

# ΕΝΟΤΗΤΑ Ι: Θεμελιώδεις αρχές της φαρμακοθεραπείας

## Φαρμακοκινητική

Venkata Yellepeddi

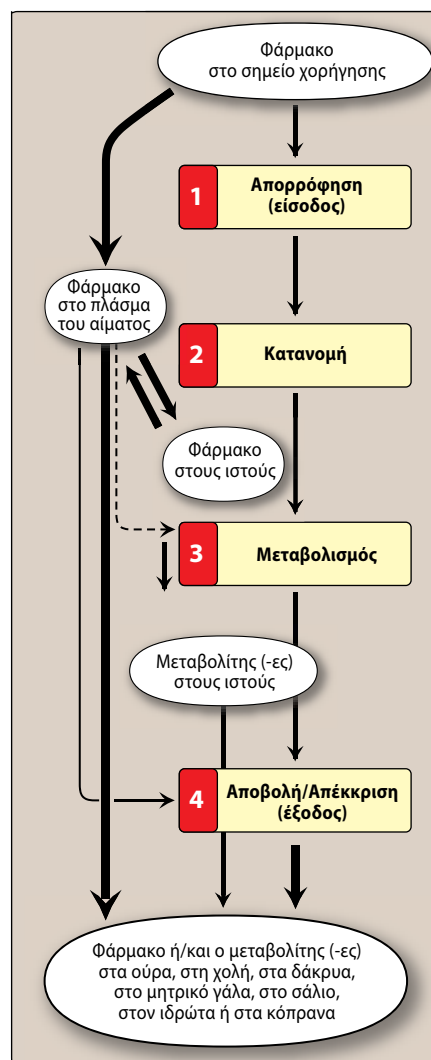
# 1

### I. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Η φαρμακοκινητική αναφέρεται σε αυτό που το σώμα προκαλεί σε ένα φάρμακο, ενώ η φαρμακοδυναμική (βλ. Κεφάλαιο 2) περιγράφει αυτό που το φάρμακο προκαλεί στο σώμα. Τέσσερις φαρμακοκινητικές ιδιότητες καθορίζουν την έναρξη, την ένταση και τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου (Σχήμα 1.1):

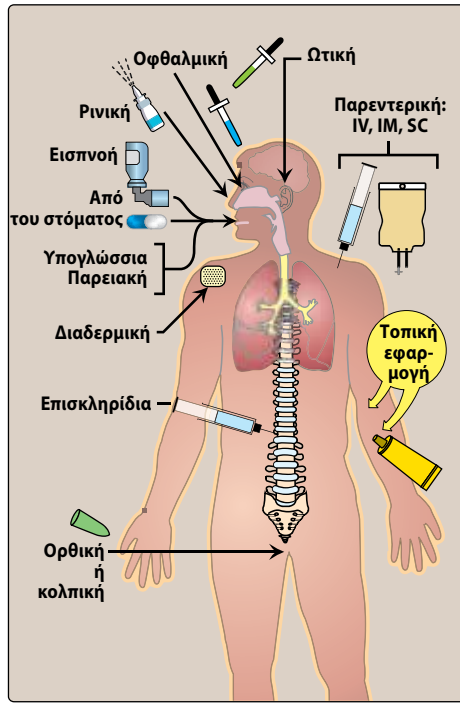
- **Απορρόφηση:** Πρώτον, η απορρόφηση από το σημείο χορήγησης επιτρέπει την είσοδο του φαρμάκου (είτε άμεσα είτε έμμεσα) στο πλάσμα του αίματος.
- **Κατανομή:** Δεύτερον, το φάρμακο μπορεί στη συνέχεια να εγκαταλείψει αναστρέψιμα τη ροή του αίματος και κατανέμεται στο διάμεσο και στο ενδοκυττάριο υγρό.
- **Μεταβολισμός:** Τρίτον, το φάρμακο μπορεί να βιομετασχηματιστεί κατόπιν μεταβολισμού από το ήπαρ ή από άλλους ιστούς.
- **Αποβολή ή Απέκκριση:** Τέλος, το φάρμακο και οι μεταβολίτες του αποβάλλονται από το σώμα στα ούρα, στη χολή ή στα κόπρανα.

