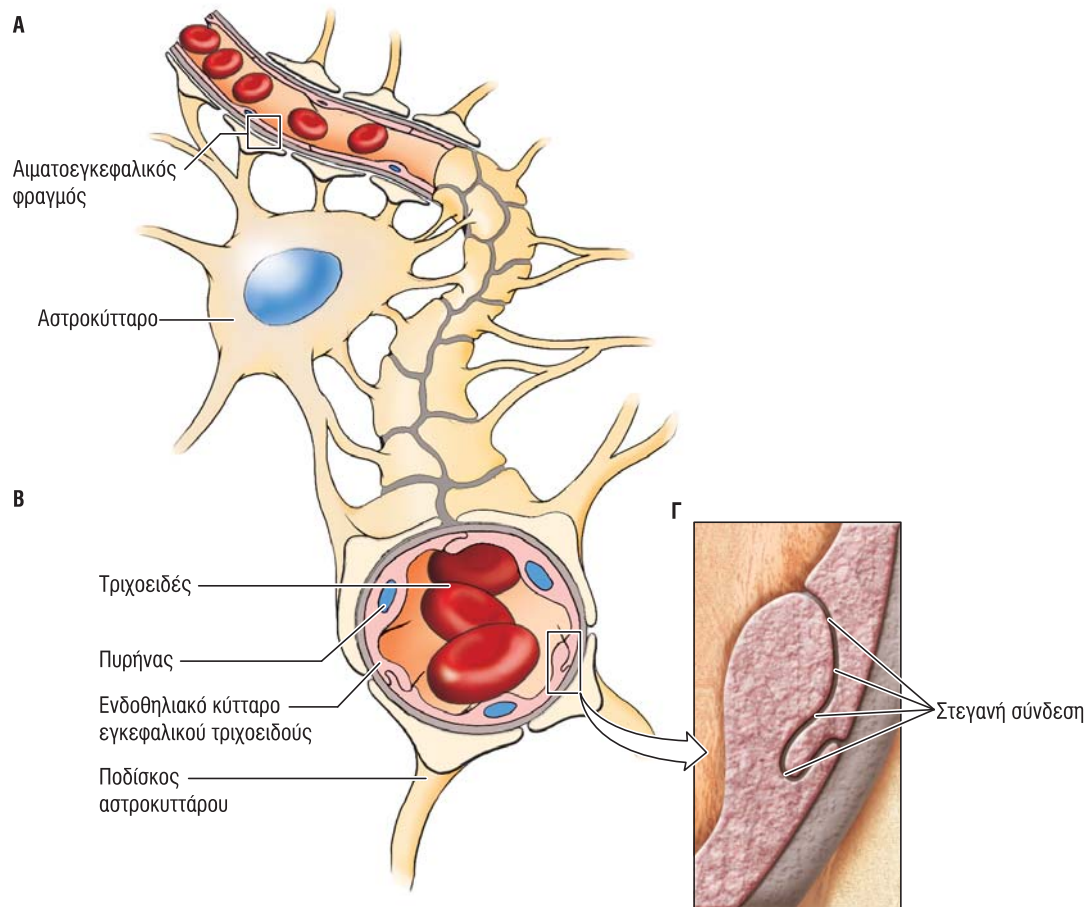
Η μεταφορά των μορίων ενός φαρμάκου μεταξύ του πλάσματος και των σωματικών ιστών είναι ανεξάρτητη της λιποδιαλυτότητάς του επειδή οι μεμβρανικοί πόροι είναι αρκετά μεγάλοι ώστε να διέρχονται ακόμη και μη λιποδιαλυτά μόρια. Παρόλα αυτά, οι πόροι της τριχοειδούς μεμβράνης δεν είναι αρκετά μεγάλοι ώστε να επιτρέψουν την απομάκρυνση ερυθρών κυττάρων και των πρωτεϊνών του πλάσματος από την αιματική κυκλοφορία. Έτσι τα μόνα φάρμακα που δεν διαπερνούν εύκολα τους πόρους των τριχοειδών εί-

ναι εκείνα που δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο ρυθμός με τον οποίο τα μόρια των φαρμάκων εισέρχονται σε συγκεκριμένους σωματικούς ιστούς εξαρτάται από δύο παράγοντες: τον ρυθμό της αιματικής ροής διαμέσου του ιστού και την ευχέρεια με την οποία τα μόρια του φαρμάκου διαπερνούν τις τριχοειδείς μεμβράνες.

Επειδή η αιματική ροή είναι μέγιστη στον εγκέφαλο και μικρότερη στα οστά, τις αρθρώσεις και τις αποθήκες λίπους, η κατανομή του φαρμάκου γενικά ακολουθεί παρόμοιο πρότυπο κατανομής. Για παράδειγμα, σε σύντομο χρονικό διάστημα από την έναρξη καπνίσματος μαριχουάνας, η συγκέντρωση της δραστικής ψυχοτρόπου ουσίας, της τετραϋδροκανναβινόλης (THC, βλέπε κεφάλαιο 9), αγγίζει τα 10 έως 20 νανογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο (ng/ml) πλάσματος. Μέσα σε 30 λεπτά, τα επίπεδα της THC φθάνουν τα 50 έως 100 ng/ml, και μειώνονται, εντός μίας ώρας, σε επίπεδα χαμηλότερα των 5 έως 10 ng/ml επειδή το φάρμακο εισέρχεται ταχέως στον λιπώδη ιστό. Από εκεί, το φάρμακο επιστρέφει με αργό ρυθμό στο πλάσμα και μεταβολίζεται σε έναν ανενεργό μεταβολίτη (καρβοξυ-THC), ο οποίος απεκκρίνεται μέσω των ούρων.

### Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός

Για τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου απαιτείται ένα προστατευμένο περιβάλλον. Καθοριστικό ρόλο στη διατήρηση αυτού του περιβάλλοντος παίζει μια εξειδικευμένη δομή-φραγμός, που ονομάζεται *αιματοεγκεφαλικός φραγμός* (Εικόνα 1.9). Σε αντίθεση με τα τριχοειδή στο



**ΕΙΚΟΝΑ 1.9.** Η κυτταρική βάση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. **A.** Το αίμα και ο εγκέφαλος διαχωρίζονται μεταξύ τους από τα κύτταρα του τοιχώματος των τριχοειδών, τα οποία είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους, και από έναν λιπώδη φραγμό, το γλοιϊκό περίβλημα, το οποίο σχηματίζεται από ποδίσκους γειτονικών αστροκυττάρων. Προκειμένου ένα φάρμακο να εισέλθει από το αίμα στον εγκέφαλο πρέπει να μετακινηθεί διαμέσου των κυττάρων του τοιχώματος των τριχοειδών διότι ανάμεσά τους υπάρχουν στενές συνδέσεις και όχι θυρίδες. Στη συνέχεια το φάρμακο πρέπει να διέλθει το λιπώδες γλοιϊκό περίβλημα. **B.** Εγκάρσια διατομή τριχοειδούς εγκεφάλου. **Γ.** Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία του τμήματος που περικλείεται στο παραλληλόγραμμο πλαίσιο της εικόνας **B.** Οι γραμμές δείχνουν τις στεγανές συνδέσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων.

μεγαλύτερο μέρος του σώματος, τα τοιχώματα των τριχοειδών στον εγκέφαλο δεν έχουν πόρους. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που σχηματίζουν τα τοιχώματα των τριχοειδών είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους (στεγανές συνδέσεις) και καλύπτονται εξωτερικά από ένα λιπώδες περίβλημα που αποτελείται από κύτταρα της γλοίας, τα αστροκύτταρα.

Ως και τούτου, προκειμένου ένα φάρμακο που εγκαταλείπει τα τριχοειδή του εγκεφάλου να φτάσει στους νευρώνες του εγκεφάλου, πρέπει να διαπεράσει τόσο το τοίχωμα του ίδιου του τριχοειδούς (επειδή δεν υπάρχουν πόροι για να διέλθει) όσο και τις μεμβράνες των αστροκυττάρων. Συνεπώς, ο ρυθμός μεταφοράς ενός φαρμάκου στον εγκέφαλο προσδιορί-

ζεται, γενικά, από δύο παράγοντες: (1) το μέγεθος των μορίων του φαρμάκου και (2) τη λιποδιαλυτότητά του. Φάρμακα με μεγάλο μέγεθος μορίων διαπερνούν με δυσκολία, ενώ λιποδιαλυτά φάρμακα των οποίων τα μόρια έχουν μικρότερο μέγεθος διέρχονται ταχέως. Το οξυγόνο είναι αρκούντως μικρό όπως και τα περισσότερα ψυχοτρόπα φάρμακα τα οποία επιπρόσθετα είναι και επαρκώς λιποδιαλυτά ώστε να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η δράση των φαρμάκων που δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό περιορίζεται σε δομές εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Παράδειγμα τέτοιου φαρμάκου αποτελεί η πενικιλίνη. Καθώς δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η αποτελεσματικότητά της

ως αντιβιοτικό περιορίζεται σε λοιμώξεις εκτός του εγκεφάλου.

Δυστυχώς, και ορισμένα άλλα λιποδιαλυτά φάρμακα όπως τα στεροειδή και οι β (αδρενεργικοί) αποκλειστές (β αναστολείς) επίσης δεν μπορούν να διέλθουν από τα τοιχώματα των τριχοειδών επειδή ανιχνεύονται ως ξένα σώματα και αποβάλλονται από κυτταρικές αντλίες, τους μεταφορείς (εκ των οποίων γνωρίζουμε τουλάχιστον 15) οι οποίοι προστατεύουν τον εγκέφαλο από τις τοξίνες. Αυτοί οι μεταφορείς, που ονομάζονται *P-γλυκοπρωτεΐνες*, είναι μέλη μιας μεγαλύτερης ομάδας μεταφορέων που ονομάζεται οικογένεια κασέτας πρόσδεσης της ATP ή μεταφορείς τύπου ABC. Είναι πλέον γνωστό ότι αυτοί οι μεταφορείς βρίσκονται επίσης στα σπλάχνα, στις γονάδες και σε άλλα όργανα, καθώς και στον εγκέφαλο, όπου μεταφέρουν ουσίες είτε μέσα είτε έξω από τον ιστό. Ορισμένα συνταγογραφούμενα και μη-συνταγογραφούμενα φάρμακα, τρόφιμα και ουσίες που παράγονται από τον οργανισμό μπορούν είτε να αναστείλουν είτε να επάγουν τη λειτουργία αυτών των μεταφορέων.

Μεγαλύτερα μόρια όπως αυτά από τα οποία αποτελείται η γλυκόζη, τα αμινοξέα και οι βιταμίνες φτάνουν στον εγκέφαλο επειδή μεταφέρονται από τα τριχοειδή μέσω ειδικών συστημάτων μεταφοράς. Ουσίες των οποίων τα μόρια είναι ακόμη μεγαλύτερα, όπως ο σίδηρος και η ινσουλίνη μπορούν να μεταφερθούν διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται *διακυττάρωση*. Σε αυτή την περίπτωση, οι ουσίες προσδένονται σε έναν υποδοχέα που εντοπίζεται στην κυτταρική μεμβράνη του τοιχώματος του τριχοειδούς. Στη συνέχεια, ένα μικρό τμήμα αυτής της μεμβράνης σχηματίζει ένα κυστίδιο το οποίο διασχίζει το τριχοειδές και συντήκεται με τη μεμβράνη στην αντίθετη πλευρά του τοιχώματος του τριχοειδούς, ώστε, στη συνέχεια, ο υποδοχέας να απελευθερώσει την ουσία στον εγκέφαλο.

Ανεξάρτητα από το αν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όλα τα φάρμακα μπορούν να μεταφερθούν από το αίμα στο ΕΝΥ. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι όλα τα φάρμακα διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Pardridge, 2011). Πολλές σοβαρές ασθένειες του εγκεφάλου δεν ανταποκρίνονται στο συμβατικό θεραπευτικό μοντέλο του λιποδιαλυτού μικρομοριακού φαρμάκου περιλαμβανομένων της νόσου Alzheimer, του εγκεφαλικού επεισοδίου, του τραυματισμού του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, του καρκίνου του εγκεφάλου, των λοι-

μώξεων του εγκεφάλου από HIV, διάφορων διαταραχών που προκαλούν αταξία, της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης, της πολλαπλής σκλήρυνσης, της νόσου Huntington, και των γενετικών ανωμαλιών του εγκεφάλου που εμφανίζονται με τη γέννηση. Οι ερευνητές προσπαθούν να αναπτύξουν τρόπους προκειμένου να «ξεγελάσουν» τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έτσι να επιτύχουν την είσοδο θεραπευτικών φαρμάκων στον εγκέφαλο. Καταβάλλονται προσπάθειες ώστε να είναι δυνατή η αναστολή ειδικών αντλιών που μεταφέρουν προς τα έξω ή η δημιουργία λιπιδικών κυστιδίων (τύπου λυσοσωματίων) που θα μπορούσαν να μεταφέρουν μόρια φαρμάκων μέσα στις κοιλότητες τους και έτσι να διαπερνούν τα τοιχώματα των τριχοειδών. Ίσως κάποια μέρα θα μπορέσουμε να ξεπεράσουμε τα εμπόδια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ώστε να είναι δυνατή η χορήγηση φαρμάκων για όλους τους τύπους εγκεφαλικών διαταραχών.

