

Χριστίνα Τεσσαρομάτη Παντελής Ξενίας Αργυρώ Λαμπροπούλου

Φαρμακολογία

Γ' ΕΠΑΛ



ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ - ΠΡΟΝΟΙΑΣ - ΕΥΕΞΙΑΣ

Φαρμακολογία

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΡΧΙΚΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Τεσσερομάτη Χριστίνα: *Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας Πανεπ. Αθηνών*

Ξενίας Παντελής: *Φαρμακοποιός - Υγιεινολόγος Εκπαιδευτικός Τ.Ε.Ε.*

Λαμπροπούλου Αργυρώ: *Φαρμακοποιός (Master), Εκπαιδευτικός Τ.Ε.Ι. Αθήνας*

ΚΡΙΤΕΣ - ΑΞΙΟΛΟΓΗΤΕΣ

Αρχοντή Ιωάννα: *Φαρμακοποιός, Εκπαιδευτικός Τ.Ε.Ε.*

Καμπούκου Κυριακή: *Φαρμακοποιός, Εκπαιδευτικός Τ.Ε.Ε.*

Παπαδοπούλου-Νταϊφώτη Ζωή: *Αν. Καθηγήτρια Φαρμακολογίας Πανεπ. Αθηνών*

Μενεγάτου Διονυσία: *Ιατρός, Βιοπαθολόγος, υπεύθυνη του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου*

ΓΛΩΣΣΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΛΕΥΡΑ ΤΟΥ ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΟΥ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟΥ

Ραυτοπούλου Μαρία: *Φιλολόγος, αποσπασμένη στο Παιδαγωγικό Ινστιτούτο*

ΑΤΕΛΙΕ: ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.

Ενέργεια 2.3.2: "Ανάπτυξη των Τ.Ε.Ε. και Σ.Ε.Κ."

ΠΑΙΔΑΓΩΓΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ

Μιχάλης Αγ. Παπαδόπουλος

Ομότιμος Καθηγητής Α.Π.Θ.

Πρόεδρος του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου

Έργο: "Εκπόνηση βιβλίων, ντοσιέ και τετραδίων εργασίας και προγραμμάτων σπουδών της Τεχνικής Επαγγελματικής Εκπαίδευσης Τ.Ε.Ε."

- Επιστημονικός Υπεύθυνος του Έργου

Σωτήριος Γκλαβάς

Αντιπρόεδρος του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου

- Υπεύθυνη του Τομέα Υγείας και Πρόνοιας

Ματίνα Στάππα

Πάρεδρος ε.θ. του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου

Συντονιστική Επιτροπή του Έργου

- **Βούτσινος Γεώργιος**, Σύμβουλος Παιδαγωγικού Ινστιτούτου, Επιστημονικός Υπεύθυνος του Έργου έως 21/4/2004
- **Γκιζελή Βίκα**, Σύμβουλος Παιδαγωγικού Ινστιτούτου
- **Γκλαβάς Σωτήριος**, Αντιπρόεδρος του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου
- **Καφετζόπουλος Κωνσταντίνος**, Πάρεδρος ε.θ. Παιδαγωγικού Ινστιτούτου
- **Στάππα Ματίνα**, Πάρεδρος ε.θ. Παιδαγωγικού Ινστιτούτου
- **Καβαλάρη Παναγιώτα**, Εκπ/κος Α/θμιας Εκπ/σης, αποσπ. στο Παιδαγωγικό Ινστιτούτο
- **Μεργκούνη Καλλιόπη**, Εκπ/κος Β/θμιας Εκπ/σης, αποσπ. στο Παιδαγωγικό Ινστιτούτο

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΑΝΕΚΔΟΣΗΣ

Η επανέκδοση του παρόντος βιβλίου πραγματοποιήθηκε από το Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών & Εκδόσεων «Διόφαντος» μέσω ψηφιακής μακέτας.

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

Τεσσαρομάτη Χριστίνα Ξενίας Παντελής Λαμπροπούλου Αργυρώ

Η συγγραφή και η επιστημονική επιμέλεια του βιβλίου πραγματοποιήθηκε
υπό την αιγίδα του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου

Φαρμακολογία

Γ' ΕΠΑ.Λ.

Ειδικότητα: Βοηθών Φαρμακείου



ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ – ΠΡΟΝΟΙΑΣ – ΕΥΕΞΙΑΣ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ «ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ»

Εκφράζουμε τις ευχαριστίες μας στη φιλόλογο Φωτεινή - Φοίβη Τσιγκάνου για τη φιλολογική επιμέλεια, στην Κατερίνα Σκόρδου, στον Νίκο Μεταζά για τη βοήθειά τους στη διόρθωση και ιδιαίτερα στον Αλέξη Ξενία για τη δύσκολη ενασχόλησή του στην ηλεκτρονική επεξεργασία του βιβλίου αυτού.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Σελίδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο : ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ	11
1.1 Προέλευση, μορφές και ονομασία φαρμάκων	11
1.2 Οδοί χορήγησης των φαρμάκων	13
1.3 Δόσεις-συνταγή	16
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις, φύλλο αξιολόγησης	20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο : ΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ)	21
2.1 Δράση φαρμάκων	21
2.2 Υποδοχείς	21
2.3 Αντιδράσεις φαρμάκων - υποδοχέων	23
2.4 Ιδιότητες των φαρμάκων	25
2.5 Υπόστρωμα	27
2.6 Ερμηνεία δράσης φαρμάκων	27
2.7 Φαρμακευτικές ενέργειες	29
2.8 Θεραπευτικός δείκτης	31
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις, φύλλο αξιολόγησης	33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο : ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	35
3.1 Αντοχή - εθισμός	35
3.2 Εξάρτηση	36
3.3 Ανταγωνισμός και συνέργεια	37
3.4 Λοιποί παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των φαρμάκων	39
3.5 Αντιδράσεις τοξικότητας	41
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις, φύλλο αξιολόγησης	41

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο : ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ	43
4.1 Απορρόφηση φαρμάκων	43
4.2 Φραγμοί	45
4.3 Χρόνος ημιζωής	46
4.4 Βιοδιαθεσιμότητα	46
4.5 Μεταβολισμός - Αποσύνθεση	47
4.6 Κατανομή	49
4.7 Απέκκριση	51
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	53

ΕΙΔΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Σελίδα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ 55

5.1	Γενικά	55
5.2	Παρασυμπαθητικό σύστημα	57
5.3	Χολινεργικά φάρμακα	59
5.4	Αντιχολινεργικά	63
5.5	Μυοχαλαρωτικά	66
5.6	Γαγγλιοπληγικά	69
5.7	Συμπαθητικό αδρενεργικό σύστημα	69
5.8	Αντιυπερτασικά	78
5.9	Ενδοκρινικό σύστημα	82
	Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ 107

6.1	Στοιχεία ανατομίας Κ.Ν.Σ.	108
6.2	Αγχολυτικά - απλά ηρεμιστικά	115
6.3	Αντιψυχωσικά - Νευροληπτικά-Μείζονα ηρεμιστικά	116
6.4	Φάρμακα για τις συναισθηματικές διαταραχές	117
6.5	Αντιεπιληπτικά φάρμακα	121
6.6	Αντιπαρκινσονικά φάρμακα	122
6.7	Αναισθητικά	124
6.8	Αναλγητικά φάρμακα	130
6.9	Εξαρτησιογόνες ουσίες	138
	Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	139

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο: ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ 141

7.1	Καρδιακή ανεπάρκεια	141
7.2	Αρρυθμίες - Αντιαρρυθμικά	148
7.3	Ισχαιμική νόσος	150
7.4	Αντιλιπιδαιμικά	158
	Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	163

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο: ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ 165

8.1	Φάρμακα που δρουν στο στομάχι	166
8.2	Ναυτία και έμετος	174
8.3	Φάρμακα που δρουν στο έντερο	176
	Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	180

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο : ΦΑΡΜΑΚΑ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	181
9.1 Διουρητικά	181
9.2 Αντισηπτικά των ουροφόρων οδών	184
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	185
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10^ο : ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	187
10.1 Φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος	187
10.2 Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις αναιμίες	191
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	193
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο : ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	195
11.1 Διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος	195
11.2 Αντισταμινικά	199
11.3 Αναπνευστικό σύστημα	202
11.4 Φάρμακα αναπνευστικού συστήματος	205
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	208
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12^ο : ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	209
12.1 Οι β-Λακτάμες	211
12.2 Αναστέλλοντα την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβίων	218
12.3 Αναστολείς των πυρηνικών οξέων	221
12.4 Αντιφυματικά	225
12.5 Αντιμυκητιασικά	227
12.6 Αντι-ικά	230
12.7 Νόσος του ιού της ανοσολογικής ανεπάρκειας	233
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	235
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13^ο : ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ-ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ	239
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	240
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14^ο : ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	241
14.1 Υποστηρικτική αγωγή	243
14.2 Αντικαρκινική αγωγή	244
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	249

	<i>Σελίδα</i>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15^ο : ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ	251
Ανακεφαλαίωση, ερωτήσεις	252
ΓΛΩΣΣΑΡΙ	253
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	259

Πρόλογος

Το βιβλίο αυτό προορίζεται για τους μαθητές της ειδικότητας βοηθών φαρμακείων του 2ου κύκλου του τομέα Υγείας και Πρόνοιας των Τ.Ε.Ε., σύμφωνα με το αναλυτικό πρόγραμμα του ΥΠ.Ε.Π.Θ. και τις υποδείξεις του Παιδαγωγικού Ινστιτούτου.

Σκοπός του εγχειριδίου είναι να δώσει βασικές γνώσεις φαρμακολογίας στους βοηθούς φαρμακείου.

Στο πρώτο μέρος, της γενικής φαρμακολογίας, καταβάλλεται προσπάθεια να δοθούν με απλό τρόπο βασικές έννοιες από τη φαρμακοδυναμική και τη φαρμακοκινητική, έτσι ώστε να τεθούν οι βάσεις για την κατανόηση της συστηματικής φαρμακολογίας.

Στο δεύτερο μέρος, της συστηματικής φαρμακολογίας, εξετάζονται διάφορες ομάδες φαρμάκων με δράση σε συγκεκριμένα όργανα και συστήματα.

Στο τέλος κάθε κεφαλαίου, υπάρχουν ανακεφαλαιώσεις, φύλλα αξιολόγησης και ερωτήσεις, με σκοπό την καλύτερη εμπέδωση των γνώσεων.

Επίσης, για την καλύτερη κατανόηση και μάθηση της διδασκόμενης ύλης, έχουν τεθεί και κατάλληλα σχήματα. Οι μικρότερης σημασίας γνώσεις έχουν γκρι φόντο.

Στο τέλος του βιβλίου υπάρχει και γλωσσάρι, για την διευκρίνιση όρων και λέξεων.

Η Συγγραφική
Ομάδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να είναι σε θέση οι μαθητές/τριες να γνωρίζουν την προέλευση, τις μορφές και την ονομασία των φαρμάκων.
- Να είναι σε θέση να κατανοούν τους τρόπους χορήγησης των φαρμάκων.

1.1 Προέλευση, μορφές και ονομασία φαρμάκου

1.1.α. Ορισμός

Φάρμακο είναι κάθε ουσία που αλληλεπιδρά με τον οργανισμό, μεταβάλλει τις λειτουργίες του και έχει ως σκοπό τη θεραπεία, την πρόληψη, ή τη διάγνωση μιας νόσου.

1.1.β. Προέλευση φαρμάκων

Τα φάρμακα λαμβάνονται είτε από τη φύση, είτε παρασκευάζονται στο χημικό εργαστήριο με τη βοήθεια της φαρμακευτικής χημείας. Τα περισσότερα φάρμακα, σήμερα, είναι συνθετικά, όπως τα αγχολυτικά, τα αντιαρρυθμικά, τα αντιυπερτασικά κτλ. Με την πρόοδο της βιοτεχνολογίας είναι δυνατή η παρασκευή βιοτεχνολογικών φαρμάκων, όπως η ανθρώπινη ινσουλίνη από γενετικά τροποποιημένο κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*).

Φυσικές πηγές φαρμάκων είναι:

ι) Τα φυτά: Τα φύλλα, οι ρίζες, οι καρποί, τα άνθη, οι φλοιοί ορισμένων φυτών, αλλά και οι εκκρίσεις τους.



Εικόνα 1.1 Παπαρούνα.



Εικόνα 1.2 Διάφορα φάρμακα.

- ii) Τα ζώα: Ελάχιστα φάρμακα προέρχονται, σήμερα, από το ζωικό βασίλειο. Τέτοια είναι η ινσουλίνη, η ηπαρίνη κτλ.
- iii) Τα ορυκτά: Ο θειούχος σίδηρος, το αλάτι, το ιώδιο αποτελούν μερικά παραδείγματα ορυκτών φαρμάκων. Τα περισσότερα φάρμακα παρασκευάζονται σήμερα στις φαρμακοβιομηχανίες με χημικές συνθετικές ή βιοτεχνολογικές μεθόδους.

Μορφές φαρμάκων - έκδοχα

Τα φάρμακα παρασκευάζονται και χορηγούνται με διάφορες μορφές (φαρμακοτεχνικές μορφές), όπως δισκία, κάψουλες, σιρόπια, αερολύματα, ενέσιμα, αλοιφές κ.ά. Η διαμόρφωση των φαρμάκων σε ειδικές μορφές (φαρμακοτεχνικές μορφές) οφείλεται στους εξής λόγους:

- Διευκολύνεται η λήψη των φαρμάκων.

Σε πολλά φάρμακα, η δραστική ποσότητα είναι πολύ μικρή και δεν είναι δυνατή η λήψη της. Επιπλέον, καλύπτεται πιθανή δυσάρεστη γεύση, γιατί το δραστικό συστατικό ενσωματώνεται στο έκδοχο. **Τα έκδοχα** είναι φαρμακολογικά αδρανείς ουσίες (π.χ., υγρά, στερεά) που αναμιγνύονται με τη δραστική ουσία (το φάρμακο) για να της δώσουν υπόσταση και όγκο. Π.χ., η δόση της βιταμίνης Κ, που είναι 10mg, είναι πολύ μικρή σε όγκο. Αναμιγμένη με κάποιο έκδοχο, αποκτά κατάλληλο όγκο και μορφή, για να μπορεί να ληφθεί από τον άρρωστο.

- Αυξάνεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Όταν το φάρμακο λαμβάνεται με την κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή απορροφάται καλύτερα και ταχύτερα από τον οργανισμό (π.χ., η εντεροδιαλυτή ασπιρίνη δεν έρχεται σ'επαφή με το στομάχι, που μπορεί να πάσχει, αλλά με το έντερο).

- Προστατεύεται το φάρμακο από πιθανές αλλοιώσεις.

Τα εντεροδιαλυτά δισκία προστατεύουν τη δραστική ουσία από το όξινο περιβάλλον του στομάχου.

1.1.γ. Ονομασία φαρμάκων

Κάθε φάρμακο έχει:

α) **χημική ονομασία**, η οποία ανταποκρίνεται απόλυτα στη χημική δομή του φαρμάκου.

β) **κοινόχρηστη ονομασία** (non proprietary name), η οποία δίνεται κατόπιν αίτησης της παρασκευάστριας εταιρείας προς ειδική επιτροπή της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.).

γ) **επίσημη ονομασία**, η οποία αναφέρεται στις φαρμακοποιίες, δηλαδή στα επίσημα κρατικά βιβλία που αναφέρουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου, καθώς και αναλυτικές μεθοδολογίες προσδιορισμού αυτού. Ας σημειωθεί ότι υπάρχει Ελληνική Φαρμακοποιία, Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, καθώς και Φαρμακοποιίες των περισσότερων χωρών. Η επίσημη ονομασία μπορεί να ταυτίζεται με τη χημική ή την κοινόχρηστη.

δ) **εμπορική ονομασία**, η οποία είναι μια αυθαίρετη ονομασία που μπορεί να δίδει η βιομηχανία που ανακάλυψε ή παρασκεύασε το φάρμακο και αποτελεί το εμπορικό σήμα του φαρμάκου. Τα φάρμακα τα οποία φέρουν εμπορικό σήμα ονομάζονται ιδιοσκευάσματα.

Πίνακας 1.1 Παράδειγμα ονομασιών ενός κοινού βαρβιτουρικού	
Χημική	5-αιθυλ-5-φαινυλοβαρβιτουρικό οξύ
Κοινόχρηστη	Φαινυλοβαρβιτάλη
Επίσημη	Φαινυλοβαρβιτάλη
Εμπορική	Luminal, Gardenal

1.1.δ. Βιοϊσοδυναμία - Θεραπευτική ισοδυναμία

Βιοϊσοδυναμία: Δύο συναφή φάρμακα είναι βιοϊσοδύναμα, όταν εμφανίζουν συγκρίσιμη βιοδιαθεσιμότητα και παρόμοιους χρόνους, για να επιτύχουν τη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα.

Θεραπευτική ισοδυναμία: Δύο παρόμοια φάρμακα είναι θεραπευτικά ισοδύναμα, αν έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Δύο φάρμακα που είναι βιοϊσοδύναμα μπορεί να μην είναι θεραπευτικά ισοδύναμα.

1.2 Οδοί χορήγησης των φαρμάκων

Η χορήγηση των φαρμάκων στον οργανισμό μπορεί να γίνει από διάφορες οδούς.

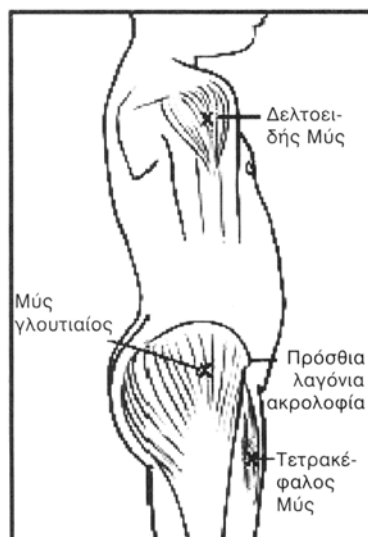
Η οδός χορήγησης ενός φαρμάκου καθορίζει την ποσότητα του φαρμάκου που φτάνει τους στόχους στους οποίους δρα, καθώς, επίσης, και το πόσο γρήγορα επέρχεται η δράση του φαρμάκου.

α) **Η χορήγηση από το στόμα** (per os), (με κατάποση ή υπογλώσσια τοποθέτηση (sublingual)) και από το **ορθό** (rectal) χαρακτηρίζεται ως εντερική χορήγηση, ενώ η χορήγηση με ένεση ως παρεντερική (intravenous, iv., intramuscularly, im.). Η στοματική χορήγηση είναι η πιο δημοφιλής, διότι είναι ασφαλής, οικονομική και μπορεί να γίνει από τον ίδιο τον ασθενή. Για να είναι αποτελεσματικό, το φάρμακο θα πρέπει να είναι διαλυτό στα υγρά του στομάχου, να είναι ανθεκτικό στα οξέα των γαστρικών υγρών και ικανό να διαπερνά το τοίχωμα του γαστρεντερικού σωλήνα, προκειμένου να μπορεί να φθάσει στα τριχοειδή αγγεία.

β) **Η υπογλώσσια χορήγηση** προσφέρει μια πιο γρήγορη, ομαλή και ολοκληρωμένη απορρόφηση, από ό,τι η χορήγηση από το στόμα με κατάποση. Το φάρμακο τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα, όπου ο βλεννογόνος έχει πλούσια αγγείωση, μέχρι να απορροφηθεί από τα τοπικά τριχοειδή αγγεία. Με την υπογλώσσια χορήγηση, αποφεύγεται η καταστροφή (διάσπαση) του φαρμάκου από τα οξέα του στομάχου και τα ένζυμα του ήπατος και του παγκρέατος.

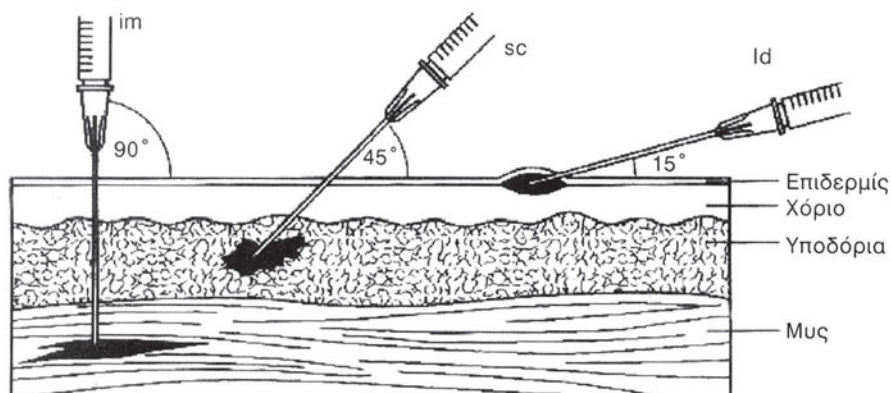
γ) Η **εισπνοή** χρησιμοποιείται για την άμεση χορήγηση αέριων και πτητικών φαρμάκων, όπως είναι τα διάφορα αέρια αναισθητικά ή τα φάρμακα που χορηγούνται για τοπική δράση στις αεροφόρες οδούς, π.χ., βρογχοδιασταλτικά (Εικ. 1.5).

Πίνακας 1.2 Οδοί χορήγησης και μορφές φαρμάκων	
Οδοί χορήγησης	Μορφές
Ενδοφλέβια intravenous iv. Υποδόρια subcutaneous sc. Ενδομυϊκά intramuscularly im.	Οροί και ενέσιμα σκευάσματα
Από το στόμα per os po. , εναιωρήματα, διαλύματα	Δισκία, κάψουλες, σιρόπια,
Sublingual tablets subl.tab	Υπογλώσσια δισκία
Εισπνοή Inhalation Inh. αέρια Ορθό-κόλπος per rectal. vaginal. pr. vag. Τοπικά Solution sol., Emulsion emul., Powder pd., Ointment oint., Από τη μύτη και το αυτί Π.χ., nasal drops, ear drops	Αερολύματα - (sprays), Υπόθετα - αλοιφές
Διαδερμικά επιθέματα patches	Αυτοκόλλητα με φάρμακο



Εικόνα 1.3 Σημεία ενδομυϊκής ένεσης.

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή στη φαρμακολογία



Εικόνα 1.4 *im. ενδομυϊκή, sc υποδόρια, id. ενδοδερμική έγχυση ενέσιμου διαλύματος.*

δ) **Η ενδοφλέβια χορήγηση (iv.)** (Σχημ.1.6) είναι η πιο γρήγορη οδός χορήγησης ενός φαρμάκου, διότι η ουσία εισέρχεται αμέσως στο αίμα προκειμένου να μεταφερθεί στους ιστούς - στόχους.

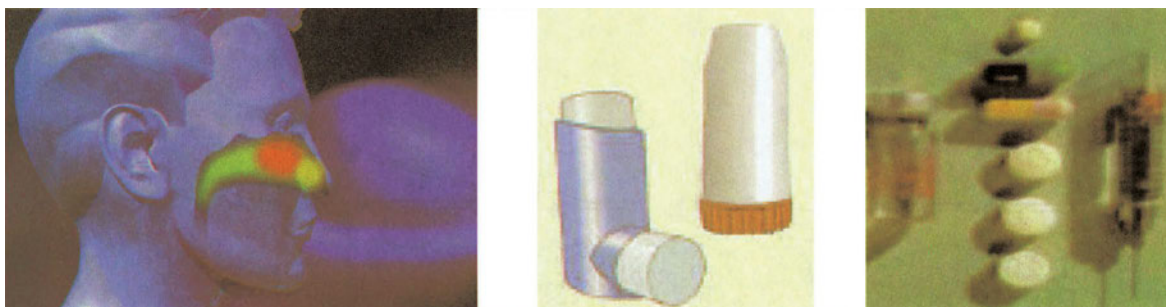
Προσοχή απαγορεύεται η ενδοφλέβια χορήγηση ελαιωδών διαλυμάτων!

γ) **Η ενδομυϊκή χορήγηση (im.)** εμφανίζει το πλεονέκτημα της βραδύτερης και ομαλότερης απορρόφησης, είναι όμως επώδυνη. Φάρμακα που χορηγούνται ενδομυϊκά απορροφώνται συνήθως μέσα σε 10 - 30 λεπτά.

ε) **Η υποδόρια χορήγηση (sc.),** κατά την οποία το φάρμακο χορηγείται με ένεση ακριβώς κάτω από το δέρμα και απορροφάται με ένα ρυθμό που εξαρτάται από την αιματική ροή της περιοχής στην οποία χορηγήθηκε. Συνήθως, υποδοριώς χορηγείται η ινσουλίνη και γενικά ουσίες των οποίων η απορρόφηση πρέπει να είναι βραδεία.



Σχήμα 1.1 *Παραδείγματα μορφών χορήγησης φαρμάκων.*



Εικόνα 1.5 Διάφορες μορφές φαρμάκων, εισπνεόμενα (inhalation, inh) δισκία (tablets, tab) για per os χορήγηση, ενέσιμες φύσιγγες (ampoules, amp.).

στ) **Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση (ip.)** σπάνια χρησιμοποιείται σε ανθρώπους, λόγω του κινδύνου περιτοναϊκής μόλυνσης. Χρησιμοποιείται, όμως, εκτεταμένα σε ζώα. Η απορρόφηση του φαρμάκου είναι αρκετά γρήγορη (της τάξεως της ενδοφλέβιας χορήγησης), λόγω της πλούσιας αιμάτωσης του περιτόναιου και των διαφόρων οργάνων που υπάρχουν μέσα σ' αυτό.

ζ) **Η τοπική χορήγηση**, κατά την οποία η εφαρμογή ορισμένων φαρμάκων στο δέρμα, σε ορισμένες περιοχές βλάβης (π.χ., αλλεργικές αντιδράσεις, εξανθήματα κτλ.), έχει ως αποτέλεσμα την τοπική δράση. Ορισμένα, ωστόσο, φάρμακα απορροφώνται στη γενική κυκλοφορία, προκαλώντας διάφορες συστηματικές δράσεις (π.χ., κορτικοστεροειδή).

1.3 Δόσεις - συνταγή

1.3.α. Δόσεις

Δόση είναι η ποσότητα του φαρμάκου που δίνεται στον ασθενή για ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και δημιουργεί μια δεδομένη ενέργεια. Υπάρχουν τα εξής είδη δόσεων στη θεραπευτική:

1. Εφ' άπαξ δόση (ΑΔ)

Είναι η ποσότητα του φαρμάκου που χορηγείται μια φορά και επιφέρει θεραπευτικά αποτελέσματα, π.χ., aspirin 1 δισκίο (0,5g) την ημέρα για ενήλικες ως αντιπυρετικό αναλγητικό.

2. Μέγιστη εφ' άπαξ δόση (ΜΑΔ)

Είναι η μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου που μπορεί να χορηγηθεί μια φορά χωρίς κίνδυνο της υγείας ή της ζωής, π.χ., aspirin 2 δισκία (1g) την ημέρα για ενήλικες ως αντιπυρετικό και αναλγητικό.

3. Ημερήσια δόση (ΗΔ)

Είναι η ποσότητα του φαρμάκου που παίρνει ο ασθενής σε μια ημέρα.

4. Μέγιστη Ημερήσια Δόση (ΜΗΔ)

Είναι η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου που μπορεί να χορηγηθεί σε μια ημέρα, πάνω από την οποία είναι δυνατόν να έχουμε τοξικά φαινόμενα, π.χ., aspirin 6 δισκία την ημέρα $0,5 \times 6 = 3g$.

5. Δόση Κορεσμού (ΔΚ) ή Δόση εφόδου (ΔΕ)

Είναι η συνολική δόση φαρμάκου με την οποία επιτυγχάνονται γρήγορα δραστικά (θεραπευτικά) επίπεδα του φαρμάκου στον ορό (π.χ., η διγοξίνη, καρδιοτονωτικό φάρμακο, δίνεται σε δόση κορεσμού 0,75-1,5mg, για να επιτευχθεί γρήγορη συγκέντρωση στον ορό. Στη συνέχεια, δίνεται δόση συντήρησης 0,15-0,4 mg).

6. Δόση Συντήρησης (ΔΣ)

Είναι η δόση που χορηγείται, ώστε να διατηρούνται σταθερά τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στον ορό/ πλάσμα. Η δόση συντήρησης είναι μικρότερη από τη δόση εφόδου.

Η επιτυχία μιας θεραπευτικής αγωγής βασίζεται στην επιλογή του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος, ώστε να επιτευχθούν θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για τον προσδιορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος, θα πρέπει:

- α) να ορισθεί το επιθυμητό επίπεδο συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα και
- β) να προσδιορισθεί η δόση συντήρησης.

Κατανομή: Όταν ένα φάρμακο εισέρχεται στην κυκλοφορία, κατανέμεται στους ιστούς του σώματος. Η κατανομή στον κάθε ιστό εξαρτάται από την αιμάτωσή του.

Βιοδιαθεσιμότητα: Όταν χορηγηθεί ένα φάρμακο, δεν σημαίνει ότι θα δράσει όλο το χορηγούμενο ποσό, π.χ., μετά από χορήγηση δισκίου ατενολόλης (αντιυπερτασικό φάρμακο), μόνο το ήμισυ της δόσης θα απορροφηθεί από τον εντερικό σωλήνα και θα είναι διαθέσιμο να ασκήσει τη θεραπευτική του δράση.

Κάθαρση: Είναι η ικανότητα του οργανισμού να απομακρύνει ένα φάρμακο. Συνήθως, το μεγαλύτερο ποσοστό του χορηγούμενου φαρμάκου απεκκρίνεται από τα νεφρά. Μπορεί, όμως, το φάρμακο να μεταβολιστεί στο ήπαρ και να απεκκριθεί και από τη χολή.

Η επιθυμητή συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα, ώστε να επιτευχθεί θεραπευτικό αποτέλεσμα, εξαρτάται:

- α) από τη δόση
- β) από την οδό χορήγησης
- γ) από την κατανομή
- δ) από το ρυθμό μεταβολισμού του φαρμάκου.

1.3.β. Συνταγή

Η συνταγή είναι γραπτή εντολή ιατρού προς το φαρμακοποιό, που περιέχει το όνομα, τη μορφή, τη δοσολογία και την ποσότητα του φαρμάκου, καθώς και οδηγίες χρήσης του (Εικ.1.6).

Τα μέρη της συνταγής περιλαμβάνουν:

Πίνακας 1.3 Τρόποι χορήγησης: Πλεονεκτήματα - Μειονεκτήματα

Τρόπος χορήγησης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ενδοφλέβια <i>intravenous iv.</i>	Χορήγηση μεγάλων όγκων Απορρόφηση 100% του Φαρμάκου	Δεν ελέγχεται η απορρόφηση του φαρμάκου και πιθανόν να προκαλέσει θρομβοφλεβίτιδα
Υποδόρια <i>subcutaneous sc.</i>	Λιπαρά έκδοχα Ερεθιστικά φάρμακα	Πόνος Κίνδυνος τοπικής μόλυνσης
Ενδομυϊκά <i>intramuscularly im.</i>	Χορήγηση ουσιών διασπώμενων στο στομάχι Ταχεία απορρόφηση	Πόνος Κίνδυνος τοπικής λοίμωξης
Από το στόμα <i>per os p.o.</i>	Ανώδυνη χορήγηση Συμμόρφωση του ασθενή Βραδεία απορρόφηση	Καταστροφή ευπαθών φαρμάκων Αδρανοποίηση στο έντερο και ήπαρ
Υπόθετα <i>suppositories supp.</i>	Είσοδος φαρμάκου στην κυκλοφορία	Τρόπος χορήγησης

- Τα στοιχεία του ιατρού (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση)
- Τα στοιχεία του ασθενούς (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση)

Την κοινόχρηστη ή εμπορική ονομασία του φαρμάκου, τη μορφή και τη δοσολογία της με αραβικούς αριθμούς (π.χ., δισκίο ασπιρίνης 100 mg),

- τη συνολική ποσότητα που θα λάβει ο ασθενής από το φαρμακείο με λατινικούς αριθμούς (π.χ., ένα (I) κουτί, δύο (II) φιαλίδια, ένα (I) σωληνάριο κτλ.)
- Οδηγίες προς τον ασθενή για τη σωστή χρήση του φαρμάκου (Signatura).

Υπάρχουν ουσίες, π.χ., τα αγχολυτικά, τα ναρκωτικά αναλγητικά, ομάδες αντιβιοτικών κ.α., για τις οποίες υπάρχουν ειδικές νομοθετικές ρυθμίσεις και ελεγχόμενα συνταγολόγια για τη χορήγησή τους.

Οι ειδικές συνταγές ναρκωτικών αναγράφονται από τους ιατρούς σε ειδικά διπλότυπα, αριθμημένα και επικυρωμένα από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικών ασφαλίσεων συνταγολόγια. Οι συνταγές αυτές φέρουν μια ή δύο κόκκινες γραμμές ανάλογα της σοβαρότητας της ομάδας που ανήκει το φάρμακο (π.χ., μονόγραμμη συνταγή για τα αγχολυτικά, δίγραμμη για τη μορφίνη) και φυλάσσονται για δύο ή τρία χρόνια αντιστοίχως.

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή στη φαρμακολογία

Πίνακας 1.4 Φάρμακα που συνταγογραφούνται σε ειδική συνταγή ναρκωτικών (δύγραμμη)

Μορφίνη	Φενταλόνη
Πεθιδίνη	Δεξτροπροποξυφαίνη
Κοκαΐνη	Κωδεΐνη
Πενταζοκίνη	

CD (Cum Deum = με την βοήθεια του Θεού)

Rp -Rx (recipere=λάβε),

Tabl. ή δισκία ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή ασπιρίνης 500 mg

Tabl. Aspirin 500 mg (προσοχή: δόση μορφής με αραβικό αριθμό)

ή

tabl. Depon ή παρακεταμόλης 500 mg

20 δισκία ή κουτί No I ή box No I ή boîte No I

(προσοχή συνολική δοσολογία με λατινικό αριθμό)

S (signatura, οδηγία): 1 δισκίο κάθε 6 ώρες

Υπογραφή ιατρού

Σφραγίδα ιατρού

Εικόνα 1.6 Παράδειγμα απλής συνταγής.

Πίνακας 1.5 Φάρμακα που συνταγογραφούνται σε απλή συνταγή ναρκωτικών (μονόγραμμη). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι για ορισμένα σκευάσματα κωδεΐνης (αντιβηχικό, αναλγητικό) περιεκτικότητας μέχρι 10 mg δεν απαιτείται ειδικό συνταγολόγιο. Μπορεί να εκδοθεί απλή συνταγή, αν πρόκειται για μια μόνη συσκευασία.

Συνδυασμοί κωδεΐνης

Διφαινοξυλάτη

Βενζοδιαζεπίνες

Δεξτρομεθορφάνη

Ανακεφαλαίωση

Τα φάρμακα λαμβάνονται από φυσικές πηγές, συντίθεται στα φαρμακευτικά εργαστήρια με διάφορες χημικές και βιοτεχνολογικές μεθόδους και μορφοποιούνται σε διάφορες μορφές, όπως δισκία, κάψουλες, ενέσιμα, υπόθετα κτλ., έτσι ώστε να λαμβάνονται εύκολα και να παρέχουν το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Χορηγούνται από διάφορες οδούς στον οργανισμό (στόμα, μύτη, ορθό, τοπικά, παρεντερικά, δηλαδή ενδομυϊκά, ενδοφλέβια, υποδόρια). Η επιλογή της οδού χορήγησης εξαρτάται από τη μορφή, τις ιδιότητες του φαρμάκου, τη φυσική κατάσταση του ασθενή κ.ά.

Τα φάρμακα χορηγούνται σε καθορισμένες ποσότητες (δόσεις) στον ασθενή, προκειμένου να υπάρξει θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η χορήγηση των φαρμάκων γίνεται με γραπτή εντολή του ιατρού προς το φαρμακοποιό, που ονομάζεται συνταγή. Μετά από απόφαση των αρμοδίων αρχών κάθε χώρας, φάρμακα τα οποία έχουν ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες δύνανται να χορηγούνται από το φαρμακοποιό χωρίς ιατρική συνταγή (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ. μη συνταγογραφούμενα φάρμακα).

Ερωτήσεις

- Τι είναι το φάρμακο;*
- Πώς ταξινομούνται τα φάρμακα;*
- Από ποιες πηγές λαμβάνονται τα φάρμακα;*
- Τι είναι δόση φαρμάκου;*
- Ποια είναι τα μέρη της συνταγής;*

Φύλλο αξιολόγησης

Να συμπληρωθούν τα κενά στις παρακάτω προτάσεις

- Η μεγάλη ανάπτυξη των _____ στη σημερινή εποχή οδηγεί στην παρασκευή _____ χωρίς _____.*
- Οι φυσικές πηγές των φαρμάκων είναι _____.*
- Οι μορφές των φαρμάκων είναι _____.*
- Η παρεντερική χορήγηση περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκου από _____.*
- Η εντερική χορήγηση περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκου από _____.*
- Τα δισκία χορηγούνται στον ασθενή από _____.*
- Τα υπόθετα χορηγούνται στον ασθενή από _____.*
- Οι ενδομυϊκές ενέσεις γίνονται _____.*

ΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ - ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να είναι σε θέση οι μαθητές/τριες να αποτυπώνουν το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων και να ερμηνεύουν την αντίδραση φαρμάκων και υποδοχέων

2.1 Δράση φαρμάκων γενικά

Δράση ή ενέργεια φαρμάκου είναι το αποτέλεσμα της επαφής του φαρμάκου με το βιολογικό υπόστρωμα. Η Φαρμακοδυναμική είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που μελετά το μηχανισμό με τον οποίο ασκούν τη δράση τους τα φάρμακα στον οργανισμό. Για παράδειγμα, ένα αναισθητικό φάρμακο ελαττώνει ή εξαφανίζει την αίσθηση του πόνου, ενώ ένα καθαρτικό μπορεί να αυξήσει την κίνηση του εντέρου.

Τα φάρμακα ασκούν τη δράση τους μέσω:

- **των φυσικοχημικών ιδιοτήτων** τους, π.χ., τα αντιόξινα (σόδα) εξουδετερώνουν την υπερέκκριση του υδροχλωρικού οξέος του στομάχου. Δηλαδή, η σόδα (διττανθρακικό νάτριο NaHCO_3), λόγω των αλκαλικών ιδιοτήτων της, εξουδετερώνει το υδροχλωρικό οξύ HCl του στομάχου.
- **των υποδοχέων**.

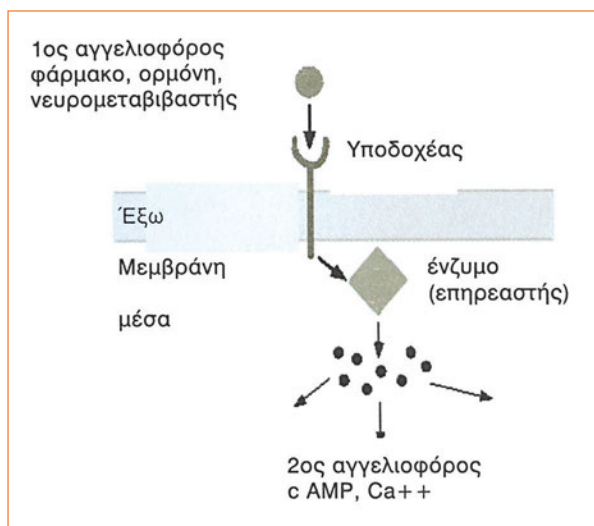
2.2 Υποδοχείς

Οι υποδοχείς είναι εξειδικευμένα μακρομόρια - στόχοι, όπου προσδένεται το φάρμακο προκειμένου να ασκήσει την φαρμακολογική του δράση. Πατέρας της θεωρίας των υποδοχέων είναι ο John Newport Langley (1878). Τη θεωρία συμπλήρωσε ο Paul Ehrlich (1905).

Τα φάρμακα, όταν συνδέονται με τον υποδοχέα, έχουν ένα βιολογικό αποτέλεσμα. Το βιολογικό αποτέλεσμα είναι ανάλογο του αριθμού των κατειλημμένων υποδοχέων. Για να υπάρξει το μεγαλύτερο βιολογικό αποτέλεσμα, θα πρέπει όσο το δυνατόν περισσότεροι υποδοχείς να έχουν καταληφθεί από το φάρμακο.

Οι υποδοχείς υπάρχουν φυσιολογικά σε όλα τα κύτταρα, επειδή αποτελούν το κλειδί της ενδοκυττάριας επικοινωνίας (μεταφέρουν την πληροφορία - σήμα από το ένα κύτταρο στο άλλο). Δηλαδή φυσιολογικά μόρια που υπάρχουν στον οργανισμό, π.χ., η ακετυλοχολίνη (ενδογενής μεταβιβαστι-

κή ουσία, βλέπε 5ο κεφάλαιο), συνδέονται με τους υποδοχείς που βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες και προκαλούν τη συστολή αυτών. Επομένως, οι υποδοχείς είναι απαραίτητοι, προκειμένου τα κύτταρα να επιτελέσουν ορισμένες φυσιολογικές λειτουργίες. Στους ίδιους υποδοχείς έρχονται και συνδέονται τα φάρμακα, προκειμένου να αλλάξει η λειτουργία του βιολογικού υποστρώματος.

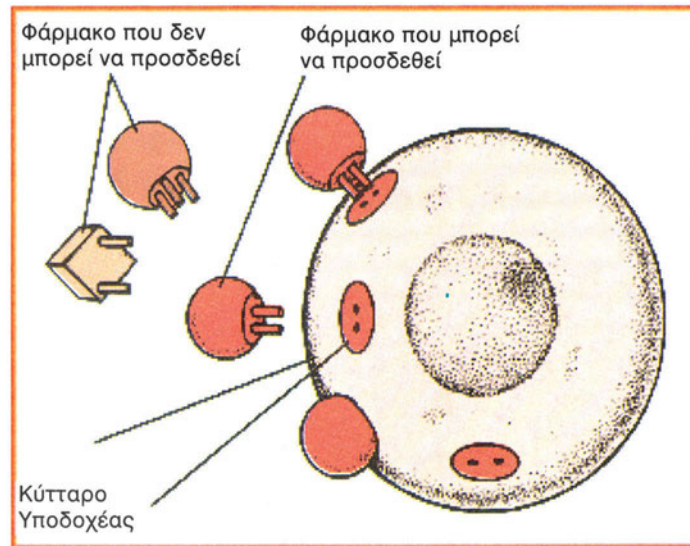


Σχήμα 2.1 Σχηματική παράσταση σύνδεσης φαρμάκου υποδοχέα που βρίσκεται στη μεμβράνη του κυττάρου. Το φάρμακο 1ος αγγελιοφόρος ενεργοποιεί το ένζυμο που θα οδηγήσει στη σύνθεση του 2ου αγγελιοφόρου.

Η τάση του φαρμάκου να δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς ονομάζεται **χημική συγγένεια**. Υπάρχουν υποδοχείς που έχουν μεγάλη χημική συγγένεια με ορισμένα φάρμακα και άλλοι με μικρή χημική συγγένεια.

Το φάρμακο ταιριάζει στον υποδοχέα, όπως το κλειδί στην κλειδαριά (Σχήμα 2.4). Αυτός είναι ο λόγος που τα φάρμακα παρουσιάζουν εκλεκτικότητα προς μια ομάδα υποδοχέων. Είναι φυσικό φάρμακα με ίδια χημική δομή να παρουσιάζουν παρόμοια δράση, διότι διεγείρουν με τον ίδιο τρόπο τους υποδοχείς. Όταν ένα φάρμακο συνδέεται με έναν υποδοχέα, μπορεί να εκδηλώσει φαρμακολογική δράση. Το μέτρο της φαρμακολογικής δράσης κάποιου φαρμάκου χαρακτηρίζεται ως **αποτελεσματικότητα**.

Έτσι, όταν ένα φάρμακο συνδέεται μ' έναν υποδοχέα και παρουσιάζει τη μέγιστη δράση (μέγιστη αποτελεσματικότητα), παρόμοια με εκείνη της ενδογενούς ουσίας, χαρακτηρίζεται ως **αγωνιστής** (π.χ., πιλοκαρπίνη). Ως αγωνιστής, όμως, δρα και η φυσοστιγμίνη, που αυξάνει τα ποσά της ακετυλοχολίνης στον υποδοχέα κατά έμμεσο τρόπο, δηλαδή καταστρέφοντας το ένζυμο (ακετυλοχολινεστεράση) που τη μεταβολίζει. Μια ουσία μπορεί

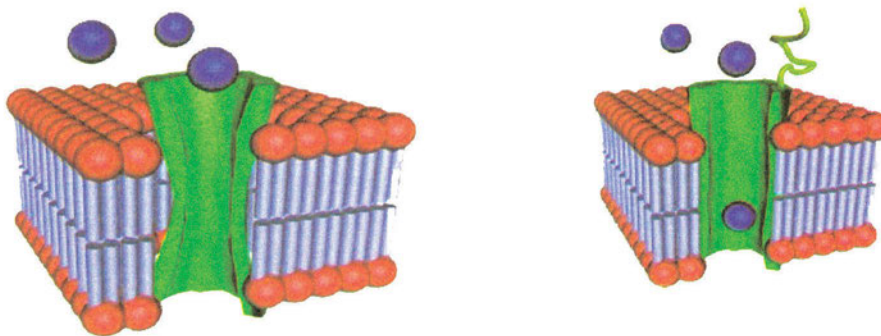


Σχήμα 2.2 Σχηματική παράσταση σύνδεσης φαρμάκου με τον υποδοχέα στη μεμβράνη του κυττάρου.

να είναι και **άμεσος ή έμμεσος αγωνιστής** ή και τα δυο. Τέλος, όταν ένα φάρμακο συνδέεται με τον υποδοχέα, χωρίς να προκαλεί το φαρμακολογικό αποτέλεσμα της ενδογενούς ουσίας, χαρακτηρίζεται ως **ανταγωνιστής**. Παράδειγμα, η ατροπίνη, που προκαλεί χάλαση στις λείες μυϊκές ίνες του γαστρεντερικού σωλήνα, είναι ανταγωνιστής των χολινεργικών υποδοχέων, δηλαδή της ακετυλοχολίνης* (σχημ. 2.6).

2.3 Αντιδράσεις φαρμάκων - υποδοχέων

Υπάρχουν πολλοί γνωστοί τύποι υποδοχέων, όμως η ικανότητά τους να ανα-



Σχήμα 2.3 Σχηματική παράσταση υποδοχέων διαύλων ιόντων. Οι διάυλοι που είναι συνδεδεμένοι με τον υποδοχέα διευκολύνουν τη δίοδο ιόντων.

* ακετυλοχολίνη: νευρομεταβιβαστής του παρασυμπαθητικού

** νοραδρεναλίνη: είναι νευρομεταβιβαστής του συμπαθητικού



Σχήμα 2.4 Σχηματική απεικόνιση σύνδεσης φαρμάκου - υποδοχέα.

γνωρίζουν συγκεκριμένες ενδογενείς χημικές ουσίες ή φάρμακα είναι κύριο χαρακτηριστικό όλων τους. Η δύναμη, λοιπόν, με την οποία συνδέεται ένα φάρμακο με τον υποδοχέα εκφράζει την έννοια της **χημικής συγγένειας**. Για τα περισσότερα φάρμακα, η σύνδεση αυτή μπορεί να είναι αντιστρεπτή. Η σύνδεση είναι μια δυναμική κατάσταση, όπου τα μόρια του φαρμάκου συνεχώς δεσμεύονται και αποδεσμεύονται από τον υποδοχέα. Με άλλα λόγια, η σύνδεση αυτή είναι αναστρέψιμη. Ο κλασικός νόμος της δράσης των μαζών παρουσιάζει την αλληλεπίδραση φαρμάκου υποδοχέα:

$D + R \rightleftharpoons DR \rightarrow$ βιολογικό αποτέλεσμα

Στον τύπο, το φάρμακο (D) και οι ελεύθεροι υποδοχείς (R) πρέπει να συνδεθούν, για να σχηματίσουν ένα ενεργό σύμπλεγμα (DR), πράγμα που οδηγεί σε μια κυτταρική απόκριση ανάλογη του αριθμού των υποδοχέων που έχουν δεσμευθεί. Η ενεργή μορφή (DR) βρίσκεται σε ισορροπία με τα ανενεργά συστατικά (D, R).

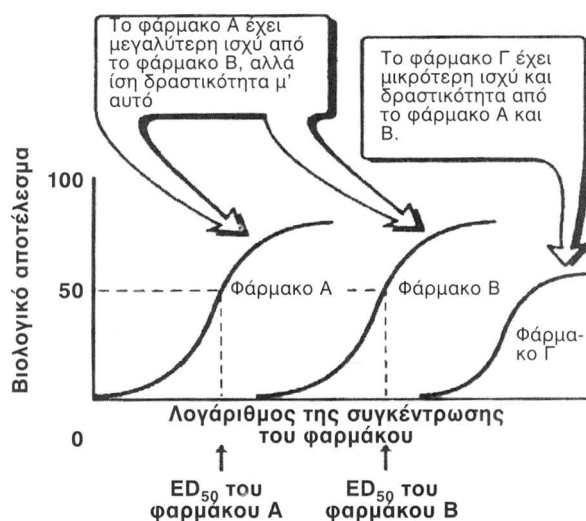
Καμπύλη δόσης - αποτελέσματος

Από το νόμο της δράσης των μαζών γνωρίζουμε ότι, εάν ο αριθμός των υποδοχέων (R) διατηρηθεί σταθερός και αυξήσουμε τη συγκέντρωση του φαρμάκου (D), οδηγούμε την αντίδραση προς τα δεξιά, σχηματίζοντας μεγαλύτερες ποσότητες του συμπλέγματος υποδοχέα - φαρμάκου (DR) και επιτυγχάνουμε μεγαλύτερο αποτέλεσμα.

Η καμπύλη δόσης - αποτελέσματος, η οποία περιγράφει την ποσότητα του βιολογικού αποτελέσματος για μια δεδομένη συγκέντρωση φαρμάκου, φαίνεται στο σχήμα 2.5.

Όταν αυξάνεται η συγκέντρωση του φαρμάκου, υπάρχει αύξηση στο βιολογικό αποτέλεσμα (π.χ., πτώση της αρτηριακής πίεσης), έως ότου να

Κεφάλαιο 2^ο: Δράση φαρμάκων - φαρμακοδυναμική



Σχήμα 2.5 Καμπύλη δόσης - αποτελέσματος. Η τυπική καμπύλη δόσης - αποτελέσματος για φάρμακα που εμφανίζουν διαφορές σε ισχύ και σε δραστηριότητα. ED_{50} = η δόση του φαρμάκου που παράγει το 50% του μέγιστου αποτελέσματος.

επιτευχθεί η μέγιστη επιθυμητή δράση. Αυτό επιτυγχάνεται όταν οι υποδοχείς είναι πλήρως κατειλημμένοι. Το μέγιστο αποτέλεσμα που προκαλεί ένα φάρμακο ονομάζεται αποτελεσματικότητα, ενώ η ποσότητα του φαρμάκου, που απαιτείται προκειμένου να επιτευχθεί αυτό το μέγιστο αποτέλεσμα, ονομάζεται ισχύς.

Η σύνδεση φαρμάκου-υποδοχέα γίνεται με:

- Ομοιοπολικούς δεσμούς
- Ετεροπολικούς δεσμούς
- Δεσμούς υδρογόνου
- Δυνάμεις Van Der Waals.

Μπορεί σε κάθε σύνδεση να υπάρχουν ένας, δύο ή περισσότεροι δεσμοί.

2.4 Ιδιότητες των φαρμάκων

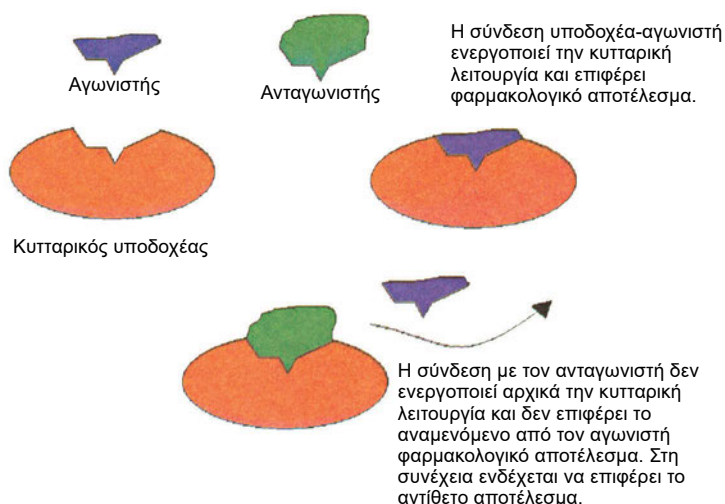
Η σύνδεση του φαρμάκου με τον υποδοχέα επηρεάζεται και από τις ιδιότητες του φαρμάκου:

1. Το μέγεθος του μορίου της ουσίας

Πίνακας 2.1 Βασικά σημεία θεωρίας αντίδρασης φαρμάκου - υποδοχέα

- Το φάρμακο και ο υποδοχέας ταιριάζουν μεταξύ τους, όπως το κλειδί στην κλειδαριά.
- Σε κάθε υποδοχέα ένας αγωνιστής προκαλεί μία αντίδραση ανάλογη εκείνης της ενδογενούς ουσίας.
- Το φάρμακο μπορεί να εκτοπισθεί από τον υποδοχέα από μια άλλη ουσία με ισχυρότερη χημική συγγένεια.

Φαρμακολογία



Σχήμα 2.6 Σύνδεση υποδοχέα με αγωνιστή - ανταγωνιστή.

2. Την υδατοδιαλυτότητα - λιποδιαλυτότητα
3. Τις οξεοβασικές ιδιότητες των φαρμάκων
4. Τη στερεοϊσομέρεια της ουσίας.

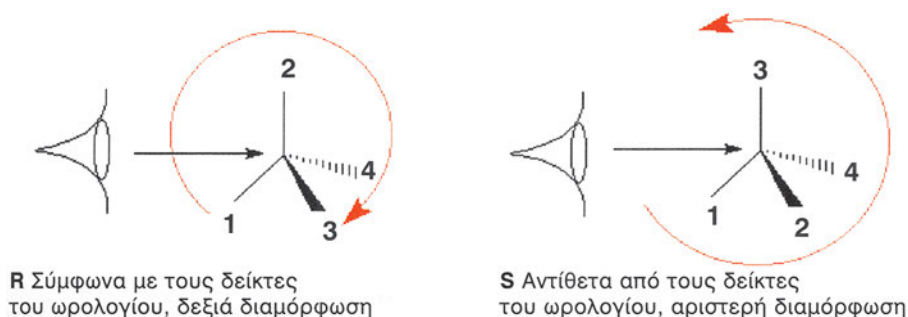
Περισσότερες γνώσεις για τις ιδιότητες των φαρμάκων:

1. Το μέγεθος του μορίου της ουσίας. Ουσίες με μεγάλο μοριακό βάρος παρουσιάζουν δυσκολίες στην απορρόφηση από τον τόπο εφαρμογής τους αλλά και στη διακίνησή τους στον οργανισμό.