Χρησιμοποιώντας τις γνώσεις των φαρμακοκινητικών παραμέτρων, οι κλινικοί ιατροί μπορούν να σχεδιάσουν τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή, συμπεριλαμβάνοντας την οδό χορήγησης, τη δόση, τη συχνότητα και τη διάρκεια της θεραπείας.



Σχήμα 1.1

Σχηματική αναπαράσταση της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της αποβολής του φαρμάκου.



**Σχήμα 1.2**

Συχνά χρησιμοποιούμενες οδοί χορήγησης φαρμάκων. IV = ενδοφλέβια, IM = ενδομυϊκή, SC = υποδόρια.

## II. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η οδός χορήγησης καθορίζεται από τις ιδιότητες του φαρμάκου (για παράδειγμα, διαλυτότητα στο νερό ή στο λίπος, ιοντισμός), καθώς και από τους θεραπευτικούς στόχους (για παράδειγμα, την ανάγκη για ταχεία έναρξη, την ανάγκη για μακροχρόνια θεραπεία ή τον περιορισμό της κατανομής τοπικά). Οι κύριες οδοί χορήγησης φαρμάκων περιλαμβάνουν την εντερική, την παρεντερική και την τοπική, μεταξύ άλλων (Σχήμα 1.2).

### A. Εντερική

Η εντερική χορήγηση (χορήγηση φαρμάκου από του στόματος) είναι η πιο συχνή, βολική και οικονομική μέθοδος χορήγησης ενός φαρμάκου. Το φάρμακο μπορεί να καταποθεί, επιτρέποντας την από του στόματος κατανομή, ή μπορεί να τοποθετηθεί κάτω από τη γλώσσα (υπογλώσσια), ή μεταξύ των ούλων και του μάγουλου (παρειακή-στοματική), διευκολύνοντας την άμεση απορρόφηση στην κυκλοφορία του αίματος.

**1. Από του στόματος:** Η από του στόματος χορήγηση παρέχει πολλά πλεονεκτήματα. Τα φάρμακα από του στόματος αυτοχορηγούνται εύκολα και η τοξικότητα ή/και η υπερδοσολογία των από του στόματος φαρμάκων μπορούν να ξεπεραστούν με αντίδοτα, όπως ο ενεργός άνθρακας. Τα μονοπάτια που εμπλέκονται στη στοματική απορρόφηση του φαρμάκου είναι πιο περίπλοκα, ενώ το χαμηλό pH του στομάχου αδρανοποιεί ορισμένα φάρμακα. Διατίθεται ευρύ φάσμα από του στόματος σκευασμάτων, συμπεριλαμβανομένων των εντερικά επικαλυμμένων σκευασμάτων και των σκευασμάτων παρατεταμένης απελευθέρωσης.

**α. Εντερικά επικαλυμμένα σκευάσματα:** Το εντερικό επικάλυμμα είναι ένας χημικός φάκελος που προστατεύει το φάρμακο από το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου, οδηγώντας το στο να κατανεμηθεί αντί του στομάχου στο λιγότερο όξινο έντερο, όπου το επικάλυμμα διαλύεται και απελευθερώνεται το φάρμακο. Η εντερική επικάλυψη είναι χρήσιμη για ορισμένα φάρμακα (για παράδειγμα, *ομεπραζόλη*) που είναι ασταθή σε όξινο περιβάλλον και για φάρμακα που ερεθίζουν τον στομάχο, όπως η *ασπιρίνη*.