### Πλακουντιακός Φραγμός

Από όλα τα μεμβρανικά συστήματα του οργανισμού, οι μεμβράνες του πλακούντα είναι μοναδικές επειδή διαχωρίζουν δύο διαφορετικά ανθρώπινα όντα, με διαφορετική γενετική σύνθεση και διαφορετική ευαισθησία στα φάρμακα. Το έμβρυο λαμβάνει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά και αποβάλλει τα προϊόντα του μεταβολισμού μέσω του πλακούντα χωρίς να εξαρτάται από τα δικά του όργανα, πολλά από τα οποία δεν λειτουργούν ακόμη. Η εξάρτηση του εμβρύου από τη μητέρα σημαίνει ότι το έμβρυο εξαρτάται πλήρως από τον πλακούντα όταν ξένες ουσίες, όπως φάρμακα ή τοξίνες, κυκλοφορούν στο αίμα της μητέρας. Γενικά, ο ώριμος πλακούντας αποτελείται από ένα δίκτυο αγγείων και δεξαμενών μητρικού αίματος μέσα στο οποίο προβάλλουν δενδρομόρφες ή δακτυλόμορφες λάχνες (προεκβολές), οι οποίες περιέχουν τα τριχοειδή αγγεία του εμβρύου. Το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά μεταφέρονται από το αίμα της μητέρας στο αίμα του εμβρύου, ενώ το διοξείδιο του άνθρακα και άλλα παραπροϊόντα που πρέπει να αποβληθούν μεταφέρονται από το αίμα του εμβρύου στο αίμα της μητέρας.

Οι μεμβράνες που διαχωρίζουν το εμβρυϊκό αίμα από το μητρικό αίμα στον μεσολάχινο χώρο μοιάζουν, όσον αφορά στη γενική διαπερατότητά τους, με τις κυτταρικές μεμβράνες που βρίσκονται στα υπόλοιπα μέρη του σώματος. Με άλλα λόγια, τα φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα κυρίως μέσω παθητικής διάχυσης. Λιπο-

διαλυτές ουσίες, συμπεριλαμβανομένων όλων των ψυχοτρόπων φαρμάκων, διαχέονται εύκολα, γρήγορα και χωρίς περιορισμό. Η άποψη ότι ο πλακούντας αποτελεί φραγμό στα φάρμακα είναι ανακριβής. Κατά κανόνα όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα (αλλά και όλα τα υπόλοιπα φάρμακα που συζητούνται σε αυτό το βιβλίο) εντοπίζονται στο έμβρυο σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με εκείνες στην αιματική κυκλοφορία της μητέρας. Ωστόσο, η παρουσία του φαρμάκου στο έμβρυο δεν είναι απαραίτητα επιβλαβής για αυτό. Ορισμένα φάρμακα σίγουρα είναι επιβλαβή και η χρήση τους θα πρέπει να αποφεύγεται από γυναίκες που είναι ή πιθανόν να μείνουν έγκυες. Ένα προφανές παράδειγμα είναι η αιθυλική αλκοόλη. Πολλά ψυχοτρόπα φάρμακα έχει βρεθεί ότι είναι σχετικά ασφαλή για την αύξηση και την ανάπτυξη του βρέφους όταν λαμβάνονται από μία έγκυο γυναίκα. Οι δράσεις συγκεκριμένων ψυχοτρόπων φαρμάκων στο έμβρυο συζητούνται στο Κεφάλαιο 15.

## ΤΕΡΜΑΤΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι οδοί μέσω των οποίων τα φάρμακα μπορούν να απομακρυνθούν από το σώμα είναι (1) οι νεφροί, (2) οι πνεύμονες, (3) η χολή και (4) το δέρμα. Η απέκκριση μέσω των πνευμόνων αφορά μόνο παράγοντες με μεγάλη πτητικότητα ή αέριους παράγοντες, όπως είναι τα γενικά αναισθητικά και μικρές ποσότητες αλκοόλης («απόπνοια αλκοόλης»). Τα φάρμακα που διέρχονται μέσω της χολής και εντός του εντέρου, συνήθως επαναπορροφώνται στην αιματική κυκλοφορία από το έντερο. Επίσης, μικρές ποσότητες ορισμένων φαρμάκων μπορεί να αποβληθούν μέσω του δέρματος με τη διαδικασία της εφίδρωσης (περίπου το 10 - 15% του συνολικής ποσότητας των φαρμάκων). Ωστόσο, τα περισσότερα φάρμακα αποβάλλονται από το σώμα μέσω των ούρων είτε με την αρχική τους μορφή-δομή είτε ως ανενεργοί

μεταβολίτες του αρχικού φαρμάκου. Για να το διατυπώσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια, η κύρια οδός αποβολής των φαρμάκων από το σώμα είναι η νεφρική απέκκριση (στα ούρα) των μεταβολιτών τους οι οποίοι προκύπτουν από τον ηπατικό καταβολισμό του φαρμάκου.<sup>3</sup>

## Βιομετατροπή (Μεταβολισμός Φαρμάκων)

Ο όρος βιομετατροπή αναφέρεται σε ό,τι συμβαίνει στα φάρμακα μετά την είσοδό τους στην αιματική κυκλοφορία και πριν την απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό. Τα ψυχοτρόπα φάρμακα δεν μπορούν να εκκριθούν παθητικά μέσω των ούρων λόγω του ότι συνήθως έχουν πολύ υψηλό βαθμό λιποδιαλυτότητας. Πρέπει να μετατραπούν σε μεταβολίτες που είναι περισσότερο υδατοδιαλυτοί, λιγότερο λιποδιαλυτοί, έχουν μεγαλύτερο όγκο και (συνήθως) είναι λιγότερο δραστικοί βιολογικά (ακόμη και αδρανείς), σε σύγκριση με το αρχικό μόριο (το φάρμακο που αρχικά λήφθηκε και απορροφήθηκε).<sup>4</sup> Συνεπώς, προκειμένου να αποβληθεί ένα λιποδιαλυτό φάρμακο, θα πρέπει να μεταβολιστεί από ηπατικά ένζυμα σε μία μορφή που να μπορεί να απεκκριθεί γρήγορα και αξιόπιστα. Κατά κανόνα, αν και δεν ισχύει απόλυτα, οι περισσότεροι μεταβολίτες που απεκκρίνονται στα ούρα είναι είτε ανενεργοί ή πολύ λιγότερο ενεργοί από το αρχικό φάρμακο. Παραδείγματα ανενεργών μεταβολιτών είναι η καρβοξυ-THC (μεταβολίτης της THC) και η βενζοϋλεγγονίνη (μεταβολίτης της κοκαΐνης). Η βιομετατροπή αποτελείται από δύο φάσεις:

1. Αντιδράσεις φάσης I (που αφορούν στα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, και τα οποία περιγράφονται παρακάτω)
2. Αντιδράσεις φάσης II ή συζεύξεις (αφορούν κυρίως στην γλυκουρονιδίωση)

### Αντιδράσεις Φάσης I: Το Σύστημα P450

Τα ένζυμα που είναι αναγκαία για τη βιομετατρο-

<sup>3</sup>Όταν εξετάζεται ένα δείγμα ούρων για την ανίχνευση εξαρτησιογόνων ουσιών, κυρίως εντοπίζονται σε αυτό οι ανενεργοί μεταβολίτες, και όχι η δραστική ουσία. Συχνά δεν είναι σαφές εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας του μεταβολίτη στα ούρα και της ενεργούς ουσίας στο πλάσμα κατά των ώρα λήψης του δείγματος ούρων.

<sup>4</sup>Ορισμένα φάρμακα αποτελούν εξαίρεση: ένα χορηγούμενο φάρμακο μπορεί να μεταβολιστεί σε έναν «ενεργό» μεταβολίτη, ο οποίος θα είναι το ίδιο ενεργός, ίσως και περισσότερο ενεργός, και μπορεί να έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από ότι το αρχικό φάρμακο. Παραδείγματα στην ψυχοφαρμακολογία αποτελούν η διαζεπάμη (βλέπε κεφάλαιο 13), η οποία μεταβολίζεται σε νορδιαζεπάμη, και η φλουοξετίνη (βλέπε Κεφάλαιο 12), η οποία μεταβολίζεται σε νορφλουοξετίνη. Και στις δύο περιπτώσεις το αρχικό φάρμακο έχει διάρκεια δράσης 2 έως 3 ημέρες, ενώ ο μεταβολίτης δρα για περισσότερο από μία βδομάδα, και στη συνέχεια μετατρέπεται σε μία αδρανή ένωση που μπορεί να απεκκριθεί.

πή εντοπίζονται σε κύτταρα του ήπατος (ηπατοκύτταρα), σε ειδικές μεμβράνες που ονομάζονται *λείο ενδοπλασματικό δίκτυο*. Υπάρχουν αρκετές κατηγορίες, ή οικογένειες, αυτών των ενζύμων. Συνολικά ονομάζονται *ένζυμα του κυτοχρώματος P450*, *ένζυμα P450*, ή *μικροσωμικά ένζυμα* (ονομασία που αντιστοιχεί στο υποκυτταρικό οργανίδιο στο οποίο εντοπίζονται). Η κύρια λειτουργία των ενζύμων P450 είναι η μετατροπή λιπόφιλων, λιποδιαλυτών φαρμάκων σε περισσότερο υδατοδιαλυτές ενώσεις. Αυτή η διαδικασία συνίσταται στη μεταβολή του μορίου του φαρμάκου σε μία «πολική» ένωση, μία ουσία που είναι θετικά φορτισμένη σε μία πλευρά και αρνητικά φορτισμένη στην άλλη της πλευρά. Τα πολικά μόρια έλκονται από το νερό επειδή και το νερό έχει πολικότητα. Οι νεφροί μας είναι έτσι σχεδιασμένοι ώστε να απεκκρίνουν πολικές ενώσεις και να επαναπορροφούν, και συνεπώς να συντηρούν, λιπόφιλες ενώσεις.

Τρεις είναι οι κυρίες χημικές αντιδράσεις που καταλύονται από τα ένζυμα P450: η οξειδωση, η αναγωγή και η υδρόλυση. Οξειδωση σημαίνει απομάκρυνση (αρνητικών) ηλεκτρονίων, με αποτέλεσμα η ένωση να αποκτά καθαρό θετικό φορτίο. Τα περισσότερα ψυχοτρόπα φάρμακα βιομετατρέπονται μέσω οξειδωσης. Μερικά βιομετατρέπονται μέσω αναγωγής (μέσω προσθήκης ηλεκτρονίων δια της προσθήκης ενός ατόμου υδρογόνου), ενώ κάποια άλλα βιομετατρέπονται με υδρόλυση (με προσθήκη H<sub>2</sub>O, δηλαδή νερού, με αποτέλεσμα τη διάσπαση ενός μορίου σε δύο πολικά μόρια).