2. Η υδατοδιαλυτότητα - λιποδιαλυτότητα. Μόρια αδιάλυτα στο νερό (π.χ., παραφίνη και διάφορα ακτινοδιαγνωστικά, όπως το ακτινοσκοπικό βάριο) δεν απορροφώνται, δεν αλλάζουν τη λειτουργία του βιολογικού υποστρώματος μέσω πρόσδεσης με υποδοχείς, αλλά είναι θεραπευτικά χρήσιμα. Η παραφίνη διευκολύνει την αποβολή των κοπράνων, λόγω μηχανικής γλίσχραντικής ιδιότητας, και το βάριο παραμένει στο γαστρεντερικό σωλήνα και επιτρέπει την απεικόνιση του οργάνου κατά τον ακτινογραφικό έλεγχο. Η υδατοδιαλυτότητα μιας ουσίας μπορεί να αυξηθεί αν τα μόρια γίνουν πολικά.

Η λιποδιαλυτότητα μιας ουσίας διευκολύνει την κατανομή της στους διάφορους ιστούς και επιτρέπει την ευκολότερη διόδό της διά μέσου των φραγμών. Λιποδιαλυτά μόρια, π.χ., τα βαρβιτουρικά (υπνωτικά - αντιεπιληπτικά), διέρχονται πιο εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ασκούν τη δράση τους στον εγκέφαλο.

3. Οι οξεοβασικές ιδιότητες των φαρμάκων. Οι οξεοβασικές ιδιότητες των φαρμάκων επηρεάζουν επίσης τη δράση τους. Πολλές ενώσεις έχουν μορφή βάσεων ή οξέων. Ανάλογα με το pH του περιβάλλοντος, μπορεί να βρίσκονται σε ιονισμένη ή μη μορφή. Ουσίες ισχυρά αλκαλικές απορροφώνται ελάχιστα σε αλκαλικό pH, όπως εκείνο του εντέρου 5,3. Τα ιονισμένα - φορτισμένα μόρια δεν είναι δυνατόν να απορροφηθούν.



Σχήμα 2.7 Ισομέρεια.

4. Η στερεοϊσομέρεια της ουσίας. Αυτή εξαρτάται από τη θέση του ασύμμετρου ατόμου C που υπάρχει στο μόριο - φάρμακο, δηλαδή αν πρόκειται για cis ή trans ισομερή.

Τα φάρμακα, σε ποσοστό 70%, είναι ρακεμικά μίγματα (δύο οπτικά ισομερή), δηλαδή περιέχουν συνήθως και τα δύο οπτικά ισομερή.

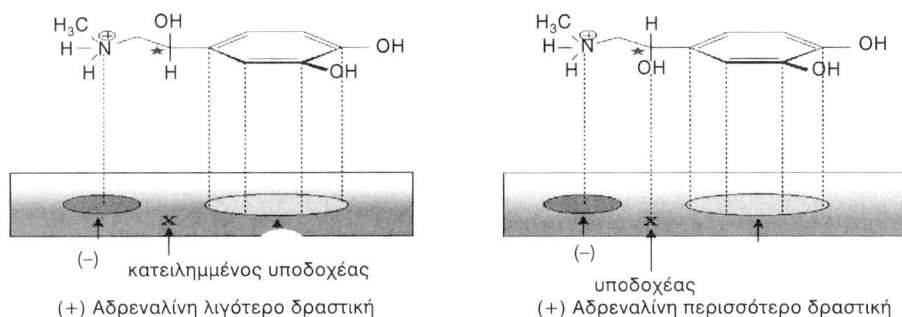
Συνήθως τα αριστερόστροφα έχουν μεγαλύτερη ένταση δράσης από τα δεξιόστροφα.

2.5 Υπόστρωμα

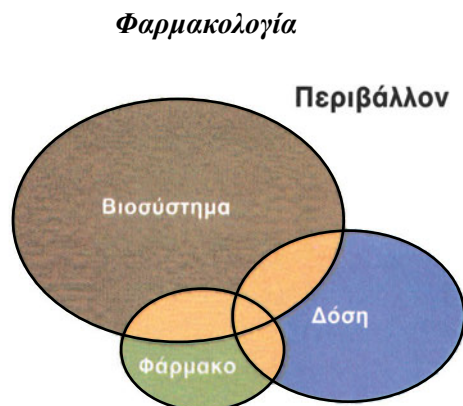
Είναι το βιολογικό σύστημα που μπορεί να αφορά ολόκληρο ζώντα οργανισμό, ιστούς και όργανα αυτού. Ο ζων οργανισμός είναι μία πολύπλοκα οργανωμένη μορφή, που θα μπορούσαμε να πούμε ότι αποτελείται από ύλη, ενέργεια και ανταλλαγή πληροφοριών με το περιβάλλον. Το υπόστρωμα δέχεται πληροφορίες τόσο από το εξωτερικό περιβάλλον, π.χ., καύσωνας - ψύχος, όσο και από το εσωτερικό περιβάλλον (συναισθήματα, φόβος, χαρά κτλ.).

2.6 Ερμηνεία της δράσης των φαρμάκων

Το φάρμακο ως έννοια περιέχει τρεις παράγοντες: την **ουσία**, τη δόση που



Σχήμα 2.8 Σχηματική παράσταση ισομερών αδρεναλίνης.

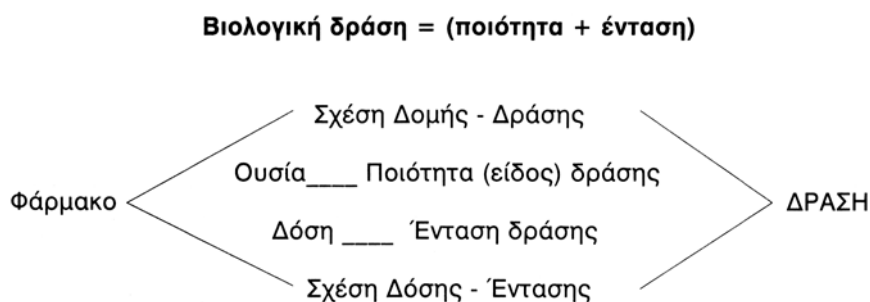


Σχήμα 2.9 Σχέση βιολογικού υποστρώματος, φαρμάκου, δόσης και περιβάλλοντος.

χορηγείται και το **βιοσύστημα** ή **βιολογικό υπόστρωμα** στο οποίο πρόκειται να δράσει. Και οι τρεις αυτές παράμετροι είναι απαραίτητες για την εκδήλωση μιας φαρμακολογικής (βιολογικής) δράσης. Μεταβολή κάποιου από αυτά τα δεδομένα αλλάζει τη βιολογική δράση, π.χ., δεν αρκεί να οριστεί ένα φάρμακο από τη χημική του ουσία, π.χ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) αλλά πρέπει να καθοριστεί και η δόση, δηλαδή ασπιρίνη 500mg. Το βιοσύστημα ή υπόστρωμα είναι έμβια όντα, π.χ., ο άνθρωπος ή μέρος αυτού, π.χ., ανατομικές δομές, όργανα όπως η καρδιά.

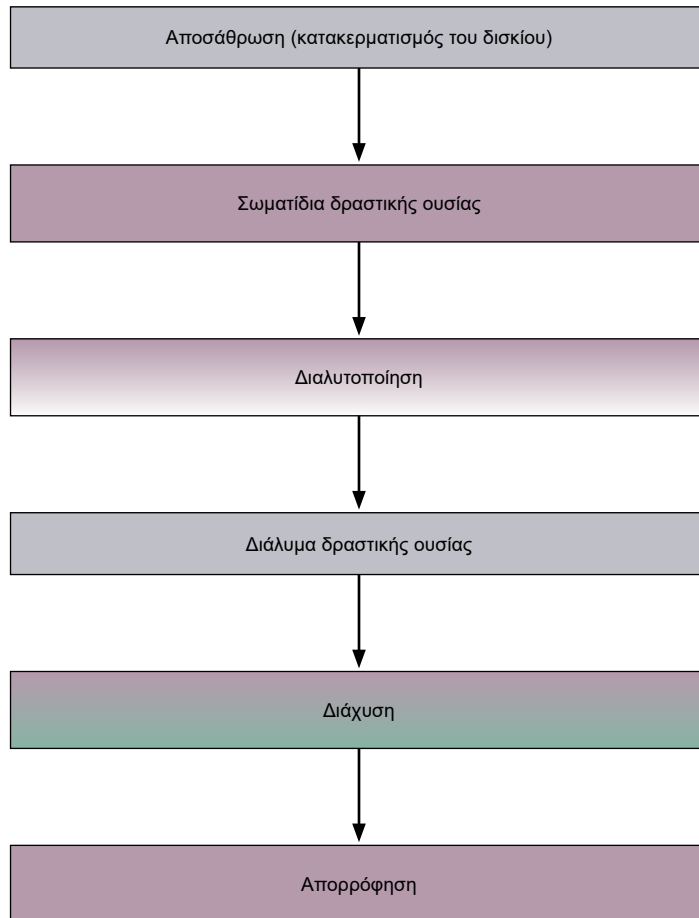
Η βιολογική δράση είναι το σύνολο των μεταβολών που προκαλεί μια ουσία στο βιολογικό υπόστρωμα. Η βιολογική δράση ενός φαρμάκου χαρακτηρίζεται από την ποιότητα (είδος) και από την ένταση της δράσης αυτής (σχήμ. 2.10). Ποιο είναι το είδος της δράσης μιας ουσίας, π.χ., αναλγητικό, και σε τι ποσοστό ανακουφίζει από τον πόνο (δηλαδή, πόσο ισχυρό είναι).

Η βιολογική δράση ενός φαρμάκου καθορίζεται από τη συγκέντρωσή του στο περιβάλλον του υποδοχέα με τον οποίο συνδέεται. Η δράση αυτή είναι αποτέλεσμα πολλών διεργασιών, της απορρόφησης, της κατανομής, της βιομετατροπής και της απέκκρισης (απομάκρυνσης). Το ποσόν του φαρμάκου και η ταχύτητα με την οποία φθάνει στην κυκλοφορία ορίζεται ως **βιοδιαθεσιμότητα**.



Σχήμα 2.10 Βιολογική δράση = (ποιότητα + ένταση).

Κεφάλαιο 2^ο: Δράση φαρμάκων - φαρμακοδυναμική



Σχήμα 2.11 Φάρμακο με δραστική ουσία σε συμπαγή μορφή.

2.7 Φαρμακευτικές ενέργειες

Οι φαρμακευτικές ενέργειες (δράσεις φαρμάκων) είναι συνέπεια μιας χημικής αλληλεπίδρασης ενός υποδοχέα με ένα συστατικό του οργανισμού. Η συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η αλληλουχία των αντιδράσεων, που καταλήγουν σε ένα θεραπευτικό αποτέλεσμα.

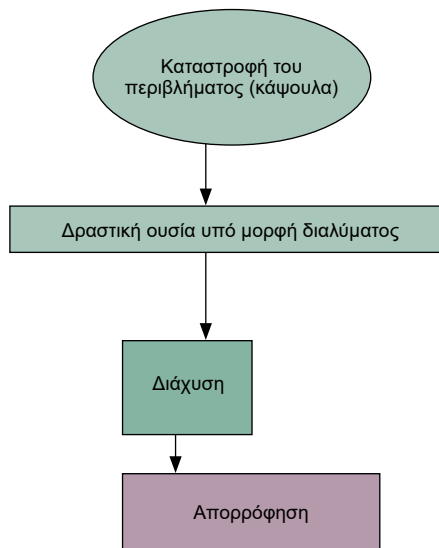
Η ένταση μιας φαρμακολογικής ενέργειας εξαρτάται από:

- Τη δόση
- Το χρόνο

Φαρμακευτική ενέργεια σε σχέση με τη δόση:

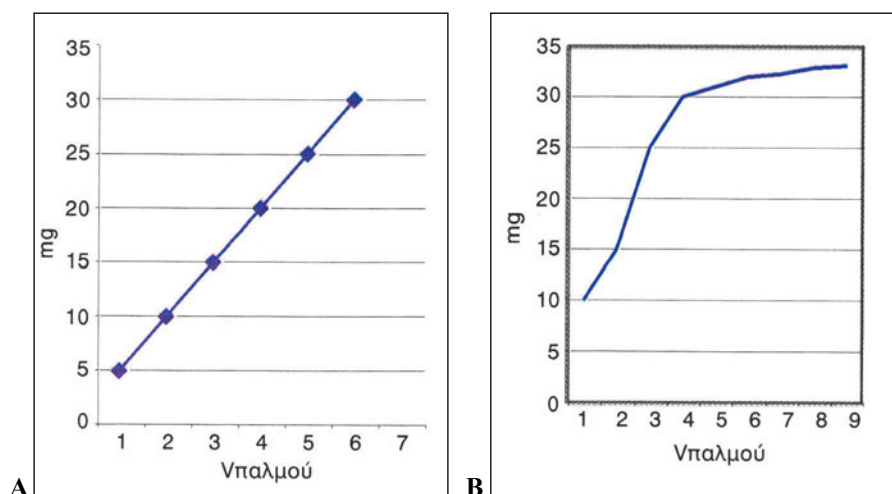
Η ένταση της ενέργειας ενός φαρμάκου εξαρτάται από τη δόση και συνήθως η σχέση είναι γραμμική (Α). Όταν αυξάνεται η δόση του φαρμάκου, αυξάνεται και η ένταση της φαρμακολογικής ενέργειας, π.χ., αυξανόμενης της δόσης της διγοξίνης, αυξάνεται η ένταση της συστολής της καρδιάς, που εκδηλώνεται με αύξηση της καρδιακής παροχής, δηλαδή τον όγκο παλμού (V) του αίματος σε κάθε συστολή. Βέβαια, αυτό συμβαίνει μέχρι κάποιο όριο, διότι δεν είναι δυνατόν να αυξηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα επ’

Φαρμακολογία



Σχήμα 2.12 Βιολογική δράση: Ένα φάρμακο αποδίδεται από τον τόπο εφαρμογής του στην κυκλοφορία ανάλογα με τη μορφή του. Για δραστική ουσία υπό μορφή δισκίων σημασία έχει η αποσάθρωση, ενώ για κάψουλες, η διάσπαση του περιβλήματος είναι καθοριστική, όσον αφορά την απελευθέρωση της ουσίας.

άπειρον. Έτσι, τελικά, η σχέση είναι μια καμπύλη του τύπου της υπερβολής (B) (σχήμ. 2.13). Η παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών είναι καθοριστική στη θεραπευτική, π.χ., η ασπιρίνη είναι αναλγητικό, αντιπυρετικό και αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Στη δόση που χορηγείται ως αναλγητικό και αντιπυρετικό, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περιορισμένες, για να επιτευχθεί, όμως, αντιφλεγμονώδης δράση, είναι πολύ περισσότερες (αιμορραγίες από το γαστρεντερικό σωλήνα).



Σχήμα 2.13 Δράση διγοξίνης ανάλογα με τη δόση.

Φαρμακευτική ενέργεια σε σχέση με το χρόνο:

Η διάρκεια μιας φαρμακολογικής ενέργειας καθορίζεται από το χρόνο που διατηρείται η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε δραστικά επίπεδα, μετά τη χορήγησή του. Έτσι, όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου μετά από ορισμένο χρόνο από τη λήψη του αυξηθεί και φθάσει στο ελάχιστο δραστικό επίπεδο, εμφανίζονται οι αντίστοιχες φαρμακολογικές ενέργειες, ενώ, όταν μειωθεί κάτω από το ελάχιστο δραστικό επίπεδο, σταματάει η εκδήλωσή τους. Παράδειγμα αποτελεί το αναισθητικό θειοπεντάλη, που προκαλεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση αναισθησία σε 30 sec. Υπάρχει τέλεια συσχέτιση μεταξύ επιπέδων στο αίμα και το Κ.Ν.Σ. που εξηγεί την ταχύτητα εισόδου της γενικής αναισθησίας (σχήμ. 2.14).

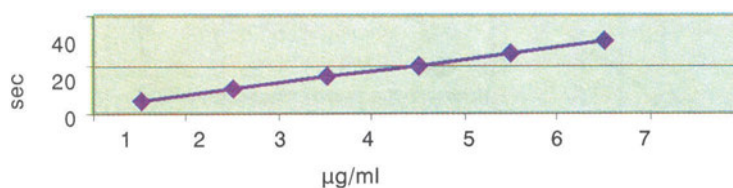
2.8 Μέση θεραπευτική, μέση τοξική, μέση θανατηφόρος δόση:

Θεραπευτικός δείκτης ή θεραπευτικό εύρος των φαρμάκων

Κατά τη χορήγηση ενός φαρμάκου, είναι επιθυμητό η θεραπευτική δόση του να απέχει από την τοξική όσο το δυνατόν περισσότερο. Όταν χορηγούμε ένα φάρμακο σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική δόση (ED Effective Dose), για να επιτευχθεί ένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα, π.χ., πτώση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να συμβούν τα εξής:

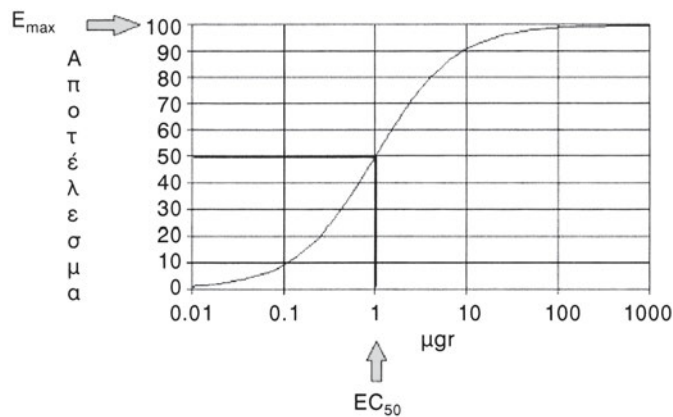
Από τους 100 ασθενείς οι 50 (50%) θα ανταποκριθούν στο φάρμακο και στη συγκεκριμένη δόση, την οποία ορίζουμε ως μέση θεραπευτική (ED- 50). Αυξανόμενης της δόσης, αυξάνεται το αποτέλεσμα μέχρι μια μέγιστη τιμή, την E max. Η χορηγούμενη δόση οδηγεί σε ένα αποτέλεσμα, που εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, (EC Effective Concentration) (σχήμ. 2.15). Αν από τους 100 ασθενείς οι 50 παρουσιάσουν τοξικές δράσεις σε μια δόση, τη δόση αυτή ορίζουμε ως μέση τοξική (TD50 Toxic Dose). Η μέση θανατηφόρος δόση (Lethal Dose) LD50 καθορίζεται από μελέτες με πειραματόζωα, δηλαδή είναι η δόση ενός φαρμάκου που, όταν χορηγηθεί σε 100 πειραματόζωα, θα πεθάνουν τα 50. Η απόσταση που χωρίζει τη θεραπευτική από τη θανατηφόρο δόση εκφράζει το **θεραπευτικό**

Συγκέντρωση θειοπεντάλης στο αίμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 100 mg σε σχέση με τον χρόνο στην α' φάση της καμπύλης όπου η σχέση είναι γραμμική



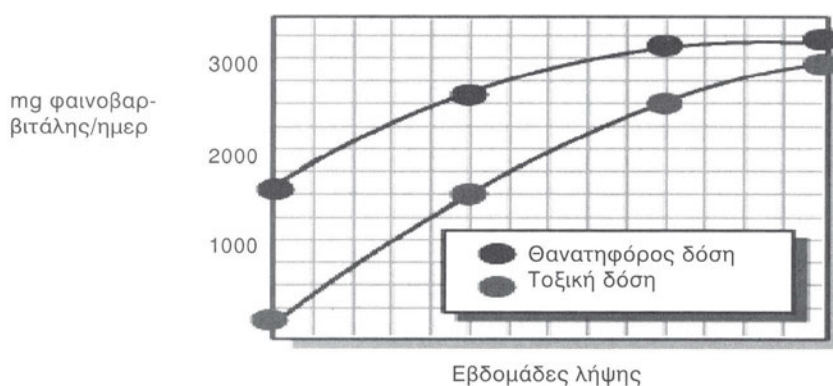
Σχήμα 2.14 Συγκέντρωση θειοπεντάλης στο αίμα.

Φαρμακολογία



Σχήμα 2.15 Παρίσταται η μέση δραστική συγκέντρωση EC_{50} , π.χ., ενός αντιυπερτασικού (διλτιαζέμη) που παρέχει αντίστοιχο αποτέλεσμα E_{50} (δηλαδή, πτώση της αρτηριακής πίεσης). Η συγκέντρωση της ουσίας στον ορό μεταξύ 0,1-10 μg δίδει σχέση γραμμική, δηλαδή το αποτέλεσμα είναι ανάλογο με τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Ωστόσο, αυξανόμενης της δόσης, δεν αυξάνεται επ'αόριστο το αποτέλεσμα. Στο δεύτερο τμήμα της καμπύλης, η σχέση δίνει καμπύλη τύπου παραβολής. Δηλαδή, όσο και να αυξηθεί η συγκέντρωση, δε θα αυξηθεί περαιτέρω το αποτέλεσμα E_{max} .

πλάτος ή εύρος ασφαλείας των φαρμάκων. Έτσι, ο λόγος της τοξικής προς τη θεραπευτική δόση TD_{50}/ED_{50} εκφράζει το θεραπευτικό εύρος. Όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος αυτός, τόσο ασφαλέστερο είναι το φάρμακο. Επομένως, διακρίνουμε ουσίες με ευρύ (ασφαλείς) και στενό (λιγότερο ασφαλείς) εύρος.



Σχήμα 2.16 Τοξικές και θανατηφόρες δόσεις βαρβιτουρικών.

Ανακεφαλαίωση

Η δράση των φαρμάκων είναι κατά κύριο λόγο συνδεδεμένη με την ύπαρξη των υποδοχέων. Οι υποδοχείς είναι ειδικές θέσεις, που βρίσκονται τόσο στις κυτταρικές μεμβράνες όσο και μέσα στο κύτταρο, όπου συνδέονται τα φάρμακα και δρουν. Οι υποδοχείς μπορεί να είναι μεγαλομοριακές ενώσεις ή ενεργές περιοχές ενζύμων και έχουν χημική και στερεοχημική εξειδίκευση. Όταν ένα φάρμακο συνδέεται με έναν υποδοχέα και παρουσιάζει τη μεγαλύτερη δράση, χαρακτηρίζεται ως αγωνιστής. Αντίθετα, όταν εμποδίζει τη δράση ενός αγωνιστή, χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστής.

Η ένωση φαρμάκου με υποδοχέα παρομοιάζεται όπως το κλειδί στην κατάλληλη κλειδαριά. Η ένταση στην αντίδραση σχετίζεται με τον αριθμό των υποδοχέων που έχουν καταληφθεί. Τα φάρμακα συνδέονται με τους υποδοχείς με ένα ή περισσότερα είδη δεσμών.

Ο μηχανισμός και η φαρμακολογική δράση ενός φαρμάκου σχετίζονται με τις φυσικές και χημικές του ιδιότητες.

Βιολογικό υπόστρωμα είναι θέσεις όπου μπορεί να δράσει το φάρμακο, όπως, όργανα, κύτταρα, υποδοχείς κ.ά.

Οι φαρμακευτικές ενέργειες εξαρτώνται από τη δόση και το χρόνο. Η ένταση της ενέργειας εξαρτάται από τη δόση. Η διάρκεια εξαρτάται από τη διατήρηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα πάνω από το ελάχιστο δραστικό επίπεδο.

Ερωτήσεις

Τι είναι οι υποδοχείς;

Ποια είναι η υπόθεση αντίδρασης φαρμάκου - υποδοχέα;

Τι είναι βιολογικό υπόστρωμα;

Φύλλο αξιολόγησης

Να κυκλώσετε τη σωστή ή σωστές απαντήσεις:

Οι υποδοχείς είναι:

- α) πρωτεΐνη*
- β) χημική ένωση*
- γ) ένζυμο*
- δ) όλα τα παραπάνω.*

Ένας αγωνιστής παράγει:

- α) θεραπευτικό αποτέλεσμα*
- β) οξύ*
- γ) βάση*
- δ) τίποτα από τα παραπάνω.*

Φαρμακολογία

Ένας ανταγωνιστής είναι φάρμακο που εμποδίζει τη δράση:

- α) άλλου φαρμάκου*
- β) του νερού*
- γ) του ιδίου φαρμάκου*
- δ) τίποτα από τα παραπάνω.*

Η φαρμακευτική ενέργεια εξαρτάται από:

- α) τη δόση*
- β) το χρόνο*
- γ) τη δόση και το χρόνο*
- δ) τίποτα από τα παραπάνω.*

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να είναι σε θέση οι μαθητές/τριες να γνωρίζουν τους διαφορετικούς παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη δράση των φαρμάκων και τους τρόπους αντιμετώπισης αυτών.

3.1 Αντοχή - Εθισμός

Εθισμός είναι η κατάσταση κατά την οποία παρουσιάζεται καταναγκαστική συμπεριφορά λήψης του φαρμάκου, δηλαδή το άτομο χάνει τον έλεγχο για τη λήψη του φαρμάκου. Αυτό συμβαίνει μόνο με ουσίες οι οποίες προκαλούν ευφορία (ευφοριογόνες ουσίες).

Με τον όρο "εθιστικές συμπεριφορές" εννοούμε όλες τις συμπεριφορές που χαρακτηρίζονται από επανάληψη και αδυναμία διακοπής της χορήγησης του φαρμάκου. Σ' αυτές περιλαμβάνεται ο αλκοολισμός, το κάπνισμα, η κατάχρηση φαρμάκων αλλά και η κατάχρηση τροφής, καθώς και η ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια.

Η κατάχρηση φαρμάκων είναι οποιαδήποτε μη ιατρικά αναγκαία χρήση φαρμάκων, π.χ., πολυβιταμινούχα σκευασμάτα από παιδιά που τρέφονται κανονικά. Η κατάχρηση φαρμάκων με ευφοριογόνες ιδιότητες, όπως η μορφίνη, η ηρωίνη, η κοκαΐνη κτλ., οδηγεί σε εθισμό και εξάρτηση. Ο εθισμός είναι η φάση κατά την οποία το άτομο, λόγω της ευφορίας που νοιώθει μετά το φάρμακο, αναζητά συνεχώς τη λήψη της ουσίας (απώλεια ελέγχου) και η εξάρτηση είναι η φάση που το άτομο δεν μπορεί να ζήσει πλέον χωρίς το φάρμακο. Η εξάρτηση συνοδεύεται συνήθως και από το σύνδρομο στέρησης, το οποίο είναι μία επώδυνη κατάσταση με σωματικά συμπτώματα, που εμφανίζονται κατά τη διακοπή της λήψης του φαρμάκου. Οι πιο συνηθισμένες ουσίες που προκαλούν εθισμό και εξάρτηση είναι:

- ☐ Βαρβιτουρικά
- ☐ Οπιούχα
- ☐ Οινόπνευμα (αλκοόλη)
- ☐ Κοκαΐνη
- ☐ Κάνναβη

- ☐ Παραισθησιογόνα
- ☐ Αγχολυτικά
- ☐ Κάποιοι πτητικοί διαλύτες

Σε επανειλημμένες χορηγήσεις ενός φαρμάκου, μπορεί να παρατηρηθεί περιορισμός της έντασης της δράσης του, δηλαδή, για να επιτευχθεί το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα, πρέπει να γίνει αύξηση της δόσης. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **αντοχή** προς το φάρμακο.

Η αντοχή μπορεί να οφείλεται:

- Στον ταχύτερο μεταβολισμό του φαρμάκου.
- Στην αύξηση της δραστηριότητας των ενζύμων που το μεταβολίζουν, οπότε αδρανοποιείται ταχύτερα και αποβάλλεται (επαγωγική δράση ενζύμων).
- Στην ελάττωση της ανταπόκρισης των υποδοχέων.
- Στη μείωση του αριθμού των υποδοχέων.

Αντοχή εμφανίζεται συνήθως κατά τη χρήση νιτρωδών, βαρβιτουρικών, οπιούχων και οιοπνεύματος. Για παράδειγμα, κατά τη χρόνια χορήγηση νιτρωδών σε στηθαγικούς ασθενείς χρειάζεται κατά διαστήματα διακοπή του φαρμάκου λόγω ανάπτυξης αντοχής.

Παρόμοια κατάσταση με την αντοχή είναι το φαινόμενο της ταχυφυλαξίας, που εμφανίζεται πολύ ταχύτερα απ' ό,τι η αντοχή. Παράδειγμα ταχυφυλαξίας αποτελεί η φαινυλεφρίνη, αποσυμφορητικό του ρινικού βλεννογόνου (χορηγείται ως ρινικό διάλυμα στο κοινό κρυολόγημα, όταν υπάρχει καταρροή), που απελευθερώνει την ενδογενή ουσία νοραδρεναλίνη από τις συνάψεις. Συχνές δόσεις φαινυλεφρίνης εξασθενίζουν προοδευτικά τη δραστηριότητά της, καθώς τα αποθέματα νοραδρεναλίνης εξαντλούνται. Θα εμφανιστεί πάλι η δράση, όταν συντεθεί εκ νέου νοραδρεναλίνη και γεμίσουν οι αποθήκες του συμπαθητικού (βλ. 5ο κεφάλαιο).

3.2 Εξάρτηση

Η εξάρτηση εμφανίζεται σε δύο μορφές:

- ① Φυσική ή σωματική εξάρτηση
- ① Ψυχική εξάρτηση

Α) Φυσική ή σωματική εξάρτηση

Η φυσική ή σωματική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από το **σύνδρομο στέρησης**. Αυτό περιλαμβάνει ένα πλήθος παθολογικών οργανικών συμπτωμάτων, όπως διαταραχές του ύπνου, ναυτία, εμετό, άγχος, ανησυχία, ταχυκαρδία, τρόμος, επιληπτικές κρίσεις, κράμπες στο επιγάστριο, πυρετός, εφίδρωση κ.ά. Σε σοβαρές περιπτώσεις, ο αβοήθητος ασθενής παρουσιάζει ελάττωση στις ζωτικές λειτουργίες και πεθαίνει.

B) Ψυχολογική εξάρτηση

Η ψυχολογική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από σφοδρή επιθυμία για κατάχρηση του φαρμάκου, η οποία δε συνοδεύεται από έντονο σύνδρομο στέρησης, καταστολή, ευφορία και αυξημένη ενεργητικότητα. Για παράδειγμα, σε πολλούς ανθρώπους ο καφές (καφεΐνη) και το τσιγάρο (νικοτίνη) είναι απαραίτητα για να αρχίσουν την ημέρα τους και να είναι αποδοτικοί στη δουλειά τους.

Ορισμένες φορές, σε δύο διαφορετικές ουσίες με παρόμοια δράση μπορεί να εμφανισθεί αντοχή και εξάρτηση, έστω κι αν διαφέρει η χημική τους δομή. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται διασταυρούμενη αντοχή και εξάρτηση. Παράδειγμα διασταυρούμενης αντοχής αποτελεί η μεθαδόνη με την ηρωίνη και την μορφίνη. Η ιδιότητα αυτή της μεθαδόνης εφαρμόζεται κλινικά για την απεξάρτηση των μορφινομανών και ηρωινομανών.

3.3 Ανταγωνισμός και συνέργεια

Η χρήση πολλών συγχρόνως φαρμάκων απαιτεί τη γνώση των αλληλεπιδράσεων που μπορεί να εμφανίσουν. Η σύγχρονη έκθεση του οργανισμού, π.χ., σε δύο διαφορετικά φάρμακα, μπορεί να μεταβάλει το ρυθμό της απορρόφησης, το ποσοστό σύνδεσής τους με τις πρωτεΐνες του αίματος και των ιστών, ή να τροποποιήσει το μεταβολισμό και την απέκκριση του ενός ή και των δύο ή να μεταβάλει την αποτελεσματικότητα του ενός ή του άλλου. Η απάντηση του οργανισμού μπορεί να είναι μεγαλύτερη από το αλγεβρικό άθροισμα της δράσης του καθενός χωριστά ($A+B > AB$) ή μικρότερη ($A+B < AB$). Η παρουσία ενός φαρμάκου μπορεί να αυξήσει, να ελαττώσει ή και να μηδενίσει τη δράση κάποιου άλλου φαρμάκου (αθροιστική δράση, συνέργεια, ανταγωνισμός).

Αθροιστική δράση ορίζεται η δράση κατά την οποία το αποτέλεσμα της συγχορήγησης δύο φαρμάκων είναι ίσο με τη δράση του καθενός χωριστά ($A+B=AB$), π.χ., η χορήγηση ενός αντιυπερτασικού, όπως είναι η προπρανολόλη και ενός διουρητικού που ελαττώνουν και τα δύο την πίεση του αίματος.

Συνέργεια ορίζεται η περίπτωση κατά την οποία το αποτέλεσμα της δράσης από τη συγχορήγηση δύο φαρμάκων είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα της δράσης του καθενός χωριστά ($A+B > AB$). Παράδειγμα: Τα αγχολυτικά, όπως η διαζεπάμη προκαλούν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (Κ.Ν.Σ.). Όταν χορηγηθούν μαζί με οιοπνευματούχα ποτά η καταστολή είναι πολύ μεγαλύτερη.

Δυναμική συνέργεια μπορεί να εμφανιστεί, όταν ένα φάρμακο (όχι τοξικό) συγχορηγείται με κάποιο άλλο τοξικό, οπότε αυξάνεται η δράση του τοξικού. Η ισοπροπανόλη (διαλύτης χρωμάτων) δεν είναι ηπατοτοξική, ωστόσο αυξάνει την ηπατοτοξικότητα του τετραχλωράνθρακα (χημική ουσία που χρησιμοποιείται στα καθαριστήρια ρούχων). Έτσι, όταν, π.χ., ένας

Πίνακας 3.1 Αλληλεπίδραση φαρμάκων

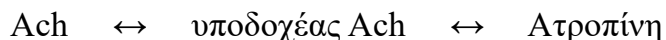
Φάρμακο	Δράση
A	5
B	5
A+B	10 άθροιση
A+B	50 συνέργεια
A+B	2 ανταγωνισμός

ελαιοχρωματιστής χρησιμοποιήσει, κατά το χρόνο παρασκευής χρωμάτων, ρούχα που έχει πάρει πρόσφατα από το καθαριστήριο, μπορεί να εμφανίσει έντονη ηπατοτοξικότητα. Η αλληλεπίδραση αυτή στη δράση των φαρμάκων σχηματικά μπορεί να παρασταθεί:

Όταν ένα φάρμακο παρεμβαίνει στη δράση ενός άλλου, μπορεί να εμφανιστεί ανταγωνισμός. Μια ουσία που δρα ανταγωνιστικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντίδοτο κάποιας άλλης. Ανταγωνιστική δράση μπορεί να εμφανιστεί κατά την απορρόφηση των φαρμάκων, π.χ., πολλά φάρμακα σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με μέταλλα (Ca^{++} , Fe^{++} , Mg^{++} , Zn^{++} , Al^{+++} κτλ.) και καθίσταται δύσκολη η απορρόφησή τους. Αυτό συμβαίνει με το Ca^{++} και τα αντιβιοτικά τετρακυκλίνες και κινολόνες. Έτσι, το γάλα που περιέχει Ca^{++} δεν πρέπει να δίνεται με τα ανωτέρω αντιβιοτικά, διότι σχηματίζουν χηλικές ενώσεις, δεν απορροφώνται και έτσι δεν ασκούν δράση.

Ο ανταγωνισμός μπορεί να είναι:

α) Φαρμακολογικός ανταγωνισμός: Εμφανίζεται όταν δύο φάρμακα παρουσιάζουν χημική συγγένεια για τον ίδιο υποδοχέα, αλλά το ένα (Α) παρουσιάζει μεγαλύτερη χημική συγγένεια από το άλλο (Β). Τότε δύναται το Α να εκδιώξει (εκτοπίσει) το Β από τον υποδοχέα ή να καταλάβει πρώτα αυτό (Α) τον υποδοχέα, έτσι ώστε αυτός να μην είναι ελεύθερος να συνδεθεί με το άλλο φάρμακο (Β) ή με ενδογενές μόριο του οργανισμού. Έτσι, όταν υπάρχουν μεγάλα ποσά ενός αγωνιστή, π.χ., ακετυλοχολίνης, στον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης του παρασυμπαθητικού και χορηγηθεί ατροπίνη* σε μικρότερα ποσά, η σύνδεση της ατροπίνης με τον υποδοχέα είναι ελαττωμένη.



β) Φυσιολογικός ανταγωνισμός: Παρατηρείται όταν δύο ουσίες παράγουν αντίθετα αποτελέσματα ως προς την ίδια φυσιολογική λειτουργία, π.χ., το οινόπνευμα προκαλεί καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και υπνηλία, ενώ η καφεΐνη εγρήγορση και αύξηση της ετοιμότητας.

* Η ατροπίνη είναι ανταγωνιστής της ακετυλοχολίνης, λαμβάνεται από το φυτό ευθαλεία και προκαλεί μυδρίαση όταν δίδεται ως κολλύριο για εξέταση του βυθού του οφθαλμού - βυθοσκόπηση. Η μυδρίαση είναι διαστολή της κόρης.

γ) Χημικός ανταγωνισμός: Παρατηρείται όταν υπάρχει αντίδραση μεταξύ δύο χημικών ουσιών, με αποτέλεσμα να εξουδετερώνει η μια τη δράση της άλλης. Π.χ., το διττανθρακικό νάτριο (σόδα) δίδεται ως αντιόξινο για να εξουδετερώσει το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου.

Ας σημειωθεί ότι τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τα τρόφιμα. Για το λόγο αυτό, στις οδηγίες χρήσης των φαρμάκων αναφέρεται αν μπορούν να χορηγηθούν μαζί με τροφή ή όχι, ή με διάφορα ροφήματα, π.χ., αντιβιοτικά με οινόπνευμα. Ορισμένα αντικαταθλιπτικά, όταν λαμβάνονται μαζί με τυρί ή κόκκινο κρασί, είναι δυνατόν να προκαλέσουν υπερτασική κρίση.

3.4 Λοιποί παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των φαρμάκων

1. Το σωματικό βάρος. Η ένταση της δράσης ενός φαρμάκου εξαρτάται απολύτως από το ποσό του φαρμάκου στον τόπο δράσης. Είναι διαφορετικό το αποτέλεσμα από τη χορήγηση μιας ουσίας σε ένα άτομο 50kg απ'ό,τι σε ένα 100kg.

2. Ηλικία. Οι ασθενείς των ακραίων ηλικιών - παιδιά και άτομα τρίτης ηλικίας - πρέπει να αντιμετωπίζονται με τροποποίηση της δόσης των χορηγούμενων φαρμάκων. Τα παιδιά έχουν μικρότερο βάρος σώματος και η ηπατική τους λειτουργία δεν είναι ώριμη. Επιπλέον, έχουν μεγαλύτερο εξωκυττάριο διαμέρισμα και περισσότερο υδατικό όγκο. Το ποσοστό των λευκωμάτων τους στο αίμα είναι μειωμένο σε σχέση με τους ενήλικες. Τα άτομα της τρίτης ηλικίας παρουσιάζουν, λόγω γήρανσης, κάμψη της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Ακόμη, η απορροφητική ικανότητα του εντέρου έχει ελαττωθεί λόγω συρρικνώσεως των εντερικών λαχνών.

3. Φύλο. Το φύλο παίζει ρόλο στη φαρμακολογική δράση. Έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν πιο συχνά παρενέργειες από φάρμακα απ'ό,τι οι άνδρες.

4. Αντιδράσεις ευαισθησίας

Πολλές φορές η χορήγηση των φαρμάκων οδηγεί στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών μη αναμενόμενων:

α) Αντιδράσεις ιδιοσυγκρασίας: Πολλές φορές η χορήγηση ορισμένων ουσιών, όπως ασπιρίνη, παρακεταμόλη, κινιδίνη, σουλφοναμίδες κτλ., ή τροφών, π.χ., κουκιά, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές τοξικές αντιδράσεις, όπως αιμολυτική αναιμία. Αυτό οφείλεται στο ότι ορισμένα άτομα που έχουν συγκεκριμένη γενετική διαταραχή, δηλαδή, έχουν έλλειψη κάποιων ενζύμων που είναι απαραίτητα για να μεταβολιστούν τα συγκεκριμένα φάρμακα [π.χ.,

Πίνακας 3.2 Καθορισμός δόσης στα παιδιά

Ηλικία παιδιού	X	Δόση ενήλικα	=	δόση παιδιού
Ηλικία παιδιού + 12				

γενετικά κληρονομούμενη έλλειψη ενζύμου γλυκόζο-6-φωσφορική δευδρογενάση (G-6PD)], υφίστανται αιμόλυση διότι επηρεάζεται η φυσιολογική λειτουργία των ερυθροκυττάρων. Το φαινόμενο καλείται αντίδραση ιδιοσυγκρασίας, η οποία είναι γενετικά κληρονομούμενη (δεν είναι απαραίτητη η προηγούμενη έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο (ευαισθητοποίηση)).

β) Συνύπαρξη άλλης ασθένειας (νόσοι νεφρών - ήπατος): Άτομα με ηπατική νόσο παρουσιάζουν διαταραχές του μεταβολισμού και της απομάκρυνσης των φαρμάκων, με αποτέλεσμα αύξηση της συγκέντρωσης των τελευταίων και εμφάνιση τοξικών φαινομένων. Ομοίως, άτομα με μειωμένη νεφρική λειτουργία έχουν ελαττωμένη απέκκριση των φαρμάκων που αποβάλλονται από τους νεφρούς, με συνέπεια επίσης αύξηση της βιολογικής δράσης της ουσίας, οπότε απαιτείται προσαρμογή της δόσεως σε κάθε ασθενή.

γ) Αλλεργία (υπερευαισθησία): Σε ορισμένα άτομα παρατηρούνται μη αναμενόμενες αντιδράσεις, ανεξάρτητες από τη δόση του φαρμάκου. Συνήθως, προϋποθέτουν προηγούμενη ευαισθητοποίηση του ασθενή. Πολλές ουσίες, αλλά και τα φάρμακα, ενώνονται με τις πρωτεΐνες (σφαιρίνες) του αίματος και σχηματίζουν μεγαλομόρια, τα οποία δρουν ως αλλεργιογόνα, που οδηγούν στην απελευθέρωση ενδογενών ουσιών, όπως ισταμίνη, σεροτονίνη, βραδυκίνη, οι οποίες συμμετέχουν στην εμφάνιση της αλλεργίας.

Η αλλεργική αντίδραση στα φάρμακα:

α) Μπορεί να εμφανιστεί, όταν έρθει ο ασθενής σε επαφή ακόμη και με ελάχιστη ποσότητα της ουσίας (π.χ., εμφάνιση αλλεργίας στις πενικιλίνες σε άτομα που θεωρούν ότι δεν έχουν λάβει ποτέ το φάρμακο, αλλά έχουν καταναλώσει κρέας ζώου που είχε λάβει πενικιλίνες).

β) Για να εκδηλωθεί, πρέπει να υπάρχει προηγούμενη επαφή με την ουσία.

γ) Μπορεί να εμφανιστεί, όταν έρθει ένας ασθενής σε επαφή με άλλες χημικώς συγγενείς ουσίες, οπότε εμφανίζεται διασταυρούμενη αλλεργική αντίδραση. Π.χ., κάποιος ασθενής που εμφανίζει αλλεργία στις πενικιλίνες μπορεί να εμφανίσει διασταυρούμενη αλλεργική αντίδραση και στις κεφαλοσπορίνες, αντιβιοτικά παρόμοιας χημικής δομής με την πενικιλίνη.

Άλλες αντιδράσεις ευαισθησίας:

i) Φάρμακα, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (π.χ., ασπιρίνη), τροποποιούν το μεταβολισμό ενδογενών ουσιών του οργανισμού και τα προϊόντα τους δημιουργούν ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις, π.χ., άσθμα μετά από λήψη ασπιρίνης, διότι παράγονται λευκοτριένια. Τα λευκοτριένια προκαλούν βρογχόσπασμο και άσθμα.

ii) Ορισμένα φάρμακα προκαλούν φωτοτοξικότητα (μελανές κηλίδες στο δέρμα), δηλαδή δρουν ως τοξικά μόρια, όταν ληφθούν και ο ασθενής εκτεθεί σε ηλιακή ακτινοβολία. Τέτοια φάρμακα είναι οι τετρακυκλίνες, οι κινολόνες, οι φαινοθειαζίνες κτλ.

3.5 Αντιδράσεις τοξικότητας

Όλα τα φάρμακα, όταν χορηγούνται σε υψηλές δόσεις, μπορεί να εμφανίσουν αντιδράσεις τοξικότητας με δυσάρεστα συμπτώματα για τον ασθενή και μπορούν να οδηγήσουν σε δηλητηρίαση, ακόμη και σε θάνατο. Η αντιμετώπιση των τοξικών αντιδράσεων γίνεται με τη χρήση ειδικών antidotes ή με πλύση στομάχου και συνήθως απαιτούν νοσηλεία στο νοσοκομείο.

Ανακεφαλαίωση

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των φαρμάκων είναι:

α) η αντοχή (δηλαδή, η μείωση του θεραπευτικού αποτελέσματος στη χορηγούμενη δόση μετά από συνεχόμενες χορηγήσεις, η οποία οφείλεται σε διάφορους παράγοντες),

β) η εξάρτηση (Η φυσική ή σωματική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από το σύνδρομο στέρησης. Η ψυχολογική εξάρτηση χαρακτηρίζεται από σφοδρή επιθυμία για κατάχρηση της ουσίας, η οποία δε συνοδεύεται από έντονο σύνδρομο στέρησης, καταστολή, ευφορία και αυξημένη ενεργητικότητα. Η εξάρτηση μπορεί να είναι σωματική ή ψυχική ή και τα δύο),

γ) ο ανταγωνισμός, αντιστρεπτός ή μη, φαρμακολογικός, φυσιολογικός ή χημικός,

δ) η συνέργεια, αθροιστική ή δυναμική,

ε) οι ανεπιθύμητες ενέργειες (παρενέργειες), αναμενόμενες ή μη αναμενόμενες, όπως αλλεργία και ιδιοσυγκρασία,

στ) το σωματικό βάρος, η ηλικία, το φύλο και άλλες γενετικές ή παθολογικές καταστάσεις του οργανισμού.

Ερωτήσεις

Πού οφείλεται η ανάπτυξη αντοχής;

Ποιες συνηθισμένες ουσίες προκαλούν εξάρτηση;

Τύποι ανταγωνισμού.

Σε τι οφείλονται οι παρενέργειες των φαρμάκων;

Ποιος είναι ο μηχανισμός της αλλεργίας;

Φύλλο αξιολόγησης

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΚΕΝΟΥ

Αντοχή εμφανίζεται συνήθως κατά τη χρήση _____.

Το σύνδρομο στέρησης περιλαμβάνει _____.

Διασταυρούμενη αντοχή προκαλεί η μεθαδόνη με _____.

Η ισταμίνη προκαλεί _____.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν και να κατανοούν οι μαθητές/τριες τις βασικές έννοιες της φαρμακοκινητικής, όπως απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση, και τους παράγοντες που τις επηρεάζουν.

Ορισμός: Φαρμακοκινητική είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας, που εξετάζει τις μεταβολές που επέρχονται στο ποσό του φαρμάκου στο αίμα, καθώς και στη συνολική ποσότητά του στο σώμα (ιστούς), μετά από οποιαδήποτε οδό χορήγησης, συναρτήσει του χρόνου μέχρι του σημείου αποβολής του. Η διακίνηση του φαρμάκου στον οργανισμό εξαρτάται από την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την αποβολή του.

4.1 Απορρόφηση φαρμάκων

Απορρόφηση φαρμάκου ονομάζεται η μεταφορά του φαρμάκου από το σημείο χορήγησης στην κυκλοφορία του αίματος. Ο τόπος χορήγησης μπορεί να είναι το δέρμα, οι πνεύμονες, βλεννογόνοι στόματος, στομάχου, εντέρου, κυκλοφορικό σύστημα.

Η απορρόφηση εξαρτάται από:

- Τον τρόπο χορήγησης:

Στην ενδοφλέβια χορήγηση, η απορρόφηση είναι άμεση και ταχεία.

Στην υποδόρια και ενδομυϊκή χορήγηση, η απορρόφηση εξαρτάται από την αιμάτωση της περιοχής.

Στη γαστρεντερική χορήγηση, η απορρόφηση εξαρτάται από την ταυτόχρονη λήψη τροφής και άλλων ουσιών (π.χ., οινόπνευμα κτλ.).

- Τη φαρμακοτεχνική μορφή:

Ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου, αυτό μπορεί να απελευθερωθεί βραδύτερα ή γρηγορότερα, π.χ., τα υγρά απορροφώνται γρηγορότερα από τα στερεά παρασκευάσματα.

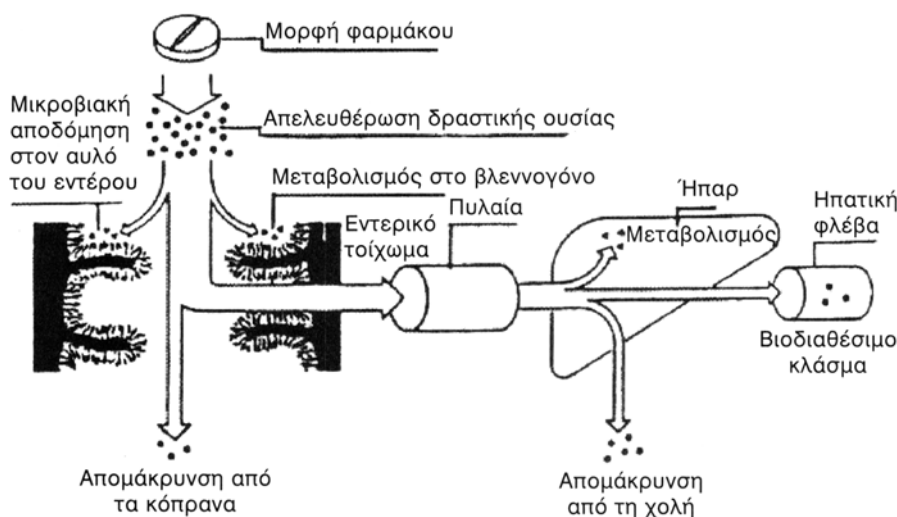
Σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση των φαρμάκων παίζει:

- Το μοριακό βάρος του φαρμάκου:

Φάρμακα μικρού μοριακού βάρους εισέρχονται ελεύθερα από τους πόρους των μεμβρανών των κυττάρων και απορροφώνται ευκολότερα.

- Η διαλυτότητα του φαρμάκου:

Τα υδατοδιαλυτά φάρμακα απορροφώνται γρηγορότερα από τα υπόλοιπα.



Σχήμα 4.1 Πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό.

- Ο φραγμός μέσα από τον οποίο διακινείται το φάρμακο:

Π.χ., πολλά φάρμακα δεν εισέρχονται στο εγκέφαλο, επειδή δεν μπορούν να περάσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Η απορρόφηση των φαρμάκων μπορεί να γίνει μέσω διαφόρων οδών:

-Απορρόφηση από το δέρμα: Είναι εφικτή για μικρό αριθμό φαρμάκων, όπως το ιώδιο, η νικοτίνη, τα σαλικυλικά, τα οποία είναι ενσωματωμένα σε λιπαρά έκδοχα σε μορφή αλοιφών. Η διευκόλυνση της απορρόφησης των φαρμάκων από το δέρμα τοπικά γίνεται με διάφορες ουσίες, όπως το DMSO (διμεθυλοσουλφοξείδιο), που έχει την ιδιότητα να διαπερνά το φραγμό του δέρματος.

-Απορρόφηση από τους πνεύμονες: Γίνεται κυρίως για φάρμακα που απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες άμεσα σε πάσχοντες από πνευμονικές παθήσεις υπό μορφή εισπνοών (αεροζόλης). Επίσης, απορροφώνται πτητικά αναισθητικά υπό μορφή αερίων.

-Απορρόφηση από τους βλεννογόνους: Η απορρόφηση των φαρμάκων από τους βλεννογόνους του πεπτικού συστήματος μπορεί να ευνοηθεί στις εξής περιπτώσεις:

i) Όταν το φάρμακο χορηγείται κάτω από τη γλώσσα, η απορρόφηση είναι πάρα πολύ ταχεία από την φατνιοπαρειακή αύλακα. Παράδειγμα αποτελούν τα υπογλώσσια δισκία νιτρογλυκερίνης (αντιστηθαγχικό φάρμακο), που μπορούν να δράσουν πάρα πολύ γρήγορα και να αντιμετωπιστεί έτσι έγκαιρα στηθαγχική κρίση.

ii) Φάρμακα όξινα και με μεγάλο συντελεστή κατανομής στο λίπος, όπως το σαλικυλικό οξύ, απορροφώνται εύκολα από το στομάχι.

iii) Το δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο ευνοούν την απορρόφηση των περισσότερων φαρμάκων. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη επιφάνεια του εντέρου

(300-400 m²) λόγω των μικρολαχνών, στο μεγάλο μήκος, στη μεγάλη αιμάτωση του εντέρου και στη διαβάθμιση του pH που παρατηρείται (ελαφρά όξινο 4,5 στο πάνω μέρος, μέχρι ελαφρά αλκαλικό στο υπόλοιπο 5,3). Η απορρόφηση από το ορθό φαρμάκων υπό μορφή υποθέτων είναι άμεση και γρήγορη, γιατί το φάρμακο δεν διέρχεται από το ήπαρ (παράκαμψη φαινομένου πρώτης διόδου).

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση των φαρμάκων

Η παρουσία τροφής στο στομάχι ελαττώνει την απορρόφηση του φαρμάκου, καθυστερεί την κένωση και την είσοδό του στο λεπτό έντερο.

Οι τροφές μπορεί να σχηματίζουν χηλικές ενώσεις, όπως το ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων με τις τετρακυκλίνες.

Οι τροφές μπορεί να αυξάνουν την απορρόφηση των φαρμάκων, π.χ., η παρουσία λιπαρού γεύματος αυξάνει την απορρόφηση της γκριζεοφουλβίνης.

4.2 Φραγμοί

Η κατανομή των φαρμάκων στον οργανισμό δεν μπορεί να είναι ομοιόμορφη, λόγω της διαφορετικής σύνδεσής τους με τις πρωτεΐνες και της διαφορετικής αιμάτωσης των ιστών. Ο οργανισμός, προκειμένου να προφυλάξει ορισμένα όργανα από την πιθανή τοξικότητα ορισμένων ενδογενών, αλλά κυρίως εξωγενών ουσιών, διαθέτει ειδικούς φραγμούς (αιματοεγκεφαλικό, πλακουντιακό κτλ.).

Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποτελεί μια ειδικά διαμορφωμένη δομή. Στο μεγαλύτερο μέρος του σώματος τα τριχοειδή αγγεία, που αποτελούν την τελική οδό μεταφοράς του φαρμάκου στους ιστούς, έχουν πόρους, ενώ στον εγκέφαλο τα τριχοειδή διαπλέκονται στενά μεταξύ τους και καλύπτονται

Πίνακας 4.1 Απορρόφηση των φαρμάκων ανάλογα με το φραγμό διανομής

Τόπος χορήγησης	Απορρόφηση
Δέρμα	Καλή με τη βοήθεια ουσιών για τοπική δράση Άμεση και μεγάλη για πτητικά αναισθητικά και αεροζόλες
Στόμα - Υπογλώσσια (φατνιοπαρειακή αύλακα)	Ταχύτατη
Στομάχι	Καλή μόνον για φάρμακα με ασθενή όξινη pKa
Δωδεκαδάκτυλο - Λεπτό έντερο	Καλή για φάρμακα με ασθενή αλκαλική pKa
Παχύ έντερο	Μικρή
Ορθό	Παράκαμψη μεταβολισμού στο ήπαρ

εξωτερικά από ένα λιπώδες περίβλημα που καλείται γλοία. Έτσι, ένα φάρμακο από την κυκλοφορία, για να εισέλθει στα κύτταρα του εγκεφάλου, πρέπει να περάσει το τοίχωμα του τριχοειδούς. Τα λιποδιαλυτά φάρμακα διαπερνούν γρήγορα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και, επομένως, η διέλευση πολλών ψυχοτρόπων φαρμάκων, που είναι λιποδιαλυτά, είναι επαρκής.

Πλακουντιακός φραγμός

Οι μεμβράνες του πλακούντα διαχωρίζουν δύο διαφορετικά ανθρώπινα όντα με διαφορετικές γενετικές συνθέσεις και διαφορετική ευαισθησία στα φάρμακα. Το έμβρυο προσλαμβάνει θρεπτικά συστατικά και αποβάλλει τα προϊόντα του μεταβολισμού του μέσω του πλακούντα. Το έμβρυο εξαρτάται από τη μητέρα του, δηλαδή από τον πλακούντα, όταν εξωγενείς ουσίες, π.χ., φάρμακα, κυκλοφορούν στο αίμα της μητέρας. Τα φάρμακα διαπερνούν τον πλακούντα, ειδικότερα δε οι λιποδιαλυτές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων και των ψυχοτρόπων φαρμάκων, διαχέονται ευχερώς και ταχέως χωρίς περιορισμό στο έμβρυο.

Άλλοι φραγμοί

Ο αιματομαστικός φραγμός είναι διαπερατός σε ορισμένα φάρμακα, όπως μορφίνη, πενικιλίνη, ερυθρομυκίνη, αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά καθώς και το οινόπνευμα. Επίσης, αναφέρονται φραγμοί για διάφορα όργανα, όπως ο αιματοορχικός, αιματοπροστατικός κτλ.

4.3 Χρόνος ημιζωής

Ο χρόνος ημιζωής είναι ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί η συγκέντρωση του φαρμάκου κατά το ήμισυ της αρχικής τιμής.

4.4 Βιοδιαθεσιμότητα

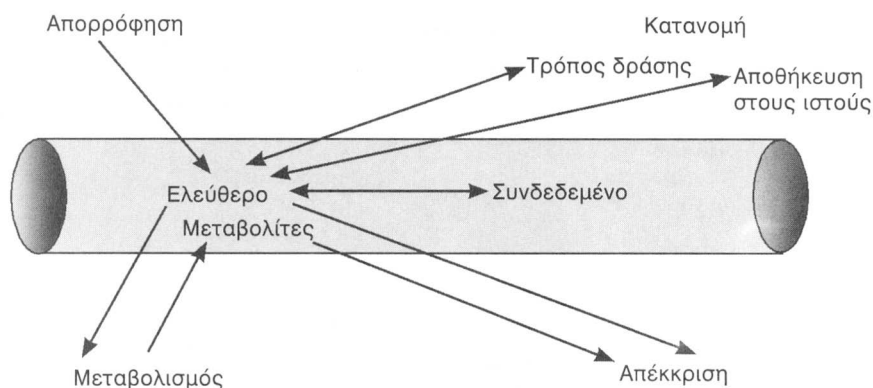
Όταν χορηγηθεί μια ουσία σε ίδιες δόσεις αλλά με διαφορετική οδό χορήγησης, π.χ., i.v. και per os, παρέχει διαφορετικές καμπύλες συγκεντρώσεως στο πλάσμα. Η βιοδιαθεσιμότητα περιγράφεται από τη μέτρηση της συγκέντρωσης στο αίμα μετά από μία δόση φαρμάκου, τη μέγιστη συγκέντρωση και το χρόνο που επιτυγχάνεται η μέγιστη αυτή συγκέντρωση.

Μόνο το εισερχόμενο στη συστηματική κυκλοφορία έχει βιοδιαθεσιμότητα και είναι φαρμακολογικά δραστικό (σχημ. 4.2, 4.4).

Φαινόμενο α' διόδου

Μερικά φάρμακα λαμβανόμενα από το στόμα εμφανίζουν μικρή συγκέντρωση στο αίμα, μόλις ανιχνεύσιμη, μετά από κάποιο μικρό σχετικά χρονικό διάστημα. Αυτό οφείλεται στο ότι η ουσία διέρχεται από το ήπαρ μέσω της πυλαίας, μεταβολίζεται και απομακρύνεται. Το φαινόμενο αυτό λέγεται φαινόμενο α' διόδου (first pass effect) και υποδηλώνει ότι το φάρμακο

Κεφάλαιο 4ο: Στοιχεία φαρμακοκινητικής

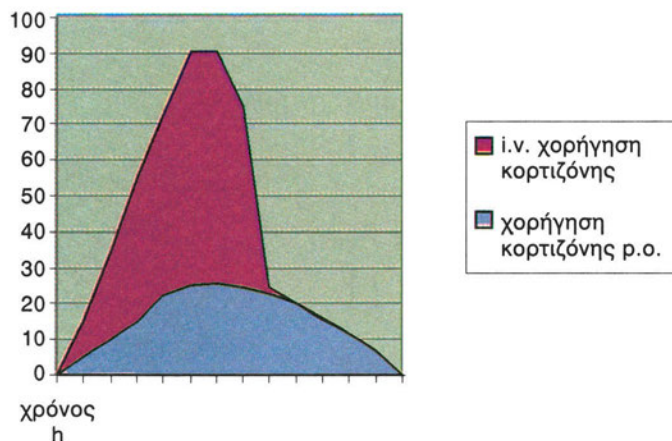


Σχήμα 4.2 Σχηματική παράσταση της τύχης του φαρμάκου στον οργανισμό.

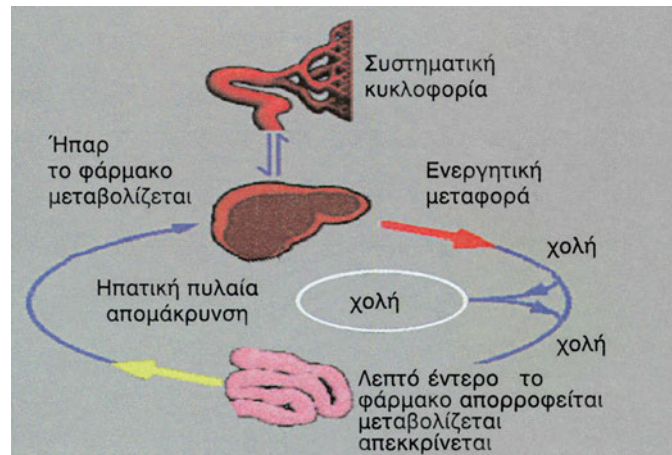
μεταβολίζεται και απομακρύνεται από το ήπαρ. Αντίθετα, η ενδοφλέβια χορήγηση της ουσίας παρέχει ανιχνεύσιμα επίπεδα, προφανώς επειδή παρακάμπτονται οι μεταβολικές διεργασίες στο ήπαρ.

4.5 Μεταβολισμός - αποσύνθεση

Τα φάρμακα εξουδετερώνονται με τη βοήθεια αρκετών μηχανισμών, που ξεκινούν από το μεταβολισμό του φαρμάκου και τελειώνουν με την αποβολή των μεταβολιτών που έχουν σχηματιστεί. Η ικανότητα του οργανισμού να επιφέρει διάφορες χημικές μεταβολές στα φάρμακα ονομάζεται βιομετατροπή ή μεταβολισμός. Τα προϊόντα που προκύπτουν από το μεταβολισμό των φαρμάκων ονομάζονται μεταβολίτες. Κύριος τόπος φαρμακευτικού μεταβολισμού είναι το ήπαρ.



Σχήμα 4.3 Καμπύλη βιοδιαθεσιμότητας σε χορήγηση κορτιζόνης i.v. και per os.

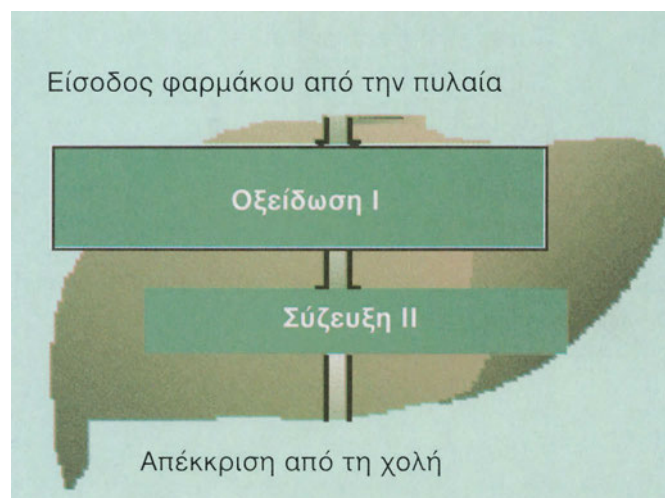


Σχήμα 4.4 Σχηματική παράσταση φαινομένου α' διάδου. Το φάρμακο, όταν χορηγηθεί από το στόμα, εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία αφού μεταβολιστεί.

Ο μεταβολισμός του φαρμάκου επιτυγχάνει:

- α) να καταστήσει το φάρμακο, υδρόφιλο και υδατοδιαλυτό, γεγονός που επιταχύνει την απομάκρυνσή του από τα νεφρά.
- β) να αδρανοποιήσει το φάρμακο για να το απομακρύνει - αποβάλει. Πολλές φορές, όμως, τα μεταβολικά προϊόντα είναι πιο δραστικά από την αρχική - μητρική ουσία. Π.χ., η διαζεπάμη - αγχολυτικό φάρμακο - μεταβολίζεται σε οξαζεπάμη και νορδιαζεπάμη, που και τα δύο είναι δραστικοί μεταβολίτες, δηλαδή έχουν και αυτά κατασταλτική δράση στο Κ.Ν.Σ.

Στο ήπαρ λαμβάνουν χώρα δύο είδη αντιδράσεων μεταβολισμού των φαρμάκων:



Σχήμα 4.5 Μεταβολισμός των φαρμάκων στο ήπαρ.

I. Σύνθεση (αναβολισμός): Χτίσιμο, κατασκευή, παραγωγή της δομής της νέας ενώσεως.

II. Αποσύνθεση (καταβολισμός): Σπάσιμο χημικών δεσμών, αποδόμηση και κατάτμηση μεγαλύτερων ενώσεων σε μικρότερες.

Αντιδράσεις φάσης I:

- Οξειδώσεις
- Αναγωγές
- Υδρολύσεις

Στις αντιδράσεις πρώτης φάσεως το ήπαρ μεταβολίζει το φάρμακο εισάγοντας μία λειτουργική ομάδα (OH , O_2 , $-\text{NH}_2$).

Αντιδράσεις φάσης II:

Τα μεταβολικά προϊόντα της φάσης II, όταν δεν είναι πολικά μόρια για να απεκκριθούν από τα νεφρά, γίνονται υδρόφιλα στο ήπαρ με σύζευξη με ενδογενείς ουσίες. Η σπουδαιότητα της δεύτερης φάσης μεταβολισμού στο ήπαρ φαίνεται με το παράδειγμα της παρακεταμόλης. Η παρακεταμόλη (αναλγητικό φάρμακο) μεταβολίζεται στο ήπαρ σε διάφορα τοξικά προϊόντα, τα οποία, για να αποβληθούν, πρέπει να ενωθούν με γλυκουρονίδια και θεικές ρίζες. Όταν χορηγηθεί μεγάλη δόση παρακεταμόλης, η μεταβολική αυτή οδός βρίσκεται σε κατάσταση κορεσμού. Τα μεταβολικά προϊόντα, για να αποβληθούν, χρειάζονται σύνδεση με γλουταθείο. Αν τα αποθέματα γλουταθείου του ήπατος ελαττωθούν, τα μεταβολικά τοξικά προϊόντα της παρακεταμόλης αθροίζονται. Σε αυτό το γεγονός αποδίδεται η τοξικότητα από υπερβολική χορήγηση παρακεταμόλης. Ως αντίδοτο δίδεται N-ακετυλοκυστεΐνη, η οποία προσφέρει θεικές ομάδες προς σύνδεση.

Ακόμη, ο μεταβολισμός των φαρμάκων επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, την ηλικία του ατόμου, τη φυσική κατάσταση, π.χ., κύηση, καθώς και από την παρουσία νόσου.

Ενζυμική επαγωγή

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση μερικών φαρμάκων (βαρβιτουρικά, ριφαμικίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) ή έκθεση σε ορισμένες ουσίες (από τη ρύπανση της ατμόσφαιρας), όπως μόλυβδος, αρωματικοί υδρογονάνθρακες από τα καυσάερια των αυτοκινήτων, φυτοφάρμακα ή κατανάλωση ουσιών, όπως το οινόπνευμα και ο καπνός, αυξάνουν τη δραστηριότητα των ενζύμων στο ήπαρ που μεταβολίζουν τα φάρμακα. **Το φαινόμενο αυτό λέγεται ενζυμική επαγωγή.**

4.6 Κατανομή

Κάθε ουσία που εισέρχεται στον οργανισμό κατανέμεται στον ενδοαγγειακό χώρο, στο εξωκυττάριο υγρό, στα ολικά υγρά του σώματος ή και σε άλλους χώρους.

Στην πραγματικότητα, η κατανομή ενός φαρμάκου εξαρτάται από τις

Πίνακας 4.2 Παράγοντες και τρόπος επιρροής στο μεταβολισμό των φαρμάκων

Παράγοντας	Αποτέλεσμα
Ηλικία	Ελαττώνεται (νεογνά και ηλικιωμένους)
Εγκυμοσύνη	Ελαττώνεται
Δίαιτα	Αυξάνεται με τη λήψη (πρωτεϊνών, υδατανθράκων)
Αλκοόλη	Ελαττώνεται
Άλλα φάρμακα	Παρεμποδίζεται

φυσικοχημικές του ιδιότητες (μοριακό βάρος, πολικότητα, λιποδιαλυτότητα) και από το ποσοστό της σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και των ιστών, την ηλικία του ατόμου, την ύπαρξη νόσου κτλ.

Φαινομενικός όγκος κατανομής (Vd): Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι ένας υποθετικός, ποσοτικός υπολογισμός της κατανομής φαρμάκων, που μας δείχνει πόσο φάρμακο μπήκε στον οργανισμό και πού πήγε.

Ο όγκος κατανομής είναι μία θεωρητική έννοια και εκφράζει τον υποθετικό όγκο των υγρών, μέσα στα οποία τα φάρμακα διαχέεται σε συγκέντρωση ίση με αυτή του πλάσματος. Αν ο όγκος κατανομής είναι μικρότερος από 5 λίτρα (L), αυτό πρακτικά σημαίνει ότι το φάρμακο παραμένει στο αίμα. Αν ο όγκος κατανομής είναι μικρότερος από 15 λίτρα (L), αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο κατανέμεται στο εξωκυττάριο υγρό, ενώ ένα φάρμακο με όγκο κατανομής μεγαλύτερο από 15 λίτρα (L) κατανέμεται στο σύνολο του ύδατος του σώματος ή αποθηκεύεται σε έναν συγκεκριμένο ιστό.

Μέγεθος και αιμάτωση οργάνου: Όργανα που έχουν καλύτερη αιμάτωση (μεγαλύτερη ροή αίματος), όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, οι νεφροί, οι πνεύμονες, επιδέχονται μεγαλύτερη κατανομή των φαρμάκων και επιτυγχάνουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις φαρμάκων. Στα όργανα με μικρότερη αιμάτωση, όπως σκελετικοί μύες και λιπώδης ιστός, προστάτης, έσω ους, ιγμόριο, επιτυγχάνεται μικρότερη συγκέντρωση φαρμάκων.

Διαλυτότητα του φαρμάκου: Όσο μεγαλύτερη είναι η διαλυτότητα του φαρμάκου σε έναν ιστό τόσο μεγαλύτερη η συγκέντρωσή του. Έτσι, λιποδιαλυτά φάρμακα διαλύονται στο λίπος του σώματος και αποθηκεύονται σε αυτό. Παράδειγμα αποτελεί η θειοπεντάλη, η οποία, όταν χορηγείται σε παχύσαρκα άτομα, έχει ως αποτέλεσμα αυτά να παραμένουν μεγαλύτερο χρονικό

Πίνακας 4.3 Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή

Παράγοντες	όγκος κατανομής Vd	
Σύνδεση φαρμάκου με διάφορους ιστούς	↑	↑
Σύνδεση με τις πρωτεΐνες του ορού	↑	↓
Λιποδιαλυτότητα	↑	↑
Εξωκυττάριο νερό	↑	↑

διάστημα σε καταστολή. Επίσης, η τετρακυκλίνη, επειδή ενώνεται με το ασβέστιο, εναποτίθεται στα δόντια και τα οστά.

Ικανότητα σύνδεσης με πρωτεΐνες: Όταν ένα φάρμακο συνδέεται εύκολα με πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως η λευκωματίνη, έχει την τάση να παραμένει περισσότερο στον οργανισμό (ενδοαγγειακά), αλλά κατανέμεται αργότερα στους ιστούς.

Μόνο το ελεύθερο φάρμακο έχει φαρμακολογική δράση και δύναται να απεκκριθεί από τα νεφρά, γεγονός που έχει πρακτική σημασία ιδιαίτερα στα αντιβιοτικά. Η σύνδεση του φαρμάκου με πρωτεΐνες εξαρτάται από τη χημική συγγένεια που έχει το φάρμακο με την πρωτεΐνη.

Επιπτώσεις στη θεραπευτική από τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες:

- Ελαττώνεται η αποτελεσματικότητα μιας δόσης, λόγω αδρανοποίησης μέρους του φαρμάκου.
- Επιβραδύνεται ο μεταβολισμός του φαρμάκου.
- Επιβραδύνεται η νεφρική απέκκριση του φαρμάκου.

4.7 Απέκκριση

Η απέκκριση είναι η αποβολή του φαρμάκου από τον οργανισμό. Η απέκκριση γίνεται κυρίως από τα νεφρά με τα ούρα.

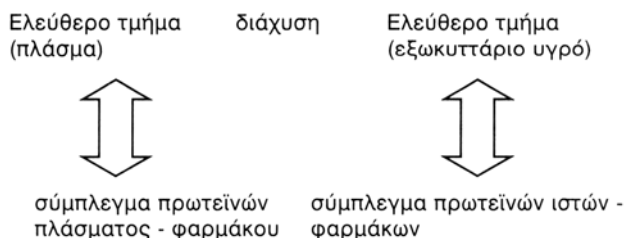
Τα φάρμακα αποβάλλονται από το σώμα είτε αυτούσια είτε ως μεταβολίτες. Η απέκκριση των φαρμάκων μπορεί να γίνει επίσης από τους πνεύμονες, τη χολή, τα κόπρανα, τον ιδρώτα, τις εκκρίσεις της μύτης, το γάλα, τα δάκρυα, το σάλιο.

4.7.α. Απέκκριση από τους νεφρούς

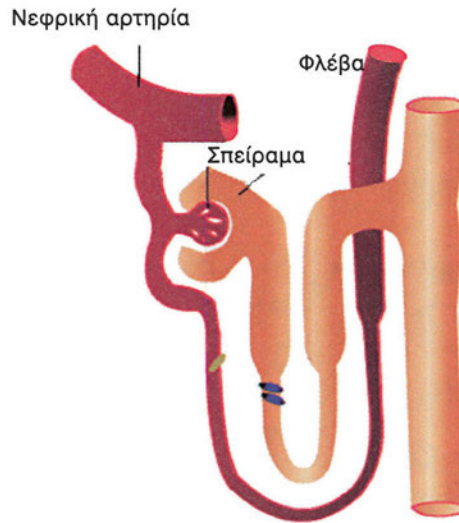
Η απέκκριση από τους νεφρούς περιλαμβάνει:

- Τη σπειραματική διήθηση.
- Τη σωληναριακή επαναρρόφηση.
- Τη σωληναριακή απέκκριση.

Η **σπειραματική διήθηση** γίνεται στο εσπειραμένο σωληνάριο. Όλα σχεδόν τα μη συνδεδεμένα με τις πρωτεΐνες φάρμακα μπορούν να διηθηθούν εύκολα και γρήγορα, με εξαίρεση εκείνα που έχουν μεγάλο μοριακό



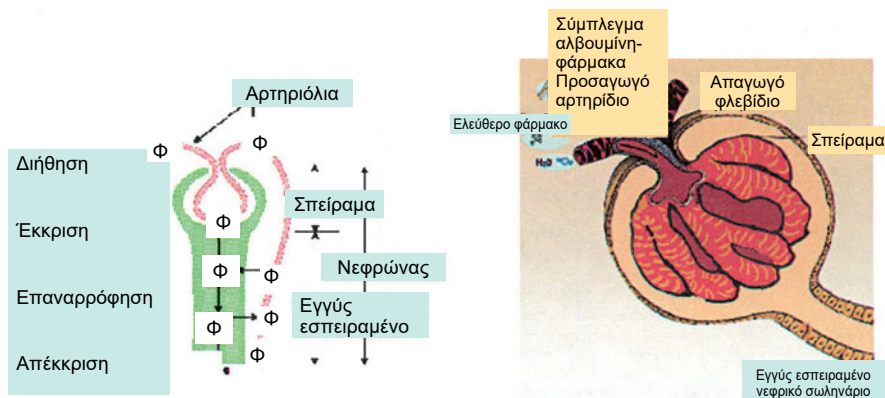
Σχήμα 4.6 Πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων.



Εικόνα 4.1 Ανατομικά στοιχεία του νεφρού.

βάρος, όπως η ηπαρίνη, η ινσουλίνη κτλ. Τα φάρμακα που συνδέονται με τις πρωτεΐνες, όπως είναι τα αντιπηκτικά από το στόμα, π.χ., κουμαρινικά που συνδέονται με την αλβουμίνη (σύμπλοκο αλβουμίνης - κουμαρίνης), δύσκολα διηθούνται και παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος σε μεγάλο ποσοστό.

Με **σωληναριακή απέκκριση** μπορεί να απομακρυνθεί το πολύ μέχρι το 20% της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στο αίμα και φθάνει στα νεφρά. Η ενεργητική σωληναριακή απέκκριση γίνεται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο. Με ενεργητική απέκκριση μπορεί να απεκκριθούν φάρμακα που είναι οξέα ή βάσεις καθώς και ενδογενείς ουσίες του οργανισμού με βασικό χαρακτήρα.



Εικόνα 4.2 Απέκκριση των φαρμάκων (Φ) από τους νεφρούς.

Παράγοντες που επηρεάζουν την απέκκριση από τους νεφρούς είναι:

- Ο ρυθμός της αναπνοής
- Ο καρδιακός ρυθμός
- Ο μεταβολισμός
- Η αιματική ροή

4.7.β. Απέκκριση από τη χολή

Αρκετά φάρμακα, όπως οι καρδιακοί γλυκοσίδες, πολλά αντιβιοτικά και οι μεταβολίτες τους, μπορούν να αποβληθούν με τη χολή σε ποσοστό από 5- 95%, αφού μεταφερθούν από το ήπαρ. Η απέκκριση από τη χολή μπορεί να μειωθεί από διάφορες βλάβες του ήπατος, με αποτέλεσμα να αυξάνονται τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα και να εκδηλώνονται τοξικές ενέργειες (π.χ., προβενεσίδη, ουαμπαΐνη).

4.7.γ. Απέκκριση από τους πνεύμονες

Η απέκκριση από τους πνεύμονες γίνεται κυρίως με απλή διήθηση και είναι κατάλληλη για πτητικά φάρμακα και για αναισθητικά.

Ανακεφαλαίωση:

Φαρμακοκινητική είναι ο κλάδος της φαρμακολογίας που εξετάζει το ποσό του φαρμάκου στα διάφορα μέρη του οργανισμού μετά από ορισμένο χρόνο. Η φαρμακοκινητική περιλαμβάνει τη μελέτη **της απελευθέρωσης, της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της αποβολής του φαρμάκου.**

Το φάρμακο εισερχόμενο στον οργανισμό ακολουθεί την εξής πορεία: απορροφάται καθώς εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος, κατανέμεται μέσα σε διάφορους ιστούς και όργανα, μεταβολίζεται και απεκκρίνεται. Η απορρόφηση του φαρμάκου μπορεί να γίνει από διάφορους φραγμούς διανομής, όπως το δέρμα, τους πνεύμονες, τους βλεννογόνους, το στομάχι και το έντερο. Η κατανομή εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως το μέγεθος του οργάνου, την αιμάτωση, τη διαλυτότητα του φαρμάκου, το φραγμό κατανομής, τη σύνδεση με πρωτεΐνες. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται κυρίως από το ήπαρ, ενώ η απέκκριση από τα νεφρά.

Ερωτήσεις

Τι είναι Φαρμακοκινητική;

Από ποιους παράγοντες εξαρτάται η απορρόφηση ενός φαρμάκου στον οργανισμό;

Τι είναι βιοδιαθεσιμότητα φαρμάκου;

Ποια είναι τα κυριότερα όργανα απορρόφησης και κατανομής;

Τι γνωρίζετε για την απέκκριση από τα νεφρά;

Ερωτήσεις συμπλήρωσης κενού

Η βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου είναι πλήρης, όταν _____.

Στην υποδόρια χορήγηση, η απορρόφηση εξαρτάται από _____.

Η κατανομή εξαρτάται κυρίως από _____.

Ο μεταβολισμός γίνεται κυρίως _____.

Η απέκκριση γίνεται κυρίως _____.

Η απέκκριση στα νεφρά περιλαμβάνει _____.

Η απέκκριση στη χολή επηρεάζεται _____.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

5.1 Γενικά

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται λειτουργικά σε δύο υποομάδες:

A) Το αυτόνομο ή περιφερικό ή φυτικό νευρικό σύστημα. Οι λειτουργίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι βασικές για τη ζωή και δεν διέπονται από τη βούλησή μας, δηλαδή, δεν βρίσκονται υπό τον άμεσο συνειδητό έλεγχο της εγκεφαλικής λειτουργίας. Έτσι, το αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει λειτουργίες, όπως η αναπνοή, το εύρος της κόρης του ματιού, η δύναμη συστολής της καρδιάς, η συχνότητα του καρδιακού ρυθμού, η ροή του αίματος στα διάφορα όργανα, η πέψη, η νεφρική απέκκριση, ο μυϊκός τόνος των γραμμωτών μυών (τελική κινητική πλάκα).

B) Το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το κεντρικό νευρικό σύστημα ως επί το πλείστον δεν αφορά αυτόματες λειτουργίες, αλλά ελέγχει συνειδητά την κίνηση, τη βάδιση, τη στάση του σώματος, την αναπνοή και, βεβαίως, τους μηχανισμούς της ψυχικής σφαίρας.

Ουσίες που επιδρούν στο νευρικό σύστημα των έμβιων όντων παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική, επειδή:

- α) το νευρικό σύστημα ρυθμίζει ζωτικές λειτουργίες του οργανισμού,
- β) τα νευρικά κύτταρα συμβάλλουν στη μετάδοση πληροφοριών σε άλλα κύτταρα του οργανισμού και
- γ) το νευρικό σύστημα διαθέτει διάφορες ειδικές θέσεις δράσεως των φαρμάκων.

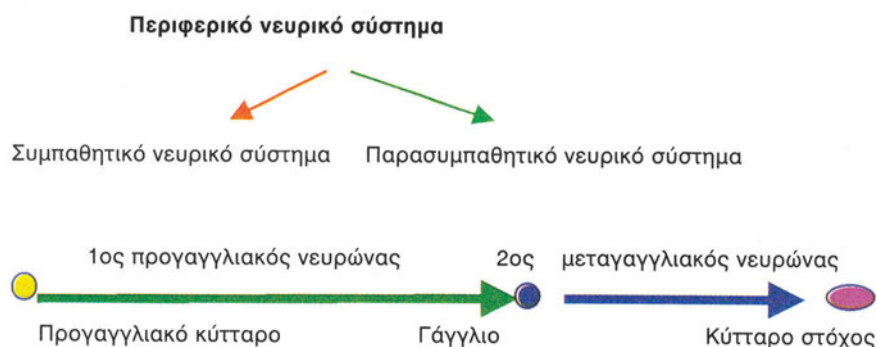
Η φαρμακολογία του αυτόνομου νευρικού συστήματος μελετά φάρμακα και διάφορες ουσίες γενικότερα, που επιδρούν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα. Τα δύο συστήματα, συμπαθητικό - παρασυμπαθητικό, έχουν ανταγωνιστική δράση το ένα για το άλλο.

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα διαιρείται ανατομικά σε συμπαθητικό (θωρακοσφυϊκή προέλευση) και παρασυμπαθητικό (κρanioϊερή προέλευση) νευρικό σύστημα. Και τα δύο τμήματα του αυτόνομου νευρικού συστήματος

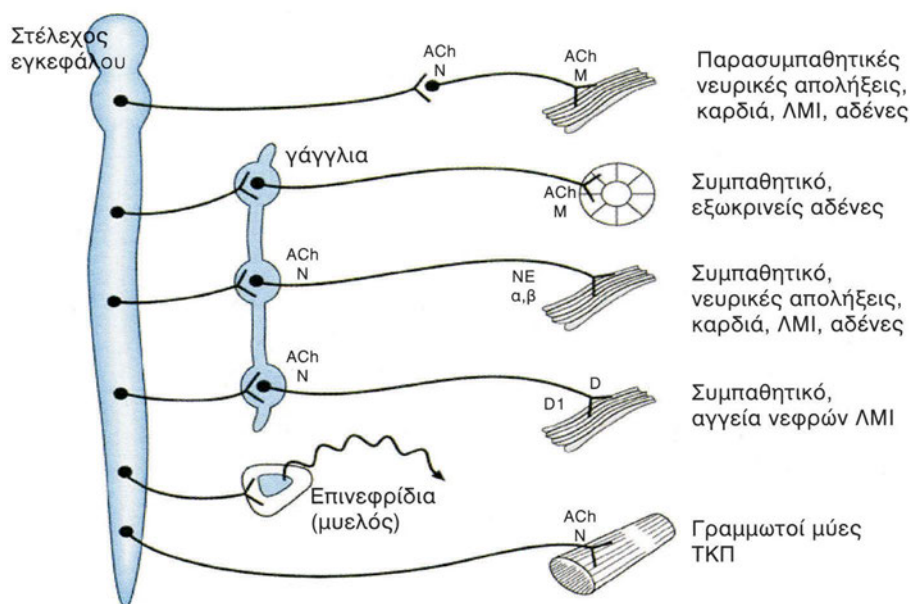
έχουν κεντρική μοίρα (αρχή) από πυρήνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, είτε στον εγκέφαλο είτε στο νωτιαίο μυελό. Η πορεία αυτή από την κεντρική μοίρα εξασφαλίζεται από νευρικές ίνες που φθάνουν στα γάγγλια, δηλαδή συνιστούν τους προγαγγλιακούς νευρώνες. Στη συνέχεια, η μεταβίβαση των νευρικών πληροφοριών (ώσεων), από τα γάγγλια στα εκτελεστικά όργανα, γίνεται επίσης με νευρικές ίνες, τις μεταγαγγλιακές, που αποτελούν τους μεταγαγγλιακούς νευρώνες.

Τα κύτταρα του νευρικού συστήματος στέλνουν πληροφορίες σε άλλα νευρικά κύτταρα ή στα κύτταρα των εκτελεστικών οργάνων, π.χ., καρδιά, μέσω διαφορετικών μεταβολών, που έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή και απελευθέρωση ουσιών. Οι ουσίες αυτές λέγονται νευρομεταβιβαστικές ουσίες. Το αποτέλεσμα της δράσης ενός νευρομεταβιβαστή, είτε στο συμπαθητικό είτε στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, δεν είναι απαραίτητο να είναι μόνο κινητικό, δηλαδή συστολή ή χάλαση (χαλάρωση) κάποιου μυός. Μπορεί να είναι εκκριτικό, δηλαδή να διεγείρεται αδένας και να παράγεται έκκριμα, ή και μεταβολικό, όπως συμβαίνει με τη διέγερση του συμπαθητικού, οπότε αυξάνουν τα επίπεδα σακχάρου του αίματος.

Νευρομεταβιβαστές: Οι νευρομεταβιβαστές είναι μόρια που απελευθερώνονται από τους νευρώνες και έχουν την ικανότητα να προκαλούν εκπόλωση στη μεμβράνη ενός άλλου κυττάρου, είτε αυτό είναι κύτταρο νευρώνα είτε είναι μυϊκή ίνα ή αδένας. Οι προγαγγλιακές ίνες (1ου προγαγγλιακού νευρώνα), τόσο του παρασυμπαθητικού όσο και του συμπαθητικού, απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη (ACh). Επομένως, ο προγαγγλιακός νευρομεταβιβαστής του αυτονόμου είναι η ακετυλοχολίνη (ACh). Οι μεταγαγγλιακές ίνες του παρασυμπαθητικού απελευθερώνουν επίσης ακετυλοχολίνη (ACh). Αντίθετα, οι μεταγαγγλιακές ίνες του συμπαθητικού απελευθερώνουν νοραδρεναλίνη (NE). Εξαιρούνται ορισμένες μεταγαγγλιακές ίνες α) των ιδρωτοποιών αδένων, που εκλύουν ακετυλοχολίνη, β) των μεταγαγγλιακών νευρικών ινών της αγγείωσης των νεφρών, που εκλύουν ντοπαμίνη (D).



Σχήμα 5.1 Αυτόνομο ή περιφερικό νευρικό σύστημα.



Σχήμα 5.2 Ανατομία περιφερικού νευρικού συστήματος. Στο σχήμα απεικονίζεται η θωρακοσφυϊκή μοίρα του συμπαθητικού και η κρανιοϊερή μοίρα του παρασυμπαθητικού, ο προγαγγλιακός και μεταγαγγλιακός νευρώνας, τα γάγγλια του αυτόνομου και υποσημαίνονται οι μεταβιβαστικές ουσίες (ACh ακετυλοχολίνη, NE νοραδρεναλίνη, D ντοπαμίνη) σε κάθε ανατομικό σχηματισμό.

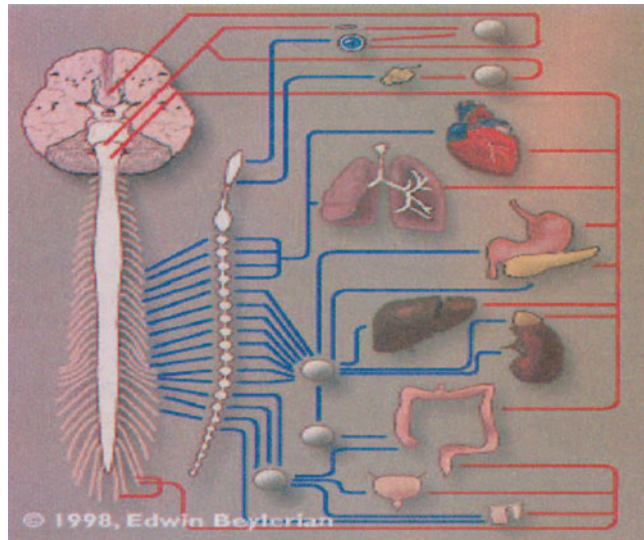
5.2 Παρασυμπαθητικό ή χολινεργικό* νευρικό σύστημα

Οι τελικές νευρικές απολήξεις των χολινεργικών νευρώνων περιέχουν κυστίδια, δηλαδή σφαιρικούς σχηματισμούς με μεμβράνη στο σημείο εκείνο που έρχονται σε επαφή με το παρακείμενο κύτταρο (νευρικό, εκκριτικό ιδρωτοποιών αδένων ή λείων μυϊκών ινών, σπλάχνων κτλ.). Ο ανατομικός σχηματισμός που χωρίζει δύο κύτταρα που έρχονται σε επαφή λέγεται συναπτική σχισμή ή χάσμα.

Τα κυστίδια των χολινεργικών ινών περιέχουν ACh. Η ACh συντίθεται στο κυτταρόπλασμα από χολίνη και ακετυλοσυνένζυμο Α (Ακετυλο-CoA). Η σύνθεση της ACh γίνεται ταχέως και αποθηκεύεται στα κυστίδια.

Απελευθέρωση νευρομεταβιβαστή: Όταν το νευρικό κύτταρο βρίσκεται σε διέγερση, τότε ιόντα Na^+ εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ εξέρχονται ιόντα K^+ . Τα ιόντα Na^+ συμπαρασύρουν στο εσωτερικό του κυττάρου και ιόντα ασβεστίου (Ca^{++}). Παρουσία Ca^{++} τα κυστίδια απελευθερώνουν την ACh στη συναπτική σχισμή που θα δράσει στους αντίστοιχους υποδοχείς.

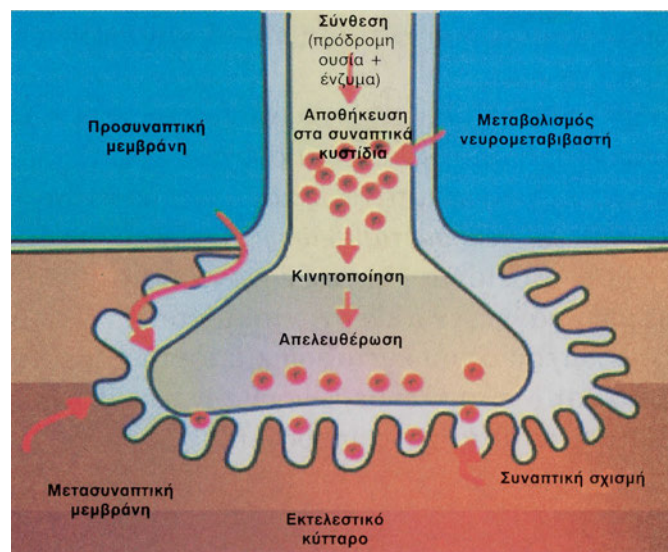
* Το παρασυμπαθητικό σύστημα ονομάστηκε και χολινεργικό από τον νευρομεταβιβαστή του, την ακετυλοχολίνη. Κατ' επέκταση, νευρικές απολήξεις που εκλύουν ACh ονομάζονται χολινεργικές.



Εικόνα 5.1 Απεικόνιση πορείας συμπαθητικού (μπλε) και παρασυμπαθητικού (κόκκινο). Κεντρική (εγκέφαλος, νωτιαίος μυελός) και Περιφερική μοίρα, εκτελεστικά όργανα.

Απομάκρυνση του νευρομεταβιβαστή: Η δράση της Ach μέσα στη συνοπτική σχισμή είναι σύντομη, γιατί διασπάται από ένα ένζυμο, την ακετυλοχολινοεστεράση, σε οξικό οξύ και μόρια χολίνης, τα οποία επαναπροσλαμβάνονται από το προσυναπτικό κύτταρο και χρησιμοποιούνται πάλι για σύνθεση νέας Ach.

Χολινεργικοί υποδοχείς: Οι υποδοχείς, τόσο στο χολινεργικό σύστημα



Σχήμα 5.3 Περιφερική νευρική απόληξη.

όσο και οπουδήποτε αλλού, διακρίνονται σε διάφορες ομάδες, ανάλογα με την απάντηση που προκαλούν από τον αντίστοιχο μεταβιβαστή ή άλλη ουσία με αγωνιστική δράση. Σ' αυτό οφείλεται η εκλεκτικότητα.

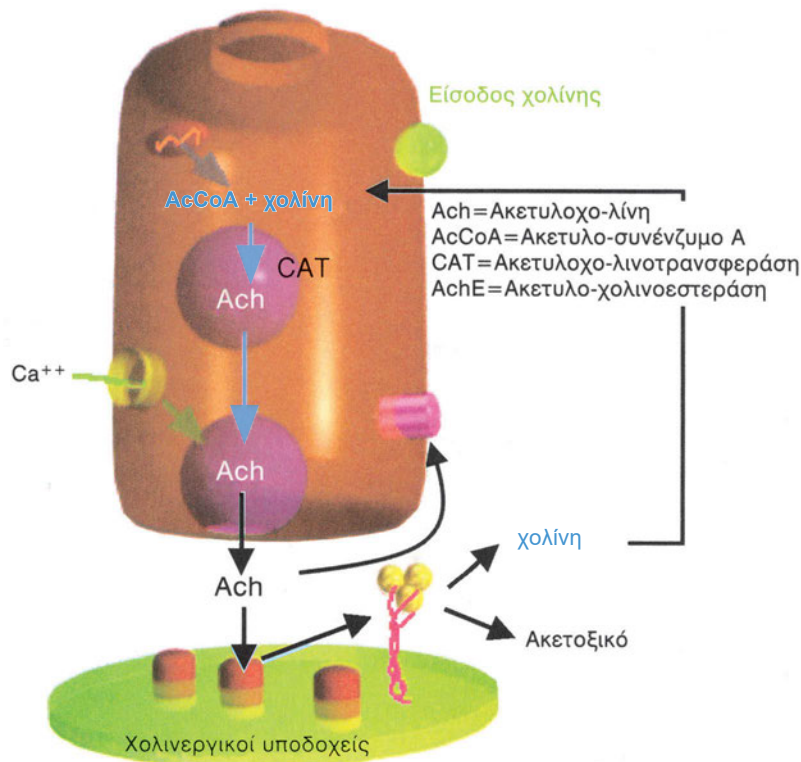
Νικοτινικοί υποδοχείς (N): Τόσο στο παρασυμπαθητικό όσο και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα, οι υποδοχείς των μεταγαγγλιακών κυττάρων (όπως η τελική κινητική πλάκα των γραμμωτών μυών) ανταποκρίνονται στη δράση της νικοτίνης, γι' αυτό λέγονται και νικοτινικοί. Νικοτινικοί υποδοχείς είναι οι υποδοχείς των γαγγλίων του αυτόνομου, της τελικής κινητικής πλάκας των γραμμωτών μυών και ορισμένων σχηματισμών του νωτιαίου μυελού.

Μουσκαρινικοί υποδοχείς (M): Οι υποδοχείς των κυττάρων των οργάνων - στόχων του παρασυμπαθητικού, όπως των λείων μυϊκών ινών ή των αδένων, δε δύνανται να διεγερθούν από τη νικοτίνη, αλλά από τη **μουςκαρίνη**, ουσία που προέρχεται από ένα είδος μανιταριών, την *Amanita muscaria* (εικ. 5.2), και γι' αυτό λέγονται και μουσκαρινικοί υποδοχείς.

5.3 Χολινεργικά - Παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα

Τα παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα μιμούνται τη δράση της Ach στους υποδοχείς της.

Χολινεργικοί αγωνιστές: Τα φάρμακα που έχουν δράση αγωνιστή στους



Σχήμα 5.4 Χολινεργική απόληξη.



Εικόνα 5.2 *Amanita muscaria*.

χολινεργικούς υποδοχείς δρουν άμεσα με τον υποδοχέα, αλλά μπορεί να εμφανίζουν και έμμεση δράση, παρατείνοντας το χρόνο δράσης της ακετυλοχολίνης.

A) Τα άμεσα χολινεργικά διακρίνονται ανάλογα με τη χημική τους δομή σε:

i) Αγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων:

- Εστέρες της χολίνης (μεταχολίνη, καρβαχόλη, βητανεχόλη, πιλοκαρπίνη)
- Αλκαλοειδή (μουσκαρίνη) - δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

ii) Αγωνιστές νικοτινικών υποδοχέων - νικοτίνη (φυσικό αλκαλοειδές από το φυτό νικοτίνη. Μιμείται τη δράση της Ach στους νικοτινικούς υποδοχείς), στα γάγγλια του αυτονόμου (συμπαθητικού - παρασυμπαθητικού), στη νευρομυϊκή σύναψη (τελική κινητική πλάκα). Οι αγωνιστές νικοτινικών υποδοχέων εμφανίζουν παρόμοια δράση με τα άμεσα δραστικά και μάλιστα πιο παρατεταμένα.

Μηχανισμός δράσης

Η νικοτίνη ενεργοποιεί το νικοτινικό υποδοχέα, ανοίγουν τα κανάλια των κατιόντων (Na^+/K^+) και έτσι εκπολώνεται η τελική κινητική πλάκα ή το γαγγλιακό νευρικό κύτταρο.

B) Τα έμμεσα δραστικά - αναστολείς της χολινεστεράσης (ανατάξιμοι, π.χ., νεοστιγμίνη, φυσοστιγμίνη, πυριδοστιγμίνη, μη ανατάξιμοι, π.χ., οργανοφωσφορικοί εστέρες) - αναστέλλουν το μεταβολισμό της Ach.

Μηχανισμός δράσης

Φυσιολογικά, η Ach μεταβολίζεται μέσα στη σύναψη (χρόνος ημίσειας ζωής 40 msec).

- Τα έμμεσα δραστικά χολινεργικά αποκλείουν, παρεμποδίζουν την ενζυμική υδρόλυση της Ach και αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της.
- Ενισχύονται οι δράσεις της Ach (μουσκαρινικές ή νικοτινικές) ανάλογα με το είδος των υποδοχέων που βρίσκεται σε κάθε όργανο.

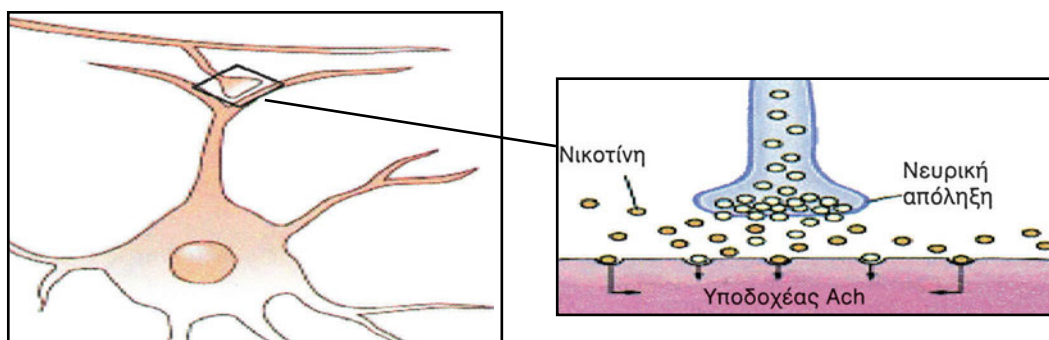
Πίνακας 5.1 Δράση άμεσων χολινεργικών

ΟΡΓΑΝΑ: στόχοι	Δράση
ΟΦΘΑΛΜΟΣ:	
- σφιγκτήρας ίριδας	Συστολή μύση
- ακτινωτός μυς	Συστολή κοντινή όραση
ΚΑΡΔΙΑ:	
- Φλεβόκομβος	Ελάττωση καρδιακού ρυθμού αρνητική χρονότροπος
- Κόλποι	Ελάττωση συσταλτότητας αρνητική ινότροπη
- Κολποκοιλιακός κόμβος	Ελάττωση αγωγιμότητας αρνητική δρομότροπη
- Κοιλίες	Ελάττωση συσταλτότητας
- Αγγεία	Διαστολή
- Αρτηρίες	
- Φλέβες	Διαστολή
ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ:	
- Λείοι Μύες βρόγχων	Συστολή βρογχόσπασμος
- Αδένες βρόγχων	Αύξηση εκκρίσεων
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΣ ΣΩΛΗΝΑΣ:	
- Κινητικότητα	Αύξηση
- Σφιγκτήρες	Χάλαση
- Εκκρίσεις	Αύξηση
ΟΥΡΟΔΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ:	
- Εξωστήρας	Συστολή
- Σφιγκτήρας	Χάλαση
ΑΔΕΝΕΣ:	
Ιδρωτοποιοί, σιαλογόνοι, δακρυϊκοί	Αύξηση εκκρίσεων

Συστολή κόρης μύσης
 Διέγερση δακρυϊκών αδένων
 Σιαλόρροια
 ↓ καρδιακής λειτουργίας
 αγγειοδιαστολή
 βρογχοσυστολή
 ↑ κινητικότητας και εκκρίσεων
 γαστρεντερικού
 συστολή ουροδόχου κύστης
 ↑ στυτική λειτουργία



Σχήμα 5.5 Σχηματική παράσταση παρασυμπαθητικού.



Σχήμα 5.6 Σχηματική παράσταση νικοτινικού υποδοχέα.

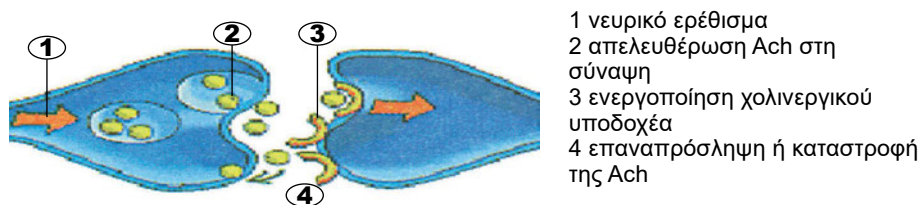
Έχουν θεραπευτικές ενδείξεις:

- α) στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος* (ελαττώνουν την ενδοφθάλμια πίεση)
- β) στην αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού (παραλυτικού) ειλεού** (αυξάνουν τη συσταλτικότητα του εντέρου)
- γ) χορηγούνται στη βαρεία μυασθένεια
- δ) ως αντίδοτα σε δηλητηρίαση με ατροπίνη
- ε) για την αναστροφή - ανάταξη της δράσης των εκπολωτικών μυοπληγικών (π.χ., σουκινυλοχολίνης)
- στ) στην αύξηση της κινητικότητας και του περισταλτισμού του γαστρεντερικού σωλήνα
- ζ) στην ενίσχυση του τόνου της ουροδόχου κύστεως.

Κατηγορίες:

I - Ανατάξιμοι αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης:

- α) Νεοστιγμίνη: απορροφάται ελάχιστα. Δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Απαιτείται χορήγηση κάθε 2 - 4 ώρες.



Σχήμα 5.7 Σχηματική παράσταση χολινεργικής μεταβίβασης.

* γλαύκωμα: Είναι νόσος του οφθαλμού και οφείλεται στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης λόγω αύξησης του ποσού του υδατοειδούς υγρού και παρεμπόδισης της παροχέτευσής του από το κανάλι του Schlemm.

** ειλεός: αδυναμία προώθησης αερίων και κοπράνων στον εντερικό σωλήνα, πρόκειται για κατάσταση που μπορεί να αποβεί μοιραία για τον άρρωστο.

- β) Πυριδοστιγμίνη: έχει παρόμοια δράση, αλλά πιο παρατεταμένη. Απαιτείται χορήγηση κάθε 3 - 6 ώρες.
- γ) Φυσοστιγμίνη: έχει καλύτερη απορρόφηση από τον τόπο εφαρμογής της, διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.
- δ) Εδροφώνιο: είναι εξαιρετικά βραχείας δράσης. Χρησιμοποιείται στη διάγνωση της μυασθένειας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Καρδιά: Ενισχύεται η δράση αμφοτέρων, παρασυμπαθητικού και συμπαθητικού, αλλά υπερέχει η δράση του παρασυμπαθητικού, με αποτέλεσμα την ελάττωση της έντασης της συστολής της καρδιάς και την επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού.
- Μυϊκή αδυναμία σε μεγάλες δόσεις.

II - Μη ανατάξιμοι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης

Οργανοσφωφορικοί εστέρες (παραθείο - μαλαθείο):

- Συνδέονται με ομοιοπολικό δεσμό με την ακετυλοχολινεστεράση.
- Παρουσιάζουν εκλεκτική τοξικότητα για τα έντομα και χρησιμοποιούνται ως εντομοκτόνα στη γεωργία. Η δηλητηρίαση με οργανοσφωφορικά εμφανίζει εκδηλώσεις από την υπέρμετρη διέγερση του παρασυμπαθητικού, όπως: βρογχοσυστολή, εμετό-διάρροια, εφίδρωση, διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος, πονοκέφαλο, ανησυχία, τρόμο, καταστολή > θάνατος. Σε περίπτωση δηλητηρίασης ατόμων πρέπει έγκαιρα να χορηγηθεί η **πραλιδοξίμη** και **ατροπίνη**.

5.4 Αντιχολινεργικά - Παρασυμπαθολυτικά (Αντιμουσκαρινικά)

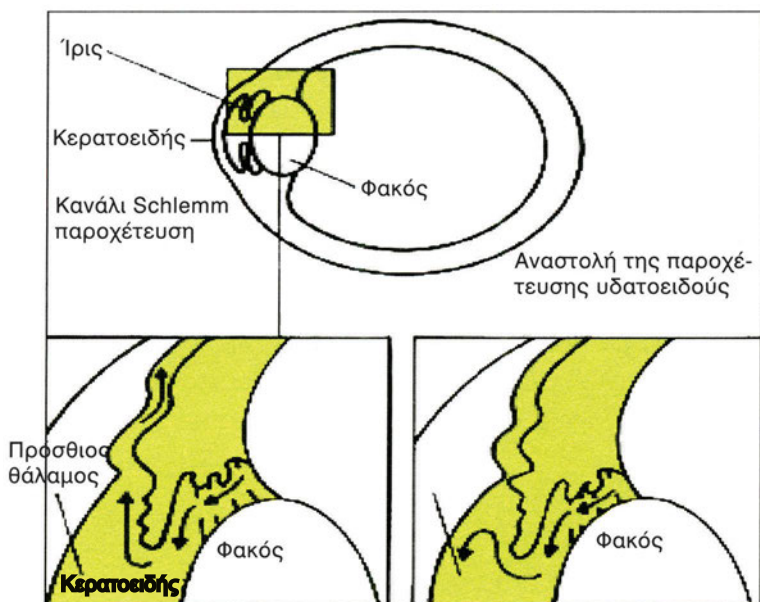
Επειδή ως επί το πλείστον τα παρασυμπαθολυτικά φάρμακα, δηλαδή αυτά που ανταγωνίζονται τη δράση της ακετυλοχολίνης στις απολήξεις του παρασυμπαθητικού στην περιφέρεια (εκτελεστικά όργανα), έχουν δράσεις ανταγωνιστικές της μουσκαρίνης, λέγονται και αντιμουσκαρινικά.