**β. Σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης:** Τα φάρμακα παρατεταμένης αποδέσμευσης (εν συντομία ER, XR, XL, SR κ.λπ.) έχουν ειδικές επικαλύψεις ή συστατικά που ελέγχουν την απελευθέρωση του φαρμάκου, επιτρέποντας έτσι μια πιο αργή απορρόφηση και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Τα σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να χορηγούνται λιγότερο συχνά και μπορούν να βελτιώσουν τη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία. Επιπροσθέτως, τα σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να διατηρήσουν τις συγκεντρώσεις θεραπευτικού εύρους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, σε αντίθεση με μορφές δοσολογίας άμεσης αποδέσμευσης, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε μεγαλύτερες διακυμάνσεις των συγκεντρώσεών τους στο πλάσμα του αίματος. Τα σκευάσματα ER πλεονεκτούν στην περίπτωση φαρμάκων με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Για παράδειγμα, ο χρόνος ημίσειας ζωής τής από του στόματος χορηγούμενης *μορφίνης* είναι 2 έως 4 ώρες, ως εκ τούτου πρέπει να χορηγείται έξι φορές την ημέρα για να παρέχει συνεχή ανακούφιση από τον άλγος. Ωστόσο, όταν

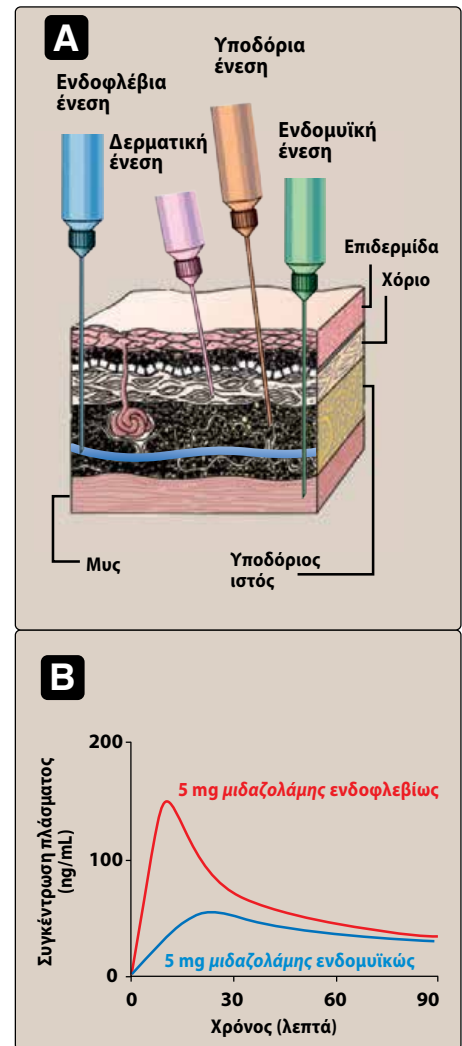
χρησιμοποιούνται ταμπλέτες παρατεταμένης αποδέσμευσης, απαιτούνται μόνο δύο δόσεις. Δυστυχώς, πολλά σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης έχουν αναπτυχθεί αποκλειστικά λόγω του ότι πλεονεκτούν σε όρους μάρκετινγκ σε σύγκριση με προϊόντα άμεσης απελευθέρωσης, και όχι βάσει ενός τεκμηριωμένου κλινικού πλεονεκτήματος.

- Υπογλώσσια/παραρειακή χορήγηση:** Η υπογλώσσια χορήγηση γίνεται με τοποθέτηση του φαρμάκου κάτω από τη γλώσσα, ενώ η παραρειακή ύστερα από τοποθέτηση μεταξύ της παραρειακής και των ούλων. Και οι δύο οδοί χορήγησης έχουν πολλά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένων της ευκολίας χορήγησης, της ταχείας απορρόφησης, της παράκαμψης του δυσμενούς γαστρεντερικού περιβάλλοντος και της αποφυγής του μεταβολισμού πρώτης διόδου (βλ. συζήτηση για τον μεταβολισμό πρώτης διόδου παρακάτω).