### Αντιδράσεις Φάσης II: Σύζευξη

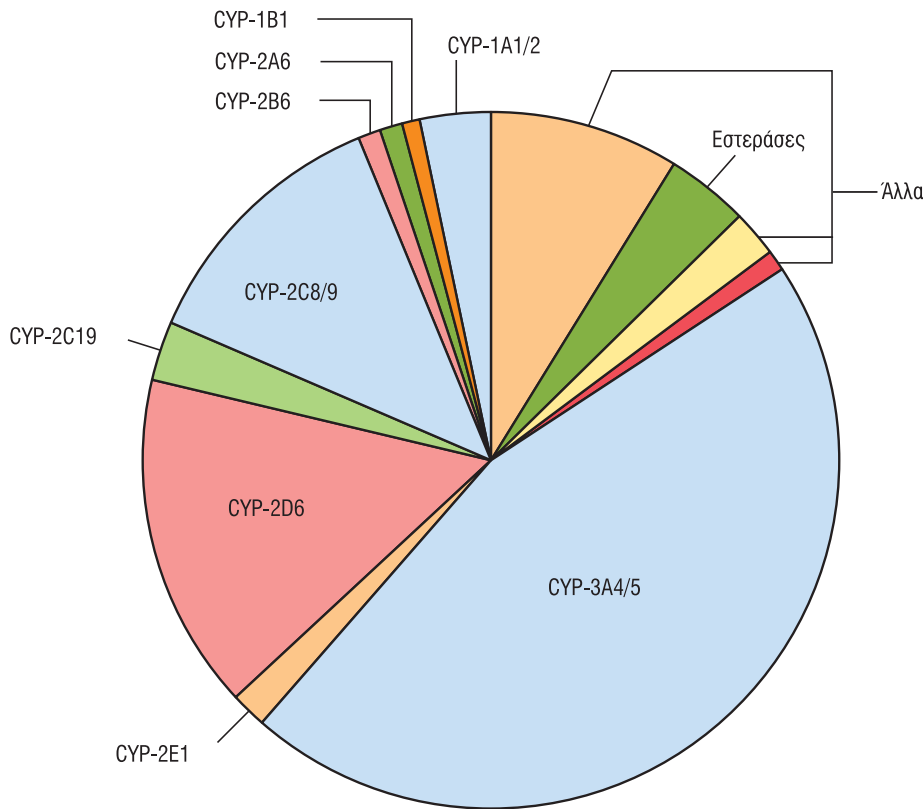
Ο όρος *σύζευξη* αναφέρεται στον συνδυασμό ενός φαρμάκου με ένα άλλο μόριο. Η Φάση II αφορά εκείνες τις αντιδράσεις που συνήθως λαμβάνουν χώρα μετά τις αντιδράσεις της Φάσης I, σε περίπτωση που οι αντιδράσεις αυτές δεν έχουν κάνει το φάρμακο αρκετά υδρόφιλο ώστε να μπορεί να απεκκριθεί. Η συνηθέστερη αντίδραση σύζευξης είναι η *γλυκουρονιδίωση*, κατά την οποία το γλυκουρονικό οξύ (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>) δεσμεύεται στο φάρμακο. Η γλυκουρονιδίωση είναι συνηθισμένη αντίδραση, εν μέρει επειδή το γλυκουρονικό οξύ συντίθεται από τη γλυκόζη, η οποία υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στον οργανισμό. Πολλά ψυχοτρόπα φάρμακα μεταβολίζονται με γλυκουρονιδίωση, συμπεριλαμβανομένων των βενζοδιαζεπινών, όπως η λοραζεπάμη και η τεμαζεπάμη, και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής

(Κεφάλαιο 14) όπως η λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ. Ο Carlat εξηγεί γιατί αυτό είναι σημαντικό:

Εφόσον και η λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ μεταβολίζονται με γλυκουρονιδίωση, υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο φαρμάκων. Όπως προκύπτει, το βαλπροϊκό οξύ δεσμεύεται στο ένζυμο της γλυκουρονιδίωσης πιο ισχυρά από ό,τι η λαμοτριγίνη, αποκλείοντας τη λαμοτριγίνη και παρεμποδίζοντάς την να μεταβολιστεί, και, έτσι, διπλασιάζοντας σχεδόν τα επίπεδά της. Έτσι, όταν ένας ασθενής λαμβάνει βαλπροϊκό οξύ θα πρέπει να του χορηγηθεί λαμοτριγίνη σε δόση 12,5 mg ανά ημέρα αντί για 25 mg ανά ημέρα και να γίνεται τιτλοποίηση της δόσης με μικρότερα βήματα από ότι συνήθως (Carlat, 2015, 51).

Η *οικογένεια των ενζύμων του κυτοχρώματος P450*, τα οποία εντοπίζονται μέσα στα ηπατοκύτταρα (και ορισμένα μέσα στα κύτταρα του τοιχώματος του ΓΕΣ) είναι το κύριο σύστημα που εμπλέκεται στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Αυτή η οικογένεια γονιδίων πρωτοεμφανίστηκε πριν από περισσότερα από 3,5 δισεκατομμύρια χρόνια και έχει διαφοροποιηθεί έτσι ώστε να επιτελεί τον μεταβολισμό (αποτοξίνωση) περιβαλλοντικών χημικών παραγόντων, τροφικών τοξινών και φαρμάκων. Συνεπώς, το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (από το οποίο 50 περίπου οικογένειες είναι λειτουργικά ενεργές στους ανθρώπους) μπορεί να εξουδετερώσει μία ομάδα ενώσεων με μεγάλη χημική ποικιλομορφία. Σε κάθε ηπατοκύτταρο ανευρίσκονται αρκετές οικογένειες του ενζύμου P450.

Ορισμένες από αυτές τις οικογένειες ενζύμων, ιδιαίτερα οι οικογένειες 1, 2 και 3 (ορίζονται ως CYP-1, CYP-2 και CYP3), περιλαμβάνουν ένζυμα που εμπλέκονται στη βιομετατροπή των περισσότερων φαρμάκων. Εξ ορισμού, η ενζυμική εξειδίκευση αυτών των τριών οικογενειών ενζύμων είναι χαμηλή (η δράση τους είναι μη ειδική) επειδή προωθούν την αποδόμηση πληθώρας φαρμάκων και τοξινών. Συνεπώς ο οργανισμός έχει την ικανότητα να μεταβολίζει πολλά και διαφορετικά φάρμακα. Η ομάδα CYP-3A4 (μία υποοικογένεια της CYP-3) καταλύει περίπου το 50% των βιομετατροπών των φαρμάκων (Εικόνα 1.10). Αυτή η ομάδα κυτοχρωμάτων βρίσκεται όχι μόνο στο ήπαρ αλλά και στη γαστρεντερική οδό, όπως είδαμε όταν αναφερθήκαμε στον μεταβολισμό της βουσπιρόνης. Η CYP-2D6 καταλύει περίπου



**ΕΙΚΟΝΑ 1.10.** Η κατά προσέγγιση αναλογία των φαρμάκων που μεταβολίζονται από τα κύρια ηπατικά ένζυμα CYP. Το σχετικό μέγεθος του κάθε τμήματος της «πίτας» δηλώνει την εκτιμώμενη ποσοστιαία συμβολή του κάθε ενζύμου στο μεταβολισμό των φαρμάκων.

το 20% των φαρμάκων, και η CYP-2C ένα επιπλέον 20%. Άλλα CYP ένζυμα είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό του υπόλοιπου 10% των φαρμάκων. Αν και αυτό φαίνεται να είναι ένα πολύ μικρό ποσοστό, οι μεταβολικές δράσεις τους μπορεί να είναι σημαντικές ιδιαίτερα αν λάβουμε υπόψιν μας τους διαφορετικούς τύπους, ή *πολυμορφισμούς* των ενζύμων που οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες.

### Παράγοντες που Επηρεάζουν την Βιομετατροπή των Φαρμάκων

Ποικίλοι παράγοντες μπορούν να μεταβάλλουν το ρυθμό με τον οποίο μεταβολίζονται τα φάρμακα, είτε αυξάνοντας είτε μειώνοντας το ρυθμό αποβολής τους από τον οργανισμό. Γενικά, μεταξύ αυτών, οι πιο σχετικοί είναι *γενετικοί, περιβαλλοντικοί, πολιτισμικοί και φυσιολογικοί παράγοντες*.

Πρώτον, είναι πλέον φανερό ότι η γενετική ποικιλομορφία μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο διαφορετικοί άνθρωποι αποκρίνονται στα φάρμακα. Ειδικά γενετικά τεστ DNA μπορούν τώρα να προσδιορίσουν πώς ένας άνθρωπος μπορεί να μεταβολίσει διάφορα φάρμακα που ανήκουν σε διαφορετικές θεραπευτικές κα-

τηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των αντικαταθλιπτικών, των αναλγητικών και των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Γενικά, οι αναλύσεις DNA από ένα απλό δείγμα στοματικού επιχρίσματος μπορούν να προσδιορίσουν εάν ένας άνθρωπος μεταβολίζει φυσιολογικά, αργά ή γρήγορα ένα συγκεκριμένο φάρμακο. Τα αποτελέσματα παρέχουν μία επιστημονική βάση ώστε να κατανοήσουμε τον λόγο για τον οποίο ένας άνθρωπος μπορεί να έχει μία απροσδόκητη τοξική αντίδραση μετά από τη χορήγηση μιας θεραπευτικής δόσης ενός φαρμάκου ή, από την άλλη, τον λόγο για τον οποίο μπορεί να μην αποκριθεί σε μία δόση που θεωρείται θεραπευτική.

Δεύτερον, εάν περισσότερα από ένα φάρμακα είναι παρόντα στον οργανισμό, τα φάρμακα αυτά μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους κατά τρόπο θεραπευτικά ωφέλιμο ή κατά τρόπο που μπορεί να βλάψει τον ασθενή. Δύο φάρμακα μπορεί να έχουν αθροιστικά θεραπευτικά αποτελέσματα, για παράδειγμα να αυξάνουν την αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής ή της αγχολυτικής αγωγής. Στο ήπαρ, όμως, το ένα φάρμακο μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει το ρυθμό μεταβολισμού ενός άλλου φαρμάκου, μειώνοντας ή αυξάνοντας τα επίπεδα του δεύτερου φαρμάκου στο αίμα. Για παράδειγμα, η καρβαμαζεπίνη (βλέπε

κεφάλαιο 14) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στο να διεγείρει την παραγωγή του μεταβολικού ενζύμου CYP-3A3/4 στο ήπαρ (διεργασία που ονομάζεται *ενζυμική επαγωγή*), επιφέροντας μια εμφανή *μεταβολική αντοχή* σε άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP-3A3/4. Στην ουσία, παρουσία της καρβαμαζεπίνης, ο ρυθμός με τον οποίον όλα τα φάρμακα μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP-3A3/4 αυξάνεται. Συνεπώς, αναπτύσσεται μεταβολική αντοχή στο φάρμακο καθώς τα επίπεδά του στο αίμα μειώνονται ταχύτερα από ότι εάν δεν είχε αναπτυχθεί αντοχή. Ως εκ τούτου, πρέπει να χορηγηθούν αυξημένες δόσεις ενός φαρμάκου τόσο για να διατηρηθούν τα επίπεδά του στο πλάσμα όσο και για να παραχθεί το ίδιο αποτέλεσμα με αυτό που είχε προκαλέσει η προηγούμενη χορήγηση του ίδιου φαρμάκου σε χαμηλότερες δόσεις. Μία συνέπεια της ανάπτυξης *μεταβολικής αντοχής* είναι ότι οποιοδήποτε άλλο φάρμακο μεταβολίζεται από το ίδιο ένζυμο επίσης θα διασπαστεί πολύ πιο γρήγορα. Ουσιαστικά, το δεύτερο φάρμακο γίνεται λιγότερο αποτελεσματικό επειδή μεταβολίζεται ταχύτερα λόγω των αυξημένων επιπέδων του μεταβολικού ενζύμου. Συνεπώς, αυτά τα φάρμακα θα έχουν μικρότερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ένα φαινόμενο το οποίο καλείται *διασταυρούμενη αντοχή*.

Σε αντίθεση με την καρβαμαζεπίνη, η οποία αυξάνει το ρυθμό μεταβολισμού άλλων φαρμάκων, ορισμένα ψυχοτρόπα φάρμακα *αναστέλλουν* την δραστηριότητα του ενζύμου CYP που μεταβολίζει άλλα φάρμακα. Αυτή η διαδικασία *αυξάνει* τα επίπεδα των άλλων φαρμάκων στο αίμα και, απροσδόκητα, αυξάνει την τοξικότητά τους. Για παράδειγμα, αντικαταθλιπτικά που ανήκουν στην κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων επαναπόσληψης σεροτονίνης (EAEΣ, SSRI, selecti-

ve serotonin reuptake inhibitor), όπως η *φλουοξετίνη* (βλέπε Κεφάλαιο 12), αναστέλλουν αρκετά μεταβολικά ένζυμα αυξάνοντας την τοξικότητα αρκετών άλλων αντικαταθλιπτικών και ορισμένων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν ένας άνθρωπος που πάσχει από σχιζοφρένεια και παίρνει το αντιψυχωσικό φάρμακο κλοζαπίνη επίσης λαμβάνει έναν EAEΣ για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Όταν αναστέλλονται τα ένζυμα που μεταβολίζουν την κλοζαπίνη, τα επίπεδα της κλοζαπίνης στο αίμα μπορεί να ανέβουν, αυξάνοντας τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων και άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών (Andrade, 2012). Ενδιαφέρον, επίσης, παρουσιάζει και η περίπτωση του αναλγητικού φαρμάκου κωδεΐνη (βλέπε Κεφάλαιο 10), η οποία μεταβολίζεται από το ένζυμο CYP-2D6 σε μορφίνη, που είναι ο ενεργός μεταβολίτης της κωδεΐνης και είναι υπεύθυνος για την αναλγητική της δράση. Ορισμένοι EAEΣ, όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, παρεμποδίζουν την μεταβολική μετατροπή της κωδεΐνης σε μορφίνη, με αποτέλεσμα η κωδεΐνη να μην είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς που λαμβάνουν EAEΣ.