Κύριος εκπρόσωπος της ομάδας είναι η **ατροπίνη**. Η ατροπίνη είναι αλκαλοειδές και προέρχεται από το φυτό *Atropa Belladonna*, που ονομάστηκε έτσι επειδή οι γυναίκες στο Μεσαίωνα το χρησιμοποιούσαν για να αυξήσουν το εύρος της κόρης, δηλαδή να κάνουν μυδρίαση, που σύμφωνα με τις απαιτήσεις της εποχής ήταν δείγμα ομορφιάς. Η ατροπίνη δρα σε διάφορα όργανα:

Οφθαλμός: διαστολή της κόρης - μυδρίαση.

Κεντρικό νευρικό σύστημα: Σε μεγάλες δόσεις παρατηρείται διέγερση, παραισθήσεις, σπασμοί και κώμα. (Οι καρποί του φυτού της ατροπίνης λέγονται τρελοκέρασα, επειδή σε υπερκατανάλωση προκαλούν παραισθήσεις). Επίσης, παρουσιάζει αντιπαρκισσονική δράση.

Γαστρεντερικός σωλήνας: Ελαττώνει όλες τις εκκρίσεις του γαστρεντερικού,



Εικόνα 5.3 Ανατομικά στοιχεία του οφθαλμού.

και ειδικότερα του σάλιου, προκαλώντας ξηροστομία. Επίσης, ελαττώνεται και η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα (δυσκοιλιότητα).

Καρδιά: Προκαλεί ταχυκαρδία, διότι ανταγωνίζεται τη δράση του παρασυμπαθητικού στο φλεβόκομβο.

Βρόγχοι: Προκαλεί βρογχοδιαστολή.

Ουροδόχος κύστη: Προκαλεί χάλαση του μυϊκού τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως, με αποτέλεσμα την κατακράτηση ούρων (ειδικότερα σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη).

Ιδρωτοποιοί αδένες: Ελαττώνει τις εκκρίσεις. Το δέρμα είναι ερυθρό και ξηρό.

Κλινική δράση διάφορων αντιμουςκαρινικών

- Ατροπίνη: Απορροφάται καλώς, διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έχει χρόνο ημισείας ζωής 2h.
- Πιρενζεπίνη: Εκλεκτική ανταγωνιστική δράση στους μουςκαρινικούς υποδοχείς στο γαστρεντερικό σωλήνα.
- Βενζατροπίνη: Όπως η ατροπίνη.
- Ιπρατρόπιο: Δεν απορροφάται καλώς. Χρησιμοποιείται μόνο υπό μορφή εισπνοών ως βρογχοδιασταλτικό.
- Βουτυλοσκοπολαμίνη: Συνθετικό αντιμουςκαρινικό, χορηγείται για τη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των σπλάχνων, κυρίως σε περιπτώσεις κολικών των χοληφόρων.
- Σκοπολαμίνη (Υοσκίνη): Προέρχεται από τον υοσκύαμο. Έχει παρόμοιες δράσεις με την ατροπίνη, αλλά ηπιότερες. Χρησιμοποιείται κυρίως στην αντιμετώπιση της ναυτίας των ταξιδιωτών, χορηγούμενη όμως προληπτικά.

Θεραπευτικές χρήσεις

Οφθαλμός: Η ατροπίνη και τα παράγωγά της χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ιρίτιδας, ως μυδριατικά φάρμακα, και επομένως δρουν προληπτικά στην αντιμετώπιση συμφύσεων μεταξύ ίριδας και κερατοειδούς. Ακόμη, χρησιμοποιείται ως μυδριατικό για τη βυθοσκόπηση (δηλαδή την εξέταση του αμφιβληστροειδή).

Κεντρικό νευρικό σύστημα: Η βενζατροπίνη και άλλα παράγωγα χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του παρκινσονισμού. Τα αντιμουσκαρινικά, επίσης, χορηγούνται για την αντιμετώπιση της ναυτίας.

Γαστρεντερικός σωλήνας: Η πιρενζεπίνη είναι δεύτερης επιλογής φάρμακο στην αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους, στην πρόληψη της ναυτίας των ταξιδιών και σε κολικούς των σπλάχνων.

Καρδιά: Η ατροπίνη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως, αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Επίσης, χορηγείται για την αντιμετώπιση καρδιακής παύλας (ασυστολίας).

Βρόγχοι: Το ιπρατρόπιο χρησιμοποιείται ως βρογχοδιασταλτικό στην αντιμετώπιση του άσθματος. Δίδεται υπό μορφή εισπνοών, επειδή δεν απορροφάται, δεν παρουσιάζει δράσεις στα άλλα συστήματα και επομένως και παρενέργειες.

Ουροδόχος κύστη: Τα αντιμουσκαρινικά προκαλούν χάλαση των τοιχωμάτων της ουροδόχου κύστεως, αυξάνουν τον τόνο του σφικτήρα και μπορεί να δοθούν σε ορισμένες περιπτώσεις για την αντιμετώπιση της ακράτειας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και είναι: ξηροστομία, κατακράτηση ούρων, δυσκοιλιότητα, αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης, ταχυκαρδία, και σύγχυση. Σε υπερδοσολογία μπορεί να εμφανιστούν ταχυαρρυθμία, σπασμοί και κώμα.



Εικόνα 5.4 Μυδρίαση με κολλύριο ατροπίνης.

Αντενδείξεις

- α) Γλαύκωμα: Η μυδρίαση που προκαλούν ελαττώνει το εύρος της γωνίας μεταξύ ίριδας και κερατοειδούς και έτσι ελαττώνεται η παροχέτευση του προσθίου θαλάμου προς το κανάλι του Schlemm.
- β) Υπερτροφία του προστάτη: Επιδεινώνει την κατακράτηση ούρων.

5.5 Μυοχαλαρωτικά

Η νευρομυϊκή σύναψη: Σε πολλές χειρουργικές επεμβάσεις απαιτείται μυοχάλαση. Η μυοχάλαση επιτυγχάνεται από τις χημικές διεργασίες που σχετίζονται με τη μυϊκή δραστηριότητα.

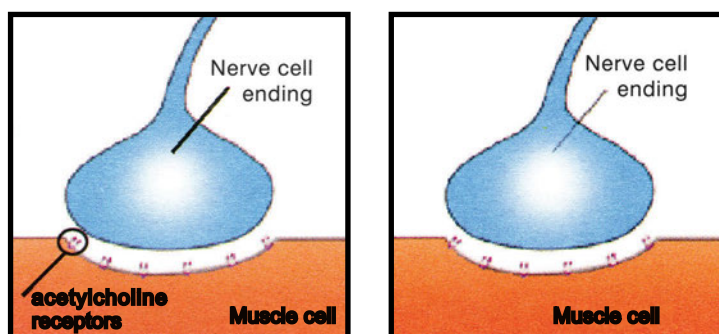
Η συστολή των γραμμωτών μυών, καθώς και η επίδραση διάφορων χημικών ουσιών στην ενεργοποίηση ή καταστολή της νευρομυϊκής σύναψης, έχουν ιδιαίτερη πρακτική σημασία κατά τη γενική αναισθησία.

Νευρομυϊκή σύναψη είναι η περιοχή της μονάδας του γραμμωτού μυός, δηλαδή μυϊκή ίνα όπου διακλαδίζεται το τερματικό άκρο της νευρικής ίνας. Η περιοχή αυτή όπου η νευρική απόληξη κινητικού νεύρου έρχεται σ'επαφή με τη μυϊκή ίνα λέγεται τελική κινητική πλάκα. Η νευρική ίνα δεν έρχεται σε απόλυτη επαφή με τον μυ, αλλά παρεμβάλλεται ένα μικρό διάστημα 20nm περίπου, η συναπτική σχισμή. Η συναπτική σχισμή ή συναπτικό χάσμα είναι το διάστημα μεταξύ μυός και νευρικής απόληξης.

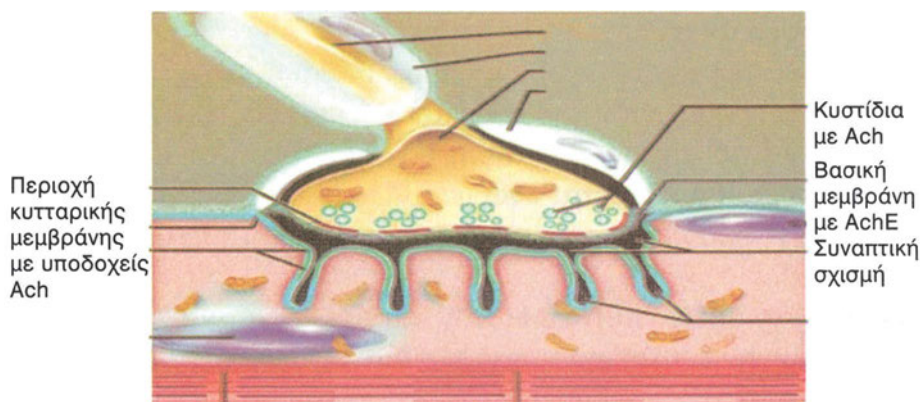
Η τελική απόληξη του παρασυμπαθητικού στην τελική κινητική πλάκα έχει συναπτικά κυστίδια που περιέχουν (όπως προαναφέρθηκε) ακετυλοχολίνη, που αντιδρά με τους αντίστοιχους υποδοχείς. Οι χολινεργικοί υποδοχείς στην τελική κινητική πλάκα είναι νικοτινικοί.

ΝΕΥΡΟΜΥΪΚΗ ΣΥΝΑΨΗ

Οι απαγωγές νευρικές ίνες είναι οι νευράξονες των νευρικών κυττάρων που το σώμα τους βρίσκεται στα πρόσθια κέρατα της φαιάς ουσίας του νωτιαίου μυελού (σχήμα 5.10). Οι ίνες αυτές πορεύονται χωρίς διακοπή

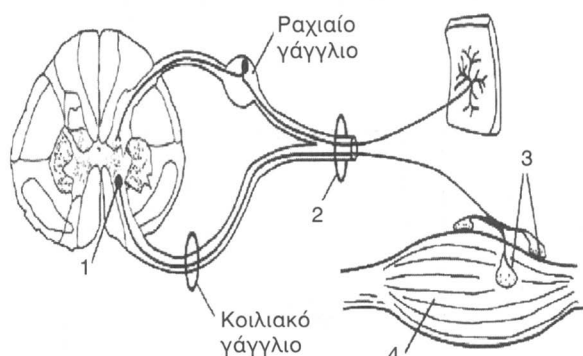


Σχήμα 5.8 Διαγράφονται οι υποδοχείς Ach στη φυσιολογική τελική κινητική πλάκα, ενώ στη μυασθένεια οι υποδοχείς είναι πολύ λιγότεροι.



Σχήμα 5.9 Τελική κινητική πλάκα.

μέχρι τους γραμμωτούς μύες και μεταφέρουν νευρικά ερεθίσματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (σχήμα 5.10). Το ηλεκτρικό ερέθισμα ενεργοποιεί τις νευρικές απολήξεις (σχήμα 5.10), που απελευθερώνουν χημική ουσία, δηλαδή ένα χυμικό* μεταβιβαστή, την ακετυλοχολίνη. Η απελευθερούμενη ακετυλοχολίνη διαχέεται εντός της σχισμής της τελικής κινητικής πλάκας (σχήμα 5.10) και αρχίζει η συστολή. Τα τελικά νευρικά ινίδια περιέχουν κυστίδια ακετυλοχολίνης (ACh). Όταν ένα δυναμικό ενεργείας περάσει στο τελικό άκρο της νευρικής ίνας τα κυστίδια αδειάζουν, η ακετυλοχολίνη απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή, συνδέεται με τους νικοτινικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην τελική κινητική πλάκα μεταξύ της νευρικής απόληξης και της επιφάνειας της μυϊκής ίνας, όπου ενεργοποιείται ο υποδοχέας που βρίσκεται στην επιφάνεια του μυός. Η ηλεκτρική διέγερση που επακολουθεί επιφέρει συστολή του μυ.



Σχήμα 5.10 Πορεία ερεθισμάτων από την περιφέρεια στον νωτιαίο μυελό και αντιστρόφως.

* χυμικός μεταβιβαστής λέγεται, γιατί προέρχεται από τους χυμούς των ιστών.

5.5.α. Ανταγωνιστές ακετυλοχολίνης

Οι ανταγωνιστές ακετυλοχολίνης που δεν προκαλούν μόνιμη εκπόλωση έχουν δράση συναγωνιστικού αγωνιστή ως προς τους νικοτινικούς υποδοχείς. Εκπρόσωποι της ομάδας αυτής είναι ενώσεις κουραρίου:

1. Τουβοκουραρίνη: Δίδεται ενδοφλεβίως σε συνδυασμό με γενικά αναισθητικά, συνήθως πριν από την ενδοτραχειακή διασωλήνωση (βλ. γενική αναισθησία).

2. Πανκουράριο: Ως επί το πλείστον αποβάλλεται αναλλοίωτο. Επίσης, οι ενέργειές του αναστρέφονται παρουσία αντιχολινεστερασικού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- **Υπόταση:** Πολλά φάρμακα της ομάδας των μη εκπολωτικών προκαλούν απελευθέρωση ισταμίνης με επακόλουθο αγγειοδιαστολή.

- **Αλλεργική αντίδραση:** Ερύθημα δέρματος προσώπου, τραχήλου, θώρακα, βρογχόσπασμο.

- **Αποκλεισμός νικοτινικών υποδοχέων:** Σε μεγάλες δόσεις μπορεί να αποκλείσουν τους νικοτινικούς υποδοχείς του αυτόνομου. Η υπόταση, εκτός της αγγειοδιαστολής λόγω απελευθέρωσης ισταμίνης, μπορεί να αποδοθεί και στον αποκλεισμό των γαγγλίων του αυτόνομου, όπου συμπεριλαμβάνονται και τα γάγγλια του συμπαθητικού.

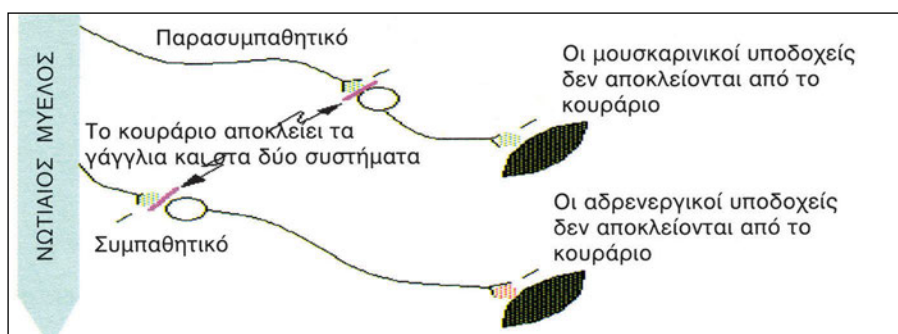
Αντενδείξεις

Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με μυασθένεια Gravis: Πρόκειται για αυτοάνοσο νόσημα που συνοδεύεται από καταστροφή των νικοτινικών υποδοχέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα προοδευτική κόπωση, διαταραχές στην ομιλία και την κατάποση. Αντιμετωπίζεται με εμμέσως δρώντα παρασυμπαθομιμητικά - αντιχολινεστερασικά (νεοστιγμίνη).

Αλληλεπιδράσεις

- **Γενικά αναισθητικά:** Αυξάνουν τη δράση των μη προκαλούντων εκπόλωση.

- **Αμινογλυκοσίδες:** Έχουν ανταγωνιστικές δράσεις στους νικοτινικούς υποδοχείς και μπορεί να ενισχύσουν τη δράση των ανταγωνιστών της



Σχήμα 5.11 Συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις.

ακετυλοχολίνης του τύπου μη εκπολωτικών. Άλλα αντιβιοτικά με παρόμοια δράση είναι οι πολυμιξίνες και οι τετρακυκλίνες.

5.5.β. Αποπολωτικά (Φάρμακα που προκαλούν μόνιμη εκπόλωση)

Έχουν παρόμοια χημική δομή με την ακετυλοχολίνη. Συνδέονται με τους νικοτινικούς υποδοχείς, τους οποίους διεγείρουν και έτσι ανοίγουν τα κανάλια Na^+ . Με τον τρόπο αυτό, επέρχεται αύξηση της μυϊκής συστολής. Στη συνέχεια, η τελική κινητική πλάκα παραμένει σε φάση εκπόλωσης, η κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας δεν ανταποκρίνεται σε ερεθίσματα και ο μυς είναι σε χάλαση.

Σουκινυλοχολίνη (ή σουξαμεθόνιο): Έχει παρά πολύ μικρό χρόνο ημισείας ζωής, διότι διαχέεται ταχέως από την τελική κινητική πλάκα και μεταβολίζεται από τη βουτυρυλοχολινεστεράση (ή ψευδοχολινεστεράση) του πλάσματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Άτυπη βουτυρυλοχολινεστεράση: Περίπου 1 στους 2800 ασθενείς έχει γενετικά (έχει κληρονομήσει) βουτυρυλοχολινεστεράση με σημαντικά ελαττωμένη δραστηριότητα. Σ' αυτούς τους ασθενείς το φάρμακο πρέπει να αποφεύγεται διότι μπορεί να παραταθεί σημαντικά η δράση του.
- Αρρυθμία: Η σουκινυλοχολίνη μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνη για τη ζωή του αρρώστου βραδυαρρυθμία.
- Υπερκαλιαιμία: Αυτό μπορεί να αποτελέσει σημαντικό πρόβλημα. Ειδικότερα σε ασθενείς με τραύμα ή έγκαιμα, όπου υπάρχει καταστροφή ιστών και περαιτέρω απελευθέρωση K^+ .
- Ινιδιακοί σπασμοί: Πριν από τη μυϊκή παράλυση, παρατηρούνται σπασμοί που εκδηλώνονται ως "τουρτούρισμα".

Κλινικές εφαρμογές

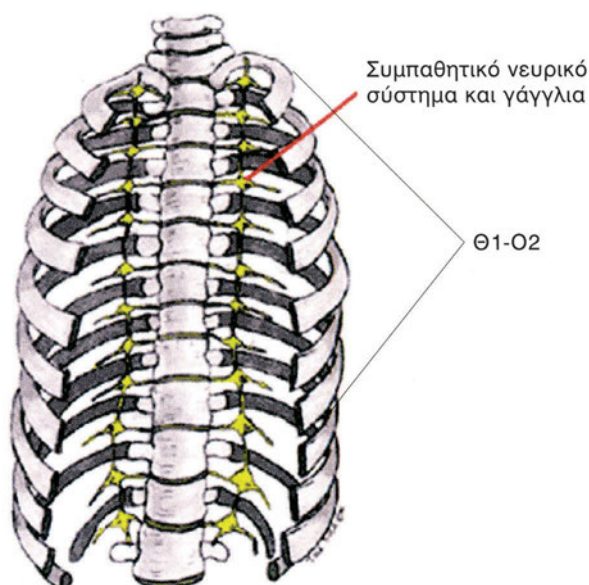
- Στη γενική αναισθησία σε συνδυασμό με γενικά αναισθητικά
- Στην ψυχιατρική, κατά τη διενέργεια ηλεκτροσόκ, ώστε να αποφευχθούν κατάγματα από τους σπασμούς των μυών.

5.6 Γαγγλιοπληγικά

Οι ενώσεις αυτές αποκλείουν τη δράση της ακετυλοχολίνης στα γάγγλια ολόκληρου του αυτόνομου, μέσω νικοτινικών υποδοχέων. Η ομάδα αυτή των ενώσεων που αποκλείει τα γάγγλια του αυτόνομου στερείται εκλεκτικής δράσης και γι' αυτό έχει περιορισμένη θεραπευτική εφαρμογή. Η μοναδική θεραπευτική χρήση είναι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

5.7 Συμπαθητικό - Αδρενεργικό σύστημα

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ρυθμίζει κυρίως τη λειτουργία της καρδιάς και των αγγείων. Οι νευρικές ίνες που ανήκουν στο συμπαθητικό ξεκινούν από το νωτιαίο μυελό και συγκεκριμένα από τη θωρακική μοίρα, δηλαδή από το $\text{Th}1$, έως την οσφυϊκή μοίρα, το $\text{O}2$ νευροτόμιο. Καθώς εξέρχονται



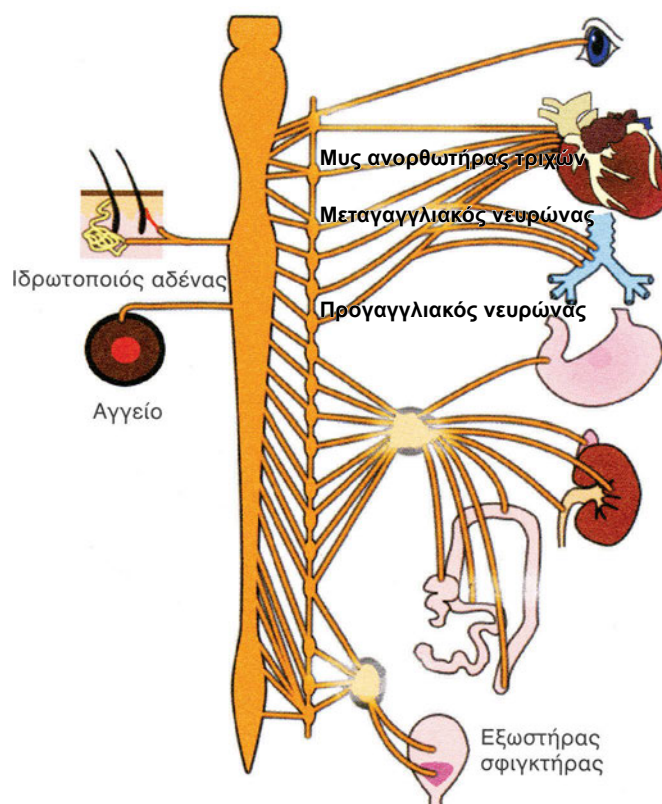
Εικόνα 5.5 Παρασπονδυλικά συμπαθητικά γάγγλια.

από το νωτιαίο σωλήνα, οι συμπαθητικές νευρικές ίνες σχηματίζουν δύο επιμήκεις αλυσίδες εκατέρωθεν του νωτιαίου μυελού, **τα παρασπονδυλικά συμπαθητικά γάγγλια**.

Έτσι, οι συμπαθητικές νευρικές ίνες σχηματίζουν τον προγαγγλιακό της 1ης τάξεως νευρώνα, δηλαδή από την έξοδό τους από το νωτιαίο σωλήνα έως τα συμπαθητικά παρασπονδυλικά γάγγλια. Οι εξερχόμενες συμπαθητικές ίνες από τα γάγγλια μέχρι τα εκτελεστικά όργανα αποτελούν το μεταγαγγλιακό ή 2ης τάξεως νευρώνα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το συμπαθητικό είναι το ανταγωνιστικό σύστημα του παρασυμπαθητικού.

Στα γάγγλια (του συμπαθητικού), όπως προαναφέρθηκε, μεταβιβαστική ουσία είναι η ακετυλοχολίνη, ενώ στις τελικές απολήξεις του συμπαθητικού συστήματος η νοραδρεναλίνη. Γι' αυτό οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού καλούνται αδρενεργικοί. Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού έχουν μεγάλο μέγεθος σε σχέση με εκείνους του παρασυμπαθητικού. Οι αδρενεργικοί νευρώνες αποθηκεύουν το μεταβιβαστή στα συναπτικά κυστίδια. Έτσι, συνοπτικά, οι μεταβιβαστικές ουσίες του συμπαθητικού είναι η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη. Από τις τρεις αυτές φυσικές κατεχολαμίνες, η πρόδρομη είναι η ντοπαμίνη, που αποτελεί ενδιάμεση ουσία για τη σύνθεση της νοραδρεναλίνης και της αδρεναλίνης.

Η απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τα συναπτικά κυστίδια γίνεται με παρόμοιο τρόπο, όπως αντίστοιχα της ακετυλοχολίνης στο παρασυμπαθητικό. Η νοραδρεναλίνη συντίθεται στην απόληξη του συμπαθητικού από την ίδια πρόδρομη ουσία με τη βοήθεια ενζύμων. Μόλις συντεθούν



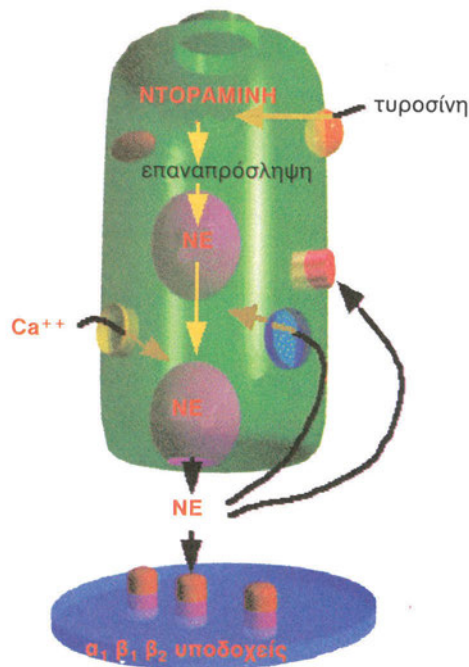
Εικόνα 5.6 Ανατομική απεικόνιση του συμπαθητικού.

οι κατεχολαμίνες, ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη, αδρεναλίνη, αποθηκεύονται σε κυστίδια.

Η άφιξη της διέγερσης (δυναμικού ενεργείας) συντελεί στην απελευθέρωση του νευρομεταβιβαστή μέσα στη συναπτική σχισμή. Ο μεταβιβαστής διαχέεται στη συναπτική σχισμή, προκειμένου να συνδεθεί με τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Στη συνέχεια, ο νευρομεταβιβαστής διαχέεται στη συναπτική σχισμή και αλληλεπιδρά με τους μετασυναπτικούς υποδοχείς, όπου εκδηλώνεται η δράση. Η δράση του νευρομεταβιβαστή τερματίζεται με επαναπρόσληψη και με μεταβολική διάσπαση από την απόληξη ή απορροφάται εντός της απόληξης και διασπάται από τη μονο-αμινο-οξειδάση (MAO).

Υπάρχουν δύο είδη α υποδοχέων: οι α_1 και α_2 . Στην περιφέρεια, βρίσκονται μετασυναπτικά στα εκτελεστικά όργανα οι α_1 , ενώ προσυναπτικά οι α_2 . Η διέγερση των α_1 υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα αγγειοσυστολή, αύξηση της πίεσης του αίματος και διαστολή της κόρης του οφθαλμού. Διέγερση των α_2 υποδοχέων προκαλεί η νοραδρεναλίνη, κυρίως, αλλά και η αδρεναλίνη. Η διέγερση των α_2 ελαττώνει την περαιτέρω απελευθέρωση του μεταβιβαστή.

Επίσης, υπάρχουν δύο είδη β υποδοχέων: οι β_1 και β_2 . Οι β_1 αδρενεργικοί



Σχήμα 5.12 Νευρική απόληξη του συμπαθητικού.

υποδοχείς βρίσκονται στην καρδιά και η διέγερσή τους σχετίζεται με την αύξηση της καρδιακής λειτουργίας (↑ συστολή της καρδιάς, ↑ καρδιακού ρυθμού), την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την αύξηση των μεταβολικών διεργασιών, όπως κινητοποίηση λίπους και αύξηση της απελευθέρωσης γλυκαγόνης. Η διέγερση των β₂ υποδοχέων σχετίζεται με τη χάλαση

Πίνακας 5.2 Σχηματική παράσταση των υποδοχέων του συμπαθητικού και εκδήλωση της δράσης τους μετά από διέγερση

Καρδιά και μεταβολισμός	Συμπαθομιμητικά	Λείες μυϊκές ίνες
β ₁ υποδοχείς	- Nοραδρεναλίνη - Αδρεναλίνη - Ισοπρεναλίνη	- α υποδοχείς - β₂ υποδοχείς
ενεργοποίηση		- χάλαση - συστολή

Πίνακας 5.3 Κατανομή και δράση των αδρενεργικών υποδοχέων

Τύπος υποδοχέων	Ιστός	Δράση
α_1	Λείες μυϊκές ίνες αγγείων Διαστολέας κόρης Μύες ανορθωτήρες των τριχών Καρδιά	συστολή Συστολή μύση Ανόρθωση τριχών
β_1	Καρδιά	↑ συστολή της καρδιάς ↑ συστολή της καρδιάς, ↑ καρδιακό ύ ρυθμού, ↑ όγκου παλμού
β_2	Αναπνευστικοί μύες, μήτρα, αγγεία Ήπαρ Λιποκύτταρα	χάλαση Ενεργοποίηση γλυκογονόλυσης λιπόλυση

των λείων μυϊκών ινών. Έτσι, διέγερση των β_2 υποδοχέων προκαλεί χάλαση στους βρόγχους (βρογχοδιαστολή) και χάλαση του τοιχώματος των αγγείων (αγγειοδιαστολή). Στο συμπαθητικό σύστημα συγκαταλέγονται και οι υποδοχείς ντοπαμίνης.

5.7.α. Συμπαθομιμητικά

Οι ουσίες που μιμούνται τη δράση των νευρομεταβιβαστών του συμπαθητικού λέγονται συμπαθομιμητικά και διακρίνονται:

- α) στα φυσικά παράγωγα (κατεχολαμίνες),
- β) στα συνθετικά παράγωγα κατεχολαμινών και
- γ) στις μη κατεχολαμίνες (με άμεση και έμμεση δράση)

Γενικές δράσεις:

- Ουσίες με θετική ινότροπο δράση: ↑ έντασης συστολής μυοκαρδίου.
- Αγγειοσυσταλτικά: α.) ↑ αρτηριακής πίεσεως μετά τον αποκλεισμό του συμπαθητικού κατά την τοπική αναισθησία. β) διατήρηση σε σταθερά επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως, είτε κατά την ανάνηψη είτε κατά τη διόρθωση της ισορροπίας του οργανισμού, σε περίπτωση διαταραχών του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ωστόσο, δεν πρέπει να διατηρείται η αρτηριακή πίεση σταθερή με τη χορήγηση συμπαθομιμητικών για μεγάλο διάστημα.
- Αντιμετώπιση βρογχόσπασμου - Αποσυμφορητικά ρινικού βλεννογόνου
- Αντιμετώπιση αλλεργικών αντιδράσεων.

Μειονεκτήματα της χρήσης συμπαθομιμητικών:

- α) εκτεταμένη αγγειοσυστολή
 - β) υπερτασικός παροξυσμός
- Η αγγειοσύσπαση αποδίδεται στη δράση των α υποδοχέων.

Φαρμακολογική δράση:

1. Αγγειοσυστολή (δέρμα και αγγείωση νεφρών)
2. Αγγειοδιαστολή στους γραμμωτούς μυς
3. Βρογχοδιαστολή
4. Αύξηση καρδιακού ρυθμού - ταχυκαρδία
5. Αύξηση καρδιακής συστολής
6. ↑ γλυκογονόλυσης στο ήπαρ
7. Κινητοποίηση λίπους και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων FFA (free fatty acids)
8. Διέγερση κεντρικού νευρικού συστήματος
9. Αύξηση εκκρίσεως ινσουλίνης, ρενίνης και ορμονών της υποφύσεως.
10. Ελάττωση της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα.

A) Φυσικές κατεχολαμίνες

Η δράση των φυσικών κατεχολαμινών στους αδρενεργικούς υποδοχείς έχει ως εξής:

Νοραδρεναλίνη: διεγείρει α_1 , α_2 , β_1 .

Αδρεναλίνη: διεγείρει α_1 , α_2 , β_1 , β_2 .

Ντοπαμίνη: διεγείρει β_1 και α_1 .

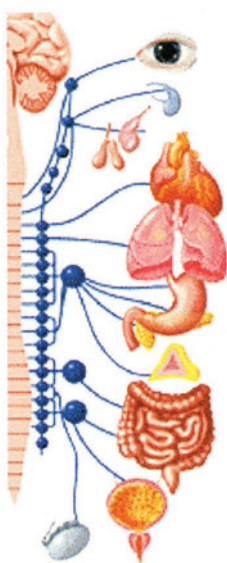
Ισοπρεναλίνη: δρα στους β_1 και β_2 , ενώ στερείται δράσης α .

Ντομπουταμίνη: (Inotrex inj. 250 mg/20 ml) δρα στους β_1 , οπότε προκαλεί αύξηση της καρδιακής συστολής και καρδιακής συχνότητας.

B) Συνθετικά παράγωγα - μη κατεχολαμίνες

i) Άμεσα δραστικά:

Φαινyleφρίνη: Χρησιμοποιείται ως αποσυμφορητικό του ρινικού βλεννογόνου,



Διαστολή κόρης οφθαλμού (μυδρίαση)

↑ βλεννώδους σάλιου

↑ συστολής
ρυθμού καρδιακής λειτουργίας
συστολή αγγείων
διαστολή βρόγχων

↓ εκκρίσεων και κινητικότητα γαστρεντερικού

χάλαση ουροδόχου κύστεως
διέγερση προς εκσπερμάτιση

Εικόνα 5.7 Σχηματική παράσταση του συμπαθητικού Ν.Σ. - Δράση κατεχολαμινών.

αλλά μπορεί να χορηγηθεί και ως μυδριατικό στην οφθαλμολογία. Δρα στους α 1 υποδοχείς.

ii) Έμμεσα δραστικά:

Εφεδρίνη - Αμφεταμίνη: Η εφεδρίνη είναι μη εκλεκτικό συμπαθομιμητικό με παρόμοια άμεση δράση με την νοραδρεναλίνη, αλλά και έμμεσα απελευθερώνει νοραδρεναλίνη από την απόληξη. Χρησιμοποιείται ως βρογχοδιασταλτικό σε σκευάσματα κοινού κρυολογήματος. Η αμφεταμίνη δρα έμμεσα απελευθερώνοντας νοραδρεναλίνη, έχει την ικανότητα να διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έτσι προκαλεί διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος. Επιπλέον, έχει ανορεξιογόνο δράση.

Όταν τα άμεσα δραστικά συμπαθομιμητικά που απελευθερώνουν νοραδρεναλίνη χορηγούνται σε σύντομα μεσοδιαστήματα, ελαττώνεται η αποτελεσματικότητά τους, διότι, όταν κενωθούν τα κυστίδια του νευρομεταβιβαστή, θα πρέπει να περάσει ένα χρονικό διάστημα ώσπου να συντεθεί νέα νοραδρεναλίνη. Το φαινόμενο αυτό λέγεται ταχυφυλαξία. Αυτό συμβαίνει συνήθως με τα αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου, που χορηγούνται υπό μορφήν ρινικών διαλυμάτων σε σταγόνες, π.χ., φαινυλεφρίνη (Neoprifen nasal solution 0.1%).

5.7.β. Εκλεκτικοί β_2 αγωνιστές

Οι β_2 εκλεκτικοί αγωνιστές παρουσιάζουν εκλεκτικότητα ως προς τη σύνδεσή τους με τους β_2 υποδοχείς στους βρόγχους. Ακόμη και υπό μορφήν εισπνοών έχουν μεγάλης διάρκειας και σημαντικής αποτελεσματικότητας βρογχοδιασταλτική δράση. Τέτοιες ουσίες είναι: σαλβουταμόλη, αλμποτερόλη, τερμπουταλίνη και τα νεότερης γενιάς σαλμοτερόλη και φορμοτερόλη με μεγάλης διάρκειας δράση (12h).

Σαλβουταμόλη: έχει εκλεκτική δράση στους β_2 , προκαλεί βρογχοδιαστολή και χρησιμοποιείται ως βρογχοδιασταλτικό για την αντιμετώπιση μορφών αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (π.χ., βρογχικού άσθματος). Σε μεγάλες δόσεις είναι λιγότερο εκλεκτική και διεγείρει και τους β_1 , με αποτέλεσμα να προκαλεί ταχυκαρδία (Aerolin Inh, 100 mcg/δόση 1-2 εισπνοές ανά 4 ώρες).

Κλινική εφαρμογή:

Συχνότερα χρησιμοποιούνται:

- Ως φάρμακα για τη θετική ινότροπο δράση τους.
- Ως αγγειοσπαστικά.
- Για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου, συμπεριλαμβανομένου και εκείνου που οφείλεται σε αλλεργική αντίδραση.
- Σε συγχρόνηση με τοπικά αναισθητικά για την αύξηση της διάρκειας της τοπικής αναισθησίας.

Οι κατεχολαμίνες μεταβολίζονται προσυναπτικά από τη μονοαμινοοξειδάση (MAO) και μετασυναπτικά από την κατεχολο-οξυ-μεθυλ -τρανσφεράση (COMT).

Θεραπευτικές χρήσεις:

- Στο καρδιογενές shock.
- **Καρδιακή ασυστολία:** Αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης.
- **Αποσυμφορητικά του ρινικού βλεννογόνου:** Η εφεδρίνη και άλλα συνθετικά συμπαθομιμητικά ελαττώνουν τη συμφόρηση του ρινικού βλεννογόνου και γι' αυτό χρησιμοποιούνται στα αντιβηχικά σκευάσματα.
- **Άσθμα:** Χορηγούνται εκλεκτικοί αγωνιστές των β_2 (π.χ., σαλβουταμόλη) υποδοχέων είτε σε εισπνοές είτε από το στόμα ή ακόμη και παρεντερικά.
- **Αλλεργική αντίδραση:** Η αλλεργική αντίδραση, όταν είναι σοβαρή, μπορεί να οδηγήσει σε shock δευτερογενώς από την αγγειοδιαστολή (άμεση δράση ισταμίνης), απάντηση στο αλλεργιογόνο. Η αντιμετώπιση απαιτεί άμεση χορήγηση αδρεναλίνης.
- **Στην τοπική αναισθησία:** Χορηγείται για την ελάττωση της αιματικής ροής στην περιοχή που χρειάζεται τοπική αναισθησία με αγγειοσυσπαστικά, όπως είναι η αδρεναλίνη, έτσι ώστε η στάθμη του τοπικού αναισθητικού να παραμένει υψηλή και ο χρόνος της τοπικής αναισθησίας να παρατείνεται.

Μεταβολισμός νοραδρεναλίνης

Μετά τη διέγερση του αδρενεργικού υποδοχέα, το 85-90% της νοραδρεναλίνης προσλαμβάνεται ξανά μέσα στην απόληξη και αποθηκεύεται μέσα στα κυστίδια ή μεταβολίζεται μετά από την καταλυτική επίδραση του ενζύμου μεθυλ-αμινο-οξειδάση ΜΑΟ μέσα στα μιτοχόνδρια. Ουσίες που αναστέλλουν την ΜΑΟ παρατείνουν τη διάρκεια δράσης της νοραδρεναλίνης. Ουσίες που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η κοκαΐνη, παρατείνουν την παραμονή της νοραδρεναλίνης μέσα στο συναπτικό χάσμα και έτσι παρατείνουν τη δράση της.

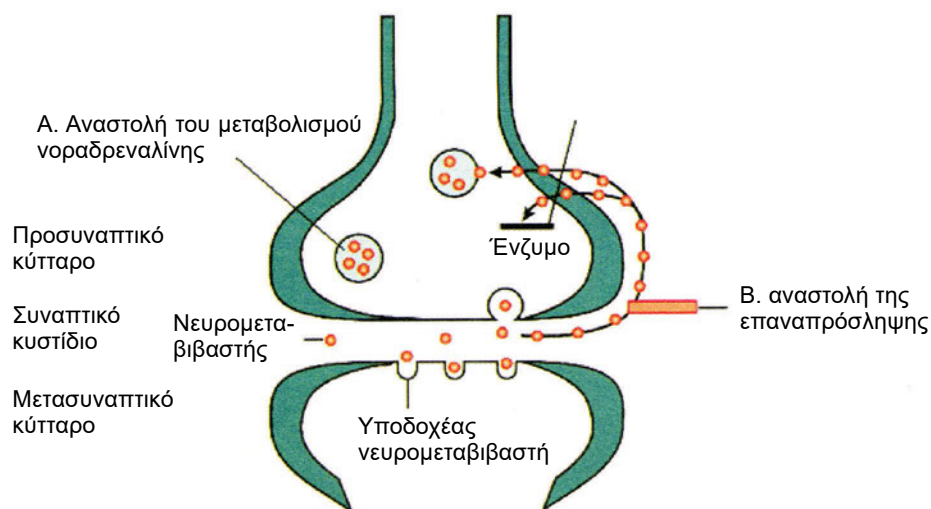
Επομένως, αύξηση της δράσης του συμπαθητικού επιτυγχάνεται:

1. με αναστολή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης από την απόληξη και
2. με αναστολή της δράσης της μονοαμινοοξειδάσης, οπότε δε μεταβολίζεται η νοραδρεναλίνη μέσα στα μιτοχόνδρια.

Τόσο οι αναστολείς της ΜΑΟ όσο και οι αναστολείς της επαναπρόσληψης χρησιμοποιούνται κλινικά ως αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

Αλληλεπιδράσεις αναστολέων της ΜΑΟ με τροφές

Ορισμένες τροφές είναι πλούσιες σε τυροσίνη, όπως μερικά είδη τυριών, το κόκκινο κρασί, καπνιστά ψάρια κτλ. Η τυραμίνη, ομοίως, μεταβολίζεται από την ΜΑΟ στο ήπαρ. Ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της ΜΑΟ και καταναλίσκουν τροφές πλούσιες σε τυραμίνη μπορεί να παρουσιάσουν υπερτασικές κρίσεις από την αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών,



Σχήμα 5.13 Σχηματική παράσταση μεταβολισμού νοραδρεναλίνης.

δεδομένου ότι η τυραμίνη παίζει στην προκειμένη περίπτωση ρόλο τυροσίνης και απελευθερώνει κατεχολαμίνες.

5.7.γ. Ανταγωνιστές αδρενεργικών υποδοχέων

Α) Ανταγωνιστές α υποδοχέων

Έχουν περιορισμένη κλινική εφαρμογή. Οι α_1 αδρενεργικοί αναστολείς προκαλούν αγγειοδιαστολή στα αγγεία της περιφέρειας.

Οι α_1 αναστολείς με κλινικό ενδιαφέρον είναι η φαινοξυβενζαμίνη και η πραζοσίνη (με α και β ανασταλτική δράση). Οι α_1 ανδρενεργικοί αναστολείς χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της περιφερικής αποφρακτικής αγγειίτιδας. Ακόμη, χαλαρώνουν τις λείες μυϊκές ίνες του σφιγκτήρα της κύστης και αυξάνουν τη ροή των ούρων σε ασθενείς με υπερτροφία του προστάτη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ορθοστατική υπόταση



Εικόνα 5.8 Τροφές που περιέχουν ντοπαμίνη.

- πονοκέφαλος
- ζάλη
- τάση για ούρηση
- ταχυκαρδία

Β) Ανταγωνιστές β υποδοχέων

Είναι ουσιαστικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπέρτασης. Ανάλογα με την εκλεκτικότητά τους διακρίνονται σε β_1 και μικτούς β_1/β_2 . Αναστέλλουν τη λειτουργία των β υποδοχέων και μπορούν να αποτελέσουν τα φάρμακα εκλογής για την αντιμετώπιση της ισχαιμίας της καρδιάς, π.χ., στηθάγχη, της καρδιακής αρρυθμίας, του γλαυκώματος, της ημικρανίας καθώς και για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων του άγχους (ταχυκαρδία, εφίδρωση).

Τέλος, υπάρχουν ανταγωνιστές των αδρενεργικών υποδοχέων με δράση και στους α και στους β υποδοχείς, όπως η λαβετολόλη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Βρογχόσπασμος:** Η βρογχοσυστολή των β αναστολέων των αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να ελαττωθεί με τη χρήση εκλεκτικών β_1 αναστολέων, όπως η μετοπροπολόλη. Ωστόσο, σε μεγάλες δόσεις η εκλεκτικότητα καταργείται. Γενικά, ασθενείς με άσθμα πρέπει να αποφεύγουν τη λήψη β αναστολέων.
- **Αύξηση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης:** Φαίνεται ότι αναστρέφουν τις β_2 δράσεις στα αγγεία όπου επικρατεί η δράση των α_1 υποδοχέων και έτσι επέρχεται αγγειοσυστολή, γεγονός που εκδηλώνεται με ψυχρά άκρα.
- **Καρδιακή ανεπάρκεια** λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης, οπότε η καρδιά δεν μπορεί να συσταλεί επαρκώς και ο όγκος παλμού ελαττώνεται σημαντικά.
- **Κολποκοιλιακός αποκλεισμός** λόγω της αρνητικής χρονότροπης δράσης και καθυστέρησης της πορείας των ερεθισμάτων από τους κόλπους στις κοιλίες.
- **Όνειρα** εφιαλτικού περιεχομένου.



Σχήμα 5.14 Μέτρηση πίεσης.

5.8 Αντιυπερτασικά

Η υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) ορίζεται όταν ο μέσος όρος της αρτηριακής πίεσης στον ενήλικα είναι άνω των 90 mmHg η ελάχιστη (διαστολική), και άνω των 140-160 mmHg η μέγιστη (συστολική) σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.

Γενικά η πίεση του αίματος εξαρτάται από:

- την καρδιακή παροχή [= όγκο παλμού (όγκος του αίματος που αποστέλλει η καρδιά) x καρδιακή συχνότητα]

Κεφάλαιο 5ο: Φάρμακα αυτόνομου νευρικού συστήματος

- τις περιφερικές αντιστάσεις (δηλαδή την αντίσταση του τοιχώματος των αγγείων στο ωθούμενο αίμα) και
- τον όγκο του πλάσματος.

Σύμφωνα με τον νόμο του Bernoulli για την υδροστατική πίεση, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ισούται με την καρδιακή παροχή (ΚΠ) επί τις περιφερικές αντιστάσεις των αγγείων:

$$ΑΠ = ΚΠ \times ΠΑ$$

Η καρδιακή παροχή και οι περιφερικές αντιστάσεις επηρεάζονται από τη δράση του συμπαθητικού, π.χ., ο φόβος ή η οργή αυξάνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση (στένωση του αγγείου), ταχυκαρδία και αύξηση της έντασης της συστολής της καρδιάς καθώς και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ο στόχος της αντιυπερτασικής αγωγής είναι να παρέμβει στις τρεις παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης.

Α. Φάρμακα που ελαττώνουν την καρδιακή παροχή και έχουν ανασταλτική δράση στη λειτουργία του συμπαθητικού

1. Αναστολείς των β υποδοχέων του συμπαθητικού. Διακρίνονται σε εκλεκτικούς β_1 (μετοπροπολόλη, ατενολόλη) και μικτούς β_1/β_2 προπρανολόλη (Inderal δισκία 40mg $\frac{1}{2}$ - 1 δισκίο/ημερ, ναδολόλη, τιμολόλη, αλπρενολόλη).
2. Συμπαθολυτικά. Δρουν κεντρικά, ρεζερπίνη, γουανεθιδίνη, μεθυλντόπα, κλονιδίνη.
3. Γαγγλιοπληγικά, με περιορισμένη χρήση.

Β. Φάρμακα που προκαλούν αγγειοδιαστολή

1. Αναστολείς των α υποδοχέων του συμπαθητικού.
2. Αγγειοδιασταλτικά, υδραλαζίνη, νιτρώδη, μινοξιδίλη. Ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση προκαλώντας χάλαση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Τα αγγεία διαστέλλονται και αυξάνει η χωρητικότητά τους, έτσι ελαττώνονται οι αντιστάσεις στην περιφέρεια.
3. Αναστολείς της διακίνησης ασβεστίου στα κύτταρα (νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη, διλτιαζέμη), που έχουν συγχρόνως και αρνητική ινότροπη δράση στην καρδιά.
4. Αναστολείς του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης. Η ρενίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται από τους νεφρικούς ιστούς και συμβάλλει στην έκκριση αγγειοτενσίνης I, που με τη βοήθεια του μετατρεπτικού ενζύμου μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II, ουσία με τη μεγαλύτερη αγγειοσυσπαστική δράση.

Ο θεραπευτικός στόχος είναι να ανασταλεί το μετατρεπτικό ένζυμο, οπότε δεν παράγεται αγγειοτενσίνη II.

Γ. Διουρητικά

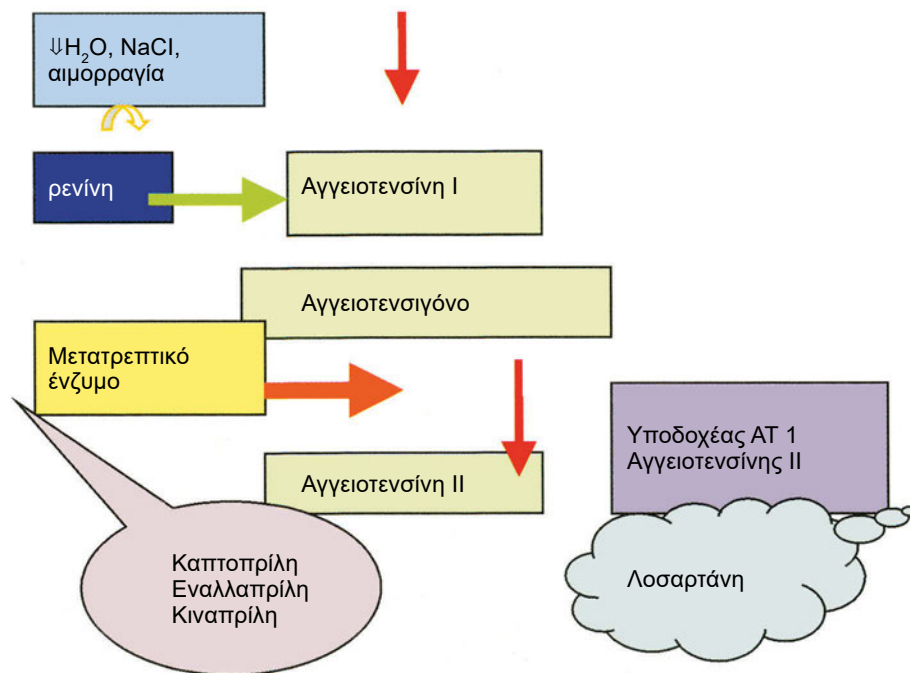
Προκαλούν διούρηση, αναστολή της επαναρρόφησης ιόντων Na^+ και K^+ ,



Σχήμα 5.15 Σύστημα αγγειοτενσίνης.

οπότε ελαττώνεται ο όγκος του πλάσματος. Μετά από παρατεταμένη χορήγηση ελαττώνουν και τις περιφερικές αντιστάσεις.

Σκοπός της αντιυπερτασικής αγωγής είναι να ελεγχθούν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης μακροχρόνια, χωρίς να εμφανιστούν σημαντικές παρενέργειες, δεδομένου ότι τα αντιυπερτασικά λαμβάνονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής των ατόμων αφ' ότου διαγνωστεί η υπέρταση. Η υπέρταση στο 90% των περιπτώσεων είναι ιδιοπαθής, δηλαδή αγνώστου αιτιολογίας, μπορεί όμως να οφείλεται σε ορμονικά ή και νεφραγγειακά αίτια. Απαιτείται ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, διότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλική αιμορραγία. Συχνά, η αντιμετώπισή της δεν ανταποκρίνεται σε ένα μόνο αντιυπερτασικό (μονοθεραπεία, π.χ., διουρητικά ή β-αναστολείς), αλλά χρειάζεται και συνδυασμό δύο ή περισσότερων αντιυπερτασικών (π.χ., διουρητικά + β- αναστολείς ή διουρητικά + αναστολείς διακίνησης ασβεστίου ή διουρητικά + αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου).



Σχήμα 5.16 Σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης.

Πίνακας 5.4 Παρενέργειες Αντιυπερτασικών

β-αναστολείς	βρογχόσπασμος, βραδυκαρδία
συμπαθολυτικά, α-αναστολείς	ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία
συμπαθολυτικά, α-αναστολείς	διαταραχές στην εκπερμάτιση
αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου	βήχας, ουδετεροπενία
διουρητικά	↑γλυκόζης, χοληστερίνης, ουρικού οξέος, υποκαλιαιμία

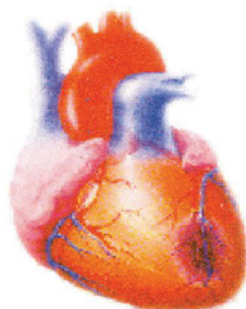
Πριν από την έναρξη της αντιυπερτασικής αγωγής πρέπει ο ασθενής να αποφύγει τους φυσικούς εκλυτικούς παράγοντες υπέρτασης, όπως παχυσαρκία, μεγάλη λήψη αλατιού (NaCl) στο φαγητό, κάπνισμα, στρεσογόνες καταστάσεις. Πρέπει να κάνει ήπια σωματική άσκηση (περπάτημα, ποδήλατο, κολύμπι), και να παίρνει μικρές ποσότητες οινοπνεύματος (π.χ., 1 ποτήρι κρασί).

Αντιμετώπιση επειγόντων περιστατικών υπέρτασης

Η άμεση διόρθωση της αρτηριακής πίεσης κρίνεται επείγουσα σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ή όταν συνυπάρχει καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, οι καταστάσεις αυτές είναι σπάνιες. Γενικά, άμεση ελάττωση υψηλής αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι επικίνδυνη για τον ασθενή, διότι ελαττώνεται η αιμάτωση του εγκεφάλου και της καρδιάς (αφού ελαττώνεται ο όγκος παλμού με τη φαρμακευτική παρέμβαση).

Ανθεκτική υπέρταση

Πολλές φορές οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη φαρμακευτική αγωγή. Αφού γίνει γενικός έλεγχος της κλινικής εικόνας και αποκλειστούν αίτια δευτερογενούς υπέρτασης, όπως ενδοκρινικές διαταραχές, διαταραχές



Αλλαγή τρόπου ζωής ή
έμφραγμα και εγκεφαλικό
επεισόδιο

Εικόνα 5.9 Επιπλοκές υπέρτασης: έμφραγμα - εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τρόπος δράσης αντιυπερτασικών		
Πίεση αίματος	= όγκος παλμού x	περιφερικές αντιστάσεις (περιφερικά αγγεία)
β-αναστολείς		Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου AT1 αναστολείς α-αναστολείς α2 αγωνιστές
διουρητικά		διουρητικά συμπαθολυτικά αγγειοδιασταλτικά

Σχήμα 5.17 Τόπος δράσης αντιυπερτασικών.

