

Μέρος 1

Αρχές κλινικής φαρμακολογίας

Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική



Κλινικό σενάριο

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

Εισαγωγή

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

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



ΣΗΜΕΙΑ-ΚΛΕΙΔΙΑ – ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

- Η μεταβλητότητα στη σχέση μεταξύ δόσης και ανταπόκρισης είναι μέτρο της ευαισθησίας του ασθενούς στο φάρμακο. Αυτό έχει δύο συστατικά: δόση–συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα (φαρμακοκινητική) και συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα–αποτέλεσμα (φαρμακοδυναμική)
- Η φαρμακοκινητική περιγράφει τις διαδικασίες της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης του φαρμάκου
- Η κλινική φαρμακολογία στοχεύει στη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη μεταβλητότητα στη φαρμακοδυναμική, και στη φαρμακοκινητική, ώστε να βελτιστοποιηθεί η θεραπευτική αγωγή για κάθε ασθενή

πρώτες φάσεις της διαδικασίας ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

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

Αρχές της δράσης των φαρμάκων (φαρμακοδυναμική)

Τα φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική προκειμένου:

- 1 Να ανακουφίσουν από συμπτώματα, για παράδειγμα:
 - Παρακεταμόλη για αντιμετώπιση του πόνου.
 - Σπρέι νιτρογλυκερίνης για αντιμετώπιση της στηθάγχης.
- 2 Να βελτιώσουν την πρόγνωση μιας ασθένειας. Αυτό μπορεί να μετρηθεί με διάφορους τρόπους, αλλά συνήθως μετράται ως μείωση στη νοσηρότητα ή στη θνητότητα. Για παράδειγμα:
 - Πρόληψη ή επιβράδυνση των συνεπειών τελικού σταδίου μιας ασθένειας, π.χ. χορήγηση αντιπερτασικών και στατινών σε καρδιαγγειακή νόσο ή λεβοντόπα στη νόσο του Parkinson.
 - Αποκατάσταση ανεπαρκειών, π.χ. λεβοθυροξίνη σε υποθυρεοειδισμό.
 - Θεραπεία μιας ασθένειας, π.χ. αντιβιοτικά, χημειοθεραπεία.

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

Μηχανισμοί δράσης φαρμάκων Δράση σε υποδοχέα

Ένας υποδοχέας είναι ένα εξειδικευμένο μακρομόριο, συνήθως μία πρωτεΐνη, στην κυτταρική μεμβράνη ή ενδοκυτταρικά, στο οποίο μπορεί να δεσμευτεί μία συγκεκριμένη ομάδα υποκαταστατών, φαρμάκων ή φυσικών ουσιών (όπως νευροδιαβιβαστές ή ορμόνες)

και να προκαλέσει φαρμακολογικά αποτελέσματα. Υπάρχουν τριών ειδών υποκαταστάτες: οι αγωνιστές, οι ανταγωνιστές και οι μερικοί αγωνιστές.

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

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

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

Οι βιοχημικές οδοί που ενεργοποιούνται από την αλληλεπίδραση αγωνιστή-υποδοχέα και οι οποίες παράγουν αποτέλεσμα είναι σύνθετες. Υπάρχουν πολλοί τύποι υποδοχέων και σε αρκετές περιπτώσεις έχουν ταυτοποιηθεί και υπότυποι, οι οποίοι επίσης έχουν θεραπευτική αξία, π.χ. α- και β-αδρενεργικοί υποδοχείς, νικοτινικοί και μουςκαρινικοί χολινεργικοί υποδοχείς.

Δράση σε ένζυμο

Τα ένζυμα, όπως και οι υποδοχείς, είναι πρωτεϊνικά μακρομόρια με τα οποία αλληλεπιδρούν μόρια προκειμένου να παραγάγουν ενεργοποίηση ή αναστολή. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συχνά στην κλινική πράξη και δρουν μέσω ενζύμων συνήθως δρουν διά της αναστολής. Για παραδείγματα:

- 1 Η ασπιρίνη αναστέλλει την κυκλοοξυγενάση των αιμοπεταλίων.
- 2 Η ραμπριπρίλη αναστέλλει το μεταπρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης.

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

Δράση σε μεμβρανικούς διαύλους ιόντων

Η αγωγή των ώσεων στους νευρικούς ιστούς και η ηλεκτρομηχανική σύζευξη στον μυ εξαρτάται από την κίνηση των ιόντων, ιδιαιτέρως του νατρίου, του ασβεστίου και του καλίου, μέσω μεμβρανικών ιοντικών διαύλων. Αρκετές ομάδες φαρμάκων αλληλεπιδρούν με ιοντικούς διαύλους. Για παράδειγμα:

- 1 Η νιφεδιπίνη αναστέλλει τη μεταφορά ιόντων Ca^{2+} μέσω των διαύλων βραδέος τύπου σε ενεργοποιημένες κυτταρικές μεμβράνες.
- 2 Η φουροσεμίδα αναστέλλει τη συμμεταφορά $Na^+/K^+/Cl^-$ στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle.

Κυτταροτοξικές δράσεις

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

Σχέση δόσης-ανταπόκρισης

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

Στην κλινική πράξη, είναι συχνά πιθανόν να μην μπορεί να ληφθεί η μέγιστη θεραπευτική δόση εξαιτίας της εμφάνισης ανεπιθύμητων δράσεων, με δεδομένο

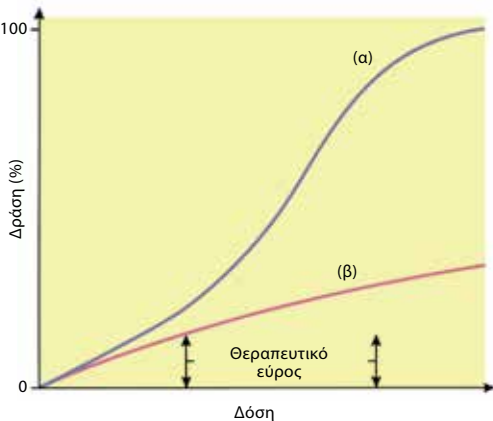
ότι ελάχιστα, εάν υπάρχουν, φάρμακα προκαλούν μόνο μία φαρμακολογική δράση.

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

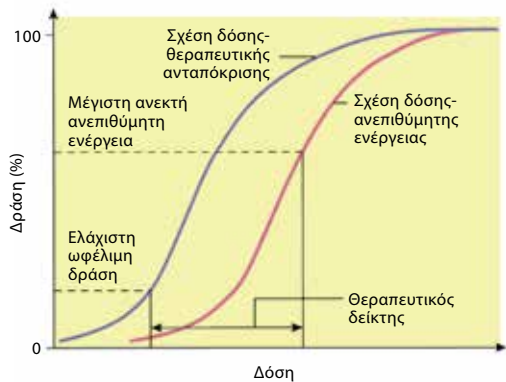
Το σχήμα και η θέση των καμπυλών δόσης-ανταπόκρισης για μία ομάδα ασθενών παρουσιάζει διακυμάνσεις εξαιτίας γενετικών, περιβαλλοντικών και νοσολογικών παραγόντων. Ωστόσο, οι διακυμάνσεις αυτές δεν οφείλονται αποκλειστικά σε διαφορές ως προς την ανταπόκριση στα φάρμακα, αλλά έχουν δύο σημαντικές συνιστώσες: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

Δόση → Συγκέντρωση στο πλάσμα → Δράση

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



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



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