Η μεγάλη αύξηση στον αριθμό νέων φαρμάκων, ψυχοτρόπων και μη, κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών έχει αυξήσει το πλήθος της συνδυαστικής χορήγησης και την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων. Υπολογιστικά προγράμματα είναι διαθέσιμα για την ανίχνευση και την πρόληψη επικίνδυνων συνδυασμών. Ευτυχώς, δεν είναι όλοι οι συνδυασμοί συνήθεις, κλινικά σημαντικοί ή επικίνδυνοι. Μία αλληλεπίδραση στην οποία αξίζει να αναφερθούμε είναι αυτή μεταξύ του λιθίου και των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Τα ΜΣΑΦ μειώνουν την νεφρική απομάκρυνση

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2 Η σημασία του γενετικού ελέγχου για τον προσδιορισμό της δοσολογίας ενός αντικαταθλιπτικού φαρμάκου**

	Φυσιολογικός μεταβολιστής	Αργός μεταβολιστής	Ταχύς μεταβολιστής
<b>Γενετική διακύμανση</b>	Τα γονίδιά σου παράγουν συνήθη επίπεδα ενζύμου.	Τα γονίδιά σου παράγουν πολύ μικρή ποσότητα ενζύμου.	Τα γονίδιά σου παράγουν υπερμέτρα επίπεδα ενζύμου.
<b>Επιδράσεις στο άτομο</b>	Το αντικαταθλιπτικό βοηθά στην αντιμετώπιση της κατάθλιψής σου έχοντας λιγοστές ανεπιθύμητες ενέργειες.	Το αντικαταθλιπτικό συσσωρεύεται στον οργανισμό προκαλώντας σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.	Το αντικαταθλιπτικό αποβάλλεται υπερβολικά γρήγορα, παρέχοντας μικρή ή καμία βελτίωση στην κατάθλιψη.
<b>Θεραπευτικές επιλογές</b>	Ακολούθησε τη συνιστώμενη δοσολογία	Άλλαξε αντικαταθλιπτικό ή μείωσε τη δόση	Άλλαξε αντικαταθλιπτικό ή αύξησε τη δόση

## Το Ήξερες;

### Το Μικροβίωμα

Ακόμη κι αν έχεις καιρό να φας, το έντερό σου δεν είναι άδειο! Κατά μέσον όρο, ο ΓΕΣ κατοικείται, κατ' εκτίμηση, από 100 τρισεκατομμύρια βακτήρια (και άλλα γενετικά θραύσματα), που πιστεύεται ότι αντιστοιχούν σε περίπου 500 είδη κατά μέσον όρο. Αυτός ο πληθυσμός, γνωστός ως το *μικροβίωμα* του εντέρου, είναι εξαιρετικά ποικιλόμορφος. Αν και οι άνθρωποι είναι κατά 99,9% γενετικά ίδιοι μεταξύ τους, μπορεί να είναι 80 έως 90 % διαφορετικοί αναφορικά με τα ατομικά μικροβιώματά τους.

Αν και ο όρος επινοήθηκε από τον Joshua Lederberg το 2001, η ύπαρξη του μικροβιώματος αναγνωρίστηκε στα 1860 από τον Antoine van Leeuwenhoek, ο οποίος και εντόπισε εντυπωσιακές διαφορές όταν συνέκρινε δείγματα από το στόμα και τα κόπρανα που προέρχονταν από τον ίδιο, καθώς και όταν συνέκρινε δείγματα υγιών ατόμων και ατόμων που αντιμετώπιζαν κάποια ασθένεια. Έκτοτε, όμως, υπήρχαν σημαντικές εξελίξεις. Το 2007, οι επιστήμονες ανακοίνωσαν το Πρόγραμμα του Ανθρώπινου Μικροβιώματος με σκοπό να καταγραφούν οι μικροοργανισμοί που κατοικούν στο σώμα μας, και έτσι έχουν προκύψει αρκετοί νέοι όροι. Η σχέση μεταξύ του μικροβιώματος και του εγκεφάλου αναφέρεται ως *μικροβιωτικός άξονας εγκεφάλου-εντέρου*. Οι μικροοργανισμοί αυτοί ονομάζονται *συμβιωτικά* βακτήρια. Η διατάραξη της ισορροπίας στο μικροβιωτικό περιβάλλον μπορεί να ονομαστεί *δυσβίωση εντέρου*, ενώ νευροδραστικές ουσίες που επηρεάζουν το μικροβίωμα ονομάζονται *ψυχοβιοτικά*. Στελέχη ωφέλιμων βακτηρίων ονομάζονται *προβιοτικά* και οι υδατάνθρακες που αποτελούν τροφή αυτών των βακτηρίων ονομάζονται *πρεβιοτικά*.

Ποια είναι η λειτουργία του μικροβιώματος; Παρέχουμε σε αυτούς τους οργανισμούς κατοικία και τροφή, οι οποίοι σε αντάλλαγμα, βοηθούν στην πέψη, παρέχουν βιταμίνες, αναστέλλουν ορισμένους παθογόνους παράγοντες, και επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου. Ως αποτέλεσμα, οι οργανισμοί αυτοί μπορούν να επηρεάσουν φαινόμενα όπως η παχυσαρκία, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και οι τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, ενώ επηρεάζονται από λοιμώξεις, αντιβιοτικά και το στρες ιδιαίτερα κατά την προγεννητική και πρώιμη μεταγεννητική ζωή.

Η σύγχρονη άποψη είναι ότι υπάρχουν αρκετοί τρόποι με τους οποίους τα μικρόβια του εντέρου και ο εγκέφαλος αλληλεπιδρούν. Μία μέθοδος αφορά μικροβιακά προϊόντα πέψης τα οποία μπορούν να εισέλθουν στο αίμα και τελικά να επηρεάσουν τη συμπεριφορά δρώντας σε διάφορες δομές του εγκεφάλου. Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, μετά το προγραμματισμό τους στο έντερο, πιθανόν αποτελούν μία ακόμη μέθοδο επικοινωνίας, δεδομένου ότι και αυτά τελικά κυκλοφορούν στον εγκέφαλο. Τέλος, το πνευμονογαστρικό νεύρο παρέχει μία αποτελεί έναν τρόπο άμεσης αλληλεπίδρασης του μικροβιώματος και του εγκεφάλου εφόσον είναι ο φυσικός σύνδεσμος ανάμεσα στα νεύρα της γαστρεντερικής οδού και τον εγκέφαλο (Rogers et al., 2016).

Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετοί νευροδιαβιβαστές που παράγονται και απελευθερώνονται από τους νευρώνες μας, επίσης συντίθενται και εκκρίνονται από το μικροβίωμα του εντέρου. Αυτοί περιλαμβάνουν τη σεροτονίνη, την ντοπαμίνη και το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Δεδομένου ότι σχεδόν η μισή ποσότητα ντοπαμίνης και η μεγαλύτερη ποσότητα σεροτονίνης προέρχονται από το εντερικό μικροβίωμα, γίνεται κατανοητό ότι θα μπορούσαν να εμπλέκονται σε διάφορες διαδικασίες πέψης όπως είναι η όρεξη και ο κορεσμός. Δεν θα αποτελούσε έκπληξη εάν το μικροβίωμα, επίσης, συμβάλει σε προβλήματα του γαστρεντερικού που συνοδεύουν συναισθηματικές διαταραχές, όπως το άγχος και η κατάθλιψη (Smith, 2015).

Σήμερα, τα σημαντικότερα αποτελέσματα των αλληλεπιδράσεων εντέρου-εγκεφάλου έχουν παρατηρηθεί σε προκλινικές μελέτες, και, ειδικότερα, σε μυς ελεύθερους μικροοργανισμών. Τα συνηθέστερα ευρήματα είναι ότι διάφοροι τύποι περιβαλλοντικού στρες, όπως η μητρική αποστέρηση και η μακροχρόνια ακινητοποίηση (μακροχρόνιος περιορισμός κίνησης) προκαλούν εντονότερες αντιδράσεις (ιδίως ορμονικές αποκρίσεις) σε μυς ελεύθερους μικροοργανισμών, συγκριτικά με φυσιολογικούς μυς. Προσθήκη μικροβιώματος (με τη χορήγηση κοπράνων από φυσιολογικούς μυς) αποκαθιστά αυτήν την ανισορροπία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρώιμη έκθεση σε μικρόβια είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη του συστήματος που ρυθμίζει την απόκριση στο στρες.

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκαν προβιοτικά για εβδομάδες, ανέφεραν λιγότερη ψυχολογική δυσφορία κατά τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων, λιγότερη προσοχή σε «αρνητικά» ερεθίσματα κατά τη διάρκεια δοκιμασιών στον υπολογιστή ή χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης (μία ορμόνη του στρες) κατά την αφύπνιση συγκριτικά με άτομα που δεν έλαβαν αυτές τις ουσίες.

Μία διαδικασία γνωστή ως *μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων* (ΜΟΚ) είναι, σήμερα, η πιο επιτυχή διαθέσιμη μέθοδος για τη μεταβολή του μικροβιώματος. Αυτή η διαδικασία μπορεί να είναι ωφέλιμη σε πολλές διαταραχές, όπως η νόσος του ευερέθιστου εντέρου, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα. Η μέθοδος αρχικά αναπτύχθηκε ως θεραπεία για την μόλυνση από το *Clostridium difficile* (*C. diff.*). Αυτή η διαταραχή προκαλεί πολύ σοβαρή διάρροια που μπορεί να αποβεί μοιραία καθώς εμπλέκεται στο θάνατο περίπου 14.000 ανθρώπων ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η λοίμωξη εκδηλώνεται όταν τα «καλά» βακτήρια του παχέος εντέρου μειώνονται ή εξουδετερώνονται, συνήθως από αντιβιοτική θεραπεία. Η απώλεια των «καλών» βακτηρίων προκαλεί υπερβολική αύξηση των «κακών» βακτηρίων, γεγονός που διορθώνεται με αντικατάσταση του μικροβιώματος μέσω ΜΟΚ. Η ΜΟΚ αφορά στην εισαγωγή κοπρανικού υλικού από ελεγμένους δότες σε έναν ασθενή που πάσχει από λοίμωξη *C. diff.* με κλύσμα, κολονοσκόπηση, ενδοσκόπηση ή σιγμοειδοσκόπηση. Από τον Ιούνιο του 2013, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA) έχει επιτρέψει σε εκπαιδευμένους ιατρούς να πραγματοποιούν ΜΟΚ σε περιπτώσεις χρόνιας λοίμωξης *C. diff.* μετά από τη συγκατάθεση του ασθενούς (Ίδρυμα για τη Μεταμόσχευση Κοπράνων, 2017).

του λιθίου και μπορεί να προκαλέσουν επικίνδυνη αύξηση στα επίπεδα λιθίου στο αίμα, καθώς και τοξικότητα. Εκτός από τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, συνδυασμοί φαρμάκων με βότανα και με συμπληρώματα διατροφής μπορούν επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Εκτιμάται ότι περισσότερο από το 50% των ασθενών με χρόνιες διαταραχές χρησιμοποιούν βότανα και συμπληρώματα διατροφής και ότι σχεδόν το 20% των ασθενών λαμβάνει αυτά τα προϊόντα μαζί με συνταγογραφούμενα φάρμακα (βλέπε Tsai et al., 2012).

Τα ηπατικά ένζυμα CYP δεν μεταβολίζουν όλα τα ψυχοτρόπα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων αρκετών νεότερων φαρμάκων. Επιπρόσθετα, ορισμένα φάρμακα είναι πιθανόν να έχουν ενεργούς μεταβολίτες που δεν μεταβολίζονται περαιτέρω από τα συγκεκριμένα ηπατικά ένζυμα. Τέτοια φάρμακα μπορεί να είναι χρήσιμα σε περιπτώσεις κατά τις οποίες τα φυσιολογικά μεταβολικά ενζυμικά συστήματα διαταράσσονται. Παραδείγματα τέτοιων περιπτώσεων αποτελούν ασθενείς που έχουν ηπατοπάθεια, είναι ταχείς μεταβολιστές (δηλαδή μεταβολίζουν ταχύτατα) ή παρουσιάζουν ενζυμική επαγωγή (όπως είναι οι βαρείς καπνιστές). Ένας κατάλογος κοινών ψυχοτρόπων φαρμάκων που δεν μεταβολίζονται, ή μεταβολίζονται ελάχιστα, από τα ηπατικά ένζυμα CYP παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.3 (Andrade, 2012a).