της νεφρικής λειτουργίας, μπορεί να χορηγηθούν συνδυασμοί φαρμακευτικής αγωγής, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η μινοξιδίλη είναι φάρμακο με καλά αποτελέσματα στην ανθεκτική υπέρταση. Είναι αγγειοδιασταλτική ουσία που μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση νερού και ταχυκαρδία, γι' αυτό πρέπει να δίνεται σε συνδυασμό με διουρητικά και β αναστολείς. Επιπλέον, προκαλεί αύξηση της τριχοφυΐας.

5.9 Ενδοκρινικό σύστημα

5.9.α. Ορμόνες του παγκρέατος

Το πάγκρεας είναι ένας αδένας που βρίσκεται στην άνω κοιλία, κάτω από το διάφραγμα, και έχει δύο μοίρες, την εξωκρινή μοίρα, που παράγει ένζυμα και συμμετέχει στην λειτουργία της πέψης, και την ενδοκρινή μοίρα, που ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου του αίματος. Η ενδοκρινής μοίρα παράγει την ινσουλίνη από τα β' κύτταρα και την γλυκαγόνη από τα α'. Η ινσουλίνη ελαττώνει τα επίπεδα σακχάρου του αίματος, ενώ η γλυκαγόνη τα αυξάνει.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης προσβάλλει το 1% του πληθυσμού. Ο οργανισμός αδυνατεί να ρυθμίσει τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Η γλυκόζη στο αίμα αυξάνει και εκδηλώνονται τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη, πολυουρία, πολυφαγία, πολυδιψία. Ο σακχαρώδης διαβήτης (σδ) διακρίνεται σε δύο είδη: α) τύπου 1 συγγενής σακχαρώδης διαβήτης (παιδικός - εφηβικός σδ) και β) σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, των ενηλίκων. Η νόσος, ανεξαρτήτως τύπου, ενοχοποιείται για την εμφάνιση μακροχρόνιων επιπλοκών, όπως βλάβες στον οφθαλμό, αμφιβληστροειδοπάθεια, βλάβες στους νεφρούς, βλάβες του τοιχώματος των αγγείων και νευροπάθεια. Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη αποσκοπεί στην ανακούφιση των συ-

μπτωμάτων, αφού γίνει ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης, γεγονός που θα ελαττώσει την εμφάνιση, τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των επιπλοκών.

Μη ινσουλινο-εξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΜΙΣΔ)

Είναι η πιο κοινή μορφή διαβήτη, που εκδηλώνεται σε άτομα μέσης και τρίτης ηλικίας. Συχνά, υπάρχει οικογενειακό ιστορικό βεβαρυμένο. Παρατηρείται ανοχή στη δράση της ινσουλίνης στα κύτταρα. Φαίνεται, μάλιστα, ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης στους ιστούς είναι υψηλά.

Νεότερα δεδομένα, όμως, έδειξαν ότι υπάρχουν διαταραχές στο μόριο της ινσουλίνης και η αληθής ινσουλίνη έχει μικρή στάθμη, ενώ έχει ανιχνευθεί μη δραστική ινσουλίνη. Ο ΜΙΣΔ συνοδεύεται από παχυσαρκία και υπέρταση. Η θεραπευτική αγωγή συνίσταται στη σχολαστική εφαρμογή κατάλληλης δίαιτας, απώλεια βάρους σε περίπτωση παχυσαρκίας και, σε ορισμένους ασθενείς, αν κριθεί απαραίτητο, η χορήγηση από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων.

Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης

Εμφανίζεται κυρίως σε νεαρά άτομα και αποδίδεται σε ανοσολογική καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Παρατηρείται έλλειψη ινσουλίνης, οπότε τα κύτταρα δεν μπορούν να προσλάβουν γλυκόζη για τις ανάγκες τους και αναγκάζονται να καλύψουν τις απαιτήσεις τους σε ενέργεια από το μεταβολισμό των λιπών, γεγονός που οδηγεί σε οξέωση και αύξηση των κετονοσωμάτων (κέτωση). Εκτός της κατάλληλης δίαιτας, είναι απαραίτητη η λήψη ινσουλίνης, διαφορετικά ο ασθενής πεθαίνει.

Αντιμετώπιση μη ινσουλινο-εξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη

Πολλοί ασθενείς ανταποκρίνονται καλά στη δίαιτα. Άλλοι όμως χρειάζονται φαρμακευτική υποστήριξη, όπως είναι η σουλφονυλουρία και τα παράγωγά της ή τα διγουανίδια. Η σουλφονυλουρία αυξάνει την όρεξη, οπότε δεν είναι δυνατή η συμμόρφωση στη δίαιτα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις δίδεται μετφορμίνη. Συχνά γίνεται συνδυασμός των δύο, δηλαδή σουλφονυλουρίας και μετφορμίνης. Τέλος, αν το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό μπορεί να χορηγηθεί και ινσουλίνη.

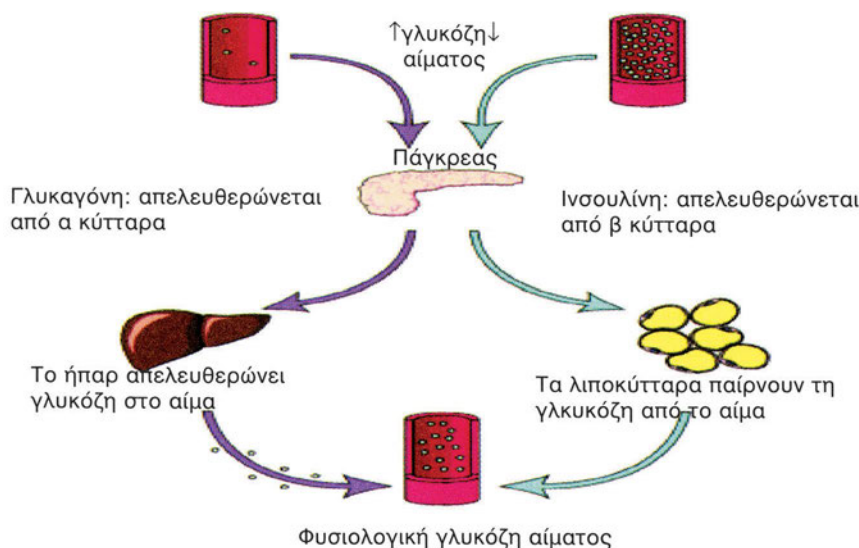
Αντιδιαβητικά φάρμακα

Τα φάρμακα αποτελούν τη μία παράμετρο στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Η άλλη παράμετρος είναι εκμάθηση του ασθενή να διατηρεί σταθερό το ιδανικό του βάρος και να ρυθμίζει τη δίαιτά του, ώστε να προλάβει ή να περιορίσει τις επιπλοκές.

Α) Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι ένα πεπτίδιο που παράγεται φυσιολογικά από τα β κύτταρα του παγκρέατος.

Φαρμακολογία



Εικόνα 5.10 Κύκλος γλυκόζης.

1. Δρα στην ενεργητική πρόσληψη της γλυκόζης και την αξιοποίησή της από τα μυϊκά κύτταρα και τα λιποκύτταρα. Η στάθμη της γλυκόζης του αίματος ελαττώνεται (σχήμ. 5.18).
2. Διεγείρει τη σύνθεση γλυκογόνου από το ήπαρ.
3. Αναστέλλει τη γλυκογονόλυση στο ήπαρ (δηλαδή σχηματισμό γλυκόζης από διάσπαση γλυκογόνου).
4. Αναστέλλει τη διάσπαση των λιπιδίων.
5. Διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών.
6. Διεγείρει ορισμένους μηχανισμούς μεταφοράς ιόντων (K^+/Na^+ ATPάση) εντός των κυττάρων.

Φαρμακοκινητική

Η ινσουλίνη πρέπει να δίδεται παρεντερικά, συνήθως υπό μορφή υποδορίων ενέσεων. Επειδή είναι πεπτίδιο, καταστρέφεται από τα υγρά του στομάχου και καθίσταται αδρανής. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και τους νεφρούς. Έχει χρόνο ημιζωής 9-10min. Με την πρόοδο της φαρμακοτεχνολογίας κυκλοφορούν διάφορα σκευάσματα ινσουλίνης.

Σκευάσματα

Η ινσουλίνη απομονώνεται από το ήπαρ βοοειδών (βόειος) ή από το ήπαρ χοίρων (χοίρειος) ή είναι γενετικά τροποποιημένη ανθρώπινη ινσουλίνη. Οι ινσουλίνες αυτές διαφέρουν από την ινσουλίνη του ανθρώπου και ο οργανισμός σχηματίζει αντισώματα ως προς αυτές. Αυτό μπορεί να αποτραπεί αν χρησιμοποιηθεί χοίρεια ινσουλίνη υψηλής καθαρότητας. Σήμερα, με την πρόοδο της βιοτεχνολογίας συντίθεται ανθρώπινη ινσουλίνη (με τη βοήθεια γενετικής βιομηχανικής όπου εκφράζεται το γονίδιο της ανθρώπινης ινσου-

λίνης σε βακτήρια ή γίνεται χημική τροποποίηση της χοίρειας ινσουλίνης). Η ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλεί θεωρητικά λιγότερες αντιδράσεις από τη χοίρεια, αλλά στην πραγματικότητα δεν υπερέχει της χοίρειας υψηλής καθαρότητας. Οι ανθρώπινες ινσουλίνες έχουν μικρότερο χρόνο ημισείας ζωής σε σχέση με τη χοίρεια. Επιπλέον, η ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλεί πιο άμεσα υπογλυκαιμία από ό,τι η χοίρεια (σχήμα 5.19).

Ανάλογα με τη διάρκεια δράσης τα σκευάσματα ινσουλίνης διακρίνονται σε βραχείας, μέσης και παρατεταμένης δράσης:

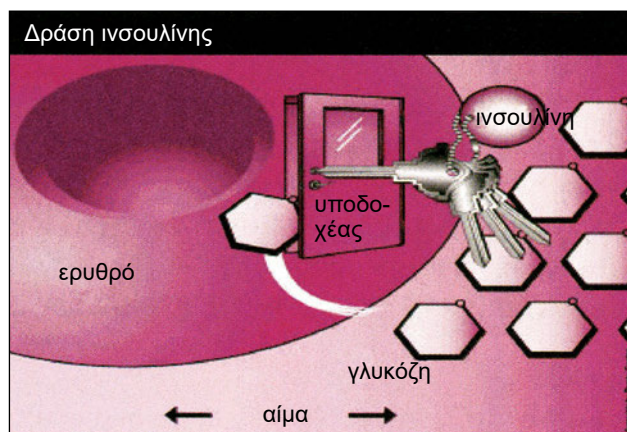
- **Βραχείας δράσης** υδατοδιαλυτή ινσουλίνη. Χορηγούμενη υποδορίως έχει μέγιστη τιμή σε 1 - 2h, ενώ η διάρκεια δράσης της είναι 4-6h.
- **Μέσης δράσης** άμορφη ψευδαργυριούχος ινσουλίνη. Η διάρκεια δράσης παρατείνεται με τη δημιουργία συμπλεγμάτων ινσουλίνης. Η ινσουλίνη απελευθερώνεται βραδέως από τα συμπλέγματα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 3-6h και ο χρόνος ημιζωής 12-24h.
- **Παρατεταμένης δράσης** κρυσταλλική ψευδαργυριούχος ινσουλίνη. Σχηματίζονται συμπλέγματα ινσουλίνης με κρυστάλλους ψευδαργύρου, τα οποία διασπώνται βραδέως. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι 5-12h και ο χρόνος ημιζωής 16-30h.

Τρόπος χορήγησης της ινσουλίνης:

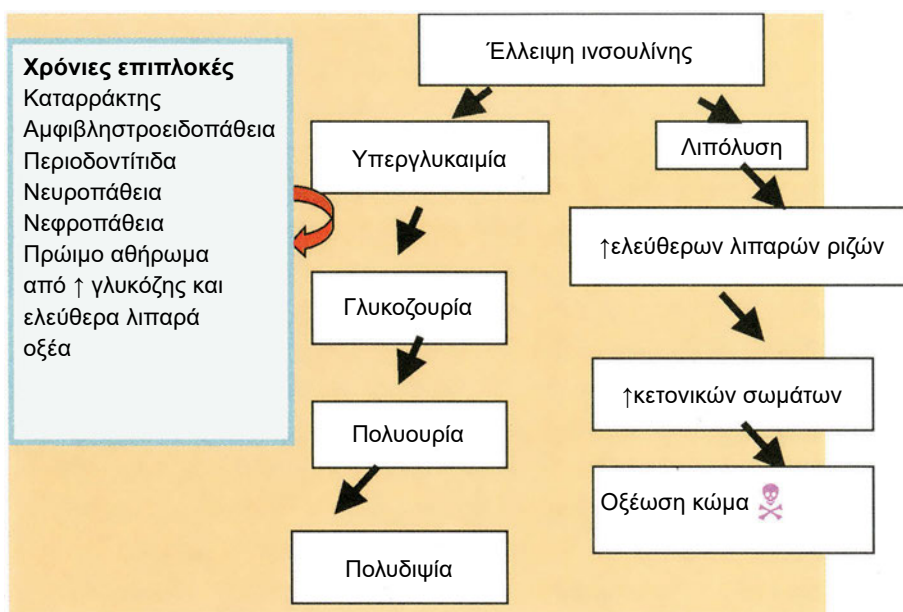
Η ινσουλίνη χορηγείται υπό μορφή υποδορίων ενέσεων. Η δόση και το σκεύασμα ινσουλίνης πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε άρρωστο. Πολλοί ασθενείς μετρούν μόνοι τους τα επίπεδα γλυκόζης και παίρνουν συμπλήρωμα ινσουλίνης ανάλογα με τις ανάγκες τους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλίνης είναι η υπογλυκαιμία, η οποία οφείλεται σε διαταραχή του ποσού της προσλαμβανόμενης ινσουλίνης σε σχέση με τα ποσά γλυκόζης των γευμάτων (παράλειψη γεύματος) ή



Σχήμα 5.18 Δράση ινσουλίνης.



Σχήμα 5.19 Επιπλοκές διαβήτη.

με τη χρησιμοποίηση γλυκόζης (έντονη σωματική άσκηση). Το αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας είναι ενεργοποίηση του συμπαθητικού (αίσθημα παλμών, άγχος και εφίδρωση), διαταραχές από το κεντρικό νευρικό σύστημα ως συνέπεια της ελαττωμένης γλυκόζης στον εγκέφαλο (διαταραχές στην όραση, επιθετικότητα ή καταστολή και κώμα). Η αντιμετώπιση γίνεται με χορήγηση υδατανθράκων, αν ο ασθενής είναι σε εγρήγορση, ή χορήγηση ενδοφλεβίως γλυκόζης. Σε ασθενείς με απώλεια συνείδησης μπορεί να δοθεί γλυκαγόνη iv., υπεργλυκαιμική ουσία ανταγωνιστής της ινσουλίνης

Β) Από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα

1. Σουλφονυλουρίες. Δρουν διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Μπορεί να παρουσιάζουν όμως και δράση στους ιστούς, αυξάνοντας τους υποδοχείς ινσουλίνης στην περιφέρεια. Ενδείκνυνται σε ασθενείς που η υπογλυκαιμική δίαιτα μόνη έχει αποτύχει. Η ένδειξή τους προϋποθέτει ότι υπάρχει κάποιος αριθμός υγιών β κυττάρων, που είναι ικανός να παράγει ινσουλίνη.
 - Γλυβενκλαμίδη: Βραδείας δράσης (άνω των 24h).
 - Τολβουταμίδη: (διάρκεια δράσης 3-6h).
 - Χλωροπροπαμίδη: βραδείας δράσης (άνω των 24-48 h).

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Υπογλυκαιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα).

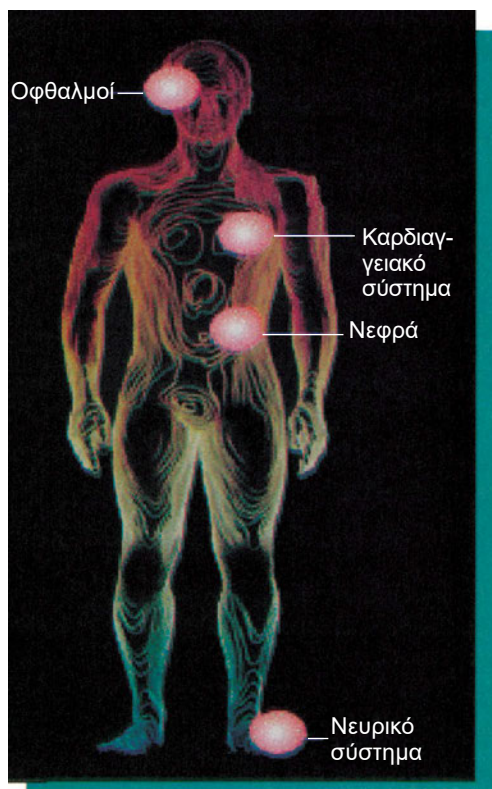
Αλληλεπιδράσεις: Επειδή συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

σε μεγάλο βαθμό, φάρμακα που έχουν τον ίδιο βαθμό σύνδεσης και στην ίδια θέση μπορεί να εκτοπίσουν τις σουλφονυλουρίες από τις πρωτεΐνες και να αυξήσουν το ελεύθερο κλάσμα τους στην κυκλοφορία, γεγονός που θα αυξήσει το φαρμακολογικό αποτέλεσμα, δηλαδή την υπογλυκαιμική δράση τους. Τέτοια φάρμακα είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι σουλφοναμίδες κτλ.

2. **Διγουνανίδια.** Η μετφορμίνη είναι το μοναδικό διγουνανίδιο που χρησιμοποιείται. Δρα αυξάνοντας περιφερικά την αξιοποίηση γλυκόζης, ελαττώνει την απορρόφησή της από τον γαστρεντερικό σωλήνα και ελαττώνει και τη γλυκονεογένεση. Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και αποβάλλεται από τα νεφρά.

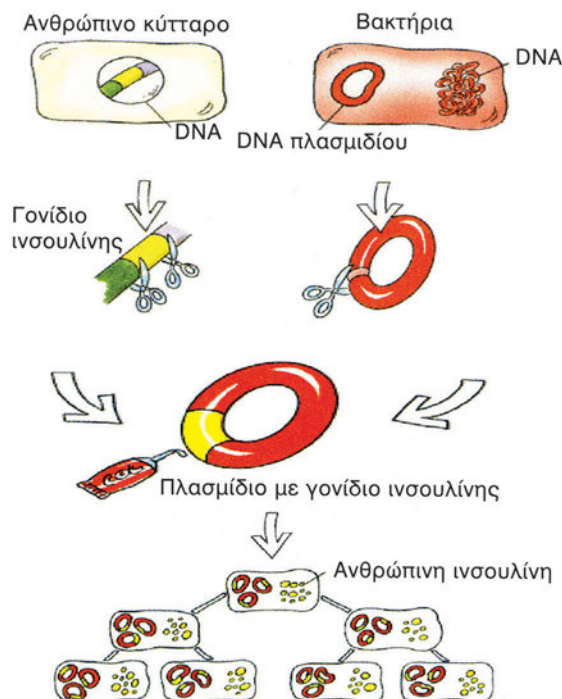
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γαστρεντερικές διαταραχές, ναυτία, εμετός, ανορεξία. Τοξικές δράσεις σε ήπαρ και νεφρούς, κίνδυνος για γαλακτική οξέωση.

3. **Ακαρβόζη.** Καθυστερεί την απορρόφηση αμύλου και σακχαρόζης από το έντερο. Λαμβάνεται μαζί με τα γεύματα, γιατί μειώνει την αύξηση γλυκόζης του αίματος μετά το γεύμα. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η εμφάνιση τυμπανισμού.



Σχήμα 5.11 Σημεία βλαβών του διαβήτη.

Φαρμακολογία



Σχήμα 5.20 Παραγωγή ανθρώπινης ινσουλίνης.

5.9.β. Υποθάλαμος -Υπόφυση

Η υπόφυση είναι ένας μικρός αδένας, που βρίσκεται στη βάση του κρανίου, σε έναν οστικό σχηματισμό που λέγεται τουρκικό εφίππιο. Η υπόφυση έρχεται σε άμεση σχέση με μια άλλη περιοχή του εγκεφάλου, που λέγεται υποθάλαμος, μέσω ενός αγγειακού μίσχου. Ο υποθάλαμος δέχεται ερεθίσματα και από άλλα μέρη του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι εκκλύμενες από αυτόν ορμόνες διεγείρουν αντίστοιχα κέντρα στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, όπου παράγονται και εκλύονται οι αντίστοιχες υποφυσιακές ορμόνες, φλοιοτρόπος ACTH, θυρεοειδοτρόπος TSH, ωχρινοτρόπος LH, θυλακιοτρόπος FSH, αυξητική, προλακτίνη, που είτε δρουν σε περιφερικούς αδένες (γεννητικοί αδένες άρρενος ή θήλεος), θυρεοειδή, επινεφρίδια, είτε δρουν άμεσα σε περιφερικά όργανα.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι ορμόνες, που παράγονται στο φλοιό των επινεφριδίων και διακρίνονται σε **γλυκοκορτικοειδή** και **αλατοκορτικοειδή**.

α) **Γλυκοκορτικοειδή:** Φυσικό γλυκοκορτικοειδές είναι η κορτιζόλη, που εκκρίνεται μετά από υποθαλαμικό ερέθισμα. Συγκεκριμένα, ο υποθάλαμος παράγει μια ουσία, τον εκλυτικό παράγοντα της φλοιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης (CRF). Στη συνέχεια, η υπόφυση εκλύει τη φλοιοτρόπο ορμόνη ACTH, η οποία διεγείρει το φλοιό των επινεφριδίων για την έκλυση επινεφριδιακών ορμονών. Η σειρά των γεγονότων ορίζεται ως

άξονας - υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια. Η διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων για έκκριση κορτιζόλης από την υπόφυση δεν μπορεί να είναι απεριόριστη και ελέγχεται από μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης.

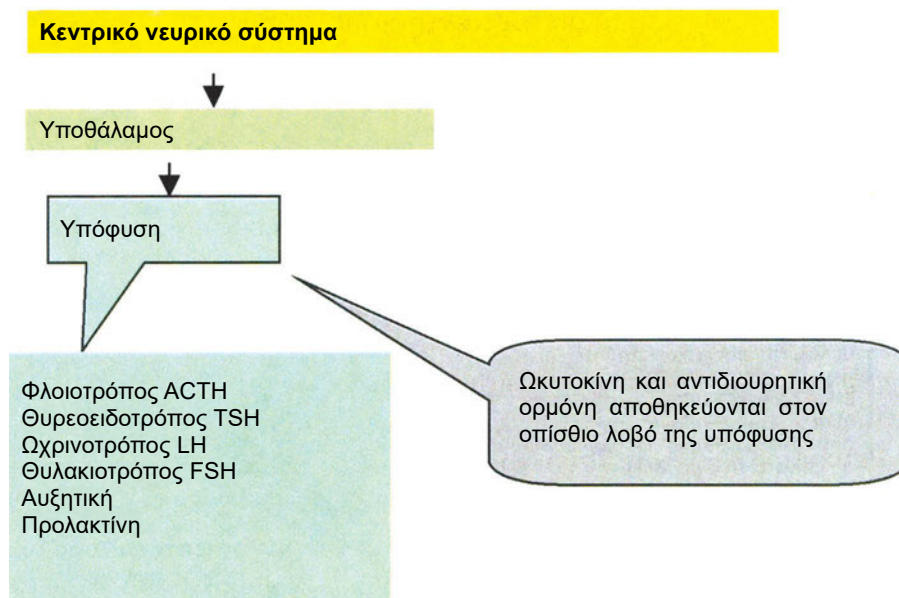
β) **Αλατοκορτικοειδή:** Η κυριότερη φυσική ουσία με δράση αλατοκορτικοειδών είναι η αλδοστερόνη, που είναι υπεύθυνη για την κατακράτηση νατρίου και νερού και την αποβολή καλίου. Εκκρίνεται ως αντίδραση στον άξονα ρενίνη - αγγειοτενσίνη - αλδοστερόνη.

Καταστάσεις stress επιταχύνουν την έκλυση γλυκοκορτικοειδών. Αν ο ασθενής έχει ανεπάρκεια των ορμονών αυτών και αντιμετωπίζει στρεσογόνα ερεθίσματα, όπως λοίμωξη, εμφανίζεται Αδισσωνική κρίση που εκδηλώνεται με υπόταση και θάνατο.

Ο καταβολισμός των πρωτεϊνών αυξάνει, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται διαταραχές στη θεμέλιο ουσία των οστών, που οδηγούν σε οστεοπόρωση και εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας λόγω απώλειας πρωτεΐνης από τους μυς. Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν και αλατοκορτικοειδή δράση.

Θεραπευτικές χρήσεις:

- Θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια.
- Ως αντιφλεγμονώδη.
- Σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα για την αντιμετώπιση νεοπλασιών.



Σχήμα 5.21 Κεντρικό νευρικό σύστημα.

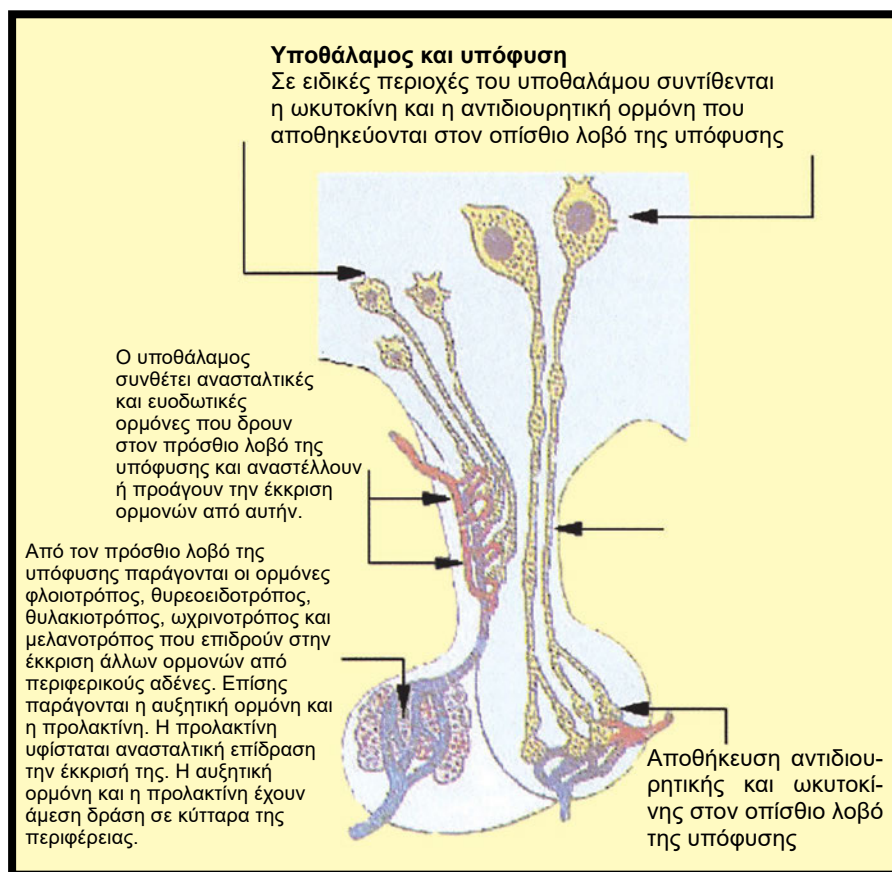
Ανεπιθύμητες ενέργειες κορτικοστεροειδών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών πρέπει να λαμβάνονται ιδιαίτερα υπ' όψη κατά τη χορήγησή τους. Η συχνότητα εμφάνισης των παρενεργειών από τη χρήση γλυκοκορτικοστεροειδών εξαρτάται από τη διάρκεια θεραπείας, τη δόση, το σκεύασμα (δράση ανάλογα με τη σχέση γλυκοκορτικοειδούς/αλατοκορτικοειδούς), π.χ., η υδροκορτιζόνη έχει δράση γλυκοκορτικοειδούς και αλατοκορτικοειδούς, ενώ η δεξαμεθαζόνη ως επί το πλείστον κορτικοειδούς.

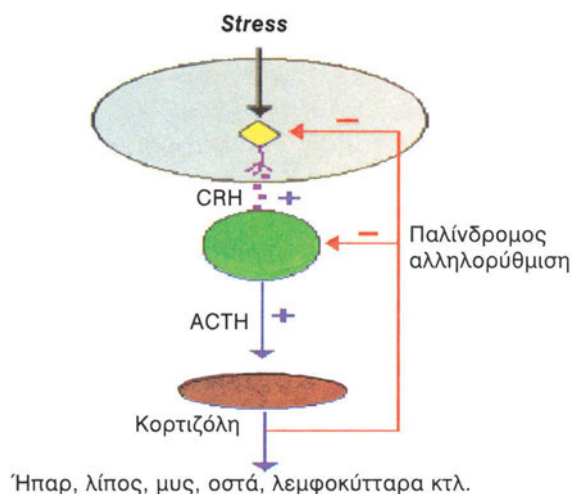
Σκευάσματα:

1. Υδροκορτιζόνη (Solu cortef) inj.250 mg/4ml. Δόση 100-500 mg από 1-10 φορές ημερησίως.
2. Δεξαμεθαζόνη (Decadron) inj. 8 mg/2ml Δόση 0,5-2 mg μέχρι 15 mg ημερησίως (παρεντερικά ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως).
3. Μεθυλπρεδνιζολόνη (Medrol).

Συνθετικά γλυκοκορτικοειδή είναι η βεκλομεθαζόνη και η βουδεσονίδη, που χρησιμοποιούνται στο άσθμα ως αεροζόλες ή σε μορφές εκζέματος υπό μορφή δερματικών σκευασμάτων.



Εικόνα 5.12 Υποθάλαμος και υπόφυση.



Σχήμα 5.22 Παλίνδρομος αλληλορύθμιση.

Καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων

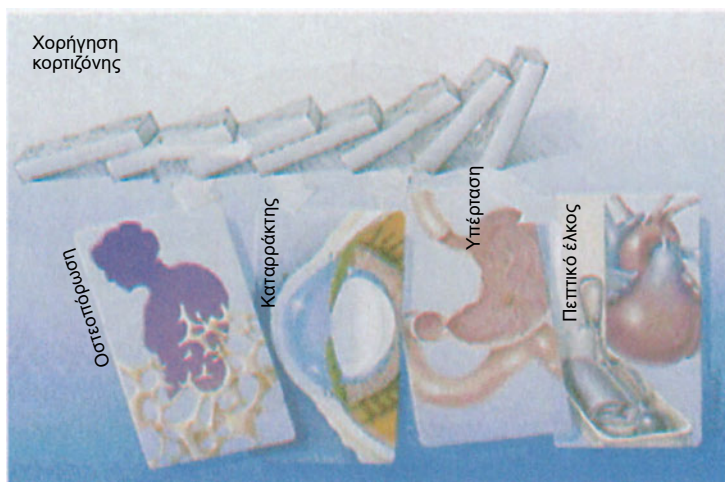
Με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών ο φλοιός των επινεφριδίων ατροφεί. Αυτό μπορεί να συμβεί, εκτός από θεραπεία με γλυκοκορτικοστεροειδή σε συστηματική χορήγηση, ακόμη και με σκευάσματα για τοπική χρήση, όταν δίνονται μακροχρόνια. Η διακοπή της θεραπείας μετά από μακροχρόνια χορήγηση πρέπει να γίνεται σταδιακά (ίσως να διαρκέσει και μερικούς μήνες), ώστε να μπορέσει ο φλοιός των επινεφριδίων να ανακάμψει. Σε απότομη διακοπή ο ασθενής μπορεί να υποστεί κρίση τύπου Addison.

5.9.γ. Το σύστημα αναπαραγωγής - Γεννητικοί αδένες

Οι γεννητικοί αδένες, οι όρχεις στον άνδρα και οι ωothήκες στη γυναίκα, εκτός από γενετικό υλικό (σπερματοζωάρια και ωάρια, αντίστοιχα) παράγουν και

Ανεπιθύμητες δράσεις γλυκοκορτικοστεροειδών:

- καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων
- αύξηση της γλυκόζης του ορού
- οστεοπόρωση, κυρίως στα οστά της σπονδυλικής στήλης
- άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου
- σύνδρομο Cushing με χαρακτηριστικό "πανσεληνοειδές" προσώπείο, ανισοκατανομή λίπους (κορμό), λέπτυνση του δέρματος, μαρμαροειδείς γραμμώσεις στο δέρμα της κοιλιακής χώρας, μυϊκή αδυναμία.
- ανοσοκαταστολή, εξάπλωση λοιμώξεων, π.χ., φυματίωσης
- καταστολή της ανάπτυξης στα παιδιά
- διαταραχές της συμπεριφοράς: ευφορία, υπερκινητικότητα, καταστολή
- γλαύκωμα, οπισθοφάκιος καταρράκτης
- υπέρταση, οίδημα
- γαστρεντερικές διαταραχές, δημιουργία ή αναζωπύρωση έλκους



Σχήμα 5.23 Παρενέργειες κορτιζόνης.

ορμόνες, ανδρογόνα (τεστοστερόνη) και οιστρογόνα, καθώς και προγεστογόνα (οιστραδιόλη, προγεστερόνη).

Τα οιστρογόνα παράγονται στις ωοθήκες και στο λιπώδη ιστό. Η προγεστερόνη παράγεται στις ωοθήκες. Τα ανδρογόνα παράγονται στους όρχεις. Η έκκριση οιστρογόνων (κυρίως οιστραδιόλης) και τεστοστερόνης απαιτεί την παρουσία των υποφυσιακών ορμονών - γοναδοτροπινών, της ωχρινोटρόπου LH και της θυλακιотρόπου FSH. Με τη σειρά τους η LH και η FSH εκκρίνονται ελεγχόμενες από τον υποθάλαμο, ο οποίος απελευθεώνει κατά διαστήματα ορμόνη που διεγείρει την έκκριση γοναδοτροπινών.



Εικόνα 5.13 Πανσεληνοειδές προσώπειον.

Αντισυλληπτικά

Η πιο κοινή χρήση των ορμονών που παράγονται στις ωοθήκες είναι για την αντισύλληψη. Τα αντισυλληπτικά είναι δύο τύπων κυρίως:

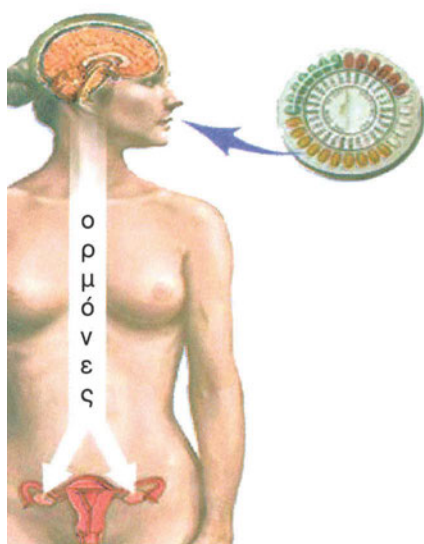
- Συνδυασμός οιστρογόνων - προγεστερόνης
- Προγεστερόνη (minipill μικρο-χάπι)

Α) Συνδυασμός οιστρογόνων - προγεστερόνης

Ο συνδυασμός οιστρογόνων - προγεστερόνης αναστέλλει την ωορρηξία. Τα οιστρογόνα αναστέλλουν τη ρήξη του ωοθυλακίου με την αναστολή της έκκρισης της θυλακιοτρόπου υποφυσιακής ορμόνης, ενώ η προγεστερόνη αναστέλλει την έκκριση της ωχρινοτρόπου. Το διπλό σκεύασμα λαμβάνεται καθημερινά, την ίδια ώρα επί 21 μέρες, και διακόπτεται για 7, οπότε παρατηρείται μητρορραγία όμοια με έμμηνο ρήση. Αν γίνει καθυστέρηση της λήψης για περισσότερο από 12 ώρες η αντισυλληπτική δράση μπορεί να χαθεί. Η έναρξη της αγωγής γίνεται από την 1η μέρα του κύκλου.

Φαρμακοκινητική

Το πιο κοινό συνθετικό οιστρογόνο που χρησιμοποιείται είναι η αιθυλενο-οιστραδιόλη σε δόση από 50-20 µg. Σήμερα, χορηγούνται μικρής συγκέντρωσης δισκία, που έχουν λιγότερες παρενέργειες. Τα συνθετικά παράγωγα μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται με τη χολή. Τα οιστρογόνα υπόκεινται σε φαινόμενο 1ης διόδου, δηλαδή τα παράγωγα διασπώνται από τη χλωρίδα του εντέρου και το ελεύθερο κλάσμα των οιστρογόνων απορροφάται εκ νέου. Τα σκευάσματα συνδυασμού μπορεί να χορηγηθούν για τη ρύθμιση διαταραχών του κύκλου σε γυναίκες με δυσμηνόρροια και για την



Συνδυασμός οιστρογόνων- προγεστερόνης. Αναστέλλουν την έκκριση υποφυσιακών ορμονών που θα διεγείρουν την ωορρηξία. Η προγεστερόνη καθιστά αδύνατη την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στο ενδομήτριο. Η βλέννη στον τράχηλο είναι αδιαπέραστη στα σπερματοζωάρια. Επίσης, αναστέλλει την ωχρινοποιητική ορμόνη (LH). Η οιστραδιόλη αναστέλλει τη θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH).

Εικόνα 5.14 Αντισυλληπτικά.

αντιμετώπιση μητρορραγιών από δυσλειτουργία της μήτρας. Οι γεννητικές ορμόνες, καθώς και οι ανταγωνιστές τους, μπορεί να χορηγηθούν σε ορισμένες μορφές καρκίνου (π.χ., προστάτη, μαστού).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν το καρδιαγγειακό, εξαρτώνται από τη δόση των οιστρογόνων και συνοψίζονται στις ακόλουθες:

- Θρομβοφλεβίτιδα εν τω βάθει φλεβών, πνευμονική εμβολή.
- Έμφραγμα μυοκαρδίου και εγκεφαλική αιμορραγία: είναι πιο συχνά σε γυναίκες άνω των 35, καπνίστριες που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις οιστρογόνων.
- Υπέρταση. Παρατηρείται αύξηση της πίεσεως κατά 5-10%. Αν εμφανιστεί μεγαλύτερη αύξηση και ήδη υπάρχει υπερτασική προδιάθεση, τότε πρέπει να λαμβάνεται μόνο προγεστερονοειδές (mini pill).
- Κακοήθεια: Ο συνδυασμός οιστρογόνων - προγεστερόνης δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη κακοηθειών του ενδομητρίου και των ωοθηκών, ενώ έχει ενοχοποιηθεί για πρόκληση καρκίνου του τραχήλου και, πιθανόν, και για καρκίνο του μαστού.
- Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης.
- Πονοκέφαλος.
- Διαταραχές του κύκλου κατά τον πρώτο μήνα λήψης.
- Σπάνια, χολοστατικός ίκτερος και νεοπλάσματα ήπατος.

Αντενδείξεις χορήγησης των αντισυλληπτικών του συνδυασμού:

- Ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
- Νόσοι ήπατος
- Μητρορραγία (αιμορραγία από τα γεννητικά όργανα)
- Υπερλιπιδαιμία
- Καρκίνος μαστού, ενδομητρίου και ήπατος

Χρήση με συνεχή έλεγχο σε:

- Σακχαρώδη διαβήτη
- Κάπνισμα
- Γυναίκες άνω των 35
- Υπέρταση
- Ημικρανία

B) Αντισυλληπτικά μόνο με προγεστερόνη [μικρο-προγεστογόνα χάπια (mini pill)]

Δρουν προκαλώντας μεταβολές στο ενδομήτριο και στη σύσταση της τραχηλικής βλέννας, έτσι ώστε να μην είναι δυνατή η σύλληψη και η εμφύτευση στη μήτρα. Στο 40% των γυναικών παρατηρείται και αναστολή της ωορρηξίας. Πρέπει να δίδονται την ίδια ώρα κάθε μέρα, αν υπάρχει καθυστέρηση

στη λήψη άνω των 3 ωρών η αντισυλληπτική δράση καταργείται. Η μεδροξυπρογεστερόνη είναι προγεστερόνη βραδείας δράσης, χορηγείται εφ' άπαξ ενέσιμα και προκαλεί αντισύλληψη διάρκειας τριών μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Διαταραχές του κύκλου
- Ναυτία και εμετός
- Αίσθημα τάσης στους μαστούς

Αλληλεπιδράσεις

Τα φάρμακα που προκαλούν ενζυμική επαγωγή (βλέπε σελ. 49, όπως, π.χ., η αμοξικιλίνη καθώς και ορισμένα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος), ελαττώνουν τη δράση των αντισυλληπτικών συνδυασμού.

Θεραπεία υποκατάστασης

Κατά τη χρονική περίοδο περί την εμμηνόπαυση στη γυναίκα παρατηρούνται διάφορες μεταβολές, όπως αίσθημα καύσου καθώς και κολπίτιδα, λόγω της μεγάλης πτώσης των οιστρογόνων. Άλλα προβλήματα μετά την εμμηνόπαυση είναι η οστεοπόρωση και ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και οι κανόνες λήψης της θεραπείας υποκατάστασης είναι όμοιες εκείνων της αντισυλληπτικής αγωγής. Τα καρδιαγγειακά προβλήματα, επίσης, φαίνεται να είναι πολύ λιγότερα στις γυναίκες με ορμονική υποκατάσταση. Σε μακροχρόνια θεραπεία υποκατάστασης υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, της τάξης 10-30%. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχει κίνδυνος καρκίνου του μαστού, που πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, προκειμένου να χορηγηθεί ορμονική υποκατάσταση στην πρόληψη της οστεοπόρωσης.

Γενικές χρήσεις γεννητικών ορμονών

Α) Στην αντιμετώπιση των νεοπλασιών

- Αγωγή με αντι-οιστρογόνα: Τα καρκινικά κύτταρα του μαστού έχειδειχθεί ότι μπορεί να έχουν υποδοχείς οιστρογόνων. Ελάττωση των επιπέδων οιστρογόνων (με ωθηκεκτομή) έχει καλά αποτελέσματα στο 60% των περιπτώσεων και περίπου στο 10% των περιστατικών εκείνων που δεν είχαν υποδοχείς οιστρογόνων.

Ταμοξιφένη: Ανταγωνιστής των υποδοχέων οιστρογόνων, χρησιμοποιείται στον καρκίνο του μαστού.

Αμινογλουτεθιμίδη: Για τη θεραπεία δεύτερης εκλογής, ανταγωνίζεται τη σύνθεση οιστρογόνων και κορτικοστεροειδών.

- Ανάλογα LHRH: Ο εκλυτικός υποθαλαμικός παράγων της ωχρινोटρόπου ορμόνης της υπόφυσης LHRH απελευθερώνει ωχρινотρόπο ορμόνη

(LH) από την υπόφυση, η οποία διεγείρει την έκκριση οιστρογόνων στη γυναίκα και τεστοστερόνης στον άνδρα. Ανάλογα LHRH (γοσερελίνη) χορηγούνται σε επιβραδυνόμενης απελευθέρωσης σκευάσματα τα οποία ελαττώνουν τη διεγερση των υποδοχέων LHRH. Έτσι, επέρχεται ελάττωση της παραγωγής ωχρινοτρόπου ορμόνης, με αποτέλεσμα πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων και της τεστοστερόνης. Χορηγούνται για την αντιμετώπιση καρκίνου του προστάτη, σε διάφορους τύπους καρκίνου του μαστού, καθώς και στην ενδομητρίωση.

B) Στη στειρότητα

Η κλομιφένη χορηγείται στην αντιμετώπιση της στειρότητας. Ανταγωνίζεται τους υποδοχείς οιστρογόνων στον υποθάλαμο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ρυθμού ωορρηξίας και έτσι αυξάνεται η πιθανότητα σύλληψης. Ως ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να παρατηρηθούν πολλαπλές κύσεις από την υπερδιέγερση των ωοθηκών (υπερωορρηξία).

Συνθετικό παράγωγο LHRH αναλόγου (γοναδορελίνη) μπορεί να χορηγηθεί με σκοπό την έκκριση ωχρινοτρόπου για την πρόκληση ωορρηξίας.

Γ) Στην έλλειψη ανδρογόνων

Η τεστοστερόνη παράγεται από τους όρχεις. Συνθετική τεστοστερόνη μπορεί να χορηγηθεί σε συγγενή έλλειψη της ορμόνης (νόσοι της υπόφυσης ή των όρχεων) ή μετά από ορχεκτομή. Δίδεται προληπτικά στην οστεοπόρωση ή για την αύξηση της Libido. Τα ανδρογόνα, εκτός από ανδρογονική δράση (καθορισμό δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου), αυξάνουν τη μυϊκή μάζα επειδή έχουν και αναβολική δράση.

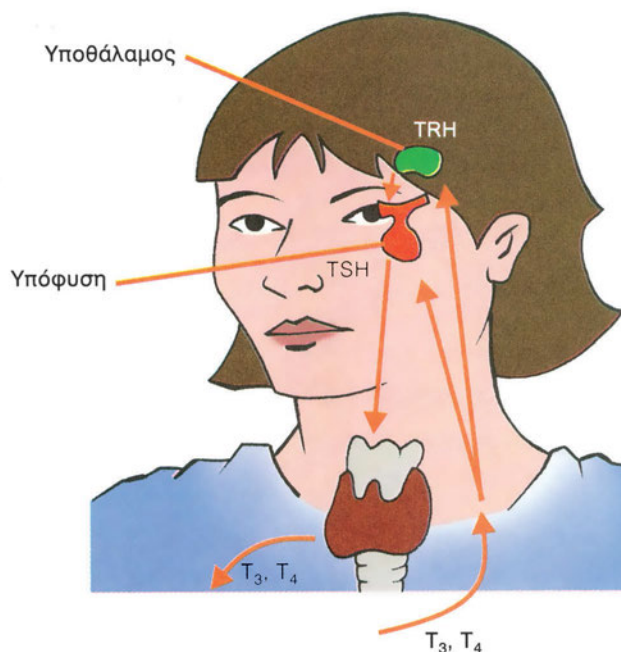
5.9.δ. Θυρεοειδής

Οι ορμόνες του θυρεοειδούς, η τριιωδοθυρονίνη (T_3) και η τετραϊωδοθυρονίνη (T_4) είναι παράγωγα από του **αμινοξέος τυροσίνη**. Ασκούν δράση σ' όλα σχεδόν τα όργανα του οργανισμού, επιδρώντας στο μεταβολισμό, την ανάπτυξη και ωρίμανση των κυττάρων. Η σύνθεσή τους απαιτεί την παρουσία ιωδίου, το οποίο φυσιολογικά λαμβάνεται από τις τροφές.

Υπερθυρεοειδισμός

Είναι ομάδα νόσων που εκφράζεται ως υπερλειτουργία του θυρεοειδούς και οφείλεται σε αυτοάνοσα αίτια (νόσος Grave) ή σε νεόπλασμα του θυρεοειδούς. Στη νόσο του Grave, αυτοαντισώματα διεγείρουν τα θυρεοειδικά κύτταρα. Αυτό έχει ως επακόλουθο υψηλά επίπεδα θυροξίνης στην κυκλοφορία, που καταστέλλουν την απελευθέρωση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) από την υπόφυση. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οφείλεται και σε τοξικό αδένωμα του θυρεοειδούς ή σε πολυοζώδη βρογχοκήλη.

Η αντιμετώπιση της νόσου του Grave συνίσταται στην άμεση αντιμε-



Εικόνα 5.15 Έκλυση θυρεοειδικών ορμονών.

τώπιση της υπερπαραγωγής των θυρεοειδικών ορμονών. Αυτό γίνεται, διότι η νόσος από μόνη της χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, οπότε παρεμβαίνουμε μόνο στη φάση της έξαρσης. Αντίθετα, στην οζώδη και πολυοζώδη βρογχοκήλη δεν έχουμε υφέσεις, και γι' αυτό απαιτείται καταστολή της παραγωγής θυρεοειδικών ορμονών μέχρι να εφαρμοστεί ριζική λύση (ακτινοβολία, χειρουργική αφαίρεση).

Δράσεις θυρεοειδικών ορμονών

- Αυξάνουν την κατανάλωση O_2 από τα κύτταρα του οργανισμού και την παραγωγή θερμότητας.
- Αναστέλλουν τη γλυκογονογένεση και ελαττώνουν τα ποσά γλυκογόνου στα μυϊκά κύτταρα.
- Ενισχύουν τη δράση της ινσουλίνης και αυξάνουν τη συγκέντρωση γλυκόζης στα κύτταρα.
- Αυξάνουν το μεταβολισμό της ινσουλίνης και σ' αυτό αποδίδεται η μεταγευματική υπεργλυκαιμία στον υπερθυρεοειδισμό.
- Αυξάνουν τη σύνθεση και κινητοποίηση λιπιδίων. Η T3 ενισχύει τη λιπολυτική δράση των κατεχολαμινών και της γλυκαγόνης.
- Αυξάνουν το μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου. Οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες ενεργοποιούνται. Στον υπερθυρεοειδισμό παρατηρείται αυξημένη απέκκριση ασβεστίου (Ca^{++}) στα ούρα.

Κατά τον υπερθυρεοειδισμό παρατηρείται:

- Διόγκωση του θυρεοειδούς - βρογχοκήλη.
- Απώλεια βάρους, παρά την αυξημένη όρεξη.
- Διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος, άγχος και νευρικότητα.
- Τρόμος, αίσθημα παλμών, αύξηση ρυθμού αναπνοών, διάρροια.
- Εξώφθαλμος.
- Πτώση της χοληστερίνης, αύξηση θερμοκρασίας του σώματος.
- Ταχυκαρδία, αύξηση της ευαισθησίας του μυοκαρδίου στις κατεχολαμίνες, βλάβες από το μυοκάρδιο (ισχαιμία).

Κατά τον υποθυρεοειδισμό παρατηρείται:

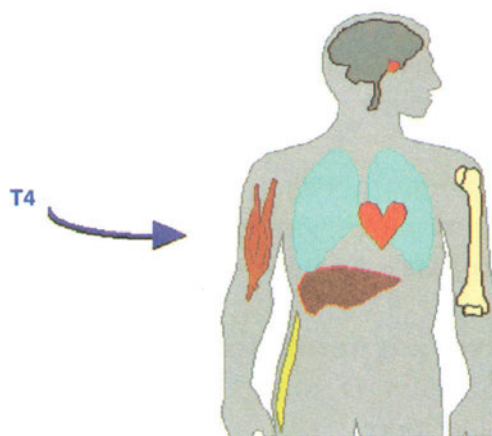
- Αίσθημα κόπωσης, και υπνηλία
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Ευαισθησία στο κρύο
- Διαταραχές της λειτουργίας του μυοκαρδίου, βραδυκαρδία
- Αύξηση της χοληστερόλης
- Ευθριπτότητα των τριχών της κεφαλής
- Πάχυνση και ξηρότητα του δέρματος
- Μητρορραγία
- Δυσκοιλιότητα
- Ελάττωση των τενοντίων αντανακλαστικών
- Ελαττωμένες T_3, T_4 , αυξημένη TSH
- Στέρηση θυρεοειδικών ορμονών οδηγεί σε βραδυψυχισμό, μυξοίδημα στους ενήλικες και πνευματική καθυστέρηση, κρετινισμό στα νεογνέννητα

Αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού - Θυρεοστατικά φάρμακα

1. **Θειουρακίλες:** Καρμιδαζόλη, Μεθιμαζόλη, Προπυλθειουρακίλη. Αναστέλλουν τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών, αναστέλλοντας την πρόσληψη ιωδίου από το θυρεοειδή. Έτσι, αναστέλλεται η σύζευξη της τυροσίνης με το ιώδιο, ώστε να παραχθεί η θυροξίνη.



Εικόνα 5.16 Εξόφθαλμος βρογχοκήλη.



Σχήμα 5.24 Δράσεις T3 T4.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αλλεργικές αντιδράσεις από το δέρμα (εξάνθημα) και πυρετός. Η καρμιδαζόλη μπορεί να προκαλέσει ουδετεροπενία και, αν δεν διακοπεί έγκαιρα η χορήγησή της, μπορεί να οδηγήσει σε ακοκκιοκυτταραιμία.
 - Σπανίως εμφανίζεται ηπατίτιδα και αρθραλγίες.
 - Η προπυλθειουρακίλη φαίνεται να προκαλεί σε μικρότερο βαθμό ακοκκιοκυτταραιμία.
2. **Ιώδιο και Ιωδιούχα:** Παραδόξως, προκαλούν άμεση ελάττωση των κυκλοφορούντων θυρεοειδικών ορμονών στο πλάσμα. Επίσης, αναστέλλουν τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Το ιώδιο δίδεται προεγχειρητικά στις επεμβάσεις του θυρεοειδούς για την ελάττωση του μεγέθους του αδένα.
 3. **Ραδιενεργό ιώδιο:** Το ισότοπο I^{131} χορηγούμενο εφ' άπαξ συγκεντρώνεται στο θυρεοειδή και προκαλεί μόνιμη βλάβη του ορμονοπαραγωγού ιστού. Ο ασθενής καθίσταται υποθυρεοειδικός και απαιτείται θεραπεία υποκατάστασης.
 1. **Αναστολείς β αδρενεργικών υποδοχέων** (προπρανολόλη - ατενολόλη): Ελαττώνουν τον καρδιακό ρυθμό καθώς και άλλες εκδηλώσεις του υπερθυρεοειδισμού.

Φάρμακα για την αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού:

1. L-θυροξίνη από το στόμα: Η δόση ρυθμίζεται ανάλογα με τα συμπτώματα του ασθενή και της συγκέντρωσης της TSH, της οποίας τα επίπεδα πρέπει να είναι εντός των φυσιολογικών ορίων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της L- θυροξίνης, κυρίως σε υπέρβαση δόσης, μοιάζουν εκείνων του υπερθυρεοειδισμού.

2. **Καλσιτονίνη:** Είναι πεπτίδιο που εκκρίνεται από τα C κύτταρα του θυρεοειδούς, ελαττώνει το ασβέστιο του αίματος ελαττώνοντας την ανακύκλωση Ca από τα οστά και αυξάνοντας την απέκκρισή του από τα νεφρά.