## B. Παρεντερική

Η παρεντερική οδός εισάγει τα φάρμακα κατευθείαν μέσα στη συστηματική κυκλοφορία. Η παρεντερική χορήγηση χρησιμοποιείται για φάρμακα τα οποία απορροφώνται σε μικρό βαθμό από τη γαστρεντερική οδό (για παράδειγμα, *ηπαρίνη*) ή είναι ασταθή στη γαστρεντερική οδό (για παράδειγμα, *ινσουλίνη*). Η παρεντερική χορήγηση χρησιμοποιείται επίσης σε περίπτωση που ένας ασθενής δεν είναι σε θέση να λάβει από το στόμα φάρμακα (αναίσθητοι ασθενείς) και σε περιστάσεις που απαιτούν ταχεία έναρξη δράσης. Η παρεντερική χορήγηση επιτρέπει τον πλέον αποτελεσματικό έλεγχο της δόσης του φαρμάκου που εισέρχεται στο σώμα. Ωστόσο, αυτές οι οδοί χορήγησης είναι μη αναστρέψιμες και μπορεί να προκαλέσουν πόνο, φόβο, τοπική ιστική βλάβη και λοιμώξεις. Οι τέσσερις κύριες παρεντερικές οδοί είναι η ενδοφλεβιακή (ενδοφλέβια ή ενδαρτηριακή), η ενδομυϊκή και η υποδόρια (Σχήμα 1.3).

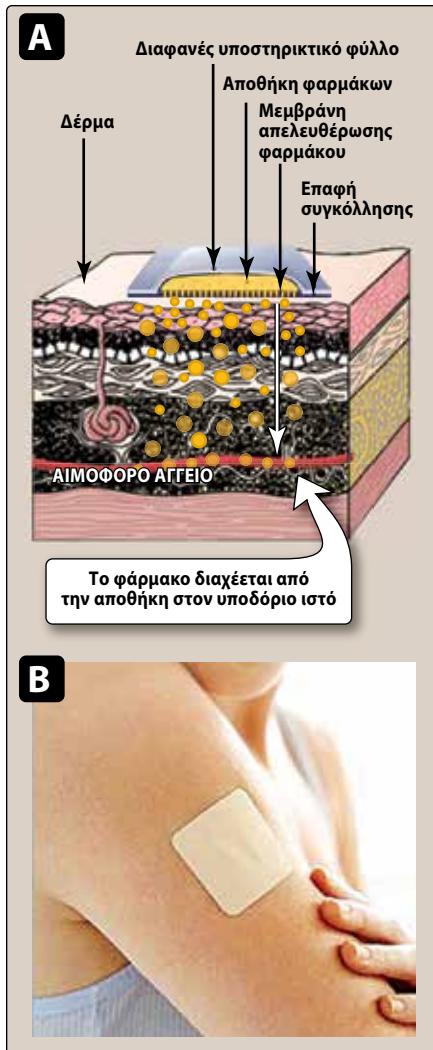
- 1. Ενδοφλέβια (IV):** Η ενδοφλέβια (IV) έγχυση είναι η πιο συχνή παρεντερική οδός. Είναι χρήσιμη για φάρμακα τα οποία δεν απορροφώνται από το στόμα, όπως ο νευρομυϊκός αποκλειστής *ροκουρόνιο*. Η IV κατανομή επιτρέπει ταχεία δράση και μέγιστο βαθμό ελέγχου επί της ποσότητας του φαρμάκου που χορηγείται και κατανέμεται. Όταν χορηγείται εφάπαξ (bolus), όλη η ποσότητα του φαρμάκου παραδίδεται στη συστηματική κυκλοφορία σχεδόν αμέσως. Εάν χορηγείται ως IV έγχυση, το φάρμακο εγχέεται σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα χαμηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις του στο πλάσμα και μεγαλύτερη διάρκεια των επιπέδων του στην κυκλοφορία.
- 2. Ενδομυϊκή (IM):** Τα φάρμακα που χορηγούνται ενδομυϊκά μπορεί να βρίσκονται σε υδατικά διαλύματα, τα οποία απορροφώνται γρήγορα, ή σε ειδικά σκευάσματα αποθήκευσης (depot), τα οποία απορροφώνται αργά. Τα σκευάσματα αποθήκευσης συχνά αποτελούνται από εναιώρημα του φαρμάκου σε έναν μη υδατικό φορέα, όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη. Δεδομένου ότι ο φορέας διαχέεται έξω από τον μυ, το φάρμακο καθιζάνει στο σημείο της έγχυσης. Το φάρμακο στη συνέχεια διαλύεται βραδέως, παρέχοντας μια σταθερή δόση για παρατεταμένη χρονική περίοδο.
- 3. Υποδόρια (SC):** Όπως και η ενδομυϊκή ένεση, η υποδόρια έγχυση παρέχει απορρόφηση μέσω απλής διάχυσης και είναι πιο αργή από