**Πίνακας 1.3 Ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση νευροψυχιατρικών διαταραχών που δεν μεταβολίζονται ή που μεταβολίζονται ελάχιστα από τα ηπατικά ένζυμα CYP**

#### **Αγχολυτικά**

Πρεγκαμπαλίνη  
Λοραζεπάμη

#### **Αντικαταθλιπτικά**

Μιλνασιπράνη  
Δεσβενλαφαξίνη  
Χαμηλές δόσεις αμισουλπριδής, σουλπιριδής και λεβοσουλπιριδής

#### **Αντιψυχωσικά**

Παλιπεριδόνη  
Υψηλές δόσεις αμισουλπριδής, σουλπιριδής και λεβοσουλπιριδής

#### **Αντιεπιληπτικά και σταθεροποιητές της διάθεσης**

Γκαμπαπεντίνη  
Λεβετιρακετάμη  
Λίθιο  
Λαμοτριγίνη

#### **Αγωγή άνοιας**

Μεμαντίνη

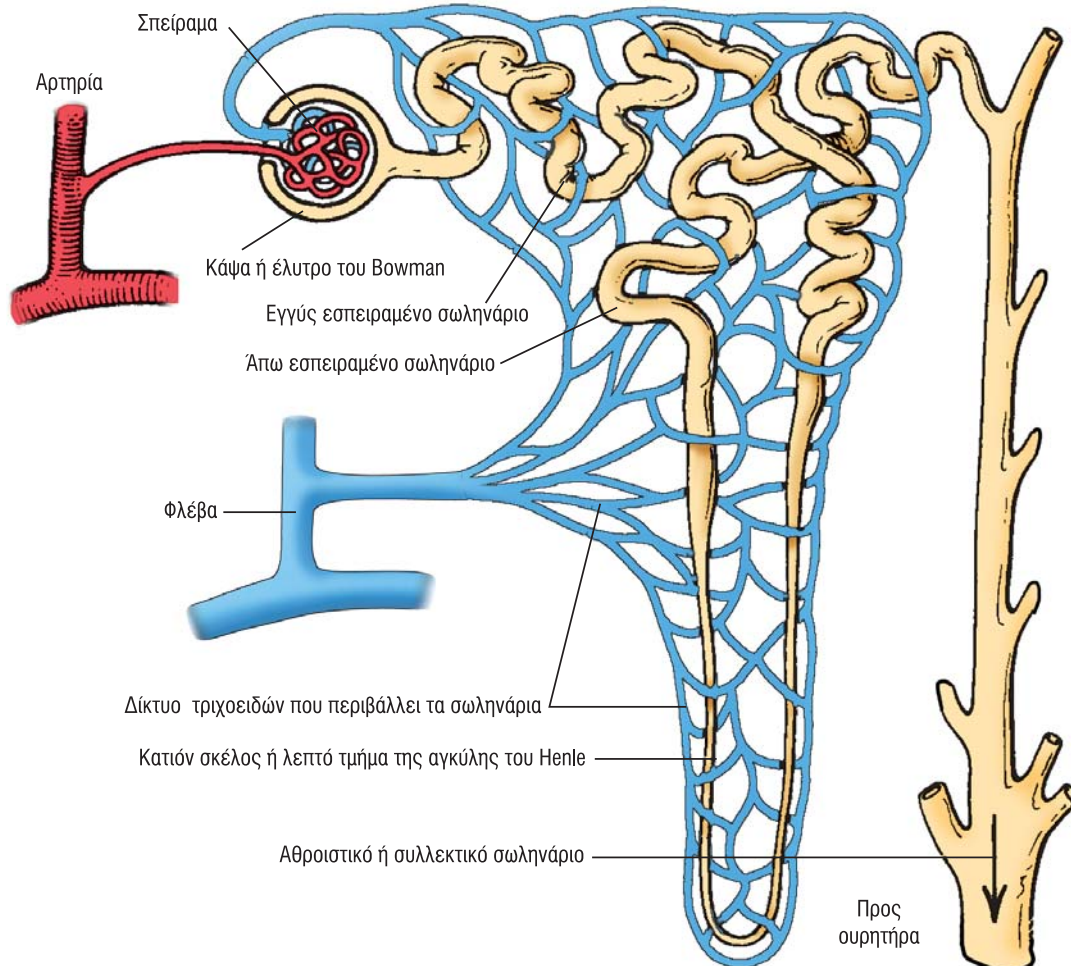
Πηγή: C. Andrade, "Drugs that escape hepatic metabolism" *Journal of Clinical Psychiatry* 73 (2012): e889-e890. Copyright 2012, Physicians Postgraduate Press. Reprinted by permission

## Ο Ρόλος των Νεφρών στην Αποβολή των Φαρμάκων

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι νεφροί μας πραγματοποιούν δύο κύριες λειτουργίες. Πρώτον, απεκκρίνουν τα περισσότερα προϊόντα του μεταβολισμού, και δεύτερον, ρυθμίζουν στενά τα επίπεδα των περισσότερων ουσιών που βρίσκονται στα σωματικά υγρά. Οι νεφροί είναι ένα ζεύγος οργάνων σε σχήμα φασολιού που βρίσκονται στο πίσω μέρος της κοιλιακής κοιλότητας, στο επίπεδο των κατώτερων πλευρών. Η εξωτερική μοίρα του νεφρού αποτελείται από περισσότερες από 1 εκατομμύριο λειτουργικές μονάδες που ονομάζονται *νεφρώνες* (Εικόνα 1.11). Κάθε νεφρώνας αποτελείται από ένα σύμπλεγμα τριχοειδών, το *νεφρικό σπείραμα* (*glomerulus*) μέσω του οποίου το αίμα ρέει από την νεφρική αρτηρία προς τη νεφρική φλέβα. Το νεφρικό σπείραμα περιβάλλεται από την αρχή του νεφρώνα (*κάψα του Bowman*) μέσα στην οποία ρέει το διήθημα καθώς

φιλτράρεται από τα τριχοειδή. Η πίεση του αίματος στο σπείραμα έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του διηθήματος από τα τριχοειδή και τη ροή του προς την κάψα του Bowman, από όπου μεταφέρεται μέσω των σωληναρίων των νεφρώνων σε έναν πόρο που συλλέγει διήθημα από αρκετούς νεφρώνες. Το διήθημα αυτό τελικά μεταφέρεται, μέσω των ουρητήρων, στην ουροδόχο κύστη, η οποία αδειάζει περιοδικά.

Σε έναν ενήλικα, περίπου 1 lt (1000 cc) πλάσματος φιλτράρεται στους νεφρώνες κάθε λεπτό. Στο αίμα παραμένουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, οι πρωτεΐνες του πλάσματος και το υπόλοιπο πλάσμα. Καθώς το διήθημα (νερό) ρέει διαμέσου των νεφρώνων, το μεγαλύτερο μέρος του επαναπορροφάται στο πλάσμα. Όταν το διήθημα φτάσει στους συλλεκτικούς πόρους και την ουροδόχο κύστη, απομένει για απέκκριση μόνο το 0,1%. Λόγω του ότι δημιουργείται περίπου 1 cc ούρων ανά λεπτό, το 99,9% των υγρών που διηθούνται επαναπορροφάται.



**ΕΙΚΟΝΑ 1.11.** Νεφρώνας εντός του νεφρού. Προσεξτε την πολυπλοκότητα της δομής και τη στενή σχέση ανάμεσα στην παροχή αίματος και τον νεφρώνα. Κάθε νεφρός αποτελείται από περισσότερους από ένα εκατομμύριο νεφρώνες.

Τα λιποδιαλυτά φάρμακα μπορούν να διαπεράσουν με ευκολία τις μεμβράνες των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων και να επαναπορροφηθούν μαζί με το 99,9% του επαναπορροφούμενου νερού. Η επαναπορρόφηση φαρμάκων λαμβάνει χώρα παθητικά, μέσω μιας αυξανόμενης διαφοράς στην κλίση συγκέντρωσης - το φάρμακο συσσωρεύεται στο εσωτερικό του νεφρώνα ως αποτέλεσμα της επαναπροώθησης του νερού και στη συνέχεια αυτό επαναπορροφάται μαζί με νερό στο πλάσμα. Συνεπώς, οι νεφροί δεν μπορούν από μόνοι τους να αποβάλλουν τα περισσότερα ψυχοτρόπα φάρμακα από το σώμα. Κάποιος άλλος μηχανισμός θα πρέπει να εξουδετερώσει αυτήν τη διαδικασία παθητικής νεφρικής επαναπορρόφησης των φαρμάκων.

### Ο Ρόλος του Ήπατος στον Μεταβολισμό των Φαρμάκων

Το επαναπορροφημένο φάρμακο τελικά προσλαμβάνεται από ηπατικά κύτταρα (ηπατοκύτταρα) και βιομετατρέπεται, από ένζυμα που εντοπίζονται σε αυτά τα κύτταρα, σε μεταβολίτες που είναι συνήθως λιγότερο λιποδιαλυτοί, επαναπορροφώνται λιγότερο και, συνεπώς, μπορούν να απομακρυνθούν μέσω των ούρων. Καθώς το φάρμακο μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω του αίματος που ρέει στην ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα, ένα μέρος του απομακρύνεται από το αίμα μέσω των ηπατοκυττάρων, και μεταβολίζεται σε παραπροϊόντα τα οποία στη συνέχεια επιστρέφουν στην αιματική κυκλοφορία. Τότε οι μεταβολίτες μεταφέρονται μέσω της αιματικής κυκλοφορίας στους νεφρούς, διηθούνται στα νεφρικά σωληνάκια, και επαναπορροφώνται σε μικρό βαθμό, παραμένοντας στα ούρα προς απέκκριση. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των φαρμάκων στα ηπατοκύτταρα είναι περίπλοκοι, έχουν όμως μεγάλη σημασία στην ψυχοφαρμακολογία κυρίως λόγω του αυξανόμενου αριθμού συνταγογραφούμενων φαρμάκων,

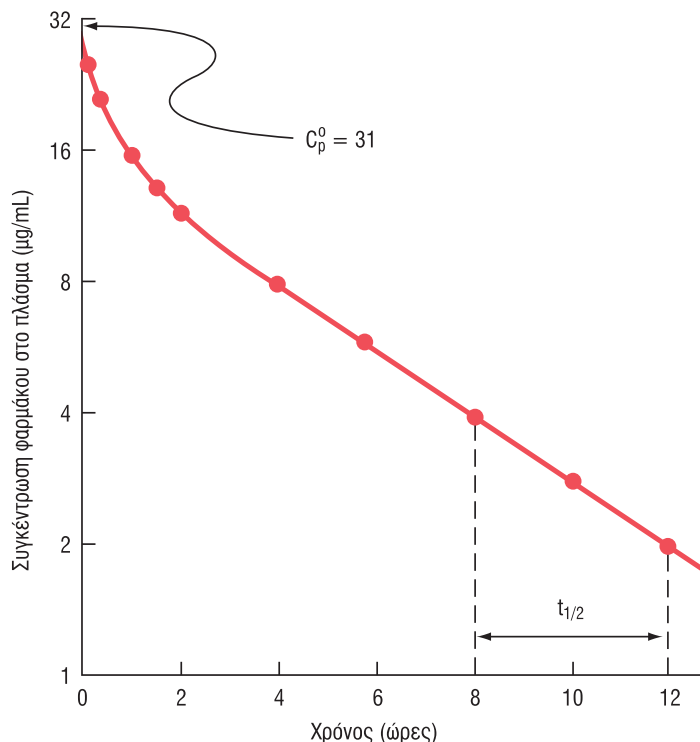
μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής που λαμβάνονται από τους καταναλωτές, και τα οποία μπορούν, εν δυνάμει, να προκαλέσουν επιπλοκές λόγω αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων.

### Η ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΒΟΛΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: Ο ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ

Η γνώση των σχέσεων μεταξύ της χρονικής πορείας δράσης ενός φαρμάκου στον οργανισμό και των φαρμακολογικών δράσεων του είναι σημαντική για (1) την πρόβλεψη των καταλληλότερων δόσεων και των μεσοδιαστημάτων χορήγησης των δόσεων προκειμένου να επέλθει ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα, (2) τη διατήρηση θεραπευτικών επιπέδων ενός φαρμάκου στο αίμα για το επιθυμητό χρονικό διάστημα και (3) τον καθορισμό του χρόνου αποβολής του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η σχέση ανάμεσα στη φαρμακολογική απόκριση σε ένα φάρμακο και στη συγκέντρωσή του στο αίμα είναι θεμελιώδους σημασίας για την φαρμακολογία. Αναφορικά με τα ψυχοτρόπα φάρμακα, τα επίπεδα στο αίμα είναι παρόμοια με τα επίπεδα του φαρμάκου στη θέση δράσης του στον εγκέφαλο.