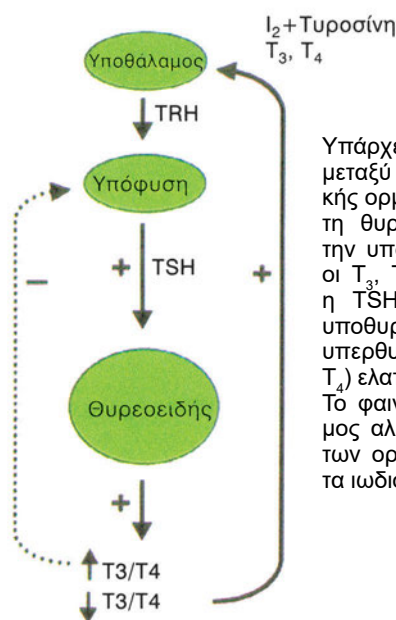
Χορηγείται στη νόσο του Paget. Προκαλεί ερυθρότητα στο πρόσωπο και ναυτία. Ενδείκνυται η χορήγησή της για την πρόληψη της οστεοπόρωσης μετά την κλιμακτήριο σε δόση 200 μgr/ημέρα.

5.9.ε. Παραθυρεοειδείς αδένες και μεταβολισμός ασβεστίου

Η παραθορμόνη, η βιταμίνη D και η καλσιτονίνη ρυθμίζουν το μεταβολισμό ασβεστίου και φωσφόρου.

Η παραθορμόνη εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες, και μαζί με την καλσιτονίνη ρυθμίζουν τον εξωκυττάριο μεταβολισμό του ασβεστίου και του φωσφόρου. Η παραθορμόνη, δρώντας στα οστά και στους νεφρούς, αυξάνει το Ca^{++} και ελαττώνει τον φώσφορο του αίματος. Τα παράγωγα της παραθορμόνης χορηγούνται στην οστεοπόρωση, ακριβώς επειδή αυξάνουν την παραγωγή νέου οστού.

Η Βιταμίνη D συντίθεται στο δέρμα μετά από την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας (ηλιακό φως), αλλά λαμβάνεται και από τις τροφές και δρα όμοια με την παραθορμόνη.



Υπάρχει κατάσταση ισορροπίας μεταξύ T_3 , T_4 και της υποθαλαμικής ορμόνης (TRH), που εκκρίνει τη θυρεοειδοτρόπο (TSH) από την υπόφυση. Όταν ελαττωθούν οι T_3 , T_4 αυξάνονται η TRH και η TSH, όπως συμβαίνει στον υποθυρεοειδισμό. Αντίθετα, στον υπερθυρεοειδισμό (αυξημένες T_3 , T_4) ελαττώνονται οι TRH και TSH. Το φαινόμενο λέγεται παλινδρόμος αλληλορύθμιση. Η σύνθεση των ορμονών αναστέλλεται από τα ιωδιούχα και τις θειουρακίλες.

Σχήμα 5.25 Φυσιολογική λειτουργία.

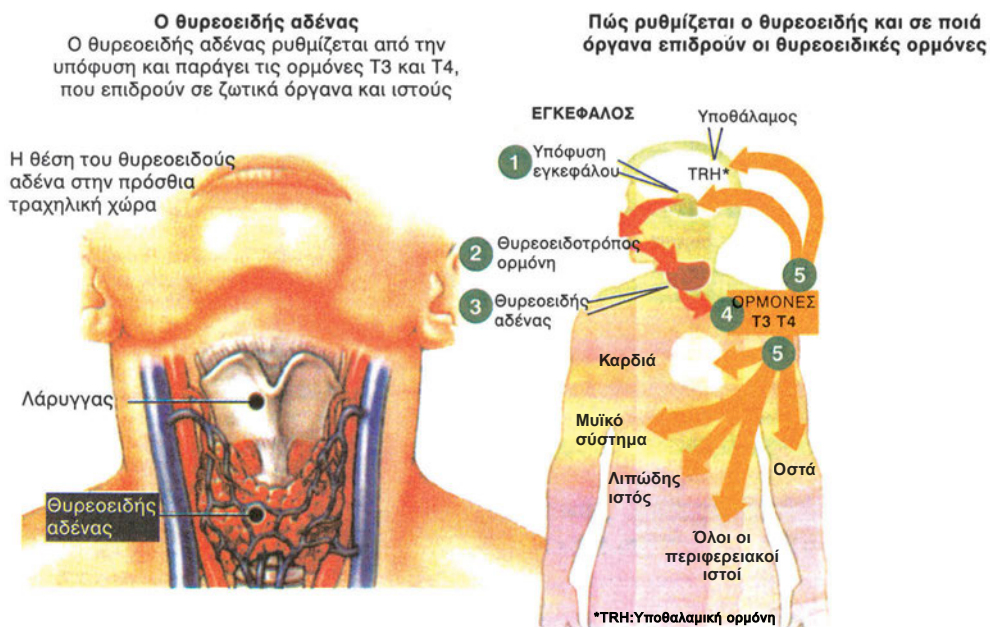


Εικόνα 5.17 Υπερπλαστική βρογχοκήλη.

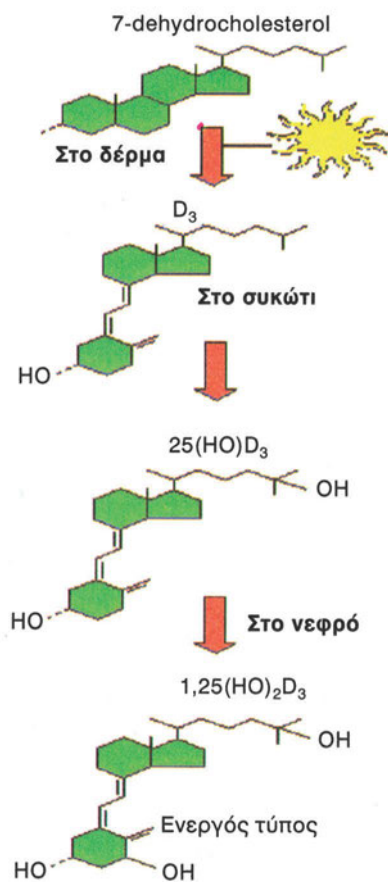


Σχήμα 5.25 Μυξοίδημα.

Φαρμακολογία



Σχήμα 5.18 Θυρεοειδής αδένας.



Σχήμα 5.26 Σύνθεση βιταμίνης D.

Ανακεφαλαίωση

Το Α.Ν.Σ. αποτελεί το βασικό ρυθμιστή πολλών λειτουργιών επιβίωσης του οργανισμού, ο οποίος με το Συμπαθητικό διεγείρεται, ενώ με το Παρασυμπαθητικό ηρεμεί.

Οι νευρομεταβιβαστές (Ach για το Παρασυμπαθητικό και N.A. για το Συμπαθητικό) παράγονται, αποθηκεύονται και διακινούνται μεταξύ των άκρων μιας νευρικής ίνας και μιας άλλης νευρικής ίνας (νευρική σύναψη), ή μιας νευρικής ίνας και του οργάνου - στόχου (νευρομυϊκή σύναψη). Οι δράσεις τους είναι:

- A) Παρασυμπαθητικό σύστημα: Αύξηση κινητικότητας εντέρου, τάση για ούρηση, αγγειοδιαστολή, ανόρθωση τριχών, βραδυκαρδία, στύση, σιελόρροια, βρογχόσπασμος, μύση και ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης.
- B) Συμπαθητικό σύστημα: Διέγερση, αύξηση παλμών - αναπνοής - κυκλοφορίας στην περιφέρεια, σύσπαση μυών, αύξηση κυκλοφορίας γλυκόζης.

Οι κατηγορίες των ουσιών που επιδρούν στο Α.Ν.Σ. είναι:

- I) Παρασυμπαθομιμητικά άμεσα και έμμεσα,
- II) Παρασυμπαθολυτικά,
- III) Συμπαθομιμητικά,
- IV) Συμπαθολυτικά,
- V) Μυοχαλαρωτικά.

Η υπέρταση πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Η αντιμετώπισή της απαιτεί πρόληψη από τους διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και φαρμακευτική αγωγή, μονοθεραπεία ή συνδυασμό φαρμάκων. Τα φάρμακα ελαττώνουν την καρδιακή παροχή, προκαλούν χάλαση στο τοίχωμα των αγγείων, ελαττώνουν τον όγκο του πλάσματος.

Το πάγκρεας έχει δύο μοίρες, την εξωκρινή μοίρα, που συμμετέχει στη λειτουργία της πέψης, και την ενδοκρινή μοίρα, που ρυθμίζει τα επίπεδα σακχάρου του αίματος. Η ενδοκρινής μοίρα παράγει την ινσουλίνη από τα β κύτταρα και τη γλυκαγόνη από τα α. Η ινσουλίνη ελαττώνει τα επίπεδα σακχάρου του αίματος, ενώ η γλυκαγόνη τα αυξάνει. Ελάττωση των επιπέδων ινσουλίνης οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη. Διακρίνουμε: α) το συγγενή σακχαρώδη διαβήτη (παιδικό-εφηβικό) και β) σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, των ενηλίκων. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι ινσουλίνη ενέσιμη και αντιδιαβητικά από το στόμα, σουλφονουλουρίες, διγουανίδια, ακαρβόζη.

Ο υποθάλαμος συνθέτει ανασταλτικές και ευοδωτικές ορμόνες που δρουν στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και αναστέλλουν ή προάγουν την έκκριση ορμονών από αυτήν.

Από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης παράγονται οι ορμόνες φλοιοτρόπος, θυρεοειδοτρόπος, θυλακιοτρόπος, ωχρινοτρόπος και μελανοτρόπος,

που επιδρούν στην έκκριση άλλων ορμονών από περιφερικούς αδένες. Επίσης, παράγονται η αυξητική ορμόνη και η προλακτίνη. Τα επινεφρίδια παράγουν τα γλυκοκορτικοστεροειδή (κορτιζόλη) και τα αλατοκορτικοστεροειδή (αλδοστερόνη). Ο θυρεοειδής παράγει τις θυρεοειδικές ορμόνες T_3 , T_4 και καλσιτονίνη. Οι γενετικοί αδένες, στον άρρενα οι όρχεις, παράγουν την τεστοστερόνη και στη γυναίκα οι ωθήκες την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη. Τα αντισυλληπτικά αναστέλλουν την ωορρηξία ελαττώνοντας την ωχρινότροπο και θυλακιοτρόπο ορμόνη.

Ερωτήσεις

1. Παρασυμπαθητικό:

- α) Ποια είναι η μεταβιβαστική ουσία του παρασυμπαθητικού;
- β) Πού εκκρίνεται η ακετυλοχολίνη;
- γ) Ποια είναι η δράση της ατροπίνης στο αυτόνομο;
- δ) Ποιες ουσίες έχουν αγωνιστική δράση στο παρασυμπαθητικό;
- ε) Ποιες ουσίες έχουν ανταγωνιστική δράση στο παρασυμπαθητικό;

2. Τι είδους β αδρενεργικούς υποδοχείς έχουν:

- α) η καρδιά;
- β) οι βρόγχοι;
- γ) τα αγγεία;

Βάλτε σε κύκλο τις σωστές απαντήσεις

3. Η δράση της νοραδρεναλίνης:

- α) Τερματίζεται με την επαναπρόσληψή της από την απόληξη.
- β) Ενισχύεται από τους αναστολείς της μονοαμινο- οξειδάσης (MAO).
- γ) Ενισχύεται από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.
- δ) Συνίσταται στην αγγειοδιαστολή σε ορισμένα αρτηριόλια.
- ε) Ενισχύεται από την κοκαΐνη.

4. Διουρητικά:

- α) Οι θειαζίδες προκαλούν υπερχοληστεριναιμία.
- β) Υψηλές δόσεις θειαζιδών απαιτούνται για την αντιμετώπιση υπερτασικού παροξυσμού.
- γ) Η υπερκαλιαιμία είναι η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια.

5. Ινσουλίνη:

- α) Συντίθεται στο ήπαρ.
- β) Αυξάνει το βάρος του σώματος.
- γ) Οι ασθενείς που βρίσκονται σε ινσουλινοθεραπεία δεν χρειάζονται δίαιτα.
- δ) Η ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλεί συχνότερα υπογλυκαιμία απ' ό,τι η χοίρεια.

Κεφάλαιο 5ο: Φάρμακα αυτόνομου νευρικού συστήματος

- ε) Σωστός έλεγχος των ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη μειώνει τον κίνδυνο από σοβαρές επιπλοκές.

6. Κορτικοστεροειδή:

- α) Η υδροκορτιζόνη δεν έχει αλατοκορτικοειδή δράση.
- β) Τα γλυκοκορτικοειδή έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση.
- γ) Η υδροκορτιζόνη είναι φυσική ορμόνη.
- δ) Η αλδοστερόνη χορηγείται για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας των επινεφριδίων.

7. Αντισυλληπτικά:

- α) Ο συνδυασμός οιστρογόνων - προγεστερόνης μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική καρδιακή νόσο.
- β) Η αποτυχία της αντισυλληπτικής αγωγής με μικροχάπια προγεστερόνης είναι μικρότερη εκείνης του συνδυασμού οιστρογόνα + προγεστερόνη.
- γ) Τα χρησιμοποιούμενα προστερονοειδή στη συνδυασμένη αντισυλληπτική αγωγή μπορεί να έχουν αδρογονική δράση.
- δ) Τα οιστρογόνα υπόκεινται σε μεταβολισμό α' διόδου.
- ε) Τα αντισυλληπτικά του συνδυασμού συμμετέχουν σε πληθώρα αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα.

8. Κατά την αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού:

- α) Μεγάλες δόσεις ιωδίου χορηγούνται στην αντιμετώπιση του υπερθυρεοειδισμού.
- β) Υπάρχει κίνδυνος υποθυρεοειδισμού σε ασθενείς που παίρνουν ραδιενεργό ιώδιο.
- γ) Στον υποθυρεοειδισμό πρέπει να δίνεται και δίαιτα με συμπληρώματα ιωδίου.
- δ) Η νόσος ελέγχεται καλύτερα όταν γίνεται συχνός έλεγχος της θυροξίνης στο αίμα.

9. Όσον αφορά το μεταβολισμό ασβεστίου:

- α) Η βιταμίνη D προκαλεί απορρόφηση ασβεστίου από τα νεφρά.
- β) Η βιταμίνη D συντίθεται στον οργανισμό.
- γ) Η βιταμίνη D λαμβάνεται από φρέσκα λαχανικά και φρούτα.
- δ) Η βιταμίνη D και το ασβέστιο χορηγούνται για την αντιμετώπιση του υποπαραθυρεοειδισμού.
- ε) Η βιταμίνη D σταθεροποιεί τα οστά και ελαττώνει την επίπτωση υποασβεστιαϊμίας στις νεοπλασματικές νόσους.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σκοπός κεφαλαίου

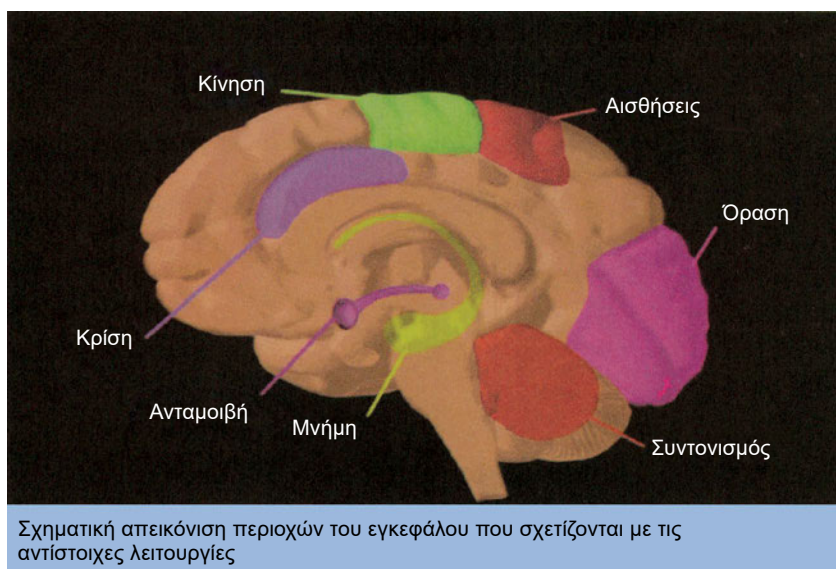
- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) αποτελείται από τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό (Σχήμα 6.1).

Ο εγκέφαλος, αυτό το μοναδικό όργανο, ελέγχει όλες τις σωματικές λειτουργίες, που ποικίλλουν από τον καρδιακό ρυθμό και τη σεξουαλική δραστηριότητα μέχρι το συναίσθημα και τη μάθηση. Επιγραμματικά, θα μπορούσαμε να ισχυρισθούμε ότι η ιδιαιτερότητα του ανθρώπου οφείλεται στον εγκέφαλό του.

Η έρευνα των τελευταίων 100 ετών επέτρεψε να αντιληφθούμε ότι το ΚΝΣ αποτελείται από διακριτά επικοινωνούντα στοιχεία, τους νευρώνες,



Σχήμα 6.1 Σχηματική παράσταση εγκεφάλου.

οι οποίοι παράγουν ηλεκτρικά σήματα - ώσεις. Αυτή η ηλεκτρική δραστηριότητα επιτρέπει τη μεταφορά της πληροφορίας από το ένα άκρο του νευρώνα στο άλλο άκρο και από τον ένα νευρώνα στον άλλο.

Υπάρχουν περισσότερες από 1000 ασθένειες του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος, που οδηγούν στα Νοσοκομεία μεγαλύτερο αριθμό ασθενών από οποιαδήποτε άλλη ομάδα νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών παθήσεων και του καρκίνου.

6.1 Στοιχεία ανατομίας ΚΝΣ

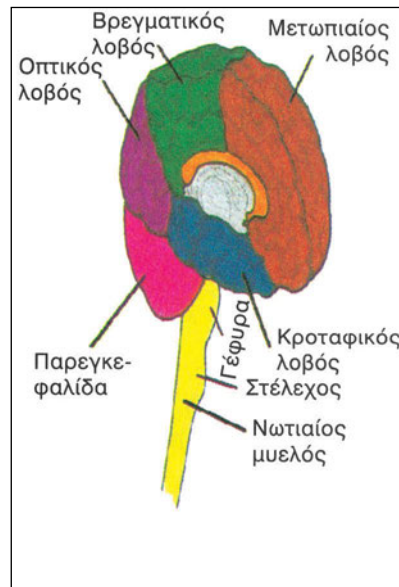
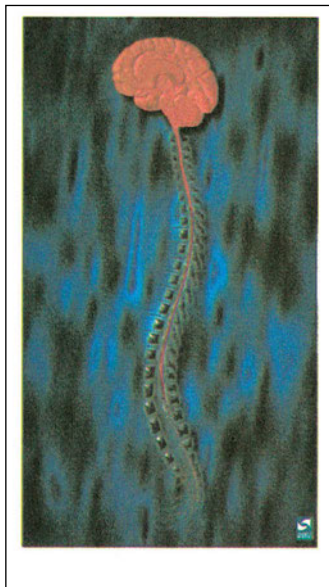
Α. Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος του ενήλικα ανθρώπου ζυγίζει περίπου 1400 γρ. και αποτελεί το 2% του ολικού βάρους του σώματος. Ο εγκέφαλος αποτελείται από 3 μέρη: 1) **τα ημισφαίρια**, 2) **το στέλεχος**, 3) **την παρεγκεφαλίδα**.

1) Εγκεφαλικά ημισφαίρια

Τα ημισφαίρια αποτελούνται από τη **φαιά ουσία (φλοιός)**, τη **λευκή ουσία** και τα **βασικά γάγγλια** (αθροίσεις νευρώνων μέσα βαθιά στη λευκή ουσία).

Το τμήμα των ημισφαιρίων που έχει τη μεγαλύτερη σημασία για τον άνθρωπο είναι ο **φλοιός**, γιατί εκεί εδράζονται οι γνωσιακές και οι λογικές λειτουργίες που μας διαφοροποιούν από τα άλλα ζώα. Ο φλοιός των ημισφαιρίων χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό προεξοχών (έλικες) και εμβυθύνσεων (αύλακες). Άλλες περιοχές του φλοιού, όπως τα λεγόμενα συνειρμικά πεδία, ελέγχουν "υψηλότερες" ψυχολογικές λειτουργίες, όπως η μνήμη, η μάθηση, η αφαιρετική σκέψη και η λογική.



Σχήμα 6.2 Σχηματική παράσταση ΚΝΣ.

Τα **βασικά γάγγλια** των ημισφαιρίων είναι μεγάλες υποφλοιώδεις μάζες και ανήκουν στο εξωπυραμιδικό κινητικό σύστημα. Οι πυρήνες αυτοί ελέγχουν και συντονίζουν τις κινήσεις του σώματος που γίνονται αυτόματα, όπως το βάδισμα.

Το **μεταιχμιακό σύστημα** δεν είναι ένα ξεχωριστό, ανατομικά περιγεγραμμένο σύστημα, αλλά ένας συνδυασμός λειτουργικά συνδεδεμένων πυρήνων και φλοιωδών περιοχών. Ονομάζεται επίσης σπλαχνικός ή συγκινησιακός εγκέφαλος, γιατί παίζει σημαντικό ρόλο στην έκφραση των συναισθημάτων.

2) Εγκεφαλικό στέλεχος

Είναι το εξελικτικά αρχαιότερο μέρος του εγκεφάλου, το οποίο περιλαμβάνει ορισμένες εξειδικευμένες περιοχές ελέγχου των πιο βασικών ζωτικών λειτουργιών του ανθρώπου και αποτελεί την προς τα εμπρός επέκταση του νωτιαίου μυελού. Το στέλεχος περιλαμβάνει: α) το διάμεσο **εγκέφαλο**, β) το **μέσο εγκέφαλο**, γ) τη **γέφυρα** και δ) τον **προμήκη μυελό**.

Ο **υποθάλαμος** αποτελεί την κατώτερη στιβάδα και το έδαφος του διαμέσου εγκεφάλου και είναι ο βασικός ρυθμιστής του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Επίσης, επηρεάζει το Ενδοκρινικό - Αγγειακό Σύστημα μέσω της υπόφυσης. Είναι η έδρα της ρύθμισης της πείνας, της δίψας και της σεξουαλικής επιθυμίας. Ρυθμίζει τη θερμοκρασία του σώματος και τους κιρκάδιους ρυθμούς και παίζει σημαντικό ρόλο στη συναισθηματική λειτουργία και στην απάντηση του οργανισμού στο άγχος, κινητοποιώντας το Συμπαθητικό Σύστημα.

Η **υπόφυση** αποτελείται από την *αδενουπόφυση (πρόσθιο λοβό)*, που είναι ενδοκρινής αδένας, και τη *νευροϋπόφυση (οπίσθιο λοβό)*, που αποτελεί μέρος του εγκεφάλου, περιέχει νευρικές ίνες, ένα ειδικό σύστημα τριχοειδών αγγείων, και προέρχεται από το έδαφος του διαμέσου εγκεφάλου.

Ο **προμήκης** εκτείνεται μεταξύ γέφυρας και νωτιαίου μυελού. Βοηθά στον έλεγχο της κυκλοφορίας και της αναπνοής, αλλά συμμετέχει και στον έλεγχο της μάσησης, της έκκρισης του σάλιου και των κινήσεων των μυών του προσώπου.

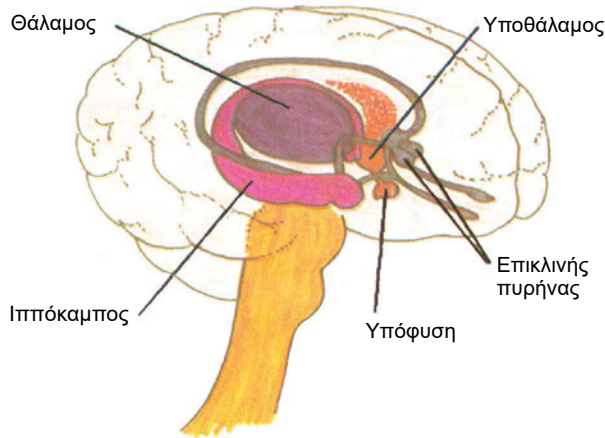
3) Παρεγκεφαλίδα

Είναι το όργανο του συντονισμού και των κινήσεων του σώματος, αλλά και το όργανο της ρύθμισης του μυϊκού τόνου.

B. Νευρώνας - νευρομεταβιβαστές - φάρμακα - ασθένειες

Ο νευρώνας, ένα κύτταρο που μπορεί να μεταβιβάζει πληροφορίες σε άλλα νευρικά, μυϊκά ή αδενικά κύτταρα, αποτελεί τη βασική λειτουργική μονάδα του ΚΝΣ και, όπως όλα τα κύτταρα, έχει μεμβράνη, πυρήνα, μιτοχόνδρια, λυσοσώματα, ενδοπλασματικό δίκτυο, κτλ. Μορφολογικά χαρακτηρίζεται από το ότι απλώνει αποφυάδες, τους **δενδρίτες**, που προεκβάλλουν από το

Φαρμακολογία



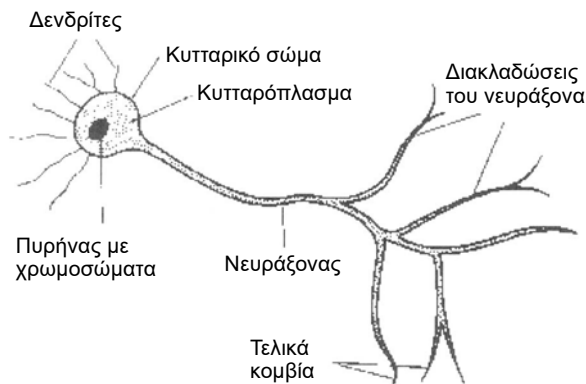
Σχήμα 6.3 Ανατομικά στοιχεία του εγκεφάλου.

κυτταρικό σώμα του νευρώνα και δέχονται πληροφορίες από άλλους νευρώνες και μία αποφυάδα, το νευράξονα ή τη **νευρική ίνα**.

Οι πιο χαρακτηριστικές ιδιότητες των νευρώνων είναι:

- Μπορούν να μεταφέρουν βιοηλεκτρικά σήματα σε πολύ μεγάλες αποστάσεις, χωρίς καμία απώλεια της έντασης του σήματος.
- Δημιουργούν ειδικές διακυτταρικές **συνδέσεις - συνάψεις** με άλλα νευρικά κύτταρα αλλά και με κύτταρα μυών και αδένων.

Η κυτταρική επικοινωνία πραγματοποιείται μέσω της συναπτικής μεταβίβασης. Ορισμένοι παράγοντες, όπως η μηχανική συμπίεση, η εφαρμογή ρεύματος ή η εφαρμογή χημικών ουσιών πάνω στην κυτταρική μεμβράνη, αναπτύσσουν δυναμικό ενεργείας, με αποτέλεσμα την εκπόλωση ή την υπερπόλωσή της. Το δυναμικό ενεργείας μετακινείται κατά μήκος του νευρώνα προκαλώντας άδειασμα των συναπτικών κυστιδίων, που είναι σφαιρικοί ενδοκυτταρικοί σχηματισμοί, οι οποίοι απελευθερώνουν χημική ουσία στο συναπτικό χάσμα, το **νευρομεταβιβαστή**, η οποία στη συνέχεια επιδρά

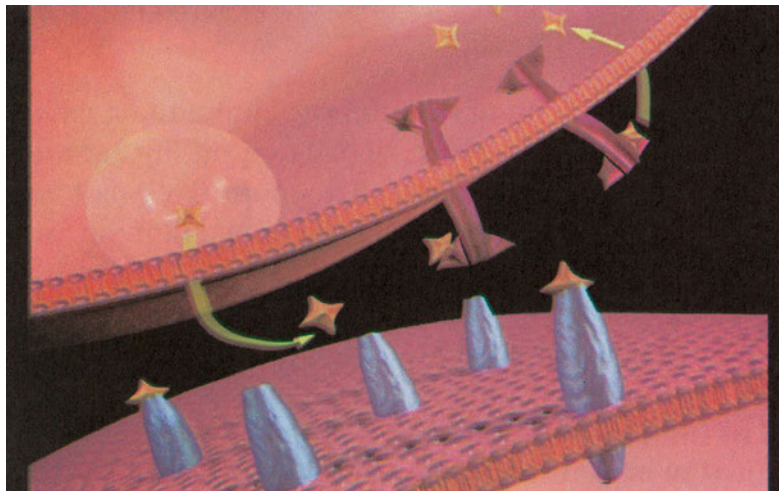


Σχήμα 6.4 Νευρικό κύτταρο.

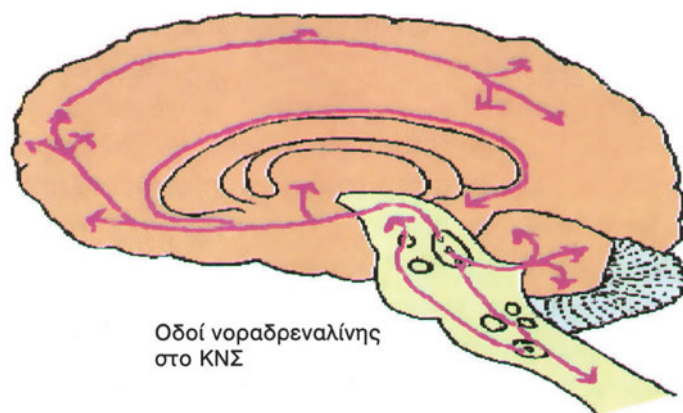
στο μετασυναπτικό κύτταρο. Τόσο η προσυναπτική όσο και η μετασυναπτική επιφάνεια φέρουν ειδικούς υποδοχείς (θέσεις), τους **προσυναπτικούς** και **μετασυναπτικούς υποδοχείς**, αντιστοίχως, με τους οποίους συνδέονται οι νευρομεταβιβαστές για να μεταφέρουν την πληροφορία. Η σύνδεση των μορίων του μεταβιβαστή με τους υποδοχείς δρα ως χημικό ερέθισμα, που μεταβάλλει τη διαπερατότητα της μεμβράνης στα διάφορα ιόντα. Οι μεταβολές αυτές καταλήγουν να προκαλέσουν την εκπομπή μιας νέας νευρικής ώσης από το μετασυναπτικό κύτταρο και την απελευθέρωση ενός νέου νευρομεταβιβαστή.

Τα κριτήρια στα οποία πρέπει να ανταποκρίνεται μία ενδογενής ουσία για να χαρακτηρίζεται ως νευρομεταβιβαστής είναι τα ακόλουθα:

- Πρέπει να βρίσκεται στη νευρική απόληξη μαζί με τα ένζυμα που διευκολύνουν τη σύνθεσή της.
- Μετά από νευρική διέγερση, πρέπει να μπορεί να απελευθερώνεται από τη νευρική απόληξη.
- Οι ενέργειες του νευρομεταβιβαστή πρέπει να είναι ίδιες με το αποτέλεσμα της νευρικής ώσης.
- Τα αποτελέσματα της νευρικής διέγερσης πρέπει να αναστέλλονται από φάρμακα που ανταγωνίζονται τις ενέργειες του νευρομεταβιβαστή (φάρμακα - ανταγωνιστές) και να διευκολύνονται από φάρμακα που μιμούνται τις ενέργειες του νευρομεταβιβαστή (φάρμακα - αγωνιστές).
- Τέλος, πρέπει να υπάρχει κάποιος μηχανισμός αδρανοποίησης του νευρομεταβιβαστή (μεταβολικά ένζυμα, μηχανισμός επαναπρόσληψης) (σχήμ. 6.6).



Σχήμα 6.5 Στο σχήμα είναι εμφανής η σύντηξη του κυστιδίου με τη μεμβράνη του προσυναπτικού κυττάρου, η έξοδος του νευρομεταβιβαστή, η σύνδεσή του με τον υποδοχέα του μετασυναπτικού κυττάρου, η επαναπρόσληψή του στην προσυναπτική νευρική ίνα



Σχήμα 6.6 Οδοί νευρομεταβιβαστών.

Οι κυριότεροι μεταβιβαστές του ΚΝΣ είναι η ακετυλοχολίνη, οι κατεχολαμίνες (νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη), η σεροτονίνη, η ισταμίνη, τα ανασταλτικά αμινοξέα GABA ή γ-αμινοβουτυρικό οξύ και η γλυκίνη, τα διεγερτικά αμινοξέα, όπως το γλουταμικό και το ασπαρτικό, και τα πεπτίδια, όπως είναι τα οπιοειδή πεπτίδια, (ενδορφίνες, δυνορφίνες, εγκεφαλίνες), η ουσία P. Για να γίνει αντιληπτή η φαρμακολογία του ΚΝΣ είναι απαραίτητη η κατανόηση της λειτουργίας των νευρομεταβιβαστικών ουσιών.

Βιογενείς αμίνες

Οι νευρομεταβιβαστικές ουσίες, οι οποίες χημικά έχουν τη δομή αμινών, ονομάζονται βιογενείς αμίνες και είναι η νοραδρεναλίνη (NA), η αδρεναλίνη (A), η ντοπαμίνη (D) και η σεροτονίνη ή 5-υδροξυτριπταμίνη (5-HT). Ειδικότερα η NA, A και D, ονομάζονται και κατεχολαμίνες.

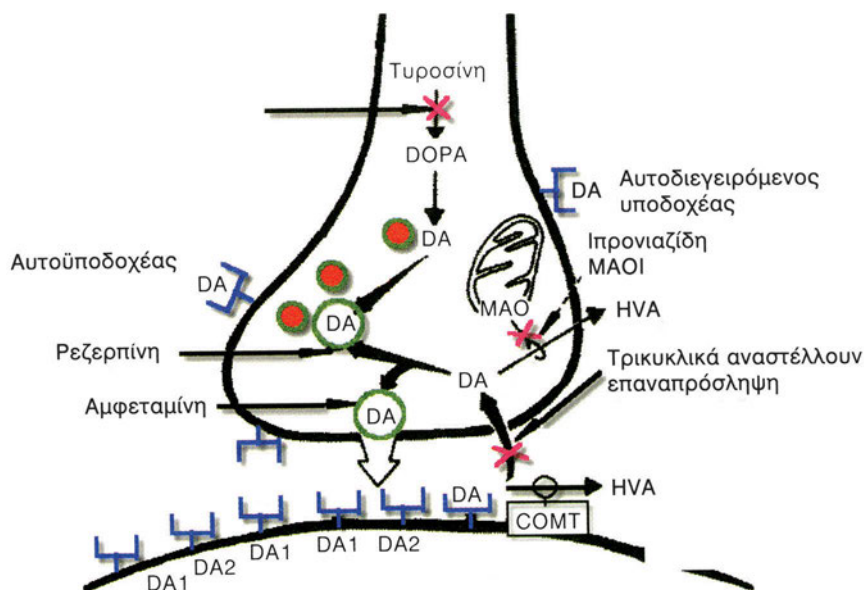
Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη συνδέεται με τη ρύθμιση της διαδικασίας ύπνου - εγρήγορσης, τη ρύθμιση της θερμοκρασίας, τη ρύθμιση της όρεξης και της σεξουαλικής δραστηριότητας. Το μεγαλύτερο ποσοστό των σωμάτων της σεροτονίνης βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος, και ειδικότερα, στη γέφυρα και τον προμήκη μυελό (εικ. 6.1, σχήμ. 6.9).

Η σύνθεση και ο μεταβολισμός των βιογενών αμινών γίνεται με τον ίδιο τρόπο που περιγράφηκε στο αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Τα αμινοξέα ως μεταβιβαστές

Το γλουταμινικό οξύ και το ασπαρτικό οξύ είναι οι κύριοι διεγερτικοί μεταβιβαστές του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ - GABA- αποτελεί τον κύριο ανασταλτικό μεταβιβαστή του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, τόσο στα σπονδυλωτά όσο και στα ασπόνδυλα.

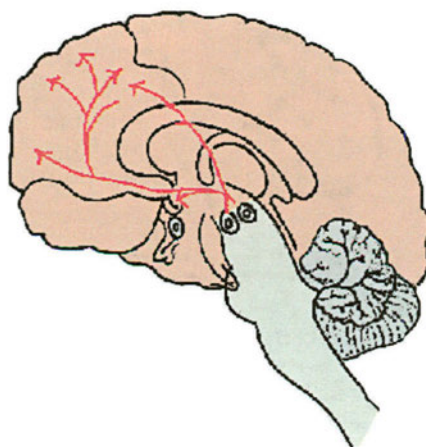


Σχήμα 6.7 Σύνθεση ντοπαμίνης.

Η τοξίνη του τετάνου, η οποία είναι γνωστό ότι προκαλεί σπασμούς, αναστέλλει την απελευθέρωσή του GABA και τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα (βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά) ασκούν τη δράση τους διευκολύνοντας τη σύνδεση του GABA με τους υποδοχείς του. Όλα τα ανωτέρω αποδεικνύουν τη στενή σχέση του GABA με την επιληψία.

Γλυκίνη

Η γλυκίνη, ο άλλος ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής του ΚΝΣ, φαίνεται ότι παίζει μεταβιβαστικό ρόλο στο νωτιαίο μυελό, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον αμφιβληστροειδή.



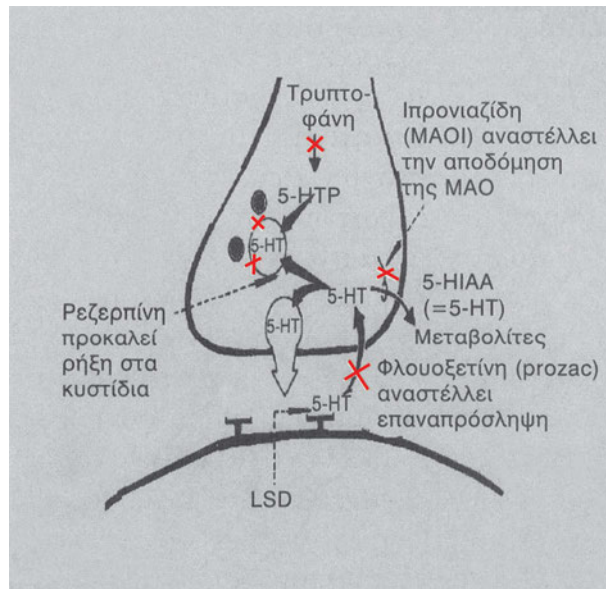
Σχήμα 6.8 Οδοί ντοπαμίνης στο ΚΝΣ.



Εικόνα 6.1 Οδοί σεροτονίνης.

Τα πεπτίδια ως νευρομεταβιβαστές

Πολλά πεπτίδια δρουν ως νευρομεταβιβαστές του ΚΝΣ. Η ανακάλυψη ότι η μορφίνη και η ηρωίνη ασκούν τη δράση τους σε υποδοχείς, οι οποίοι διεγείρονται από ενδογενείς ουσίες με όμοια δράση με τη μορφίνη, οδήγησε στην ταυτοποίηση των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, που ονομάζονται ενδορφίνες, εγκεφαλίνες και δυνορφίνες. Η ουσία P, ένα άλλο πεπτίδιο, φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταβίβαση του αισθήματος του πόνου και η δράση της επηρεάζεται από τις εγκεφαλίνες, το GABA και τη σεροτονίνη.



Σχήμα 6.9 Σύνθεση σεροτονίνης.

Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Η χολοκυστοκινίνη αποτελείται από 33 αμινοξέα και βρίσκεται τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ΚΝΣ, όπου είναι ευρύτατα διαδεδομένη. Απολήξεις της έχουν εντοπισθεί στο φλοιό, ενώ νευρώνες CCK υπάρχουν στην περιοχή του ιπποκάμπου.

6.2 Αγχολυτικά (απλά ηρεμιστικά)

Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν το παθολογικό άγχος. Το άγχος δεν είναι νόσος, είναι σύμπτωμα, το οποίο συνοδεύει πολλές νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσους. Επειδή τα περισσότερα αγχολυτικά προκαλούν ευφορία και εξάρτηση, συνταγογραφούνται σε ειδική συνταγή φυλασσόμενη επί τριετία.

Ας δούμε τώρα τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά:

- 1) **Βενζοδιαζεπίνες** (Αλπραζολάμη, βρωμαζεπάμη, διαζεπάμη, κλοβαζάμη, λοραζεπάμη, κ.ά.). Η κύρια ένδειξή τους είναι οι αγχώδεις διαταραχές και η βραχυχρόνια συμπτωματική θεραπεία του έντονου παθολογικού άγχους. Ακόμη, χρησιμοποιούνται ως υπναγωγό, αντιεπιληπτικά, υπνωτικά και μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά διευκολύνουν τη λειτουργία του ανασταλτικού νευρομεταβιβαστή του ΚΝΣ, δηλαδή του GABA.

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι ελάχιστα τοξικές, προκαλούν όμως εξάρτηση σχετικά ήπια, ενώ σε μακροχρόνια χορήγηση προκαλούν μείωση των γνωσιακών ικανοτήτων, ανάπτυξη αντοχής και εξάρτησης και γι' αυτό καλό είναι να μην χρησιμοποιούνται περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες. Οι συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη, αταξία και ελάττωση της κινητικότητας.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τις παρενέργειες - ειδικά μετά από μακροχρόνια χρήση - περισσότερο κινδυνεύουν οι ηλικιωμένοι. Σ' αυτούς παρατηρείται σύγχυση, ελάττωση των αντανακλαστικών, εγρήγορση και αταξία. Τα περισσότερα κατάγματα στην τρίτη ηλικία οφείλονται στη χρήση βενζοδιαζεπινών. Για τους λόγους αυτούς απαγορεύεται η οδήγηση και ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανημάτων κατά τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών. Έχει βρεθεί ότι τα φάρμακα αυτά αναπτύσσουν φαρμακοδυναμική συνέργεια (αυξάνεται η δράση τους) με το οινόπνευμα, τα βαρβιτουρικά και τα αντισταμινικά.

- 2) **Φάρμακα που διεγείρουν τους (5 - HT_{1A}) υποδοχείς της σεροτονίνης**, όπως: η μπουσπιρόνη, η γκεπιρόνη, η ιψαπιρόνη. Αυτά είναι νεώτερα αγχολυτικά φάρμακα, τα οποία δεν φαίνεται να προκαλούν εξάρτηση.
- 3) **Φλουμαζενίλη**. Η φλουμαζενίλη είναι μια βενζοδιαζεπίνη, η οποία αποκλείει συναγωνιστικά τη δράση των βενζοδιαζεπινών στον υποδοχέα του GABA, γι' αυτό και χρησιμοποιείται ως αντίδοτο σε χρόνια χορήγηση υψηλών δόσεων βενζοδιαζεπινών, στην ανάταξη της προκαλούμενης καταστολής και στην αντιμετώπιση του συνδρόμου στέρησης.

- 4) **Φάρμακα που διεγείρουν τους υποδοχείς σεροτονίνης.** Αυτά είναι νεώτερα αγχολυτικά φάρμακα, τα οποία δε φαίνεται να προκαλούν εξάρτηση.

6.3 Αντιψυχωσικά - Νευροληπτικά - Μείζονα ηρεμιστικά

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα ονομάζονται και μείζονα ηρεμιστικά ή νευροληπτικά. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα παράγωγα:

- των φαινοθειαζινών
- των βουτυροφαινονών
- του θειοξανθενίου
- της διφαινυλοβουτυλοπιπεριδίνης.

Η κυριότερη ένδειξη των αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι η σχιζοφρενική ψύχωση. Άλλες ενδείξεις των αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι:

- η μανία
- παραληρητικές μορφές κατάθλιψης (με συγχορήγηση αντικαταθλιπτικού)
- οξύ ψυχωσικό επεισόδιο
- οργανικές ψυχώσεις.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα βελτιώνουν τις διαταραχές της αντίληψης και της σκέψης του σχιζοφρενούς, ενώ βοηθούν στην επανασύνδεση του αρρώστου με το περιβάλλον του. Τα φάρμακα αυτά συνεχίζουμε να τα χορηγούμε και μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων του ασθενούς, με σκοπό την πρόληψη των υποτροπών. Τα αντιψυχωσικά είναι φάρμακα **αντι-ντοπαμινεργικά**. Εμφανίζουν όμως και σε διαφορετικό βαθμό:

- αντισταμινική δράση
- ανταδρενεργική δράση
- αντισεροτονινεργική δράση
- αντιμουσκαρινική δράση.

Ο πιθανός τρόπος δράσης τους πιστεύεται ότι είναι ο αποκλεισμός των D_2 υποδοχέων της ντοπαμίνης. Στην αντιντοπαμινεργική τους δράση οφείλεται η εμφάνιση εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων (φαρμακευτικό Parkinson, ακαθισία, δυστονίες, δυσκινησία) και η απελευθέρωση της προλακτίνης.

Ακόμη, επειδή τα νευροληπτικά αποκλείουν τους σεροτονινεργικούς, χολινεργικούς και α-αδρενεργικούς υποδοχείς, εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως: ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία κ.ά.

Η επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωσικού εξαρτάται:

- α) Από το επιθυμητό κατασταλτικό αποτέλεσμα.
- β) Από την αντίδραση του ασθενούς στις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να αναφερθεί ότι τα αντιψυχωσικά δεν προκαλούν ευφορία, δεν είναι υπνωτικά, δεν προκαλούν εξάρτηση και δεν αναπτύσσουν ανοχή.

Κεφάλαιο 6^ο: Φάρμακα κεντρικού νευρικού συστήματος

Ας δούμε τώρα πιο συγκεκριμένα τις κατηγορίες των αντιψυχωσικών φαρμάκων:

1) **Φαινοθειαζίνες**. Σ' αυτές ανήκουν:

α) Οι προπυλαμίνες. Κύριος εκπρόσωπος είναι η χλωροπρομαζίνη (χορηγείται από το στόμα και προκαλεί μείωση των παρορμήσεων και απάθεια χωρίς ύπνο). Αυτές εμφανίζουν έντονη κατασταλτική δράση, μέτριες εξωπυραμιδικές και αντιχολινεργικές εκδηλώσεις.

β) Πιπεριδίνες, π.χ., θειοριδαζίνη. Αυτές εμφανίζουν έντονες αντιχολινεργικές και λιγότερες εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις. Έχουν μέτρια κατασταλτική δράση.

γ) Πιπεραζίνες, π.χ., φθοριοφαιναζίνη. Αυτές εμφανίζουν μειωμένες αντιχολινεργικές εκδηλώσεις και πιο έντονες εξωπυραμιδικές. Έχουν μέτρια κατασταλτική δράση.

Να σημειωθεί ότι πολλές φαινοθειαζίνες χρησιμοποιούνται ως αντιεμεικτικά φάρμακα.

Στις κύριες **ανεπιθύμητες ενέργειες** ανήκουν:

α) Διαταραχές του εξωπυραμιδικού συστήματος, δηλαδή σύνδρομο τύπου Parkinson, κινητικές διαταραχές, δυστονία (ανεξέλεγκτες κινήσεις), όψιμη δυσκινησία (ακανόνιστες κινήσεις του στόματος, της γλώσσας και των άνω άκρων).

β) Διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος, δηλαδή ξηροστομία, αύξηση του βάρους, υπνηλία, συμπύκνωση χολής, υπόταση, αναστολή θερμορρύθμισης, ποικιλοθερμία, κακοήθης υπερπυρεξία, καταστολή του κέντρου του εμέτου στη χημειοαισθητική ζώνη του εμέτου, διαταραχή της εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία, γαλακτόρροια, εξανθήματα στο δέρμα, φωτοευαισθησία.

γ) Διαταραχές απειλητικές για τη ζωή, δηλαδή καταστολή λευκοκυττάρων στο αίμα μέχρι απλαστικής αναιμίας (κυρίως η κλοζαπίνη).

2) **Θειοξανθένια**. Π.χ., χλωπροθιξίνη, φλουπενθιζόλη. Χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Μοιάζουν με τις πιπεραζίνες.

3) **Βουτυροφαινόνες**. Π.χ., αλοπεριδόλη, δρομπεριδόλη κ.ά. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μοιάζουν μ' αυτές των φαινοθειαζινών.

4) **Διφαινυλοβουτυλοπιπεριδίνες**. Π.χ., πιμοζίδη, σουλπιρίδη. Αυτές έχουν τα χαρακτηριστικά των πιπεραζινών.

5) **Άτυπα αντιψυχωσικά**. Π.χ., κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη.

6.4 Φάρμακα στις συναισθηματικές διαταραχές

Η διαταραχή του συναισθήματος αποτελεί ένα από τα βασικά προβλήματα της σύγχρονης κοινωνίας.

Κατάθλιψη: Το συχνότερο χαρακτηριστικό της κατάθλιψης είναι η ανηδονία. Υπάρχουν ακόμα: (1) Αϋπνία (αφύπνιση πολύ πρωί), (2) Ψυχοκινητική επιβράδυνση ή ανησυχία, (3) Απώλεια της ενεργητικότητας, (4) Αισθήματα ενοχής - αναξιότητας, (5) Αλλαγή ορέξεως, (6) Απώλεια του

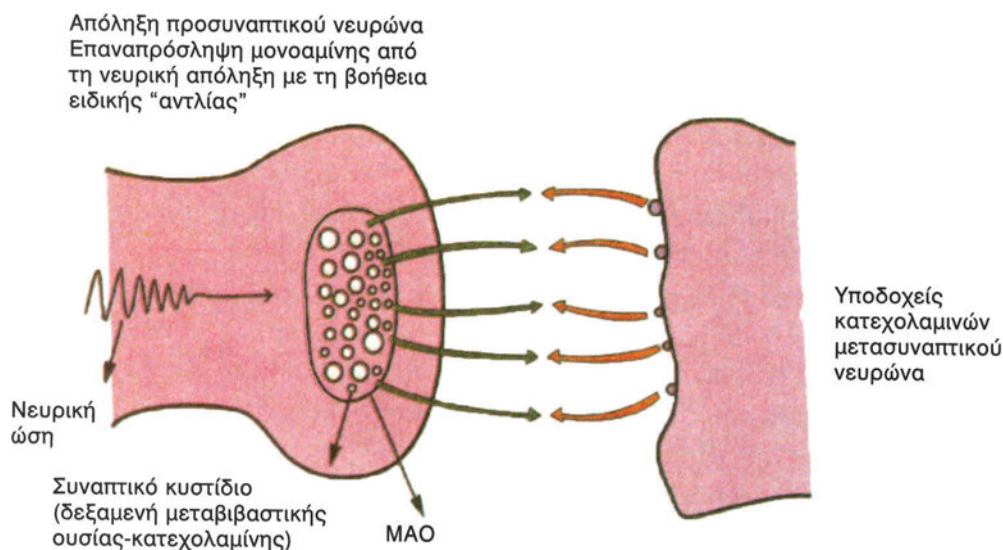
ενδιαφέροντος και της σεξουαλικής επιθυμίας, (7) Σκέψη αυτοκτονίας, (8) Μείωση της ικανότητας συγκέντρωσης. Η κατάθλιψη παρατηρείται σε επεισόδια που διαρκούν 6-12 μήνες, με τάση περιοδικότητας και υποτροπής. Υπάρχουν ασθενείς με χρόνια κατάθλιψη.

Τα φάρμακα που χορηγούνται στην κατάθλιψη έχουν ως σκοπό την αύξηση της δραστηριότητας των κατεχολαμινών στον εγκέφαλο, αφού βρέθηκε ότι η νόσος συνδέεται με ελαττωμένα επίπεδα βιογενών αμινών στον εγκέφαλο.

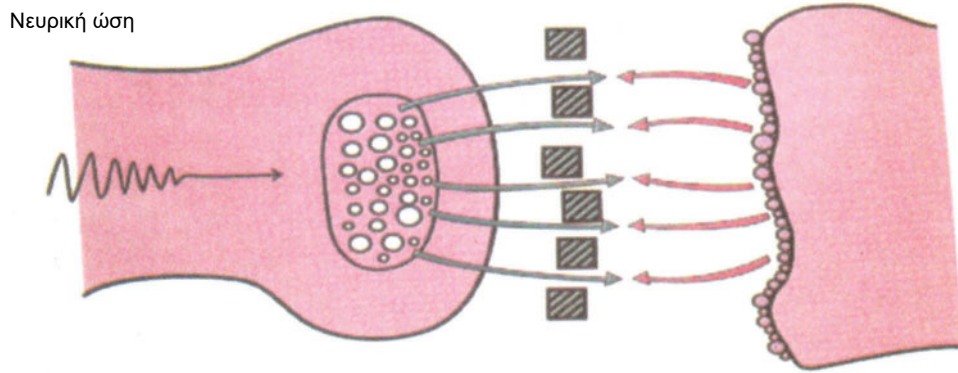
Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν τη δραστηριότητα της ειδικής "αντλίας" που επιτρέπει την επαναπρόσληψη των βιογενών αμινών.

Ας δούμε όμως (μέσω του σχήματος 6.11) ποια είναι η πορεία της μετάδοσης της νευρικής ώσης στο κεντρικό νευρικό σύστημα: Με την άφιξη της νευρικής ώσης στο ΚΝΣ απελευθερώνεται μεταβιβαστική ουσία από το συναπτικό κυστίδιο του προσυναπτικού νευρώνα, διαχέεται στη συναπτική σχισμή (χάσμα) και φθάνει στους υποδοχείς του μετασυναπτικού νευρώνα, όπου και ασκεί την ενέργειά της. Η φαρμακολογική ενέργεια της αμίνης τελειώνει με την επαναπρόσληψή της από τη νευρική απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα με τη βοήθεια ειδικής αντλίας. [Ένα ποσοστό των κατεχολαμινών αποδομείται από ένζυμα, όπως η μονοαμινο - οξειδάση (MAO), ή η κατεχολομεθυλο - τρανσφεράση (COMT)]. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αποκλείουν την "αντλία" των κατεχολαμινών και καταργούν την επαναπρόσληψή τους από την απόληξη του προσυναπτικού νευρώνα. Όλα τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν την επαναπρόσληψη τόσο της νοραδρεναλίνης όσο και της σεροτονίνης.

Η δράση τους εμφανίζεται 3-4 εβδομάδες μετά από συνεχή χορήγηση,



Σχήμα 6.10 Νευρική σύναψη.



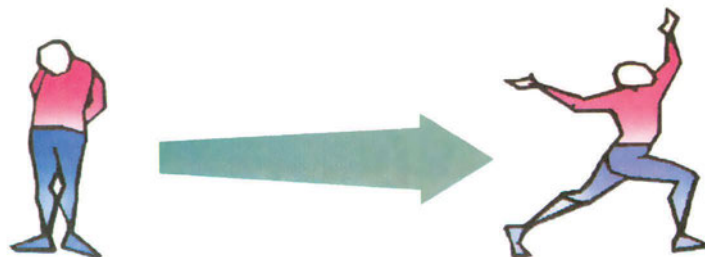
Σχήμα 6.11 Δράση ΜΑΟ.

ενώ παρουσιάζουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια συνδέεται με την αντιχολινεργική τους δράση, που προκαλεί ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, επιδείνωση καταστάσεων, όπως υπερτροφία του προστάτη και γλαύκωμα.