**Σχήμα 1.3**

**A.** Σχηματική αναπαράσταση μιας υποδόριας και μιας ενδομυϊκής έγχυσης.

**B.** Οι συγκεντρώσεις της μιδαζολάμης στο πλάσμα του αίματος ύστερα από ενδοφλέβια και ενδομυϊκή χορήγηση.



**Σχήμα 1.4**

**A.** Σχηματική αναπαράσταση ενός διαδερμικού επιθέματος. **B.** Διαδερμικό επίθεμα νικοτίνης που εφαρμόζεται στον ώμο.

την ενδοφλέβια οδό. Η SC έγχυση ελαχιστοποιεί τους κινδύνους της αιμόλυσης ή της θρόμβωσης που σχετίζονται με την IV έγχυση και μπορεί να παρέχει σταθερά, αργά και εμμένοντα αποτελέσματα. Αυτή η οδός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με φάρμακα τα οποία προκαλούν ερεθισμό των ιστών, επειδή μπορεί να προκύψουν έντονος πόνος και νέκρωση.

- 4. Ενδοδερμική (ID):** Η ενδοδερμική οδός περιλαμβάνει τη χορήγηση του φαρμάκου στη δερμίδα (τη στιβάδα με την πιο άφθονη αγγείωση κάτω από την επιδερμίδα). Αυτή η οδός χρησιμοποιείται συχνά για τη χορήγηση ουσιών για διαγνωστικούς σκοπούς και για απευαισθητοποίηση.

### Γ. Άλλες

- 1. Εισπνοή από του στόματος ή από τη μύτη:** Τόσο η από του στόματος όσο και η ρινική εισπνοή επιτρέπουν την ταχεία απελευθέρωση ενός φαρμάκου σε όλη την επιφάνεια των βλεννογόνων του αναπνευστικού συστήματος και στο επιθήλιο των πνευμόνων. Τα αποτελέσματα του φαρμάκου είναι σχεδόν τόσο γρήγορα όσο εκείνα με ενδοφλέβια εφάπαξ έγχυση. Φάρμακα τα οποία είναι σε αέρια μορφή (για παράδειγμα, ορισμένα αναισθητικά) καθώς και εκείνα που μπορούν να διαλυθούν σε ένα αερόλυμα χορηγούνται μέσω εισπνοής. Αυτή η οδός είναι αποτελεσματική και χρήσιμη για ασθενείς με αναπνευστικές διαταραχές (όπως το άσθμα ή η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), επειδή το φάρμακο κατανέμεται άμεσα στο σημείο δράσης του, ελαχιστοποιώντας έτσι τις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ρινική οδός χρησιμοποιείται συχνά και για την τοπική χορήγηση φαρμάκων σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα.
- 2. Ενδορραχιαία/ενδοκοιλιακή:** Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός συνήθως καθυστερεί ή αποτρέπει την απορρόφηση των φαρμάκων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Όταν απαιτούνται τοπικά και γρήγορα αποτελέσματα, είναι απαραίτητη η εισαγωγή των φαρμάκων κατευθείαν εντός του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.
- 3. Τοπική:** Η τοπική εφαρμογή χρησιμοποιείται όταν είναι επιθυμητή η τοπική δράση του φαρμάκου.
- 4. Διαδερμική:** Αυτή η οδός χορήγησης επιτυγχάνει συστηματικά αποτελέσματα με την εφαρμογή των φαρμάκων στο δέρμα, συνήθως μέσω ενός διαδερμικού επιθέματος (Σχήμα 1.4). Ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με τα φυσικά χαρακτηριστικά του δέρματος στο σημείο εφαρμογής, καθώς και με τη λιποδιαλυτότητα του φαρμάκου.
- 5. Ορθική:** Επειδή το 50% της παροχέτευσης από την περιοχή του ορθού παρακάμπτει την πυλαία κυκλοφορία, ο βιομετασχηματισμός των φαρμάκων από το ήπαρ περιορίζεται με τη χορήγηση από το ορθό. Η ορθική οδός έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα ότι εμποδίζει την καταστροφή του φαρμάκου στο γαστρεντερικό περιβάλλον. Αυτή η οδός είναι επίσης χρήσιμη εάν το φάρμακο προκαλεί έμετο όταν χορηγείται από του στόματος, εάν ο ασθενής κάνει ήδη έμετους ή εάν ο ασθενής είναι αναισθητός. Η απορρόφηση από το ορθό είναι συχνά ασταθής και ατελής, και πολλά φάρμακα ερεθίζουν τον βλεν-

ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΤΡΟΠΟΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ
Από του στόματος	• Ποικίλλει, επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες	• Η πιο συχνή, ασφαλής, βολική και οικονομική οδός χορήγησης	• Περιορισμένη απορρόφηση κάποιων φαρμάκων • Η τροφή μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση • Η συμμόρφωση των ασθενών είναι απαραίτητη • Τα φάρμακα μπορεί να μεταβολιστούν πριν από τη συστηματική απορρόφηση	• Δισκία ακεταμινοφαίνης • Εναιώρημα αμοξυκιλίνης
Υπογλώσσια	• Εξαρτάται από το φάρμακο: λίγα φάρμακα (για παράδειγμα, η νιτρογλυκερίνη) έχουν ταχεία, άμεση συστηματική απορρόφηση • Τα περισσότερα φάρμακα απορροφώνται μερικώς ή ασταθώς	• Παρακάμπτει τον μεταβολισμό πρώτης διόδου • Παρακάμπτει την καταστροφή από τα οξέα του στομάχου • Η σταθερότητα του φαρμάκου διατηρείται επειδή το pH του σιέλου είναι σχετικά ουδέτερο • Μπορεί να προκαλέσει άμεσα φαρμακολογικά αποτελέσματα	• Περιορίζεται σε συγκεκριμένους τύπους φαρμάκων • Περιορίζεται σε φάρμακα που μπορούν να δοθούν σε μικρές δόσεις • Μπορεί να χαθεί μέρος του φαρμάκου αν καταποθεί	• Νιτρογλυκερίνη • Βουπρενορφίνη
Ενδοφλέβια	• Δεν απαιτείται απορρόφηση	• Μπορεί να έχει άμεσα αποτελέσματα • Ιδανική αν δοθεί σε μεγάλους όγκους • Κατάλληλη για ερευνητικές ουσίες και για πολύπλοκα μείγματα • Χρήσιμη σε επείγουσες καταστάσεις • Επιτρέπει η τιτλοποίηση της δοσολογίας • Ιδανική για υψηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες και πεπτιδία φαρμάκων	• Ακατάλληλη για ελαιώδεις ουσίες • Η εφάπαξ έγχυση μπορεί να έχει ανεπιθύμητα αποτελέσματα • Οι περισσότερες ουσίες πρέπει να εγχέονται αργά • Απαιτούνται αυστηρές άσπτες συνθήκες	• Βανκομικίνη • Ηπαρίνη
Ενδομυϊκή	• Εξαρτάται από τους διαλύτες: Υδατικό διάλυμα: άμεση Σκευάσματα αποθήκευσης: αργή και συντηρούμενη	• Κατάλληλη αν ο όγκος του φαρμάκου είναι μέτριος • Κατάλληλη για ελαιώδεις φορείς και ορισμένες ερευνητικές ουσίες • Προτιμάται της ενδοφλέβιας αν ο ασθενής πρέπει να αυτοχορηγήσει το φάρμακο	• Επηρεάζει συγκεκριμένα εργαστηριακά τεστ (κρεατινική κίνηση) • Μπορεί να είναι επώδυνη • Μπορεί να προκαλέσει ενδομυϊκή αιμορραγία (αποκλείεται κατά την αντιπηκτική θεραπεία)	• Αλοπεριδόλη • Αποθήκη (Depot) μεδροξυ-προγεστερόνης
Υποδερμία	• Εξαρτάται από τους διαλύτες: Υδατικό διάλυμα: άμεση Σκευάσματα αποθήκευσης: αργή και συντηρούμενη	• Κατάλληλη για φάρμακα βραδείας αποδέσμευσης • Ιδανική για φτωχά απορροφούμενα εναιωρήματα	• Άλγος ή νέκρωση αν το φάρμακο είναι ερεθιστικό • Ακατάλληλη για φάρμακα που χορηγούνται σε μεγάλους όγκους	• Επινεφρίνη • Ινσουλίνη • Ηπαρίνη