Στην Εικόνα 1.12 απεικονίζεται η σχέση μεταξύ χρόνου - συγκέντρωσης για ένα φάρμακο που ενίεται ενδοφλεβίως και, συνεπώς, η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα επιτυγχάνεται αμέσως. Με την ενδοφλέβια ένεση αποφεύγεται η διακύμανση που χαρακτηρίζει την απορρόφηση μετά την από του στόματος χορήγηση καθώς και η επίτευξη, με αργό ρυθμό, επιπέδων αιχμής στο αίμα. Σημειώστε ότι μετά το αρχικό επίπεδο αιχμής στη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, η συγκέντρωση του φαρμάκου μειώνεται πολύ γρήγορα, ενώ στη συνέχεια μειώνεται με

<sup>5</sup>Η μετακίνηση του φαρμάκου από όργανα που έχουν διαποτισθεί περισσότερο σε όργανα που έχουν διαποτισθεί λιγότερο είναι γνωστή ως *ανακατανομή του φαρμάκου*. Αρχικά, η καρδιά, το ήπαρ, οι νεφροί, ο εγκέφαλος και άλλα λίαν διαποτισμένα όργανα (τα οποία αναφέρονται ως το *Κεντρικό Διαμέρισμα*) δέχονται τη μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων λεπτών μετά την απορρόφηση. Άλλοι ιστοί (οι οποίοι αναφέρονται ως το *Περιφερικό Διαμέρισμα*) έρχονται σε ισορροπία με το φάρμακο πιο αργά. Παραδείγματα είναι ο σκελετικός μυς και ο λιπώδης ιστός. Αποτέλεσμα της ανακατανομής του φαρμάκου στα διαμερίσματα είναι η μεταβολή της διάρκειας δράσης του στον ιστό-στόχο. Ένα παράδειγμα είναι το βαρβιτουρικό θειοπεντάλη, η οποία προκαλεί αναισθησία εντός δευτερολέπτων λόγω της μεγάλης λιποδιαλυτότητάς της και της ταχείας ισορροπίας μεταξύ αίματος και εγκεφάλου. Όμως, αν και επάγεται γρήγορα, η διάρκεια της αναισθησίας είναι μικρή (παρά το γεγονός ότι ο μεταβολισμός της θειοπεντάλης είναι αργός) επειδή η ένωση ανακατανέμεται και αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό που λειτουργεί ως δεξαμενή (ταμειούχης) (Graziano, 2004).



**ΕΙΚΟΝΑ 1.12.** Καμπύλη που αναπαριστά τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια ένεση. Σε αυτό το παράδειγμα τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μετρώνται κάθε 30 λεπτά κατά τις πρώτες 2 ώρες μετά τη ένεση και στη συνέχεια κάθε 2 ώρες μέχρι τη συμπλήρωση 12 ωρών από την ένεση. Κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ωρών λαμβάνει χώρα η ανακατανομή του φαρμάκου, καθώς το φάρμακο εξέρχεται από το πλάσμα, εισέρχεται στους σωματικούς ιστούς, όπου φτάνει σε ισορροπία. Μετά την ανακατανομή, η πτώση στα επίπεδα πλάσματος είναι γραμμική, με χρόνο ημιζωής τις 4 ώρες, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα.

πιο αργό ρυθμό. Η ταχεία πτώση αντανakλά την ταχεία ανακατανομή του φαρμάκου εκτός της αιματικής κυκλοφορίας προς τους σωματικούς ιστούς<sup>5</sup>. Κατά τη διεργασία της ανακατανομής απαιτούνται μόλις μερικά λεπτά προκειμένου ένα φάρμακο να κατανομηθεί σχεδόν ομοιόμορφα στους βασικούς σωματικούς ιστούς. Το άνω αριστερό τμήμα της καμπύλης στην Εικόνα 1.12 αναπαριστά την φάση της ταχείας κατανομής, η οποία διαρκεί μόλις μερικά λεπτά. Το τμήμα της καμπύλης με την μικρότερη κλίση αναπαριστά την πιο αργή, παρατεταμένη μείωση στα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, η οποία απαιτείται προκειμένου ο οργανισμός να καταβολίσει το φάρμακο μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. (Οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του φαρμάκου στο πλάσμα δεν απεικονίζονται.) Ο εκτιμώμενος χρόνος ημιζωής είναι ένα μέτρο εκτίμησης αυτής της διεργασίας και επιτρέπει τον υπολογισμό της χρονικής πορείας δράσης ενός φαρμάκου.

Η Εικόνα 1.12 μας δείχνει ότι ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου (ο χρόνος που απαιτείται προκειμένου η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο αίμα να μειωθεί από τα 4 στα 2 μικρογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]) είναι περίπου 4 ώρες. Ο χρόνος ημιζωής των 4 ωρών παραμένει σταθερός στο πέρασμα του χρόνου. Με άλλα λόγια, προκειμένου τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα να μειωθούν από τα 8 στα 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  απαιτείται το ίδιο χρονικό διάστημα με το αυτό που χρει-

άζεται για να μειωθούν από τα 4 στα 2 μικρογραμμάρια ανά χιλιοστόλιτρο ή από τα 2 στο 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Συνεπώς, αν και σε κάθε χρόνο ημιζωής μεταβολίζεται διαφορετική απόλυτη ποσότητα του φαρμάκου, το χρονικό διάστημα στο οποίο αντιστοιχεί ο χρόνος ημιζωής παραμένει σταθερό.

Ο χρόνος ημιζωής ενός φαρμάκου αναφέρεται στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο το φάρμακο παραμένει στον οργανισμό και για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό να τον γνωρίζουμε. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.4 χρειάζονται τέσσερις χρόνοι ημιζωής προκειμένου να αποβληθεί από τον οργανισμό το 94% ενός φαρμάκου και έξι χρόνοι ημιζωής ώστε να αποβληθεί το 98% του φαρμάκου. Εκείνη τη χρονική στιγμή ο οργανισμός είναι ουσιαστικά ελεύθερος φαρμάκου. Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι ακόμα και αν τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα μειώνονται κατά 75% μετά από δύο χρόνους ημιζωής, το φάρμακο παραμένει στον οργανισμό σε χαμηλά επίπεδα για τουλάχιστον έξι χρόνους ημιζωής. Ως αποτέλεσμα, εμφανίζονται τα καλούμενα «παρεπόμενα από τη χορήγηση του φαρμάκου» (drug hangover).

Σε αυτό το βιβλίο οι χρόνοι ημιζωής των φαρμάκων αναφέρονται προκειμένου να περιγραφεί η διάρκεια δράσης των ψυχοτρόπων φαρμάκων στον οργανισμό και να είναι δυνατή η σύγκριση μεταξύ φαρμάκων με παρόμοια δράση αλλά δια-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4 Υπολογισμοί του χρόνου ημιζωής

Αριθμός ημιζωών	Ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα	
	Ποσοστό που έχει αποβληθεί	Ποσοστό που παραμένει
0	0	100
1	50	50
2	75	25
3	87,5	12,5
4	93,8	6,3
5	96,9	3,1
6	98,4	1,6

φορετικούς χρόνους ημιζωής. Για τα περισσότερα φάρμακα ο χρόνος ημιζωής μετρείται σε ώρες, σε κάποιες, όμως, περιπτώσεις μετρείται σε μέρες, και η αποβολή του φαρμάκου μπορεί να διαρκέσει μία εβδομάδα ή και περισσότερο. Για παράδειγμα ο χρόνος ημιζωής της *διαζεπάμης* (Κεφάλαιο 13) είναι περίπου 30 ώρες σε έναν υγιή νεαρό ενήλικα, ενώ σε ηλικιωμένους μεγαλύτερος. Ο χρόνος ημιζωής του ενεργού μεταβολίτη της διαζεπάμης είναι ακόμα μεγαλύτερος, και κυμαίνεται από μερικές ημέρες μέχρι μια εβδομάδα. Στους ηλικιωμένους ο χρόνος ημιζωής τόσο της διαζεπάμης όσο και της νορδιαζεπάμης είναι ακόμη μεγαλύτερος, με αποτέλεσμα η δράση τους να διαρκεί τέσσερις εβδομάδες ή και περισσότερο.

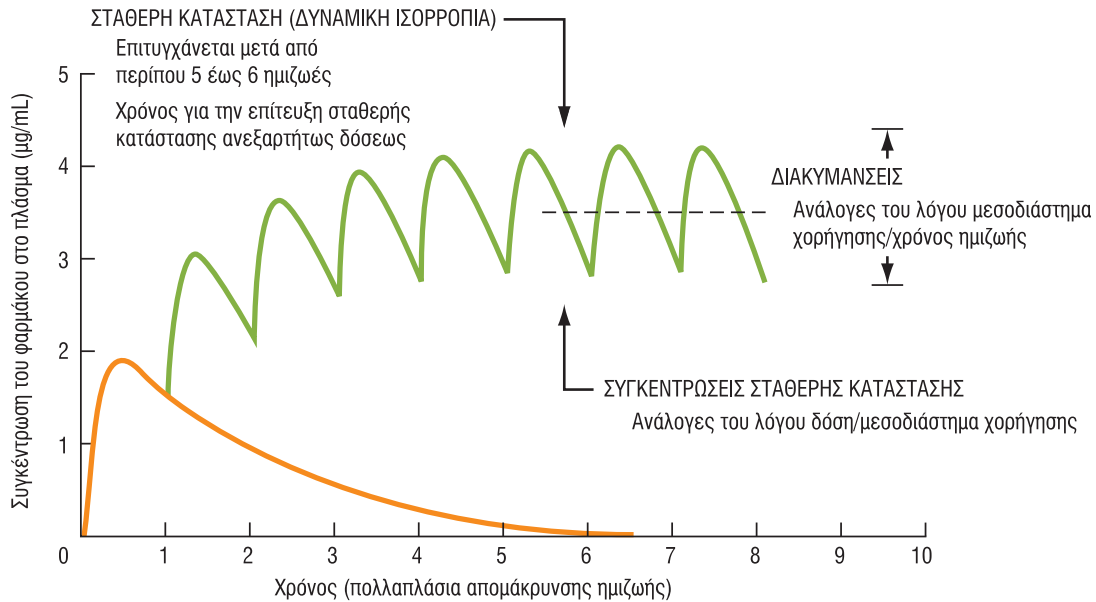
Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο χρόνος ημιζωής είναι ο χρόνος που απαιτείται προκειμένου τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα να μειωθούν κατά 50%. Συνεπώς, ο χρόνος ημιζωής είναι ανεξάρτητος από τα απόλυτα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα: το επίπεδο μειώνεται κατά 50% σε κάθε χρόνο ημιζωής, ανεξάρτητα από τον αριθμό των μορίων που μεταβολίστηκαν σε αυτό το χρονικό διάστημα. Σε αυτήν την περίπτωση, που ονομάζεται *απομάκρυνση (ή κινητική) πρώτης τάξης*, ο ρυθμός μεταβολισμού του φαρμάκου είναι ένα σταθερό κλάσμα του φαρμάκου που απομένει στον οργανισμό και όχι μία σταθερή ποσότητα του φαρμάκου ανά ώρα. Συνεπώς κατά τη διάρκεια κάθε χρόνου ημιζωής μεταβολίζεται διαφορετική ποσότητα φαρμάκου (λιγότερα μόρια ανά χρόνο ημιζωής μεταβολίζονται κατά τη μείωση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα).

Μία από τις σπάνιες εξαιρέσεις στην παραπάνω γενική αρχή αποτελεί ο μεταβολισμός της αι-

θυλικής αλκοόλης από το ένζυμο αλκοολική αφυδρογονάση. Σε αυτή την περίπτωση, μεταβολίζεται μία σταθερή ποσότητα αλκοόλης ανά ώρα, συνήθως 10 cc αλκοόλης ανεξάρτητα από την απόλυτη ποσότητα της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα, και τα επίπεδα αλκοόλης στο αίμα μειώνονται γραμμικά. Ο μεταβολισμός της αλκοόλης συζητείται στο Κεφάλαιο 5. Αυτός ο τύπος μεταβολισμού καλείται *απομάκρυνση (ή κινητική) μηδενικής τάξης*.

## ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΖΩΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ, ΑΘΡΟΙΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ

Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής ενός φαρμάκου δεν είναι μόνο το απαιτούμενο χρονικό διάστημα προκειμένου η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα να μειωθεί κατά το ήμισυ. Ο χρόνος ημιζωής επίσης καθορίζει την απαραίτητη χρονική διάρκεια προκειμένου να επέλθει μια *κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης (steady state)* (Εικόνα 1.13). Εάν χορηγηθεί δεύτερη δόση ενός φαρμάκου πριν ο οργανισμός αποβάλλει την πρώτη δόση, τότε η συνολική ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα και το επίπεδο αιχμής του φαρμάκου στο αίμα θα είναι μεγαλύτερα από τη συνολική ποσότητα και το επίπεδο αιχμής που προκλήθηκαν από την πρώτη δόση. Για παράδειγμα εάν 100 mg ενός φαρμάκου που έχει χρόνο ημιζωής τεσσάρων ωρών χορηγηθούν στις 12 το μεσημέρι, τότε στις 4:00 μ.μ. θα παραμείνουν στον οργανισμό 50 mg φαρμάκου. Εάν στις 4:00 μ.μ. ληφθούν επιπλέον 100 mg του φαρμάκου, τότε



**ΕΙΚΟΝΑ 1.13.** Συγκεντρώσεις ενός φαρμάκου στο πλάσμα κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγησή του από το στόμα, σε μεσοδιαστήματα ίσα με το χρόνο ημιζωής του. Η κάτω καμπύλη απεικονίζει την αποβολή στην περίπτωση που χορηγηθεί μόνο μία δόση. Λόγω του ότι μόνο το 50% κάθε δόσης απομακρύνεται πριν τη χορήγηση της επόμενης, το φάρμακο συσσωρεύεται, φθάνοντας σε κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης σε διάστημα πέντε έως έξι ημιζωών. Η ημιτονοειδής καμπύλη δείχνει τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στην αρχή και το τέλος κάθε δοσολογικού μεσοδιαστήματος, αντίστοιχα. Η διακεκομμένη γραμμή απεικονίζει τη μέση συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στη κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης.