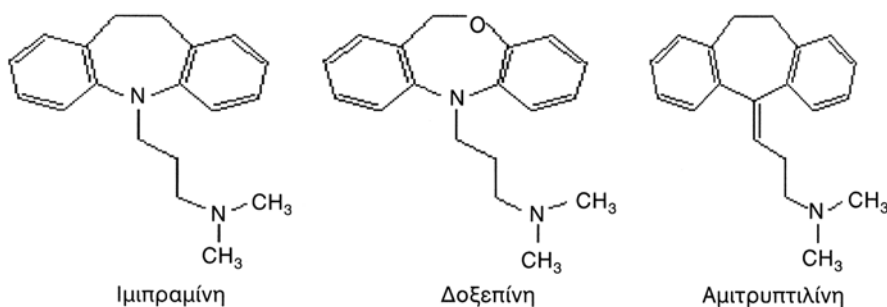
Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα περιλαμβάνουν:

- 1) Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη, δοξεπίνη, χλωριμιπραμίνη). Ονομάζονται τρικυκλικά γιατί χημικά έχουν τρικυκλική δομή.
- 2) **Δεύτερης γενιάς άτυπα αντικαταθλιπτικά.** Στην προσπάθεια ανακάλυψης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες παρασκευάστηκαν νεότερα φάρμακα, όπως η μαπροτιλίνη, αμοξαπίνη, βενλαφαξίνη, φλουοξετίνη, παροξετίνη, σιταλοπράμη και άλλα. Τα νεότερα αυτά αντικαταθλιπτικά είναι εκλεκτικοί αναστολείς είτε της νοραδρεναλίνης είτε της σεροτονίνης. Χορηγούνται από το στόμα. Δεν προκαλούν αντοχή και εξάρτηση.
- 3) **Αναστολείς της ΜΑΟ:** (μοκλοβεμίδη, φαινελζίνη, ισοκαρβοξαζίδη, τρανυλκυπρομίνη). Η ΜΑΟ (μονοαμινοοξειδάση) βρίσκεται στα σημεία αποθήκευσης των κατεχολαμινών προσυναπτικά και σχετίζεται με τη

Δράση
αντικατα-
θλιπτικών
φαρμάκων



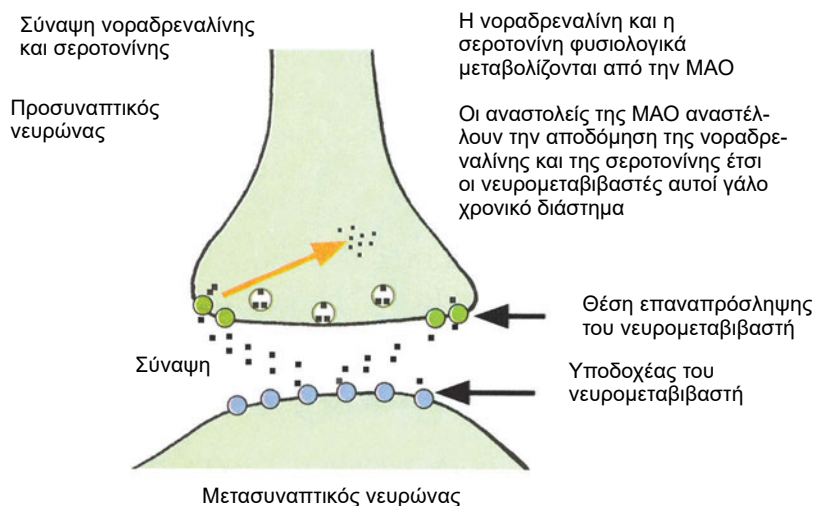
Σχήμα 6.12 Δράση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.



Σχήμα 6.13 Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης της μεταβιβαστικής ουσίας μέσα στις νευρικές απολήξεις. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τη δραστηριότητα της MAO αυξάνουν έμμεσα τα επίπεδα των κατεχολαμινών στο συναπτικό χάσμα. Είναι φάρμακα με ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε χρόνια χορήγηση προκαλούν ηπατική βλάβη. Οι αναστολείς της MAO δεν προκαλούν εθισμό, δεν προκαλούν ανοχή και δεν πρέπει να διακόπτονται απότομα (γιατί είναι δυνατόν να προκληθεί ναυτία, έμετος και κινητική ανησυχία), εμφανίζουν αντικαταθλιπτική δράση μετά από 7-10 μέρες από την έναρξη της χορήγησής τους και προκαλούν υπερτασική κρίση, όταν, συγχρόνως με τους αναστολείς της MAO, γίνεται κατανάλωση ορισμένων τροφίμων, όπως τυρί και κόκκινο κρέας πλούσια σε τυραμίνη.

- 4) **Λίθιο.** Χρησιμοποιείται στη θεραπευτική για την αντιμετώπιση ψυχικών νοσημάτων, όπως η μανία, η διπολική συναισθηματική διαταραχή. Για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, καταβολή δυνάμεων,



Σχήμα 6.14 Σύναψη νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης.

λεπτό τρόπο, πολυδιψία, πολυουρία), πρέπει να ελέγχονται τακτικά στο πλάσμα οι συγκεντρώσεις του λιθίου.

6.5 Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Επιληψία: Η λέξη επιληψία είναι ελληνική και προέρχεται από τις λέξεις "επί + λαμβάνω". Οι αρχαίοι πολιτισμοί θεωρούσαν τους επιληπτικούς ως ανθρώπους που είχαν καταληφθεί από δαίμονες. Η επιληψία είναι μια διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, που χαρακτηρίζεται από σχετικά σύντομους, χρόνιους, παροξυσμούς (επιληπτική κρίση) με ταχεία έναρξη. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μικρής ή μεγάλης έντασης σπασμούς, που συνοδεύονται από ολιγόλεπτη απώλεια της συνείδησης. Η αιτιολογία της επιληψίας είναι άγνωστη.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα είναι:

- 1) **Βαρβιτουρικά:** θειοπεντάλη, πεντοβαρβιτάλη, αμοβαρβιτάλη, φαινοβαρβιτάλη. Τα βαρβιτουρικά είναι παράγωγα του βαρβιτουρικού οξέος και χρησιμοποιούνται ως υπναγωγά, γενικά αναισθητικά και αντιεπιληπτικά.

Συνήθως, για την αντιεπιληπτική αγωγή χρησιμοποιείται η φαινοβαρβιτάλη, η οποία προκαλεί μεγάλη καταστολή. Στις παρενέργειές της περιλαμβάνονται η αταξία, σύγχυση, νυσταγμός. Σε υπέρβαση δόσης εμφανίζεται καταστολή του κέντρου της αναπνοής. Τα βαρβιτουρικά προκαλούν εξάρτηση επεμβαίνοντας στο μεταβολισμό του κυττάρου, ο οποίος, με την πάροδο του χρόνου, αυξάνεται και απαιτείται μεγαλύτερη δόση για το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα.

- 2) **Υδαντοϊνικά παράγωγα (φαινυντοϊνη).** Η φαινυντοϊνη χρησιμοποιείται ευρύτατα. Η αύξηση της δόσης του φαρμάκου αυτού πρέπει να γίνεται προοδευτικά, καθώς πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα για την αποφυγή τοξικών φαινομένων. Οι κυριότερες παρενέργειες του φαρμάκου είναι: παρεγκεφαλιδικές διαταραχές, θόλωση της διάνοιας, επιγαστραλγία, ναυτία, αιματολογικές διαταραχές, διόγκωση του ήπατος, αύξηση τρανσαμινασών, διόγκωση των ούλων και περιοδοντίτιδα.
- 3) **Οξαζολιδινεδιόνες (τριμεθαδιόνη).** Αυτές προκαλούν μεγάλο ποσοστό ουδετεροπενίας.
- 4) **Καρβαμαζεπίνη.** Χορηγείται στις περισσότερες μορφές επιληψίας και σε νευραλγίες, π.χ., νευραλγία τριδύμου. Στις παρενέργειές της περιλαμβάνονται: θόλωση διάνοιας, διπλωπία, κεφαλαλγία, αταξία, αλλεργικές αντιδράσεις, απλαστική αναιμία, ουδετεροπενία ικανή να απαιτήσει διακοπή της αγωγής.
- 5) **Σουκινιμίδια (εθουσουλιμίδη).** Η εθουσουλιμίδη χορηγείται σε μυοκλονικούς σπασμούς και σε "petit mal".
- 6) **Άλλα φάρμακα** όπως: βαλπροϊκό νάτριο, βενζοδιαζεπίνες, διαζεπάμη.

6.6 Αντιπαρκινσονικά φάρμακα

Η νόσος περιγράφηκε από τον James Parkinson το 1817 ως "τρομώδης παράλυσις" και χαρακτηρίζεται από τρόμο, υποκινησία, μυϊκή αδυναμία και μυϊκή δυσκαμψία. Με την εξέλιξη της νόσου εμφανίζεται έκπτωση της διανοητικής κατάστασης του ατόμου.

Η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, η νόσος όμως σχετίζεται με την εκφύλιση των ντοπαμινεργικών σωμάτων του μελαινοραβδωτού συστήματος. Η μέλαινα ουσία αποτελεί τμήμα του εξωπυραμιδικού συστήματος, από την οποία ξεκινούν ντοπαμινεργικοί νευρώνες που καταλήγουν στο ραβδωτό σώμα. Από τους νευρώνες αυτούς απελευθερώνεται η ντοπαμίνη, η οποία ασκεί ανασταλτική δράση σε άλλους νευρώνες που περιέχουν Ach (ακετυλοχολίνη). Εάν δεν υπάρχει επαρκής ποσότητα ντοπαμίνης (DA), τότε έχουμε αυξημένη χολινεργική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση των παρκινσονικών συμπτωμάτων. Πιστεύεται ότι ο φυσιολογικός εξωπυραμιδικός έλεγχος της μυϊκής δραστηριότητας (κινητικότητα) ρυθμίζεται από την ισορροπία που διατηρείται ανάμεσα στις χολινεργικές (διεγερτικές) και στις ντοπαμινεργικές (ανασταλτικές) ίνες των νευρικών αυτών περιοχών. Στη νόσο του Parkinson φαίνεται ότι η ισορροπία αυτή διαταράσσεται με τη μείωση της παραγωγής ντοπαμίνης, από την εκφύλιση μερικών ντοπαμινεργικών νευρικών ινών. Άρα, υπερισχύει το χολινεργικό σύστημα (σχήματα 6.15, 6.16, 6.17).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον παρκινсонισμό, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- α) Τα με ντοπαμινεργική δράση (ενισχύουν το ντοπαμινεργικό σύστημα).
- β) Τα με αντιχολινεργική δράση (ελαττώνουν τη δραστηριότητα του χολινεργικού συστήματος).

Στην κατηγορία των φαρμάκων με ντοπαμινεργική δράση περιλαμβάνονται:

- 1) Η **λεβοντόπα (l-dopa)**: Η ντοπαμίνη δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γι' αυτό χορηγείται η πρόδρομη ουσία λεβοντόπα, η οποία, με τη δράση της l-dopa αποκαρβοξυλάσης, μετατρέπεται σε ντοπαμίνη. Στις παρενέργειες της l-dopa αναφέρονται: ναυτία, έμετος, ορθοστατική υπόταση, κατάθλιψη, ψυχωσικές καταστάσεις, σύγχυση κ.ά. Πρέπει να



Σχήμα 6.15

Κεφάλαιο 6^ο: Φάρμακα κεντρικού νευρικού συστήματος



Σχήμα 6.16

αναφερθεί ότι πολλοί ασθενείς καταλήγουν "ακίνητικοί". Σ' άλλους ασθενείς παρατηρούνται δυσκινησίες, ανάλογα με τις διακυμάνσεις των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα.

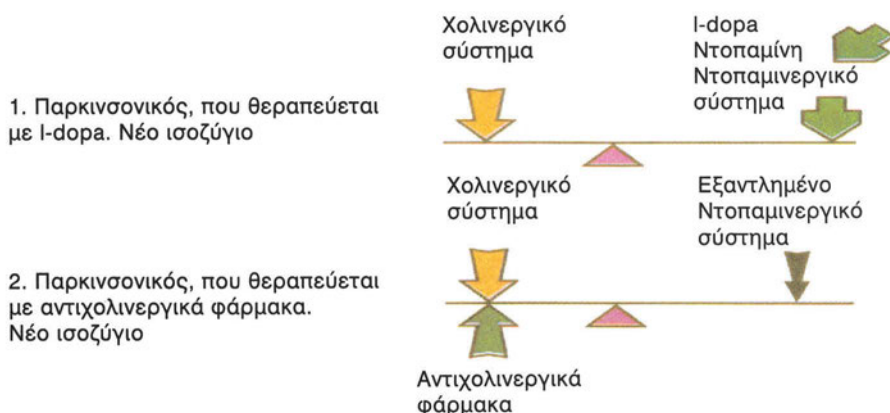
Παρ' ότι η θεραπεία με λεβοντόπα έχει θεαματικό αποτέλεσμα στα συμπτώματα του παρκινσονισμού, με την πάροδο του χρόνου το φάρμακο γίνεται λιγότερο αποτελεσματικό και τα συμπτώματα του ασθενούς παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις ανάμεσα στις δόσεις. Μέρος του φαινομένου οφείλεται στο μικρό χρόνο ημιζωής της λεβοντόπα (L-Dopa). Επίσης ένα μεγάλο ποσοστό της, όταν εισέρχεται στην περιφερική κυκλοφορία, μετατρέπεται σε ντοπαμίνη μέσα στο σώμα, με αποτέλεσμα μόνο ένα μικρό ποσοστό να εισέρχεται στον εγκέφαλο, αλλά και να παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες από την περιφερική αύξηση της ντοπαμίνης, όπως ορθοστατική υπόταση και ναυτία. Η καρβιντόπα είναι ένα φάρμακο που χορηγείται μαζί με την L-Dopa, ούτως ώστε, με το συνδυασμό αυτό, επιτυγχάνουμε μείωση της δόσης της λεβοντόπα κατά 75%, με σύγχρονη μείωση των ανεπιθυμητών ενεργειών, αλλά χωρίς απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος στο ΚΝΣ.

Άλλα αντιπαρκινσονικά φάρμακα

Αγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης: Βρωμοκρυπτίνη, περγολίδη,πραμιπεξόλη



Σχήμα 6.17 Νόσος Parkinson (ο ασθενής κνηγάει το κέντρο βάρους του).



Σχήμα 6.18

και ροπινιρόλη. Τα φάρμακα αυτά διεγείρουν τους υποδοχείς της ντοπαμίνης.

Αντιχολινεργικά φάρμακα: Τριεξυφενιδύλη, βιπεριδένη και βενζοτροπίνη. Είναι φάρμακα δεύτερης επιλογής για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του παρκινσονισμού και χρησιμοποιούνται ως επικουρικά στους ασθενείς στους οποίους ελέγχεται δύσκολα ο τρόμος.

6.7 Αναισθητικά

6.7.α Γενικά αναισθητικά

Τα γενικά αναισθητικά επιδρούν και αναστέλλουν προσωρινά και αναστρέψιμα τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος, ιδιαίτερα σε κάποια τμήματα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, με αποτέλεσμα ο άρρωστος να έχει προσωρινή απώλεια της συνείδησης και να μην αισθάνεται τον πόνο.

Α) Ορισμός γενικής αναισθησίας

Γενική αναισθησία ή νάρκωση είναι η κατάσταση, στην οποία ο άρρωστος έχει παροδική και αναστρέψιμη απώλεια της συνείδησης, των αισθήσεων και των εκούσιων και ακούσιων μυϊκών κινήσεων. Χρησιμοποιείται για την εκτέλεση μικρών και μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων.

Στη γενική αναισθησία χρησιμοποιούνται δύο μεγάλες κατηγορίες φαρμάκων που λέγονται γενικά αναισθητικά: τα εισπνεόμενα και τα ενδοφλέβια.

Στάδια γενικής αναισθησίας

Όταν ο άρρωστος λάβει γενικά αναισθητικά, ιδιαίτερα αιθέρα ή χλωροφόρμιο, εμφανίζονται τέσσερα διαδοχικά στάδια αναισθησίας:

α) **Στάδιο αναλγησίας:** Ο άρρωστος διατηρεί τη συνείδησή του και μπορεί να συζητάει. Σταδιακά χάνει τη μνήμη του και την αίσθηση του πόνου.

- β) **Στάδιο διέγερσης:** Ο άρρωστος αρχίζει να χάνει τη συνείδησή του, ενώ παράλληλα παρουσιάζονται φαινόμενα διέγερσης, όπως απότομες και άσκοπες κινήσεις των άκρων. Η αναπνοή γίνεται γρήγορη και ακανόνιστη, ενώ η πίεση του αίματος αυξάνεται. Μπορεί να παρουσιαστεί εμετός και βήχας. Το στάδιο αυτό πρέπει να διαρκεί πολύ λίγο γιατί κινδυνεύει ο άρρωστος. Στις καθημερινές χειρουργικές επεμβάσεις, το στάδιο αυτό αποφεύγεται με την ενδοφλέβια χορήγηση ενός βαρβιτουρικού (νατριούχος θειοπεντάλη), πριν χορηγηθεί το εισπνεόμενο αναισθητικό.
- γ) **Στάδιο χειρουργικής αναισθησίας:** Ο άρρωστος βρίσκεται σε ύπνο, αναπνέει κανονικά και σταματούν οι μυϊκές κινήσεις. Σταδιακά ελαττώνονται όλα τα αντανακλαστικά και σταματούν οι κινήσεις των οφθαλμών. Η αναισθησία γίνεται βαθύτερη. Στο στάδιο αυτό γίνονται όλες οι μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις.
- δ) **Στάδιο αναπνευστικής παράλυσης:** Εάν χορηγηθεί περισσότερο αναισθητικό από όσο πρέπει, επηρεάζεται ο προμήκης, με αποτέλεσμα παράλυση της αναπνοής και θάνατο του αρρώστου.

Ανάνηψη: Μετά τη διακοπή της χορήγησης του γενικού αναισθητικού και τη σταδιακή αποβολή του από τον οργανισμό, ο άρρωστος αρχίζει να ξυπνά και όλες οι λειτουργίες επανέρχονται στη φυσιολογική τους κατάσταση. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ανάνηψη. Ο άρρωστος περνάει από τα στάδια της γενικής αναισθησίας αντίστροφα.

B) Μηχανισμοί δράσης γενικών αναισθητικών

Η γενική αναισθησία οφείλεται στην ενέργεια του αναισθητικού φαρμάκου στο κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα στο δικτυωτό σχηματισμό του στελέχους του εγκεφάλου. Ο μηχανισμός δράσης των γενικών αναισθητικών δεν είναι απόλυτα γνωστός. Ο πιθανότερος μηχανισμός δράσης των εισπνεόμενων γενικών αναισθητικών βασίζεται στο γεγονός ότι όσο περισσότερο διαλύονται σε λίπος τόσο αυξάνεται η αναισθητική τους ισχύς. Τα εισπνεόμενα, γενικά, αναισθητικά διαλύονται στη διπλή στιβάδα λίπους της κυτταρικής μεμβράνης των κυττάρων του ΚΝΣ, αυξάνοντας τη διαπερατότητά της. Η γενική αναισθησία χρησιμοποιεί φάρμακα:

- α) στην προαναισθητική αγωγή,
- β) στη βασική, κύρια αναισθησία, και
- γ) στη διατήρηση της αναισθησίας.

Γ) Φάρμακα προαναισθητικής αγωγής. Η προαναισθητική αγωγή αποσκοπεί:

- α) Στην αντιμετώπιση του άγχους της επέμβασης (αγχόλυση). Χορηγούνται αγχολυτικά από το στόμα, π.χ., βενζοδιαζεπίνες, διαζεπάμη ή λοραζεπάμη.
- β) Στην αναστολή των παρασυμπαθητικών επιδράσεων της αναισθησίας,

δηλαδή ελάττωση των εκκρίσεων και των αντανakλαστικών του πνευμονογαστρικού*. Χορηγούνται αντιμουσκαρινικά φάρμακα, όπως ατροπίνη και σκοπολαμίνη (υοσκίνη). Η σκοπολαμίνη έχει αντιεμετική δράση και προκαλεί αμνησία.

- γ) Στην αναλγησία. Χορηγούνται οπιούχα αναλγητικά (φεντανύλη, μορφίνη, πεθιδίνη).
- δ) Στην πρόληψη του μετεγχειρητικού εμετού. Η ναυτία και ο εμετός είναι συνήθη μετεγχειρητικά επακόλουθα. Υπεύθυνη για τον εμετό δεν είναι μόνο η μορφίνη αλλά τα αναισθητικά φάρμακα. Τα αντιεμετικά που χορηγούνται, όπως η μετοκλοπραμίδη, η δροπεριδόλη, η προχλωριπεραζίνη και η ονδασεντρόνη, δυνατόν να δοθούν προεγχειρητικά.

Δ) Τα γενικά αναισθητικά διακρίνονται σε:

I. **Ενδοφλέβια αναισθητικά:** Δίνονται μόνα τους σε επεμβάσεις μικρής διάρκειας ή για τη γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία. Διακρίνονται σε βαρβιτουρικά και σε μη βαρβιτουρικά.

α) **Βαρβιτουρικά: Θειοπεντάλη.** Ενδοφλέβια χορηγούμενη προκαλεί απώλεια συνειδήσεως σε λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα. Η ανάνηψη επίσης είναι ταχεία. Η θειοπεντάλη είναι εξόχως λιποδιαλυτή και εισδύει ταχέως στον εγκέφαλο. Μεταβολίζεται στο ήπαρ με ρυθμό 12-16% ανά ώρα. Δόσεις θειοπεντάλης, λίγο μεγαλύτερες από εκείνες της αναισθητικής δόσης, καταστέλλουν τη λειτουργία του μυοκαρδίου και του αναπνευστικού κέντρου. Σπάνια, η θειοπεντάλη προκαλεί αναφυλαξία. Αν η έγχυση της θειοπεντάλης γίνει έξω από τη φλέβα εμφανίζεται πόνος και νέκρωση των πέριξ ιστών.

β) **Μη βαρβιτουρικά:** Σ' αυτά ανήκουν η **κεταμίνη** και η **προποφόλη**. Έχουν μικρότερη κατασταλτική δράση στην καρδιά. Αποβάλλονται ταχέως.

Η κεταμίνη χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Έχει αναλγητική δράση και σε μικρές υποαναισθητικές δόσεις. Συχνά προκαλεί παραισθήσεις και εφιάλτες. Η προποφόλη σχετίζεται με ταχεία ανάνηψη χωρίς ναυτία και ίλιγγο, γι' αυτό έχει ευρεία χρήση.

II. **Εισπνεόμενα αναισθητικά:** Είναι η σπουδαιότερη ομάδα των γενικών αναισθητικών. Σε αντίθεση με τα ενδοφλέβια αναισθητικά, προκαλούν γενική αναισθησία μετά την εισπνοή τους από τον άρρωστο. Χρησιμοποιούνται κυρίως για τη διατήρηση της αναισθησίας. Δίνονται πάντα σε συνδυασμό με οξυγόνο.

Διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τα πτητικά και τα αέρια. Τα πτητικά αναισθητικά στις συνηθισμένες συνθήκες θερμοκρασίας και ατμοσφαιρικής πίεσης είναι υγρά, αλλά έχουν την ιδιότητα να εξατμίζονται. Τα αέρια αναισθητικά είναι αέρια σε όλες τις συνθήκες. Τα πτητικά αναισθητικά προ-

* δέχεται νεύρωση από το παρασυμπαθητικό.

Κεφάλαιο 6^ο: Φάρμακα κεντρικού νευρικού συστήματος

καλούν ταχύτατα αναισθησία, που εξαρτάται από τη διαλυτότητά τους στο αίμα και τη συγκέντρωση του αερίου που εισπνεύστηκε.

Όσο πιο πολύ διαλύεται ένα αέριο αναισθητικό στο αίμα τόσο πιο αργά επιτυγχάνεται αναισθησία.

- **Υποξείδιο ή πρωτοξείδιο του αζώτου:** Είναι γνωστό και ως "αέριο του γέλιου". Δεν είναι ερεθιστικό, ούτε εύφλεκτο. Προκαλεί τη γρηγορότερη εισαγωγή στην αναισθησία και ανάνηψη. Έχει μικρή αναισθητική δράση, γι' αυτό συνήθως δίνεται σε συνδυασμό με άλλα εισπνεόμενα αναισθητικά και οξυγόνο. Συχνά, συνδυάζεται με θειοπεντάλη για τη διατήρηση της αναισθησίας. Δεν επηρεάζει σημαντικά τις λειτουργίες της αναπνοής και της καρδιάς. Δίνεται πάντα μαζί με οξυγόνο. Χρησιμοποιείται με οξυγόνο σε αναλογία 50:50 για επεμβάσεις στη μαιευτική και σε τροχαία ατυχήματα.
- **Ισοφλουράνιο:** Είναι πιο ασφαλές από τα δύο προηγούμενα. Προκαλεί γρήγορη εισαγωγή στην αναισθησία και ανάνηψη. Προκαλεί μικρότερη πτώση της αρτηριακής πίεσης (μειώνοντας τις περιφερικές αντιστάσεις), αλλά όχι καρδιακές αρρυθμίες και βλάβες στο ήπαρ (μεταβολίζεται μόνο το 0,2%).
- **Αιθέρας:** Έχει σοβαρά μειονεκτήματα, γιατί είναι υγρό ιδιαίτερα εύφλεκτο και εκρηκτικό όταν αναμιγνύεται με οξυγόνο. Έχει βαριά μυρωδιά και προκαλεί στον άρρωστο βήχα και πολύ σάλιο. Χρησιμοποιείται μόνο σε πειραματικές μελέτες, σε πειραματόζωα.

6.7.β. Τοπικά αναισθητικά

Διαίρονται σε δύο κατηγορίες, τους εστέρες και τα αμίδια.

Οι εστέρες υδρολύονται στο πλάσμα από εστεράσες και χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων, εξαιτίας των μεταβολιτών τους. Στους εστέρες ανήκουν: η κοκαΐνη, η προκαΐνη, η τετρακαΐνη, η χλωροπροκαΐνη και η βενζοκαΐνη.

Τα αμίδια δε διασπώνται στο πλάσμα, αλλά μεταβολίζονται στο ήπαρ. Σπάνια, προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σε αυτά περιλαμβάνονται η λιδοκαΐνη, η μεπιβακαΐνη, η πριλοκαΐνη, η βουπιβακαΐνη, η ροπιβακαΐνη και η ετιδοκαΐνη.

Τα τοπικά αναισθητικά έχουν την ιδιότητα να αποκλείουν την αγωγή των ερεθισμάτων στο νευρικό σύστημα και με τον τρόπο αυτό προλαμβάνουν

Πίνακας 6.1 Γενικά αναισθητικά

ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ	ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ - ΠΤΗΤΙΚΑ
Θειοπεντάλη	Υποξείδιο του αζώτου
Μεθοεξιτάλη	Ισοφλουράνιο
Κεταμίνη	Αιθέρας
Προποφόλη	-

ή ανακουφίζουν από τον πόνο. Δρουν σε κάθε μέρος του νευρικού συστήματος και σε κάθε είδος νευρικής ίνας. Η παρουσία του φαρμάκου σε επαφή με ένα νευρικό στέλεχος οδηγεί σε αισθητική και κινητική παράλυση της περιοχής νεύρωσης αυτού. Το πρακτικό πλεονέκτημα των τοπικών αναισθητικών είναι ότι η δράση τους είναι αντιστρεπτή, όταν χρησιμοποιούνται σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις.

Μηχανισμός δράσης

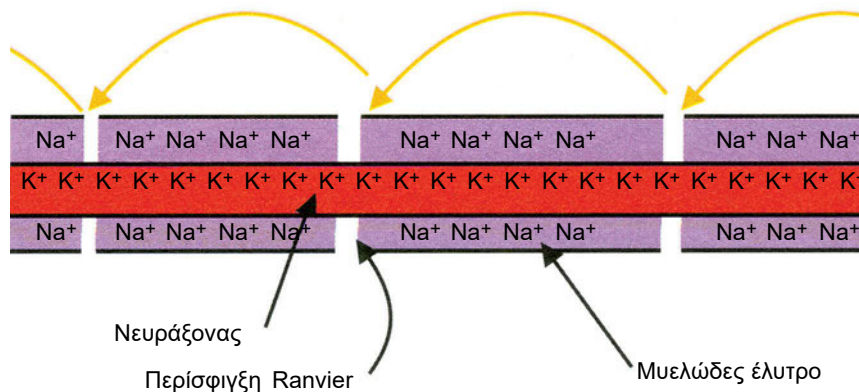
Η κύρια θέση δράσης των τοπικών αναισθητικών είναι η κυτταρική μεμβράνη. Εμποδίζουν τη νευρική αγωγιμότητα, μετατρέποντας τους διαύλους Na^+ σε ανενεργό μορφή (inactivated state) και μειώνοντας ή εμποδίζοντας τη διακίνηση του ιόντος διαμέσου του διαύλου (σχημ. 6.20).

Ιδιότητες τοπικών αναισθητικών

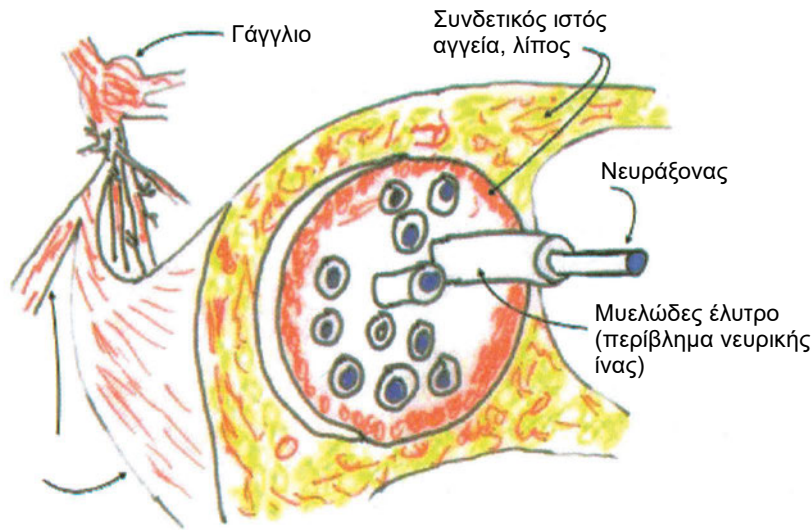
Η ισχύς των τοπικών αναισθητικών είναι άμεσα συνδεδεμένη με τη λιποδιαλυτότητά τους. Η διάρκεια δράσης ενός τοπικού αναισθητικού εξαρτάται από το βαθμό σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Συνδυασμός των τοπικών αναισθητικών με αγγειοσυσπαστικό: Στην κλινική πράξη, ένας τρόπος για να επιμηκύνουμε τη διάρκεια της αναισθησίας είναι η προσθήκη, στο διάλυμα του αναισθητικού, ενός αγγειοσυσπαστικού, συνήθως επινεφρίνης. Η χρήση του αγγειοσυσπαστικού ελαττώνει την αιματική ροή στην περιοχή της ένεσης μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου στο πλάσμα, περιορίζει τις απώλειες αίματος και καθυστερεί την εμφάνιση τοξικότητας.

Μεταβολισμός των τοπικών αναισθητικών: Μερικά κοινά τοπικά αναισθητικά, όπως η τετρακαΐνη, είναι εστέρες και έτσι υδρολύονται και απενεργοποιούνται από μια εστεράση, πιθανόν τη χολινεστεράση του πλάσματος. Το ήπαρ, επίσης, συμμετέχει στην υδρόλυση των τοπικών αναισθητικών. Τα αμιδικού τύπου τοπικά αναισθητικά μεταβολίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ήπατος με αποκετυλίωση και υδρόλυση.



Σχήμα 6.19 Θέση δράσης του τοπικού αναισθητικού.



Σχήμα 6.20 Τα τοπικά αναισθητικά δρουν αναστέλλοντας την ηλεκτρική διπλοστιβάδα των ιόντων Na^+ , K^+ και δεν επιτρέπουν τη μεταβίβαση της νευρικής ώσης δηλ., είναι σταθεροποιητικά της κυτταρικής μεμβράνης. Η δράση τους ως τοπικών αναισθητικών εντοπίζεται στα σημεία των περισφίγγεων Ranvier, δηλ., εκεί όπου διακόπτεται το μυελώδες έλυτρο.

Μέθοδοι χορήγησης των τοπικών αναισθητικών: Η χρήση των τοπικών αναισθητικών οδηγεί σε απώλεια της αίσθησης του μέρους του σώματος, χωρίς να συνοδεύεται από απώλεια της συνείδησης ή εξασθένηση του ελέγχου των ζωτικών λειτουργιών. Οι μέθοδοι χορήγησης των τοπικών αναισθητικών διακρίνονται σε:

- **Τοπική Αναισθησία (Topical anesthesia):** Αναισθησία των βλεννογόνων της μύτης, της στοματικής κοιλότητας, του λάρυγγα, του τραχειοβρογχικού δέντρου, του οισοφάγου και ουρογεννητικής οδού μπορεί να επιτευχθεί με την άμεση εφαρμογή αλοιφής ή διαλύματος τοπικού αναισθητικού.
- **Αναισθησία με διήθηση (Infiltration anesthesia):** Αυτό το είδος αναισθησίας επιτυγχάνεται με την απευθείας χορήγηση του φαρμάκου στους ιστούς.
- **Αποκλεισμός νεύρων (Nerve block anesthesia):** Έγχυση του αναισθητικού διαλύματος κοντά σε περιφερικά νευρικά στελέχη ή νευρικά πλέγματα.
- **Ραχιαία αναισθησία (Spinal anesthesia):** Η ραχιαία αναισθησία προϋποθέτει την έγχυση του φαρμάκου στον υπαραχνοειδή χώρο, στην οσφυϊκή περιοχή. Η λιδοκαΐνη, η τετρακαΐνη, η μπουπιβακαΐνη.
- **Επισκληρίδιος αναισθησία (Epidural anesthesia):** Η επισκληρίδιος αναισθησία επιτυγχάνεται με τη έγχυση του αναισθητικού παράγοντα στον επισκληρίδιο χώρο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες των τοπικών αναισθητικών

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Οι αλλεργικές αντιδράσεις και η υπερευαισθησία στα τοπικά αναισθητικά σήμερα δεν είναι ιδιαίτερα συχνή.
- **Τοξικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ είναι αποτέλεσμα αποκλεισμού των διαύλων Na^+ , διαταραχών των λειτουργιών του ΚΝΣ, κυτταροτοξικότητας, αλλά και τραυματισμού λόγω ενδομυϊκής ή ενδονευρικής έγχυσης. Τα πρώτα κλινικά συμπτώματα είναι πονοκέφαλος, ζαλάδα, ανησυχία και παραισθήσεις της όρασης της ακοής, απώλεια του προσανατολισμού, υπνηλία, αλλά και εκδηλώσεις από τους σκελετικούς μύες, όπως ρίγος, τρόμος και τονικοκλονικοί σπασμοί. Σε πολύ υψηλά επίπεδα του φαρμάκου στο ΚΝΣ, παρατηρείται καταστολή της συνείδησης και του αναπνευστικού κέντρου.
- **Καρδιαγγειακή τοξικότητα:** Τα τοπικά αναισθητικά αλληλεπιδρούν με το καρδιαγγειακό σύστημα. Μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της καρδιακής συστολής, της ηλεκτρικής ευερεθιστότητας και του ρυθμού αγωγιμότητας των ερεθισμάτων.

6.8 Αναλγητικά φάρμακα

6.8.α. Κεντρικά αναλγητικά

Ο πόνος μπορεί να καθοριστεί ως μια δυσάρεστη αισθητηριακή ή συναισθηματική διεργασία που σχετίζεται με πραγματική ή μη πραγματική καταστροφή ιστών. Ο τραυματισμός των ιστών ενεργοποιεί ειδικούς υποδοχείς οι οποίοι μεταβιβάζουν, με τη βοήθεια νευρικών ινών, την πληροφορία - πόνο στο νωτιαίο μυελό, απ' όπου η πληροφορία συνεχίζει να μεταβιβάζεται προς τον εγκέφαλο με μια σειρά νευρομεταβιβαστών, όπως είναι το νευροπεπτίδιο ουσία P και το γλουταμινικό οξύ.

Ο οργανισμός, για να αντιρροπήσει την αυξημένη απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών που μεταφέρουν μηνύματα πόνου, εκκρίνει αναλγητικές ουσίες, τα ενδογενή οπιοειδή, τα οποία αναστέλλουν τη συνεχή απελευθέρωση των νευρομεταβιβαστών που μεταφέρουν τα μηνύματα του πόνου. Έτσι, τα επώδυνα ερεθίσματα, αφού περάσουν από το νωτιαίο μυελό, φθάνουν στον εγκέφαλο και ειδικότερα στο φλοιό του εγκεφάλου, όπου γίνεται η επεξεργασία, η ερμηνεία αυτών των ερεθισμάτων και αποστέλλονται εντολές για την αντιμετώπισή τους. Έτσι, το άτομο αποκτά την αίσθηση του πόνου. Ο πόνος ενέχει ατομικά χαρακτηριστικά. Τα γενικά χαρακτηριστικά του πόνου είναι η εντόπιση, η ένταση, η ποιότητα, η διάρκεια, η αιτιολογία κτλ.

Τα **κεντρικά αναλγητικά** είναι φάρμακα, που επιδρούν στους οπιοειδείς υποδοχείς του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και αναστέλλουν την αντίληψη του πόνου.

Οι **οπιοειδείς υποδοχείς** είναι ειδικές θέσεις στον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό που σχετίζονται άμεσα με το μηχανισμό και την αντίληψη του πόνου. Διακρίνονται σε τρεις τύπους:

- Οι **μ-υποδοχείς**: σχετίζονται με αναλγησία, ευφορία, μειωμένη κινητικότητα του γαστρεντερικού και αναπνευστική παράλυση.
- Οι **δ-υποδοχείς**: διεγείρονται από τις εγκεφαλίνες, με αποτέλεσμα αναλγησία και μεταβολή των συγκινησιακών αντιδράσεων.
- Οι **κ-υποδοχείς**: διεγείρονται από τη δυνορφίνη, με αποτέλεσμα μέτρια αναλγησία, δυσφορία, αποπροσανατολισμό, αισθήματα αποπροσωποίησης και ήπια αναπνευστική καταστολή.

Τα **οπιοειδή πεπτίδια** είναι ουσίες που βρίσκονται σε διάφορες θέσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα κυριότερα οπιοειδή πεπτίδια είναι η **β-ενδορφίνη** και η **ACTH**, οι δύο **εγκεφαλίνες** και η **δυνορφίνη Α**. Από χημική άποψη είναι πρωτεΐνες και σχηματίζονται στον οργανισμό από κάποιες άλλες πρόδρομες πρωτεΐνες. Βρίσκονται σε διαφορετικές θέσεις στο ΚΝΣ και διεγείρουν διαφορετικούς οπιοειδείς υποδοχείς.

A. Ισχυρά οπιοειδή αναλγητικά

Η μορφίνη, η ηρωίνη, η μεθαδόνη, η πεθιδίνη, η βουπρενορφίνη, και η ναλβουφίνη προκαλούν σε διαφορετικό βαθμό αναλγησία, ευφορία, αντιβηχική δράση (κωδεΐνη), ναυτία, εμετό, δυσκοιλιότητα και μύση στον οφθαλμό. Μετά από χρόνια χορήγηση αναπτύσσεται ανοχή σε μερικές από αυτές τις δράσεις. Επίσης, λόγω της ευφορίας που προκαλούν, η μακροχρόνια χορήγηση οδηγεί σε εξάρτηση φυσική και ψυχολογική. Η διακοπή χορήγησης των φαρμάκων προκαλεί σύνδρομο στέρησης ιδιαίτερα ισχυρό για τη μορφίνη και την ηρωίνη και λιγότερο ισχυρό για τις άλλες ουσίες. Η μεθαδόνη χορηγείται από το στόμα στις θεραπείες απεξάρτησης για τους εθισμένους στην ηρωίνη ή τη μορφίνη.

B. Ασθενή οπιοειδή αναλγητικά

Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται σε πόνο μέτριας έντασης, προκαλούν εθισμό, αλλά μικρότερο από αυτόν των ισχυρών αναλγητικών. Αυτές είναι η πενταζοκίνη, και η δεξτροπροποξυφαίνη. Η κωδεΐνη έχει ασθενέστερη αναλγητική δράση από τη μορφίνη, αλλά έχει ισχυρότερη αντιβηχική δράση και γι' αυτό χορηγείται ως αντιβηχικό με τη μορφή σιροπίων.

Γ. Ανταγωνιστές οπιοειδών

Οι βασικότερες ουσίες - ανταγωνιστές των οπιοειδών υποδοχέων είναι η ναλοξόνη και η ναλτρεξόνη. Παρουσιάζουν χημική συγγένεια για τους υποδοχείς οπιοειδών, ειδικά τους μ. Η ναλοξόνη δεν είναι ούτε αναλγητικό ούτε οδηγεί σε κατάχρηση. Χρησιμοποιείται για την ανάταξη της αναπνευστικής καταστολής, που συνοδεύει τη δηλητηρίαση από οπιοειδή, και χορηγείται μόνο παρεντερικά (ενέσιμο διάλυμα).

Η ναλτρεξόνη κυκλοφόρησε το 1985 και είναι ο πρώτος ανταγωνιστής οπιοειδών που χορηγείται από το στόμα. Επίσης, έχει μακρά διάρκεια δράσης, γεγονός που επιτρέπει την εφ' άπαξ ημερήσια χορήγηση. Η χορήγησή



Εικόνα 6.2 Παπαρούνα υπνοφόρος (*papaver somniferum*). Άνθος και κωδία.

της προκαλεί δέσμευση των υποδοχέων των οπιοειδών και δεν επιτρέπει σε οποιοδήποτε οπιοειδές (μορφίνη ή ηρωίνη) να ασκήσουν τη δράση τους.

6.8.β. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αναλγητικά

Εμφανίζουν τριπλή δράση: α) αναλγητική, β) αντιπυρετική, γ) αντιφλεγμονώδη.

Οι τρεις βασικές αυτές ιδιότητες διαφέρουν ως προς την ένταση ανά κατηγορία ουσιών: Τα πιο διαδεδομένα αναλγητικά - μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη είναι ασπιρίνη, παρακεταμόλη, ιβουπροφαίνη. Συνεχώς όμως παράγονται νέα προϊόντα. Αποτελούν μια μεγάλη ομάδα φαρμάκων που χορηγούνται σε: πονοκεφάλους, οδοντικούς πόνους, δυσμηνόρροια, μυοσκελετικές κακώσεις, ρευματισμούς, οστεοαρθρίτιδα και γενικά σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από πόνο, φλεγμονή ή πυρετό.

Δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών: Οι προσταγλανδίνες (PG) υπάρχουν φυσιολογικά στον οργανισμό και απελευθερώνονται κατά την καταστροφή των κυττάρων από μηχανικά ή χημικά αίτια. Οι ουσίες αυτές ευθύνονται για την εμφάνιση των χαρακτηριστικών της φλεγμονής (ερυθρότητα, οίδημα, πόνος, θερμότητα).

Οι PG παράγονται από το αραχιδονικό οξύ. Η βιοσύνθεση των προσταγλανδινών αρχίζει από την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A, που απελευθερώνει το αραχιδονικό οξύ από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Το αραχιδονικό οξύ συνδέεται με σύμπλοκα που αποτελούνται από κυκλοξυγενάσες και περοξειδάσες. Τα ένζυμα αυτά μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες.

Η φλεγμονή αρχίζει με την παραγωγή προσταγλανδινών από τα κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη. Οι κυκλοξυγενάσες είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της παραγωγής προσταγλανδινών. Οι κυκλοξυγενάσες αποτελούν το πρώτο βήμα στη φιλοσοφία, σύνθεση και εφαρμογή των αντιφλεγμονωδών

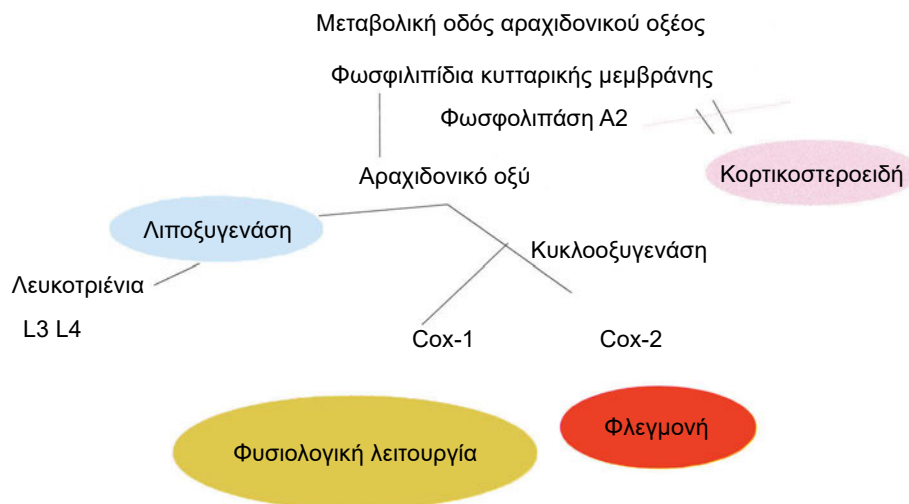
Κεφάλαιο 6ο: Φάρμακα κεντρικού νευρικού συστήματος

φαρμάκων. Στην αναστολή των κυκλοοξυγενασών αποδίδεται η δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, όπως της ασπιρίνης, ιβουπροφαίνης, ινδομεθακίνης και παρακεταμόλης. Υπάρχουν δύο ισομορφές του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, η COX1 και η COX2. Τα προαναφερθέντα φάρμακα είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς των κυκλοοξυγενασών. Ενώ αναστέλλουν τη δραστηριότητα της COX2 στη φλεγμονή, παρεμβαίνουν και στη δραστηριότητα της COX1 των μη φλεγμαινόντων κυττάρων. Η αναστολή των COX1 προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αιμορραγίες στο γαστρεντερικό σωλήνα, αναστολή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και νεφρική ανεπάρκεια.

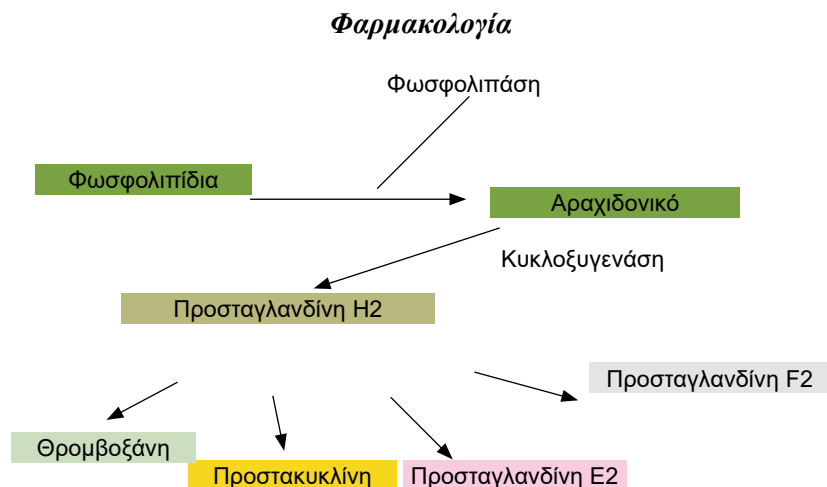
Τα φάρμακα που αναστέλλουν τις COX2 περισσότερο από τις COX1 είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την αντιμετώπιση της φλεγμονής. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενή με φλεγμονή αποσκοπεί στην ανακούφιση από τον πόνο και την επιβράδυνση, αν όχι τη διακοπή, των βλαβών των ιστών που φλεγμαίνουν. Αυτό επιτυγχάνεται με τους αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, δηλαδή, τα μη στερεοειδή αντιφλεγμονώδη, όπως είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (aspirin), που δρα και αναλγητικά και έχει αντιφλεγμονώδη δράση.

Αντιφλεγμονώδη δράση έχουν και τα γλυκοκορτικοστεροειδή, αλλά δρουν σε ανώτερο επίπεδο, αναστέλλουν τη φωσφολιπάση A₂ και δεν επιτρέπουν τη σύνθεση αραχιδονικού οξέος από τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης και, κατά συνέπεια, και των προσταγλανδινών.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, όπως είναι τα σαλικυλικά και τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση.



Σχήμα 6.21 Μεταβολική οδός αραχιδονικού οξέος.



Σχήμα 6.22 Δράση κυκλοοξυγενάσης.

Κατηγορίες μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ανήκουν σε διάφορες χημικές ομάδες, από τις οποίες κυριότερες είναι οι εξής:

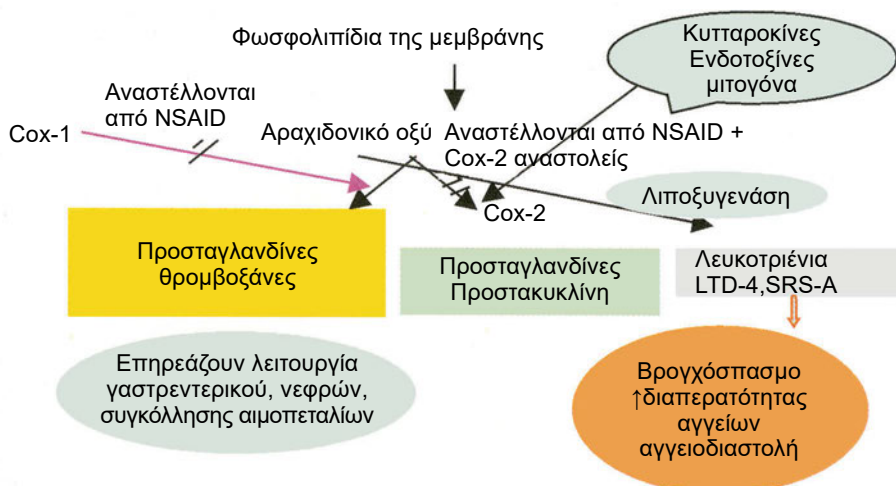
- α) **Παράγωγα σαλικυλικού οξέος:** Κύριος εκπρόσωπος το ακετυλοσαλικυλικό οξύ - aspirin. Εμφανίζουν ήπια αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Το πιο γνωστό από αυτά είναι η ασπιρίνη. Αυτή αποτελεί φάρμακο εκλογής σε πόνους χαμηλής και μέσης έντασης, π.χ., για πονοκεφάλους, μυαλγίες, κατάγματα, οδοντικούς πόνους, ρευματοειδή αρθρίτιδα. Απορροφάται καλά από το στόμα, μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται αργά από τους νεφρούς. Η αλκαλοποίηση των ούρων ιονίζει τα σαλικυλικά, περιορίζεται η απορρόφησή τους και αυξάνεται η αποβολή τους.

Διάφορα προϊόντα ασπιρίνης (για ελαττωμένο γαστρικό ερεθισμό, όπως αλοξιπρίνη, μικροκαψάκια ενεροδιαλυτής ασπιρίνης, ακετυλοσαλικυλικής λυσίνης) έχουν δημιουργηθεί με σκοπό τη μείωση των ανεπιθυμητών ενεργειών από το γαστρεντερικό. Οι παρενέργειές της, ιδίως σε μεγάλες δόσεις, είναι δύσκολα ανεκτές. Προκαλεί ναυτία, έμετο, πόνο στο στομάχι, πεπτικά έλκη, αιμορραγίες του γαστρεντερικού, αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και βρογχόσπασμο. Επίσης, κάποια άτομα είναι δυνατό να εμφανίσουν άσθμα κατά τη λήψη ασπιρίνης. Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της φλεγμονής (άλγος, οίδημα διαταραχή της λειτουργικότητας των αρθρώσεων) προτιμώνται τα νεότερης γενιάς μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Η χορήγηση της ασπιρίνης απαγορεύεται σε παιδιά και εφήβους που πάσχουν από ιογενείς λοιμώξεις, λόγω του κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου Reye (θανατηφόρος κεραυνοβόλος ηπατίτιδα).

Η ασπιρίνη, τέλος, εμφανίζει αντιπηκτική δράση, με αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου μιας αιμορραγίας. Όταν χορηγηθεί ταυτόχρονα με

Κεφάλαιο 6^ο: Φάρμακα κεντρικού νευρικού συστήματος



*Cox-1=κυκλοοξυγενάση-1, Cox-2=κυκλοοξυγενάση-2, NSAIDs=non steroid antiinflammatory drugs.

Σχήμα 6.23 Δράσεις προσταγλανδινών.

αντιπηκτικά φάρμακα ενισχύει τη δράση τους. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψη, προκειμένου να προλάβουμε αιμορραγίες. Λόγω της αναστολής της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων είναι φάρμακο εκλογής στην καρδιολογία για την πρόληψη θρομβώσεων.

β) **Πυραζολονικά παράγωγα:** Κυριότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η φαινυλβουταζόνη και η διπυρόνη. Έχουν πολύ ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, αλλά και σοβαρές παρενέργειες, π.χ., προκαλούν διαταραχές του αίματος (απλαστική αναιμία). Γι' αυτό χρησιμοποιούνται μόνο ως αντιφλεγμονώδη (π.χ., σε ρευματοειδή αρθρίτιδα) και όχι ως αντιπυρετικά και αναλγητικά. Δε χορηγούνται για διάστημα μεγαλύτερο από μια εβδομάδα.

γ) **Παράγωγα ανιλίνης:** Αυτά είναι αναλγητικά και αντιπυρετικά με μικρή ή καθόλου αντιφλεγμονώδη δράση. Εδώ ανήκει η παρακεταμόλη και η νιμεσουλίδη. Η παρακεταμόλη χρησιμοποιείται, όπου δεν χρειάζεται αντιφλεγμονώδης δράση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ συνδεδεμένη με γλουταθείο. Απορροφάται καλά από το στόμα και πολλοί την προτιμούν, διότι πλεονεκτεί απέναντι στην ασπιρίνη στα εξής:

- υπάρχει και σε υγρή μορφή,
- δεν ερεθίζει το στομάχι,
- δεν έχει αντιπηκτική δράση και αλληλεπιδράσεις με τα αντιπηκτικά και
- δεν εμφανίζει το σύνδρομο Reye.

Χρειάζεται προσοχή στην υπερδοσολογία, διότι είναι τοξική για το ήπαρ και τους νεφρούς. Αντίδοτο είναι η N-ακετυλ-κυστεΐνη η οποία πρέπει να χορηγηθεί εντός 10h από τη λήψη της τοξικής δόσης. Τοξικά φαινόμενα παρατηρούνται κυρίως σε χρήστες οινοπνεύματος.

- δ) **Κοξίβες:** (Ροφεκοξίβη). Είναι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοξυγενάσης -2 COX-2. Χορηγούνται κυρίως στην οστεοαρθρίτιδα, εμφανίζουν όμως ικανοποιητική αναλγητική και αντιπυρετική δράση. Ωστόσο, όταν αυξηθεί η δόση χάνουν την εκλεκτική τους δράση στην κυκλοοξυγενάση 2.