Εισπνοή	• Μπορεί να συμβεί συστηματική απορρόφηση· αυτό δεν είναι πάντοτε επιθυμητό	• Η απορρόφηση είναι ταχεία: μπορεί να έχει άμεσα αποτελέσματα • Ιδανική για αέρια • Αποτελεσματική σε ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα • Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί • Εντοπισμένο αποτέλεσμα στοχεύοντας τους πνεύμονες; χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις σε σχέση με την από του στόματος ή την παρεντερική χορήγηση • Λιγότερες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες	• Η πιο εθιστική οδός (το φάρμακο εισέρχεται ταχέως στον εγκέφαλο) • Οι ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολία στη ρύθμιση της δόσης • Κάποιοι ασθενείς μπορεί να έχουν δυσκολία στη χρήση των εισπνεόμενων	• Αλβουτερόλη • Φλουτικαζόνη
Τοπική	• Ποικίλλει, επηρεάζεται από την υγεία του δέρματος, την επιφάνεια χορήγησης και άλλους παράγοντες	• Κατάλληλη όταν είναι επιθυμητή η τοπική επίδραση • Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για προϊόντα που αφορούν στο δέρμα, στους οφθαλμούς, στον κόλπο και στη μύτη • Ελαχιστοποιεί τη συστηματική απορρόφηση • Εύκολη για τον ασθενή	• Περισσότερη συστηματική απορρόφηση ενδέχεται να συμβεί • Ακατάλληλη για φάρμακα με μεγάλο μοριακό βάρος ή μικρή λιποδιαλυτότητα	• Κρέμα κλοτριμαζόλης • Κρέμα υδροκορτιζόνης • Οφθαλμικές σταγόνες τιμολόλης
Διαδερμική (επίθεμα)	• Αργή και συντηρούμενη	• Παρακάμπτει το φαινόμενο πρώτης διόδου • Βολική και ανώδυνη • Ιδανική για φάρμακα που είναι λιπόφιλα και έχουν φτωχή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα • Ιδανική για φάρμακα που απεκκρίνονται ταχέως από το σώμα	• Κάποιοι ασθενείς είναι αλλεργικοί στα επιθέματα, που μπορεί να είναι ερεθιστικά • Τα φάρμακα πρέπει να είναι πολύ λιπόφιλα • Μπορεί να προκαλέσει καθυστερημένη κατανομή του φαρμάκου στη φαρμακολογική θέση δράσης • Περιορίζεται σε φάρμακα που χορηγούνται σε μικρές ημερήσιες δόσεις	• Νιτρογλυκερίνη • Νικοτίνη • Σκοπολαμίνη
Ορθική	• Ασταθής και ποικίλουσα	• Παρακάμπτει μερικώς το φαινόμενο πρώτης διόδου • Παρακάμπτει την καταστροφή από τα οξέα του στομάχου • Ιδανική αν το φάρμακο προκαλεί έμετο • Ιδανική σε ασθενείς που κάνουν εμέτους ή είναι κωματώδεις	• Τα φάρμακα μπορεί να ερεθίσουν τον βλεννογόνο του ορθού • Όχι καλά ανεκτή οδός	• Μπισακοδύλη • Προμεθαζίνη

**Σχήμα 1.5**

Ο τρόπος απορρόφησης, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των πιο συχνών οδών χορήγησης.