στις 8:00 μ.μ. θα υπάρχουν στον οργανισμό 75 mg φαρμάκου (25 mg από την πρώτη δόση και 50 mg από τη δεύτερη δόση). Αν αυτό το σχήμα χορήγησης συνεχιστεί, τότε η ποσότητα του φαρμάκου στον οργανισμό θα συνεχίζει να αυξάνεται μέχρι να επιτευχθεί μια συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (επίτευξη-plateau ή steady state).

Γενικά, ο χρόνος επίτευξης της κατάστασης σταθερής συγκέντρωσης (σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα μετά από επανειλημμένες, σταθερών μεσοδιαστημάτων, χορηγήσεις) ισούται περίπου με έξι χρόνους ημιζωής του φαρμάκου και είναι ανεξάρτητος από τη δοσολογία του φαρμάκου. Σε έναν χρόνο ημιζωής, η συγκέντρωση του φαρμάκου φθάνει στο 50% της τελικής του συγκέντρωσης. Μετά από δύο χρόνους ημιζωής, η συγκέντρωση του φαρμάκου ισούται με το 75% της τελικής του συγκέντρωσης, μετά από τρεις χρόνους ημιζωής η συγκέντρωση του φαρμάκου ισούται με το 50% της τρίτης δόσης, το 25% της δεύτερης δόσης και το μισό από το εναπομείναν 25% της πρώτης δόσης. Μετά από περίπου έξι χρόνους ημιζωής, η συγκέντρωση του φαρμάκου φτάνει στο 98,4% της τελικής συγκέντρωσης, και βρίσκεται, ουσιαστικά, σε σταθερή

κατάσταση. Η λογική πίσω από αυτόν τον γενικό κανόνα συνίσταται στο ότι η συγκέντρωση σταθερής κατάστασης επιτυγχάνεται όταν η ποσότητα του φαρμάκου που χορηγείται ανά μονάδα χρόνου ισοδυναμεί με την ποσότητα του φαρμάκου που αποβάλλεται ανά μονάδα χρόνου. Οι αλληλοεξαρτώμενες μεταβλητές που καθορίζουν την τελική συγκέντρωση (τα σταθερά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα) είναι η δόση (που προσδιορίζει τα επίπεδα στο αίμα όχι όμως και το χρόνο επίτευξης κατάστασης σταθερής συγκέντρωσης), το μεσοδιάστημα μεταξύ δόσεων, ο χρόνος ημιζωής του φαρμάκου, και άλλοι πιο περίπλοκοι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την αποβολή του φαρμάκου.

Συνοπτικά, η σταθερή και με τακτικά μεσοδιαστήματα δοσολογία οδηγεί σε προβλέψιμη συσσωρευση φαρμάκου με την κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης να επιτυγχάνεται μετά από περίπου 6 χρόνους ημιζωής, και η οποία είναι ανάλογη της δόσης και του δοσολογικού μεσοδιαστήματος. Στην κλινική πράξη αυτοί οι παράγοντες καθοδηγούν τη φαρμακοθεραπεία, όταν τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα παρακολουθούνται και συσχετίζονται με τα θεραπευτικά αποτελέσματα.

## ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων μπορεί να βοηθήσει έναν κλινικό στη λήψη κρίσιμων αποφάσεων σε θεραπευτικές εφαρμογές. Η βασική αρχή της παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων ενός φαρμάκου είναι ότι απαιτείται ένας ουδός συγκέντρωσης (μία ελάχιστη συγκέντρωση) φαρμάκου στις θέσεις των υποδοχέων του προκειμένου να ξεκινήσει αλλά και να διατηρηθεί μία φαρμακολογική απόκριση. Ουσιαστικής σημασίας είναι το γεγονός ότι οι συγκεντρώσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων στο πλάσμα συσχετίζονται στενά με τις συγκεντρώσεις τους στους ιστούς ή στους υποδοχείς. Συνεπώς, η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων είναι μία έμμεση, αν και συνήθως αρκετά ακριβής, μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στις θέσεις των υποδοχέων. Προκειμένου να γίνει η συσχέτιση ανάμεσα στη θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκων, τη δοσολογία και τη θεραπευτική ανταπόκριση, πραγματοποιούνται κλινικές δοκιμές μεγάλης κλίμακας και γίνονται αιμοληψίες αρκετές φορές κατά τη διάρκεια τόσο της βραχείας όσο και της χρόνιας θεραπευτικής αγωγής. Τα επίπεδα ενός φαρμάκου στο πλάσμα συσχετίζονται με το βαθμό της θεραπευτικής ανταπόκρισης. Βάσει αυτού, μπορεί να σχεδιαστεί ένα δοσολογικό σχήμα ώστε να επιτευχθούν τα κατάλληλα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα. Ένα καλά καθορισμένο εύρος συγκεντρώσεων φαρμάκου στο αίμα, οι οποίες συνδέονται με τη βέλτιστη κλινική ανταπόκριση, ονομάζεται *θεραπευτικό παράθυρο*. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι συγκεντρώσεις του φαρμάκου που είναι είτε χαμηλότερες είτε *υψηλότερες* από το συγκεκριμένο εύρος τιμών συνδέονται με περιορισμένη ανταπόκριση. Η Εικόνα 1.14 Α απεικονίζει την έννοια του θεραπευτικού παραθύρου και η Εικόνα 1.14 Β δείχνει ένα παράδειγμα του αποτελεσματικού εύρους τιμών του αντιψυχωσικού φαρμάκου αλοπεριδόλη για την μείωση των συμπτωμάτων ψύχωσης.

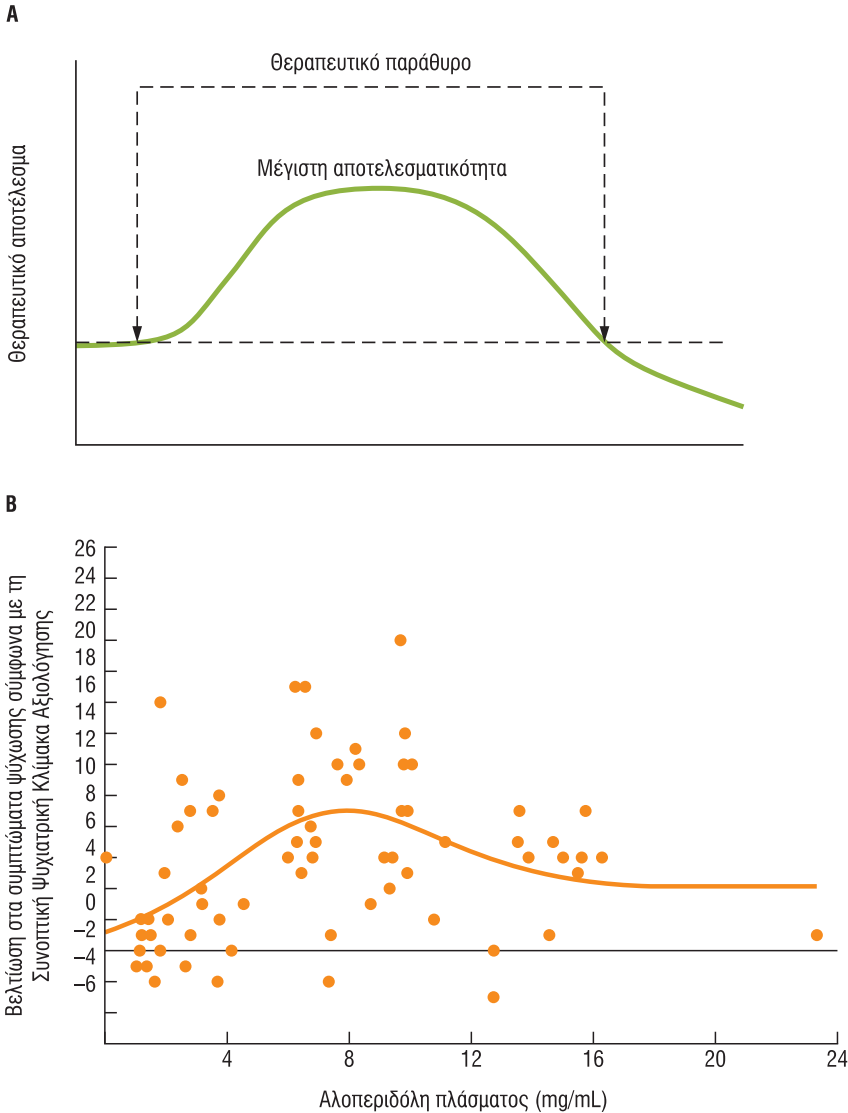
Στόχος της παρακολούθησης των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων είναι να διαπιστωθεί εάν ο ασθενής λαμβάνει τη θεραπευτική αγωγή σύμφωνα με τις οδηγίες συνταγογράφησης. Εάν τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα είναι χαμηλότερα από τα θεραπευτικά επειδή ο ασθενής δεν λαμβάνει την απαιτούμενη ποσότητα του φαρμάκου, τα θεραπευτικά αποτελέσματα

θα είναι φτωχά. Ένας άλλος στόχος είναι η αποφυγή της τοξικότητας. Εάν τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα είναι υψηλότερα από τα θεραπευτικά, η δόση μπορεί να μειωθεί ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιηθεί η τοξικότητα. Ένας τρίτος στόχος είναι η ενίσχυση της θεραπευτικής ανταπόκρισης, εστιάζοντας όχι στην ποσότητα του φαρμάκου που λαμβάνεται αλλά στην ποσότητα του φαρμάκου που μετρίεται στο πλάσμα. Άλλοι στόχοι περιλαμβάνουν πιθανές μειώσεις του κόστους θεραπείας (αφού η νόσος του ασθενούς ελέγχεται καλύτερα) και την υποκατάσταση της ανάγκης για ασυνήθιστα υψηλές δόσεις σε ασθενείς που χρειάζονται υψηλότερες από τις φυσιολογικές ποσότητες φαρμάκων προκειμένου να διατηρηθούν τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα.

Ένα παράδειγμα φαρμάκου που παρακολουθείται συστηματικά είναι το λίθιο (συνταγογραφείται για τη διπολική διαταραχή) επειδή η συγκέντρωσή του στο αίμα πρέπει να διατηρείται σε στενό θεραπευτικό εύρος (βλέπε Κεφάλαιο 14). Αν η συγκέντρωσή του είναι πολύ μικρή, το φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό. Εάν είναι πολύ μεγάλη, πιθανόν να εκδηλωθούν συμπτώματα που σχετίζονται με την τοξικότητα λιθίου. Η συγγραφέας C.A. θυμάται την περίπτωση ενός προπτυχιακού φοιτητή που έχασε αρκετές παραδόσεις όταν του μεταδόθηκε ένα σοβαρό κρουστικό επεισόδιο και αφυδατώθηκε. Η απώλεια υγρών προκάλεσε τόσο μεγάλη αύξηση στα επίπεδα του λιθίου στο αίμα του, με αποτέλεσμα να είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Άλλα φάρμακα των οποίων οι συγκεντρώσεις στο αίμα συσχετίζονται με το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα είναι το αντιεπιληπτικό βαλπροϊκό οξύ (επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής), ορισμένα αντικαταθλιπτικά (όπως είναι η ιμιπραμίνη, η αμιτριπυλίνη, η νορτριπυλίνη, δοξεπίνη και δεσιπραμίνη), η καφεΐνη (που χρησιμοποιείται ως βρογχοδιασταλτικό) και ορισμένα άλλα αντιεπιληπτικά ή σταθεροποιητές της διάθεσης, όπως η καρβαμαζεπίνη.

## ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΕΞΑΡΤΗΣΗ

Ως αντοχή σε ένα φάρμακο ορίζεται μια κατάσταση προοδευτικής μείωσης της ανταπόκρισης στην ίδια δόση του φαρμάκου. Ένα άτομο που αναπτύσσει αντοχή χρειάζεται μεγαλύτερη δόση



**ΕΙΚΟΝΑ 1.14. Α.** Σχηματική παρουσίαση του θεραπευτικού παραθύρου. Η σχέση μεταξύ θεραπευτικού αποτελέσματος και δόσης φαρμάκου έχει σχήμα ανεστραμμένου U. Αυτό σημαίνει ότι, αφού επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα, αύξηση της δόσης δεν προκαλεί περαιτέρω βελτίωση, αλλά είναι πιθανό να μειώσει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. **Β.** Ένα παράδειγμα θεραπευτικού παραθύρου που δείχνει βελτίωση (των ψυχωσικών συμπτωμάτων) καθώς αυξάνονται τα επίπεδα πλάσματος του αντιψυχωσικού φαρμάκου αλοπεριδόλη, ακολουθούμενη από μείωση της αποτελεσματικότητας αν η συγκέντρωση συνεχίζει να αυξάνεται. [Δεδομένα από Van Putten et al., 1991.]

φαρμάκου για να επιτύχει τη δράση που είχε επιτευχθεί αρχικά με μία μικρότερη δόση. Τουλάχιστον τρεις μηχανισμοί εμπλέκονται στην ανάπτυξη της αντοχής στα φάρμακα, δύο φαρμακολογικοί και ένας συμπεριφορικός.

Στη **μεταβολική αντοχή**, τον πρώτο από τους δύο τύπους φαρμακολογικής αντοχής, μεγαλύτερη ποσότητα ενζύμου είναι διαθέσιμη για το μεταβολισμό ενός φαρμάκου ως αποτέλεσμα της **ενζυμικής επαγωγής**. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να χορηγηθεί περισσότερο φάρμακο για να διατηρηθεί η ίδια συγκέντρωση στον οργανισμό και η ίδια θεραπευτική ανταπόκριση. Η **προσαρμογή του κυττάρου ή φαρμακοδυναμική αντοχή** είναι ο δεύτερος τύπος φαρμακολογικής αντοχής. Σε αυτήν την περίπτωση, οι νευρώνες προσαρμόζονται στην περίσσεια φαρμάκου είτε μειώνοντας τον αριθμό των διαθέσιμων για το φάρμακο υπο-

δοχέων είτε μειώνοντας την ευαισθησία τους στο φάρμακο. Μια τέτοια μείωση του αριθμού ή της ευαισθησίας των υποδοχέων ονομάζεται **μειορρύθμιση ή ρύθμιση προς τα κάτω (downregulation)**. Σε αυτήν την περίπτωση απαιτούνται υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου για να διατηρηθεί η ίδια βιολογική δράση (βλέπε Κεφάλαιο 3).

Η φαρμακοδυναμική αντοχή διακρίνεται περαιτέρω σε **αντοχή οξείας και χρόνιας μορφής**. Η **οξεία αντοχή**, γνωστή και ως **ταχυφυλαξία**, αναφέρεται στη μείωση της δράσης του φαρμάκου κατά τη διάρκεια μίας μόνο έκθεσης ή μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα. Για παράδειγμα, η δράση της νικοτίνης μπορεί να εξασθενεί μεταξύ του πρώτου τσιγάρου και των επόμενων τσιγάρων της ημέρας. Παρομοίως, μία μόνο δόση των περισσότερων ψευδαισθησιογόνων προκαλεί μειωμένη επίδραση σε περίπτωση που ληφθεί ξανά

το ίδιο φάρμακο αλλά ακόμη και αν ληφθεί ένας διαφορετικός τύπος ψευδαισθησιογόνου. Για το LSD-25, την ψιλοκυβίνη και άλλα ψευδαισθησιογόνα μπορεί να χρειαστεί μία εβδομάδα για να ανακτηθεί η πλήρης ευαισθησία στο φάρμακο. Η *χρόνια αντοχή* εκδηλώνεται μετά από μακροχρόνια έκθεση στο φάρμακο, ή μετά από αρκετές χορηγήσεις και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον κάποιων ημερών. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται κατά την ανάπτυξη εθισμού και κατάχρησης ουσιών και συνδέεται με την αύξηση της δόσης του φαρμάκου για να διατηρηθεί το αρχικό υποκειμενικό αίσθημα ευχαρίστησης – ανταμοιβής.

*Διεργασίες συμπεριφορικής εξάρτησης* διαμεσολαβούν για τον τρίτο τύπο φαρμακολογικής αντοχής. Ούτε η επαγωγή ενζύμων, ούτε η μειορύθμιση των υποδοχέων ευθύνονται για τον σημαντικό βαθμό αντοχής που πολλοί άνθρωποι αναπτύσσουν στα οπιοειδή, την αιθυλική αλκοόλη και σε άλλες ουσίες. Αντίθετα, αυτός ο τύπος αντοχής αναπτύσσεται στην περίπτωση που μία ουσία χορηγείται πάντοτε υπό συνθήκες προβλέψιμων ερεθισμάτων (cues) που σηματοδοτούν την επερχόμενη χορήγηση της ουσίας, και όχι σε πλαίσια που στερούνται τέτοιων ενδείξεων. Σε τέτοιες καταστάσεις, τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα που συνδέονται συστηματικά με τη χορήγηση φαρμάκων γίνονται εξαρτημένα ερεθίσματα και προκαλούν μια εξαρτημένη απόκριση η οποία είναι αντίθετη ή αντισταθμιστική των άμεσων επιδράσεων του φαρμάκου. Με την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε δοκιμές εξάρτησης (conditioning trials), η αντισταθμιστική εξαρτημένη απόκριση αυξάνεται σε μέγεθος και αντισταθμίζει τις άμεσες δράσεις του φαρμάκου: δηλαδή, αναπτύσσεται αντοχή.

Αντί της αντοχής, με ορισμένα φάρμακα μπορεί να συμβεί το αντίστροφο φαινόμενο. Η *ευαισθητοποίηση ή αντίστροφη αντοχή* είναι η ενισχυμένη απόκριση σε κάποιο φάρμακο μετά από επανειλημμένη έκθεση σε αυτό. Δηλαδή, αυτό είναι το αντίθετο της αντοχής. Η κοκαΐνη και το

MDMA (“έκσταση”) αποτελούν παραδείγματα ουσιών που συχνά προκαλούν ευαισθητοποίηση.

Η *σωματική εξάρτηση* είναι ένα εντελώς διαφορετικό φαινόμενο από την αντοχή, παρόλο που και οι δύο συχνά συσχετίζονται χρονικά. Ένα σωματικά εξαρτημένο άτομο χρειάζεται την ουσία για να αποφύγει τα στερητικά συμπτώματα που εμφανίζονται εάν αυτή δεν ληφθεί. Η κατάσταση αποκαλύπτεται όταν διακοπεί η λήψη της ουσίας και εμφανιστούν σωματικές αντιδράσεις ή/και ψυχολογικές μεταβολές (συμπτώματα στέρησης). Αυτές οι μεταβολές αναφέρονται ως *σύνδρομο στέρησης*. Τα συμπτώματα στέρησης μπορούν να αντιμετωπιστούν με την επαναχορήγηση της ουσίας.

Επειδή η σωματική εξάρτηση συχνά εκδηλώνεται κατά τη διακοπή χρήσης εθιστικών ουσιών όπως το αλκοόλ και η ηρωίνη, ο όρος «σωματική εξάρτηση» έχει συνδεθεί με τον όρο «εθισμό», υποδηλώνοντας ότι τα συμπτώματα στέρησης είναι «κακά» και παρατηρούνται μόνο με εθιστικές ουσίες. Αυτό το συμπέρασμα είναι λανθασμένο. Τα στερητικά συμπτώματα μπορούν να εμφανιστούν και κατά την διακοπή θεραπευτικών φαρμάκων όπως τα αντικαταθλιπτικά της ομάδας των ΕΑΕΣ (βλ. κεφάλαιο 12)<sup>6</sup>. Σε αυτήν την περίπτωση, το φαινόμενο αναφέρεται με μεγαλύτερη ακρίβεια ως *σύνδρομο διακοπής*. Η εμφάνιση στερητικών συμπτωμάτων μετά τη διακοπή ενός φαρμάκου δεν είναι απαραίτητα δείκτης του «εθισμού» που συνήθως συνδέεται με «κακά» φάρμακα, όπως η ηρωίνη. Αντίθετα, η σωματική εξάρτηση αποτελεί ένδειξη ότι οι λειτουργίες του εγκεφάλου και του σώματος έχουν μεταβληθεί από την παρουσία μιας ουσίας και ότι κατά τη διακοπή της πρέπει να διαμορφωθεί μία διαφορετική κατάσταση ομοιόστασης. Χρειάζεται χρόνος (από λίγες μέρες μέχρι περίπου δύο εβδομάδες) προκειμένου ο εγκέφαλος και το σώμα να προσαρμοστούν στη νέα κατάσταση ισορροπίας κατά την οποία δεν υπάρχει η ουσία αυτή στον οργανισμό.

<sup>6</sup>Η διακοπή των αντικαταθλιπτικών που ανήκουν στους ΕΑΕΣ συνοδεύεται σε πολλούς ασθενείς από αντιδράσεις που μπορούν να ταξινομηθούν σε πέντε κατηγορίες συμπτωμάτων: (1) απώλεια ισορροπίας (ζάλη, ίλιγγος, αταξία), (2) γαστρεντερικά συμπτώματα (ναυτία, έμετος), (3) συμπτώματα όμοια με αυτά της γρίπης (κόπωση, λήθαργος, μυαλγίες, ρίγη), (4) αισθητηριακές διαταραχές (παραισθήσεις, αίσθηση ηλεκτροσόκ), (5) διαταραχές ύπνου (αϋπνία, ζωντανά όνειρα).

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1. Τι σημαίνει ο όρος *φαρμακοκινητική*;
2. Γιατί είναι απαραίτητη η μεταβολική μετατροπή ενός ψυχοτρόπου φαρμάκου πριν αποβληθεί από τον οργανισμό;
3. Συζητήστε τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των διαφόρων μεθόδων χορήγησης φαρμάκων.
4. Συζητήστε τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ως μηχανισμό ελέγχου της μεταφοράς φαρμάκων.
5. Περιγράψτε τα βασικά χαρακτηριστικά του συστήματος του εγκεφαλονωτιαίου υγρού στον εγκέφαλο.
6. Περιγράψτε το ρόλο του ήπατος και του ηπατικού ενζυμικού συστήματος στον μεταβολισμό φαρμάκων.
7. Ορίστε τον χρόνο *ημιζωής*. Πώς σχετίζεται ο χρόνος *ημιζωής* με τη κατάσταση σταθερής συγκέντρωσης; Εάν ένα φάρμακο έχει χρόνο *ημιζωής* 6 ωρών, πόσο χρόνο χρειάζεται για να αποβληθεί από τον οργανισμό μετά την εφάπαξ χορήγηση μιας δόσης;
8. Τι σημαίνουν οι όροι *παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων ενός φαρμάκου* και *θεραπευτικό παράθυρο*; Σε ποιες περιπτώσεις μπορεί να φανούν χρήσιμοι;
9. Τι είναι η φαρμακευτική αντοχή και γιατί εκδηλώνεται;

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Andrade, C. (2012a). “Drugs That Escape Hepatic Metabolism.” *Journal of Clinical Psychiatry* 73: e889–e890.
- Andrade, C. (2012b). “Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment of Obsessive-Compulsive Symptoms in Clozapine-Medicated Schizophrenia.” *Journal of Clinical Psychiatry* 73: e1362–e1364.
- Bailey, D. G., et al. (2012). “Grapefruit-Medication Interactions: Forbidden Fruit or Avoidable Consequences?” *Canadian Medical Association Journal* 185: 309–316. doi: 10.1503/cmaj.120951.
- Brinker, T., et al. (2014). “A New Look at Cerebrospinal Fluid Circulation.” *Fluids and Barriers of the CNS* 11: 10. doi: 10.1186/2045-8118-11-10.
- Carlat, D. (2015). *Drug Metabolism in Psychiatry: A Clinical Guide*, 3rd ed. Newburyport, MA: Carlat Publishing, LLC.
- Fecal Transplant Foundation. (2017). “What Is FMT?” <http://thefecaltransplantfoundation.org/what-is-fecal-transplant/>.
- Graziano, J. (2004). “Drug Absorption, Distribution and Elimination.” Columbia University. <http://www.columbia.edu/itc/gsas/g9600/2004/GrazianoReadings/Drugabs.pdf>.
- Paine, M. F., et al. (2006). “A Furanocoumarin-Free Grapefruit Juice Establishes Furanocoumarins as the Mediators of the Grapefruit Juice-Felodipine Interaction.” *American Journal of Clinical Nutrition* 84: 1097–1105.
- Pardridge, W. M. (2011). “Drug Transport in Brain via the Cerebrospinal Fluid.” *Fluids and Barriers of the CNS* 8: 7. doi: 10.1186/2045-8118-8-7.
- Pardridge, W. M. (2016). “CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery.” *Expert Opinion Drug Delivery* 13: 963–375. doi: 10.1517/17425247.2016.1171315.
- Rogers, G. B., et al. (2016). “From Gut Dysbiosis to Altered Brain Function and Mental Illness: Mechanisms and Pathways.” *Molecular Psychiatry* 21: 738–748.
- Smith, P. (2015). “Can the Bacteria in Your Gut Explain Your Mood?” *New York Times*, September 23, 2015.
- Tsai, H.-H., et al. (2012). “Evaluation of Documented Drug Interactions and Contraindications Associated with Herbs and Dietary Supplements.” *International Journal of Clinical Practice* 66: 1056–1078.
- Van Putten, T., et al. (1991). “Neuroleptic Plasma Levels.” *Schizophrenia Bulletin* 17: 197–216.