Αντενδείξεις χορήγησης:

- Σε αλλεργία στην ασπιρίνη
- Στην κύηση
- Στη γαλουχία
- Σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή (κουμαρινικά αντιπηκτικά)
- Σε διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος
- Σε ενεργό πεπτικό έλκος

Αντιφλεγμονώδης δράση: Οι προσταγλανδίνες αποτελούν έναν από τους παράγοντες που δημιουργούν φλεγμονή. Αναστέλλοντας τη σύνθεσή τους τα φάρμακα αυτά μειώνουν τη φλεγμονή, ανακουφίζουν από τον πόνο, το οίδημα και τη δυσκαμψία. Προσφέρουν ανακούφιση στον ασθενή, χωρίς όμως να μεταβάλλουν την πορεία της ασθένειας.

Αναλγητική δράση: Αυτή είναι κυρίως αποτέλεσμα της αντιφλεγμονώδους δράσης των φαρμάκων αυτών, δηλαδή, με την παρεμπόδιση της σύνθεσης των προσταγλανδινών περιορίζεται η φλεγμονή, άρα και ο πόνος.

Αντιπυρετική δράση: Πυρετός είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος πάνω από τη φυσιολογική (36,6°C). Προκαλείται από διάφορες αιτίες, π.χ., λοιμώξεις, αφυδάτωση κτλ. Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τη θερμοκρασία του σώματος. Αυτό το επιτυγχάνουν δρώντας απ' ευθείας στο θερμορρυθμιστικό κέντρο του εγκεφάλου και αναστέλλοντας τη σύνθεση κάποιων προσταγλανδινών του εγκεφάλου με πυρετογόνο δράση. Επίσης προκαλούν αγγειοδιαστολή και εφίδρωση, επομένως ασκούν αντιπυρετική δράση και στην περιφέρεια.

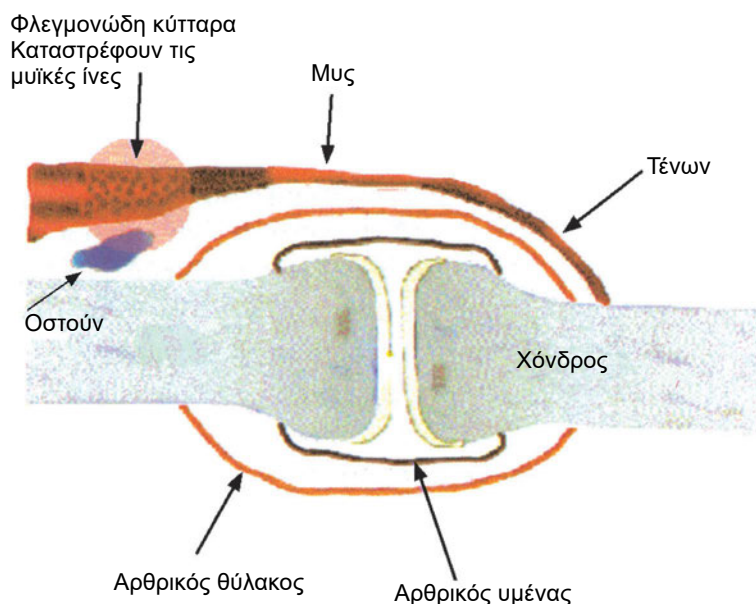
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Όλα τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που διαφέρουν μόνο ποσοτικά μεταξύ των διαφόρων παραγώγων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όσο πιο αποτελεσματικά είναι, δηλαδή όσο πλήρως αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση, τόσο πιο έντονες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζουν.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών είναι:

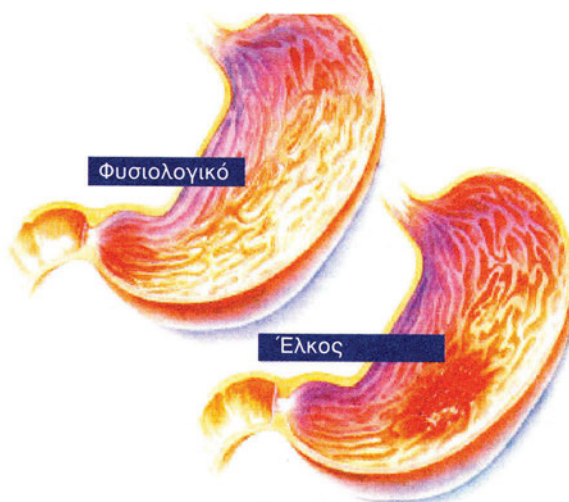
- α) **Γαστρεντερικές διαταραχές** που οφείλονται σε διαβρωτικές βλάβες που προκαλούν τα μη στεροειδή στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού σωλήνα. Μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα, που εκδηλώνεται με μέλανα κόπρανα.
- β) **Τοξική δράση στα νεφρά.** Ελαττώνουν τη σπειραματική διήθηση και ειδικά η παρακεταμόλη έχει ενοχοποιηθεί για εστιακή νέκρωση των νεφρών. Χρόνια χορήγηση οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια.

Πίνακας 6.2 Άλλες κατηγορίες μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών		
Κατηγορία	Φάρμακα	Ενδείξεις
Παράγωγα προπιονικού οξέος	Ιβουπροφαίνη Ναπροξένη	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Οξικά οξέα	Ινδομεθακίνη Σουλινδάκη Τολμετίνη Δικλοφενάκη	Οστεοαρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα
Οξικάμες	Πιροξικάμη	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, δυσμηνόρροια
Φαιναμάτες	Μεφαιναμικό οξύ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, δυσμηνόρροια
Παράγωγα νικοτινικού οξέος	Νιφλουμικό οξύ	Φλεγμονές αρθρώσεων, παθήσεις μαλακών μορίων
Εκλεκτικοί αναστολείς κύκλο-οξυγενάσης 2 CoX2	Κοξίβες (Ροφεκοξίβη)	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, φλεγμονές αρθρώσεων, παθήσεις μαλακών μορίων

- γ) **Εμφάνιση βρογχόσπασμου**, δερματικών εξανθημάτων και άλλων αλλεργικών εκδηλώσεων λόγω ενεργοποίησης της οδού της λιποοξυγενάσης.
- δ) **Πονοκέφαλος** και σύγχυση έχει παρατηρηθεί από τη χορήγηση ινδομεθακίνης.



Σχήμα 6.25 Στοιχεία φλεγμονής που προκαλούν βλάβες στους ιστούς αρθρώσεως και οδηγούν στην έκλυση πόνου.



Εικόνα 6.3 Έλκος στομάχου μετά από χορήγηση σαλικυλικών.

- ε) Έχουν παρατηρηθεί **αιματολογικές διαταραχές** μέχρι απλασίας του μυελού των οστών.
- στ) Προκαλούν **υπέρταση** διότι, λόγω της αγγειοσυστολής που παρατηρείται στους νεφρούς, ενεργοποιείται το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης (βλέπε 9ο κεφάλαιο) και επέρχεται κατακράτηση νατρίου και κατακράτηση νερού, με αποτέλεσμα να αυξάνει ο όγκος του πλάσματος.
- ζ) Αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Αυτό συμβαίνει κυρίως με την ασπιρίνη, η οποία αναστέλλει την παραγωγή θρομβοξάνης, ένζυμο απαραίτητο για τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Η δράση αυτή έχει κλινική εφαρμογή στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

6.9 Εξαρτησιογόνες ουσίες

Πίνακας 6.3 Πίνακας εξαρτησιογόνων ουσιών		
ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΞΑΡΤΗΣΙΟΓΟΝΩΝ ΟΥΣΙΩΝ		
1. Κεντρικά διεγερτικά	-----	αμφεταμίνη
	-----	κοκαΐνη
	-----	καφεΐνη
2. Οπιούχα	-----	μορφίνη
	-----	ηρωίνη
	-----	μεθαδόνη
3. Ψευδαισθησιογόνα ή ψυχεδελικά	-----	L.S.D.
4. Ινδική κάνναβις (ή χασίς)		
5. Κεντρικά κατασταλτικά	-----	βενζοδιαζεπίνες
	-----	βαρβιτουρικά
	-----	οινόπνευμα
	-----	νικοτίνη

Ανακεφαλαίωση

Στο κεφάλαιο αυτό έγινε αναφορά στις νευρομεταβιβαστικές ουσίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Αναφέρθηκαν τα αντιψυχωσικά φάρμακα, τα οποία χορηγούνται στις ψυχώσεις, στη σχιζοφρένεια, στη μανία (φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες, θειοξανθένια).

Μετά αναπτύχθηκαν τα φάρμακα που χορηγούνται στις συναισθηματικές διαταραχές (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της ΜΑΟ).

Στη συνέχεια αναφέρθηκαν τα αγχολυτικά φάρμακα. Αναπτύχθηκε η δράση του νευρομεταβιβαστή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και μετά αναπτύχθηκαν οι κατηγορίες των αγχολυτικών [βενζοδιαζεπίνες, φάρμακα που διεγείρουν τους (5-HT_{1A}) υποδοχείς της σεροτονίνης].

Έγινε αναφορά στην αιτιολογία της επιληψίας, στα χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων και στα φάρμακα που χορηγούνται (βαρβιτουρικά, υδαντοϊνικά παράγωγα, οξαζολιδινεδιόνες κ.ά.).

Στη συνέχεια, έγινε αναφορά στην αιτιολογία της νόσου του Parkinson, αναφέρθηκαν οι ομάδες αντιπαρκινσονικών φαρμάκων (αγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης, αντιχολινεργικά φάρμακα).

Τα γενικά αναισθητικά προκαλούν γενική αναισθησία, παραλύοντας προσωρινά το κεντρικό νευρικό σύστημα. Χρησιμοποιούνται σε μικρές και μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Κατά τη χορήγησή τους ο άρρωστος περνάει από τρία στάδια αναισθησίας. Στη διαδικασία της γενικής αναισθησίας, δίνονται στον άρρωστο φάρμακα προαναισθητικής αγωγής, πρόκλησης αναισθησίας και διατήρησης της αναισθησίας. Τα γενικά αναισθητικά διακρίνονται σε ενδοφλέβια (θειοπεντάλη, κεταμίνη, προποφόλη) και σε εισπνεόμενα (αλοθάνιο, υποξείδιο του αζώτου).

Τα ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια και τα οπιούχα αναλγητικά διεγείρουν τους οπιοειδείς υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος και αναστέλλουν την αντίληψη του πόνου. Τα οπιούχα αναλγητικά διακρίνονται σε ισχυρά (μορφίνη, πετιδίνη) και ασθενέστερα (κωδεΐνη, πενταζοκίνη κ.ά.). Δίνονται συνήθως σε πολύ ισχυρούς πόνους, με βασική παρενέργεια ότι προκαλούν αντοχή και εξάρτηση με σύνδρομο στέρησης.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε καταστάσεις που εκδηλώνονται με πόνο, φλεγμονή ή πυρετό, όπως πονοκεφάλους, ρευματισμούς, οδοντικούς πόνους κτλ. Αναστέλλουν τη σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες ευθύνονται για την εμφάνιση των στοιχείων της φλεγμονής (οίδημα, πόνος, ερυθρότης κτλ.). Έχουν τριπλή δράση: αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική. Παρενέργειές τους είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, η νεφροτοξική δράση και οι αλλεργίες.

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες των φαρμάκων αυτών:

1. Παράγωγα σαλικυλικού οξέος, π.χ., ασπιρίνη.
2. Πυραζολονικά παράγωγα, π.χ., φαινυλβουταζόνη, διπυρόνη.
3. Παράγωγα ανιλίνης, π.χ., παρακεταμόλη.

Ερωτήσεις

1. Αναφέρατε ονομαστικά ποιες νευρομεταβιβαστικές ουσίες γνωρίζετε.
2. Με τι σχετίζεται η νόσος του Parkinson και σε ποιες περιοχές του εγκεφάλου εντοπίζεται η βλάβη;
3. Ποια νευρομεταβιβαστική ουσία έχει σχέση με τη νόσο του Parkinson;
4. Ποιες κατηγορίες αντιπαρκινσονικών φαρμάκων γνωρίζετε και ποιος ο μηχανισμός δράσης τους (συνοπτικά);
5. Τι γνωρίζετε για τις βενζοδιαζεπίνες;
6. Τι γνωρίζετε για τις επιληπτικές κρίσεις;
7. Δράση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και τι γνωρίζετε για τη χορήγησή τους;
8. Ποιες οι κυριότερες κατηγορίες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων;
9. Ποια είναι τα στάδια της γενικής αναισθησίας;
10. Πού οφείλεται η δράση των γενικών αναισθητικών;
11. Ποια είναι τα φάρμακα της προαναισθησίας και γιατί δίνονται;
12. Ποια είναι η χρήση της θειοπεντάλης στη γενική αναισθησία;
13. Ποιες είναι οι ιδιότητες και οι παρενέργειες του αλοθάνιου;
14. Ποιες είναι οι ιδιότητες του υποξειδίου του αζώτου;
15. Ποιος ο μηχανισμός του πόνου;
16. Ποια τα οπιοειδή πεπτίδια και η δράση τους;
17. Τι είναι οι οπιοειδείς υποδοχείς;
18. Ποιος ο μηχανισμός δράσης των οπιούχων αναλγητικών;
19. Ποια η δράση και οι παρενέργειες της μορφίνης;
20. Ιδιότητες και χρήση της πεθιδίνης;
21. Ιδιότητες και χρήση της κωδεΐνης;
22. Πού ενδείκνυται κυρίως η παρακεταμόλη;
25. Ποιες οι παρενέργειες της ασπιρίνης;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα του κυκλοφορικού συστήματος

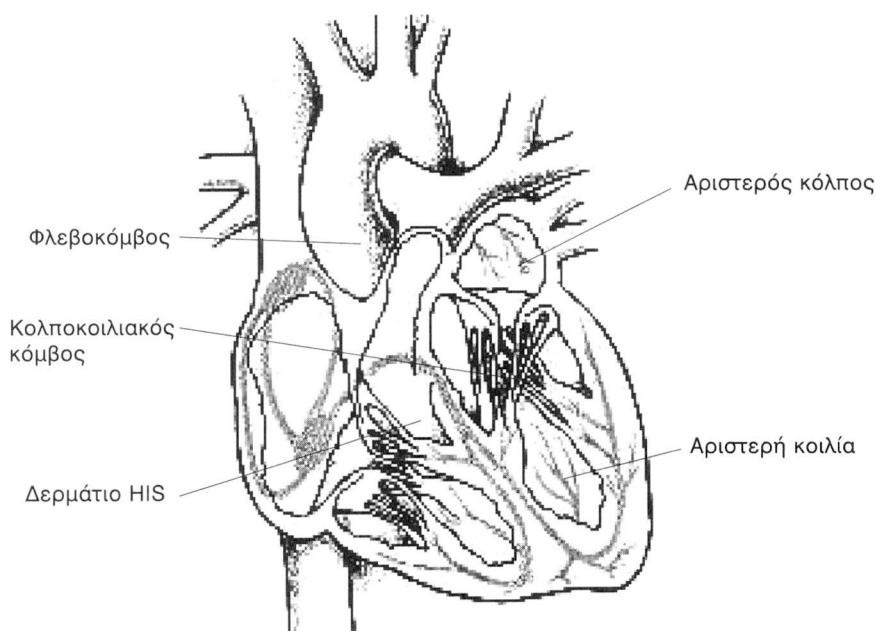
ΕΙΣΑΓΩΓΗ - Καρδιακή λειτουργία

Οι διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας αποδίδονται σε:

- α) διαταραχές της ικανότητας συστολής της καρδιάς, με αποτέλεσμα την πλημμελή παροχή αίματος στα ζωτικά όργανα της περιφέρειας.
- β) διαταραχές της γένεσης και της μεταφοράς των ερεθισμάτων, με αποτέλεσμα διαταραχές του ρυθμού.
- γ) διαταραχές της αιμάτωσης της ίδιας της καρδιάς, με αποτέλεσμα ισχαιμική νόσο που εκδηλώνεται με στηθάγχη - έμφραγμα μυοκαρδίου.

7.1 Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου και ανικανότητας



Σχήμα 7.1 Σχηματική παράσταση των ανατομικών στοιχείων της καρδιάς.

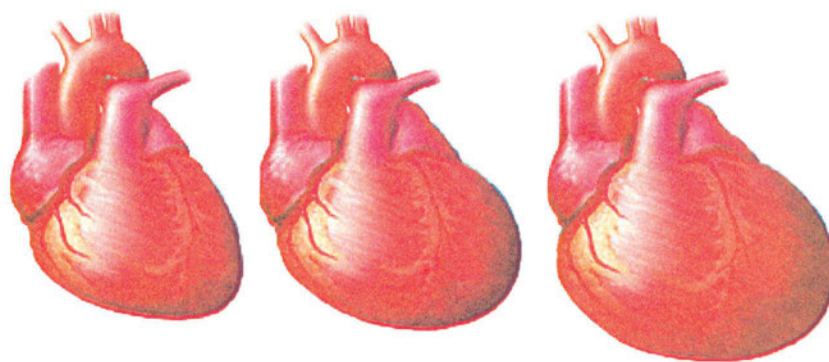
στις βιομηχανοποιημένες χώρες και είναι από τα πιο συχνά απαντώμενα σύνδρομα στην κλινική πράξη. Παρά την πρόοδο στην φαρμακοθεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας η θνητότητα κυμαίνεται περί το 50% σε κάθε πενταετία.

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι αποτέλεσμα συστολικής, διαστολικής, ή ολικής δυσλειτουργίας των κοιλιών, δηλαδή στην ουσία η καρδιά αδυνατεί να λειτουργήσει κανονικά. Οι κοιλίες της καρδιάς βρίσκονται σε διάταση, δεν έχουν ικανότητα επαρκούς συστολής. Παρατηρείται πάχυνση στα τοιχώματα των κοιλιών. (Παραστατικά, οι κοιλίες είναι διατεταμένες και δίνουν την εικόνα ψημένης μελιτζάνας). Οι κοιλίες έχουν μικρό ωφέλιμο όγκο, έτσι η καρδιά δεν μπορεί να διατηρήσει αρκετό όγκο αίματος στα αγγεία του οργανισμού. Ως εκ τούτου, η καρδιακή παροχή είναι ελαττωμένη. Η ανεπαρκούσα, υποδυναμούσα καρδιά δεν είναι ικανή να αποστείλει αίμα στην περιφέρεια, ώστε να αιματωθούν βασικά όργανα (ανεπάρκεια μεταφορτίου), αλλά δεν είναι ικανή και να προσροφήσει το λιμνάζον αίμα από την περιφέρεια (οιδήματα) και τους πνεύμονες (συμφορητική πνευμονοπάθεια).

Η πιο συχνή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας είναι η ισχαιμική καρδιακή νόσος, που αποδίδεται σε εξελισσόμενη στεφανιαία αθηροσκλήρυνση. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι εύκολη κόπωση, οίδημα, στα κάτω άκρα κυρίως, και δύσπνοια (λαχάνιασμα).

Σκοπός της θεραπείας είναι η αύξηση του κατά λεπτό όγκου αίματος της αριστερής κοιλίας και η ανάταξη των συμφορητικών συμπτωμάτων (δηλαδή αύξηση της επιστροφής του αίματος και ανάταξη των οιδημάτων).

Ως συμφορητική καρδιοπάθεια ορίζεται συνδυασμένη δυσλειτουργία του καρδιακού μυός και δεξιά και αριστερά. Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δηλαδή, υπάρχει και πνευμονική συμφόρηση και περιφερικό οίδημα. Η μειωμένη καρδιακή απόδοση οδηγεί σε αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού, με αποτέλεσμα αύξηση της έντασης και του ρυθμού συστολής, αλλά και αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Η μειωμένη νεφρική ροή (η ανεπαρκούσα καρδιά δεν έχει ικανότητα να αποστείλει



Σχήμα 7.2 Εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αριστερή κοιλία διογκούται.



Εικόνα 7.1 Καρδιακή ανεπάρκεια: Οίδημα στα κάτω άκρα λόγω ελαττωμένης επιστροφής του αίματος στην καρδιά.

αρκετό αίμα στους νεφρούς) κινητοποιεί το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης και προκαλεί άμεση αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, διεγείρεται η έκκριση αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων, που προάγει την κατακράτηση Na^+ και νερού. Ακόμη, αυξάνει η δραστηριότητα του συμπαθητικού και εκλύεται νοραδρεναλίνη. Στην πρώτη φάση της καρδιακής ανεπάρκειας η καρδιά είναι ικανή να αντιρροπίσει την κάμψη, σε δεύτερο χρόνο όμως ανεπαρκεί ουσιαστικά.

Η αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας γίνεται με:

- α) διουρητικά, για την ελάττωση του προφορτίου και του μεταφορτίου,
- β) αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, ώστε να αποκλειστεί η οδός ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης,
- γ) καρδιοτονωτικά φάρμακα, για να ενισχυθεί το έργο της καρδιάς.

7.1.α. Διουρητικά

Τα διουρητικά (αναφέρονται και στο κεφάλαιο 5) αυξάνουν την απέκκριση Na και νερού και μειώνουν τον όγκο του κυκλοφορούντος αίματος, δηλαδή μειώνουν το οίδημα. Στην ήπια καρδιακή ανεπάρκεια, η χορήγηση μιας θειαζίδης (χλωροθειαζίδης) είναι αρκετή, σε προχωρημένη όμως καρδιακή ανεπάρκεια απαιτείται ένα ισχυρό διουρητικό, όπως είναι τα διουρητικά της αγκύλης (φρουσεμίδα).

7.1.β. Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου αναστέλλουν το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II^* και, έτσι, αποφεύγεται η αγγειοσυσταλτική της δράση, ενώ

* η αγγειοτενσίνη II είναι η ουσία με την πλέον ισχυρή αγγειοσυσταλτική δράση στον οργανισμό.

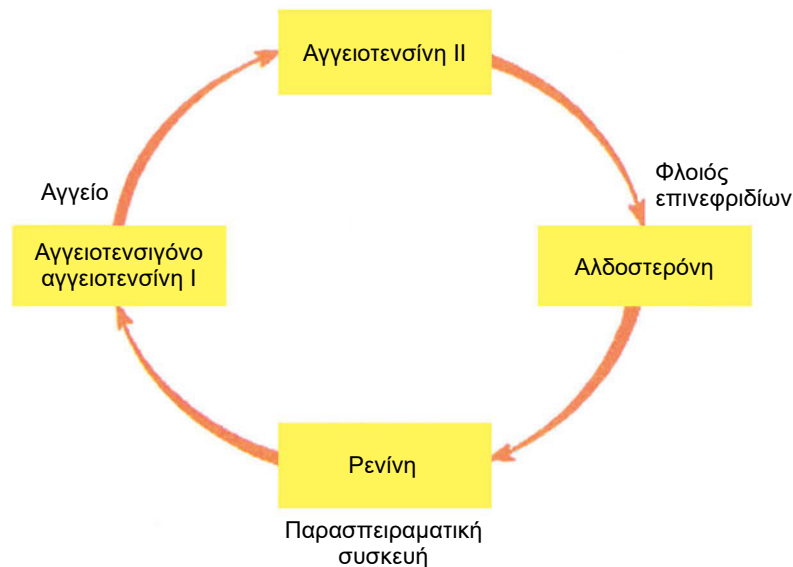


Σχήμα 7.3 Παρασπειραματική συσκευή.

παράλληλα ελαττώνεται η παραγωγή αλδοστερόνης και η κατακράτηση υγρών. Σήμερα υπάρχει πληθώρα αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου, όπως καπτοπρίλη, εναλαπρίλη, ραμιπρίλη, κιναπρίλη κτλ.

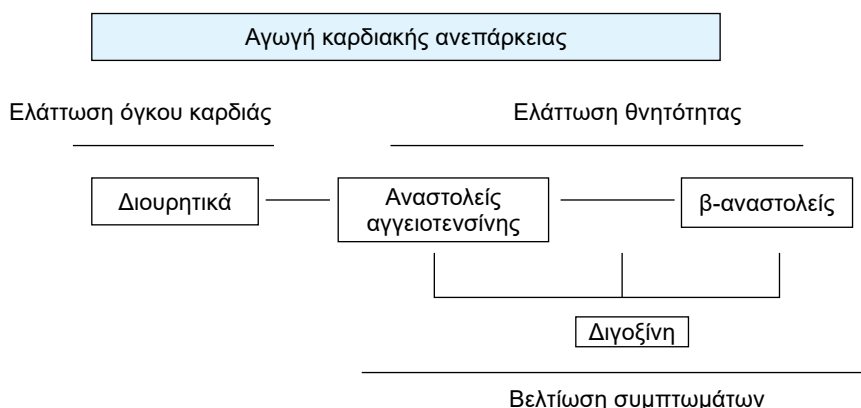
Κλινικές χρήσεις αναστολέων τον μετατρεπτικού ενζύμου

- Ελάττωση της θνητότητας. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ελαττώνονται τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας και επιμηκύνεται το προσδόκιμο επιβίωσης.
- Επιπλέον, οι αναστολείς ασκούν αντιυπερτασική δράση και δρουν προληπτικά στην εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων.



Σχήμα. 7.4 Σχηματική παράσταση ρενίνης-αγγιοτενσίνης- αλδοστερόνης.

Κεφάλαιο 7ο: Φάρμακα κυκλοφορικού συστήματος



Σχήμα 7.5 Σχηματική παράσταση της φαρμακευτικής αγωγής της καρδιακής ανεπάρκειας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Σοβαρή υπόταση. Παρατηρείται κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από την πρώτη δόση των αναστολέων της αγγειοτενσίνης ή μετά από μεγάλη δόση διουρητικών. Τα διουρητικά πρέπει να διακόπτονται πριν από την χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου.
- Υπερκαλιαιμία, επειδή αναστέλλεται η αλδοστερόνη οπότε αναστέλλεται η κατακράτηση νατρίου και αυξάνεται το κάλιο.
- Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, επειδή ελαττώνεται η αιμάτωση των νεφρών.
- Βήχας, λόγω έκκλυσης βραδυκινίνης.
- Αγγειοοίδημα λόγω βραδυκινίνης.

Αλληλεπιδράσεις: Με τα καλιοπροστατευτικά διουρητικά. Κίνδυνος υπερκαλιαιμίας.

7.1.γ. Ινότροπα φάρμακα

Όλα τα ινότροπα φάρμακα αυξάνουν την ένταση της καρδιακής μυϊκής συστολής και μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμία. Κυριότερα είναι:

- α) Οι αγωνιστές των β αδρενεργικών υποδοχέων.
- β) Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (μιλρινόνη).
- γ) Οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες, δηλαδή η διγιτοξίνη [από το φυτό δακτυλίτις η ερυθρά (*digitalis purpurea*)] και η διγοξίνη [από το φυτό δακτυλίτις η χνοώδης (*digitalis lanata*)].

Μηχανισμός δράσης: Η δακτυλίτιδα αυξάνει έμμεσα το ενδοκυττάριο Ca^{++} , αναστέλλοντας την K^+/Na^+ ΑΤΡάση της μεμβράνης του κυττάρου. Η διγοξίνη και τα ιόντα καλίου K^+ ανταγωνίζονται στον υποδοχέα Na^+/K^+ ΑΤΡάση της κυτταρικής μεμβράνης. Σε περίπτωση υποκαλιαιμίας, όπως συμβαίνει με πολλά διουρητικά, οι δράσεις της δακτυλίτιδας μπορεί να αυξηθούν επικίνδυνα.



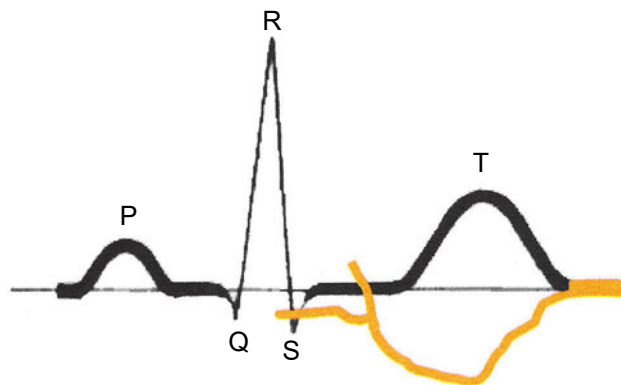
Εικόνα 7.2 Δακτυλίτις η ερυθρά.

Κλινικά: Η δακτυλίτιδα διεγείρει το παρασυμπαθητικό, δηλαδή:

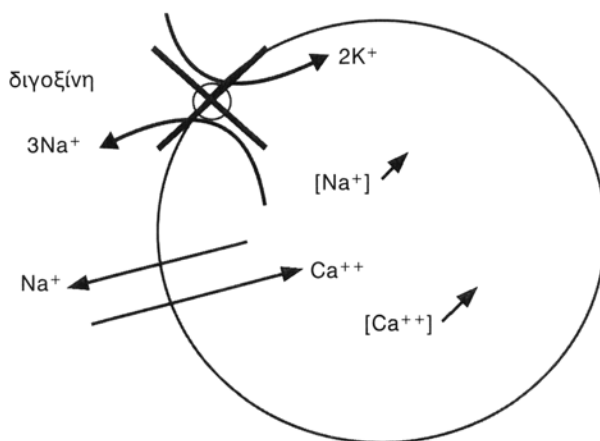
- α) επιβραδύνει τον ρυθμό της καρδιάς,
- β) επιβραδύνει την κολποκοιλιακή αγωγή,
- γ) παρατείνει την ανερέθιστη περίοδο του κολποκοιλιακού κόμβου.

Η θετική ινότροπη δράση της δακτυλίτιδας αποδεικνύεται χρήσιμη για τον άρρωστο διότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής του.

Επιδράσεις γλυκοσιδών σε διάφορα άλλα όργανα: Η πιο κοινή εξω-καρδιακή δράση των γλυκοσιδών είναι στο έντερο. Η διγοξίνη προκαλεί



Σχήμα 7.6 Στη φυσιολογική καρδιά, παρατηρείται στο καρδιογράφημα διέγερση των κόλπων (P), στη συνέχεια διέγερση των κοιλιών (QRS) και επαναπόλωση των κοιλιών (ST). Φυσιολογικά, η καμπύλη του καρδιογραφήματος ST βρίσκεται πάνω στην ισοηλεκτρική γραμμή και το T είναι θετικό. Σε περίπτωση τοξικότητας από δακτυλίτιδα το T γίνεται αρνητικό και το ST διάστημα είναι κάτω από την ισοηλεκτρική γραμμή.



Σχήμα 7.7 Η διγοξίνη αναστέλλει την $K^+ Na^+$ ATPάση.

ανορεξία, ναυτία, εμετό ή διάρροια. Οι παρενέργειες αυτές αποδίδονται στη δράση της στις λείες μυϊκές ίνες του εντέρου ως αποτέλεσμα της διέγερσης του παρασυμπαθητικού (κεντρικά), ενώ μεγαλύτερες δόσεις οδηγούν στη διέγερση των χημειούποδοχέων του εμετού.

Σκευάσματα δακτυλίτιδας

- α) **Διγοξίνη:** Χορηγείται και από το στόμα και παρεντερικά, αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς. Έχει στενό θεραπευτικό εύρος. Ο χρόνος ημισείας ζωής της διγοξίνης είναι 1,5 μέρες.
- β) **Διγιτοξίνη:** Έχει μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής (6 μέρες) και μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Ενδείξεις χορήγησης

- Κολπική μαρμαρυγή (επιβράδυνση αγωγής ερεθισμάτων στις κοιλίες).
- Συμπτωτική καρδιακή ανεπάρκεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Η υποκαλιαιμία ή η υπερκαλιαιμία αυξάνουν την τοξικότητα της δακτυλίτιδας.
- Ο υποθυρεοειδισμός στην τρίτη ηλικία αυξάνει την ευαισθησία στη διγοξίνη, ακόμη και στις κλασικές δόσεις.
- Διαταραχές από το καρδιαγγειακό. Αρρυθμία, μέχρι κολποκοιλιακό αποκλεισμό. **Σοβαρές αρρυθμίες μπορεί να εμφανιστούν χωρίς προηγούμενη προειδοποίηση.**
- Γαστρεντερικές διαταραχές.
- Νευρολογικές διαταραχές, κακουχία, κόπωση, κατάθλιψη, σύγχυση, αϋπνία, οπτικές διαταραχές στην αντίληψη των χρωμάτων.
- Γυναικομαστία.

Αντενδείξεις

- Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (αυξάνει τις απαιτήσεις σε οξυγόνο).
- Νόσοι του κολποκοιλιακού κόμβου, που μπορεί να οδηγήσουν σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό.
- Νεφρικές βλάβες, κυρίως από τη διγοξίνη.

Αλληλεπιδράσεις

- Η βεραπαμίλη, αμιοδαρόνη και κινίνη αυξάνουν τα επίπεδα της διγοξίνης ελαττώνοντας την απέκκρισή της. Η χολεστυραμίνη αναστέλλει την απορρόφηση της δακτυλίτιδας.
- Προσοχή στα διουρητικά.

Αντιμετώπιση τοξικότητας από δακτυλίτιδα

- Διακοπή του φαρμάκου
- Διόρθωση του ελαττωμένου K^+ του πλάσματος με ενδοφλέβια χορήγηση
- Αντιμετώπιση αρρυθμίας με λιδοκαΐνη ή φαιντοϋνη
- Χορήγηση ειδικών αντισωμάτων έναντι της διγοξίνης που συνδέονται με το φάρμακο και το αδρανοποιούν. Είναι πολύ ακριβά και δίδονται μόνο όταν απειλείται η ζωή του ασθενή.

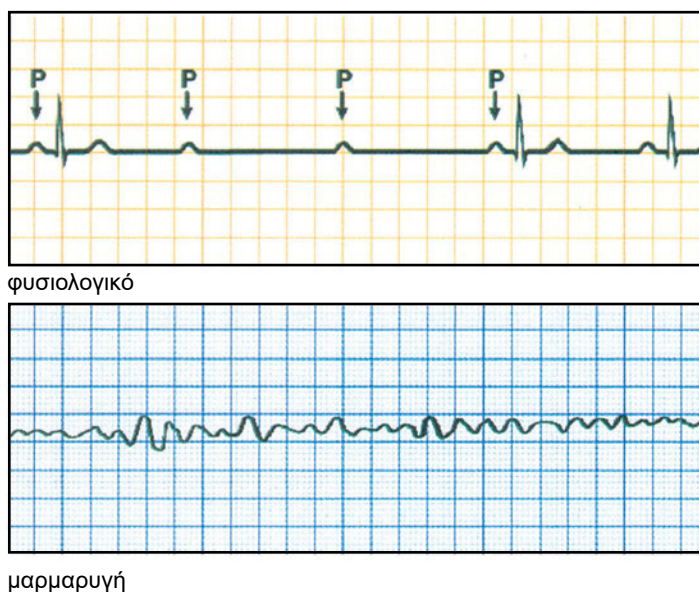
7.2 Αρρυθμίες - Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Ο ρυθμός της καρδιάς καθορίζεται από τα κύτταρα του βηματοδότη στο φλεβόκομβο στο δεξιό κόλπο. Οι αρρυθμίες μπορεί να συμβούν και στην υγιή καρδιά, αλλά συνήθως σοβαρές ταχυαρρυθμίες έχουν υπόστρωμα καρδιακής νόσου, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου. Η νοραδρεναλίνη και η ακετυλοχολίνη, που απελευθερώνονται από τις αντίστοιχες νευρικές απολήξεις (συμπαθητικού-παρασυμπαθητικού), επηρεάζουν το ρυθμό της καρδιάς. Οι υπερκοιλιακές (κολπικές) αρρυθμίες μεταδίδονται στο μυοκάρδιο των κόλπων και στον κολποκοιλιακό κόμβο, ενώ οι κοιλιακές αρρυθμίες περιορίζονται στο μυοκάρδιο των κοιλιών.

Οι αρρυθμίες προκαλούνται από ένα έκτοπο κέντρο (εστία) που παράγει ερεθίσματα ταχύτερα από ό,τι ο φλεβόκομβος. Οι κολπικές ή έκτοπες κοιλιακές αρρυθμίες σπάνια απαιτούν ρύθμιση. Άλλες όμως απαιτούν σοβαρή παρακολούθηση για την επιλογή της θεραπείας. Οι υπερκοιλιακές αρρυθμίες μπορεί να ανταποκριθούν σε μη φαρμακευτική αγωγή, όπως με μάλαξη του καρωτιδικού σωματίου (δοκιμασία Valsava). Όταν πρόκειται όμως για σοβαρές υπερκοιλιακές ή κοιλιακές αρρυθμίες, τότε απαιτείται η τοποθέτηση βηματοδότη.

Πολλά αντιαρρυθμικά φάρμακα έχουν δράση τοπικών αναισθητικών, δηλαδή είναι σταθεροποιητές της κυτταρικής μεμβράνης (αποκλείουν την είσοδο Na^+ στους ηλεκτροδιεγερμένους διαύλους) ή είναι ανταγωνιστές ασβεστίου Ca^{++} .*

* Αυτοματία είναι η ικανότητα ενός κυττάρου (του μυοκαρδίου) να λειτουργεί ως βηματοδότης

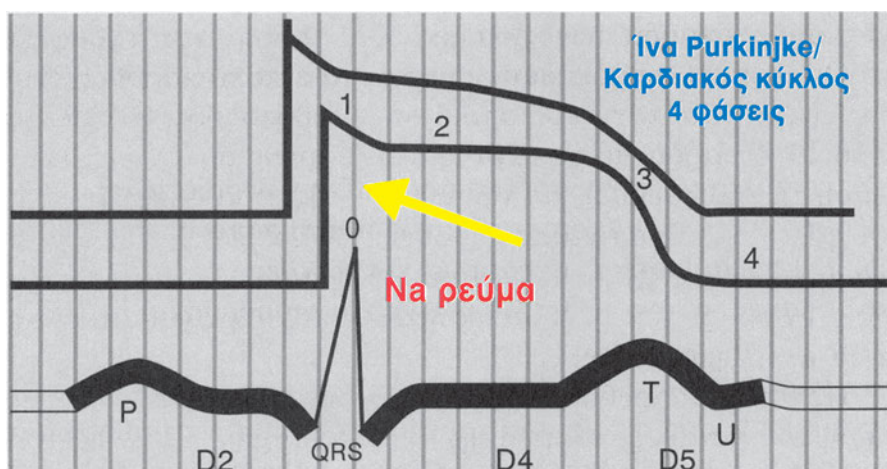


Σχήμα 7.8 Καρδιογράφημα: α) φυσιολογικό, β) μαρμαρυγή.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα

Κατηγορία I: Τα φάρμακα της ομάδας I διαχωρίζονται σε υποομάδες.

- **Κατηγορία Ia.** Η δισοπυραμίδη και η κινιδίνη χορηγούνται για κοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες. Δίδονται p.o. για πρόληψη και i.v. για άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση. Έχουν αντιχολινεργική δράση, με αποτέλεσμα να προκαλούν κατακράτηση ούρων, διαταραχές στην όραση, χάλαση προσαρμογής, ξηροστομία και αρνητική ινότροπη δράση που μπορεί να οδηγεί σε υπόταση και καρδιακή ανεπάρκεια. Πολλές φορές μπορεί να προκαλέσουν αρρυθμίες.



Σχήμα 7.9 Δυναμικό ενεργείας μιας ίνας Purkinje (ίνα ερεθισματοαγωγού μυοκαρδίου).

- **Κατηγορία Ιβ.** Η λιδοκαΐνη (τοπικό αναισθητικό) χορηγείται i.v. για την αντιμετώπιση οξείας κοιλιακής αρρυθμίας, κυρίως επί εμφράγματος του μυοκαρδίου. Είναι αποτελεσματική σε ιστούς υπό ισχαιμία. Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Μπορεί να προκαλέσει παραισθήσεις και επιληπτοειδείς σπασμούς. Η μεξιτιλίνη έχει παρόμοια δράση αλλά δίδεται από το στόμα.
- **Κατηγορία Ιγ.** Η φλεκαϊνίδα δίδεται p.o. ή i.v. για κολλικές και κοιλιακές αρρυθμίες. Χρησιμοποιείται σε σοβαρές αρρυθμίες και έχει αρνητική ινότροπη δράση. Προκαλεί ίλιγγο, πονοκέφαλο και εξανθήματα.

Κατηγορία ΙΙ: Σ' αυτήν ανήκουν οι αναστολείς των β αδρενεργικών υποδοχέων. Δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα την ηλεκτρική δραστηριότητα, εκτός του ότι επιβραδύνουν τη φάση 4. Χορηγούνται i.v. ή p.o σε κολλικές αρρυθμίες ή σε αρρυθμίες που εμφανίζονται μετά από σωματική άσκηση.

Κατηγορία ΙΙΙ: Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας παρατείνουν το δυναμικό ενεργείας αναστέλλοντας την επαναπόλωση (φάση 3). Η αμιοδαρόνη χρησιμοποιείται για τις κοιλιακές και κολλικές αρρυθμίες. Είναι δραστικό φάρμακο και δίδεται όταν τα άλλα έχουν αποτύχει. Αλληλεπιδρά και ελαττώνει το μεταβολισμό της βαρφαρίνης, αυξάνει τη συγκέντρωση της διγοξίνης, και αυξάνει τον κίνδυνο αρρυθμίας, αν χορηγηθεί μαζί με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως διαταραχές από τους πνεύμονες, πνευμονική ίνωση, υπο- και υπερ-θυρεοειδισμό, περιφερική νευροπάθεια, ηπατίτιδα, φωτοευαισθησία και χρώσεις του δέρματος.

Κατηγορία ΙV: Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου, κυρίως η βεραπαμίλη.

Άλλα αντιαρρυθμικά είναι:

- α) Η **ατροπίνη**, που δίδεται σε σοβαρές βραδυκαрдίες, επειδή έχει αντιχολινεργική δράση.
- β) Η **διγοξίνη**, που χρησιμοποιείται σε κολλική μαρμαρυγή.
- γ) Η **αδενοσίνη**, που διεγείρει τους A1 υποδοχείς αδενοσίνης στο φλεβόκομβο και προκαλεί βραδυκαρδία. Χορηγείται ενδοφλεβίως στην αντιμετώπιση (τερματισμό) υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας.

Φάρμακα εκλογής στις αρρυθμίες

- Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες: **αδενοσίνη** ή **βεραπαμίλη**
- Κολπικός πτερυγισμός: **διγοξίνη** ή **δισοπυραμίδη**
- Κολπική μαρμαρυγή: **καρδιακές γλυκοσίδες**
- Κοιλιακές ταχυκαρδίες: **λιδοκαΐνη** και **αμιοδαρόνη**.

7.3 Ισχαιμική νόσος

Η ισχαιμική νόσος της καρδιάς συνήθως οφείλεται σε αθηρωματικές βλάβες, οι οποίες ελαττώνουν τον αυλό των στεφανιαίων αγγείων. Παράγοντες που επιδεινώνουν ή που αυξάνουν την επίπτωση ισχαιμικής νόσου είναι το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, κληρονομική επιβάρυνση και ο

σακχαρώδης διαβήτη. Η πιο συχνή εκδήλωση της ισχαιμικής νόσου είναι αιφνίδιος θάνατος, στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

7.3.α. Στηθάγχη - στεφανιαία νόσος

Η στηθάγχη είναι η εκδήλωση της διαταραχής του ισοζυγίου προσφοράς οξυγόνου (ελαττωμένου λόγω στένωσης των στεφανιαίων αγγείων, πλημμελής τροφοδοσία της καρδιάς) και αναγκών σε οξυγόνο (αυξημένου, π.χ., κατά τη σωματική άσκηση). Τα συμπτώματα είναι διακεκομμένος προκάρδιος πόνος μικρής διάρκειας.

Οι στεφανιαίες αρτηρίες τροφοδοτούν την καρδιά με αίμα. Με την πάροδο της ηλικίας τα αγγεία καθίστανται αθηρωματικά και η διάμετρος του αυλού τους ελαττώνεται. Η ροή του αίματος επιβραδύνεται. Το πρόβλημα μπορεί να γίνει πολύ σοβαρό, έτσι ώστε, κατά τη σωματική άσκηση που οι ανάγκες σε οξυγόνο είναι μεγάλες, η καρδιά δεν μπορεί να τροφοδοτηθεί με αρκετό αίμα, ώστε να οξυγονωθεί επαρκώς. Έτσι, εμφανίζεται προκάρδιο άλγος. Εκτός από την ελαττωμένη παροχή οξυγόνου μπορεί στην εκδήλωση του στηθαγχικού πόνου να συμμετέχει και η άθροιση των μεταβολικών προϊόντων.

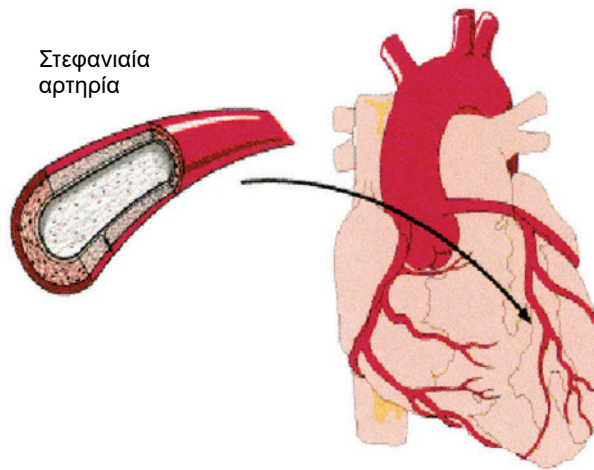
Ο βασικός σκοπός της θεραπευτικής αγωγής είναι η ελάττωση του έργου της καρδιάς και επομένως και η ελάττωση σε απαιτήσεις οξυγόνου.

Η αντιμετώπιση της οξείας κρίσης στηθάγχης επιτυγχάνεται:

- με ανάπαυση,
- με νιτρογλυκερίνη υπό μορφή υπογλώσσιων δισκίων ή αεροζόλης
- άμεση ιατρική βοήθεια, γιατί, όταν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί μετά το πρώτο ή το δεύτερο δισκίο νιτρογλυκερίνης, μπορεί να βρίσκεται σε εξέλιξη έμφραγμα του μυοκαρδίου.



Σχήμα 7.10 Αποφραγμένο αγγείο.



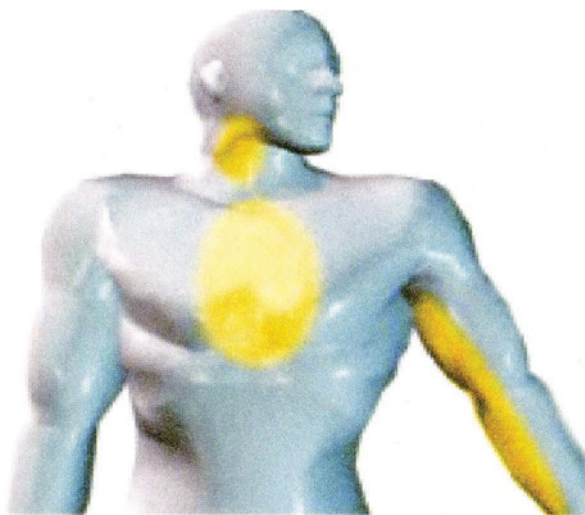
Σχήμα 7.11 Στεφανιαία αρτηρία.

Προληπτική αγωγή που πρέπει να λαμβάνεται συστηματικά:

Χρησιμοποιούνται τρεις τύποι φαρμάκων:

- από του στόματος νιτρώδη,
- οι β αδρενεργικοί αναστολείς,
- οι αναστολείς των διαύλων Ca^{++} .

Κάθε ομάδα δρα διαφορετικά και πολλές φορές είναι δυνατόν να χορηγηθούν σε συνδυασμό. Ακόμη, χρησιμοποιείται η ασπιρίνη, αν δεν υπάρχει αντένδειξη, για να ελαττώσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών θρομβωτικών επιπλοκών. Η ασπιρίνη ελαττώνει τον κίνδυνο νέου εμφράγματος σε ήδη εμφραγματίες ασθενείς.



Σχήμα 7.12 Σημεία προβολής του πόνου στην ισχαιμική νόσο.

Πίνακας 7.1 Ισοζύγιο προσφοράς και ανάγκης οξυγόνου στην καρδιά

	
προσφορά οξυγόνου ελαττωμένη ↓	↑ ανάγκες οξυγόνου αυξημένες
στη στεφανιαία νόσο αναιμία	σωματική άσκηση ταχυκαρδία υπέρταση
αυξημένη ↑ νιτρώδη αναστολείς Ca^{++} β-αναστολείς	ελαττωμένες ↓ νιτρώδη αναστολείς Ca^{++} β-αναστολείς

7.3.β. Έμφραγμα του μυοκαρδίου

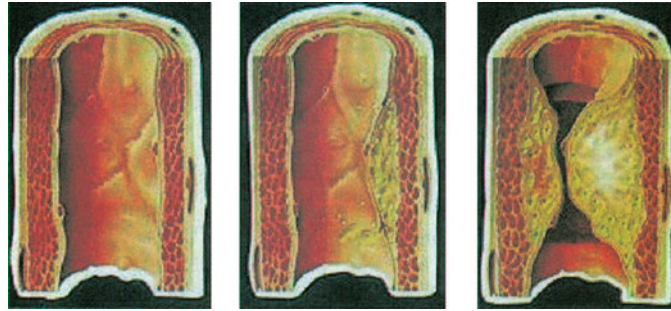
Το έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζεται, όταν γίνεται θρόμβωση σε κάποια αθηρωματική πλάκα που ρήγνυται και ο θρόμβος αποφράσσει τη στεφανιαία αρτηρία με αποτέλεσμα ένα τμήμα του μυοκαρδίου να νεκρώνεται. Τις περισσότερες φορές ο ασθενής παραπονείται για έντονο διαξιφιστικό πόνο στο στήθος. Ο ασθενής κινδυνεύει από έντονη αρρυθμία που μπορεί να αποβεί θανατηφόρος.

7.3.γ. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της ισχαιμικής νόσου της καρδιάς

Α) Νιτρώδη: Στα κύτταρα τα νιτρώδη μετατρέπονται σε νιτρικά οξείδια και ενώνονται με σουλφυδρικές ομάδες (-SH) σχηματίζοντας νιτροζοθειόλες. Οι νιτροζοθειόλες ενεργοποιούν τη γουανυλική κυκλάση και την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανύλης (cGMP). Η cGMP προκαλεί χάλαση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και αγγειοδιαστολή.

In vivo, στο ζώντα οργανισμό τα νιτρώδη διαστέλλουν τα αγγεία σε τρία σημεία: α) στη φλεβική κυκλοφορία, που έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της φλεβικής επιστροφής του αίματος και του προφορτίου στην καρδιά, β) στα αρτηριόλια, όπου ελαττώνει τις περιφερικές αντιστάσεις και το μεταφορτίο (και τα δύο ελαττώνουν την ένταση στα τοιχώματα του μυοκαρδίου και έτσι ελαττώνεται η ανάγκη σε οξυγόνο, γ) στις στεφανιαίες αρτηρίες, ειδικά αν υπάρχει σπασμός (αυτό βελτιώνει την προσφορά οξυγόνου).

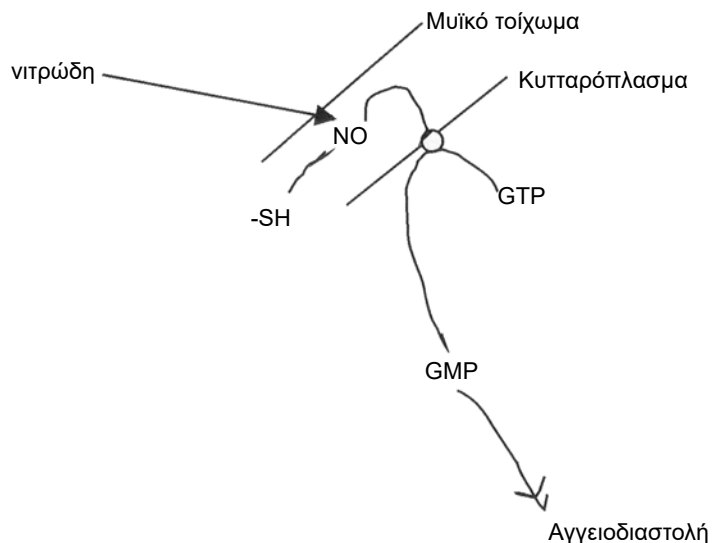
Αντοχή στα νιτρώδη: Πολλοί ασθενείς αποκτούν αντοχή στην αντιισχαιμική δράση των νιτρωδών, όταν τα λαμβάνουν για παρατεταμένο χρόνο >24h, επειδή χάνουν τις -SH ομάδες.



Σχήμα 7.13 Σχηματική παράσταση της εξέλιξης της στένωσης στεφανιαίου αγγείου.

Παράγωγα νιτρωδών

- Η **νιτρογλυκερίνη**, απορροφάται καλώς υπογλωσσίως και δρα εντός 2min με διάρκεια δράσης 30-60min. Αν χορηγηθεί από το στόμα υπόκειται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου από το ήπαρ. Είναι πτητική και γι' αυτό τα δισκία πρέπει να διατηρούνται σε κλειστό δοχείο στο σκοτάδι, διαφορετικά χάνουν την ισχύ τους σε 4 εβδομάδες. Μπορεί να χορηγηθεί υπό μορφή αλοιφής ή διαδερμικών επιθεμάτων, διότι απορροφάται καλά από το δέρμα.
- Ο **δινιτρικός ισοσορβίτης** χορηγείται υπογλωσσίως από το στόμα και ενδοφλεβίως. Απορροφάται βραδέως, αλλά έχει παρατεταμένη δράση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε μονονιτρικό ισοσορβίτη. Η αντιστηθαγχική δράση οφείλεται και στις δύο ενώσεις, μονο- και δινιτρικό ισοσορβίτη. Έχει χρόνο ημισείας ζωής 2-4h.



Σχήμα 7.14 Δράση των νιτρωδών. Η αύξηση της μονοφωσφορικής γουανοσίνης οδηγεί στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και αγγειοδιαστολή.

Κεφάλαιο 7ο: Φάρμακα κυκλοφορικού συστήματος

- Ο **μονονιτρικός ισοσορβίτης** δίδεται από το στόμα. Δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ. Δίνει στάθμες νιτρωδών στο αίμα μεγαλύτερες από ό,τι ο δι-νιτρικός.

Θεραπευτικές χρήσεις

- Στηθάγχη, οξεία αντιμετώπιση και πρόληψη
- Καρδιακή ανεπάρκεια
- Έμφραγμα μυοκαρδίου

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Είναι αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής και είναι:

- α) Πονοκέφαλος, λόγω αγγειοδιαστολής των κρανιακών αγγείων, και ερυθρότητα προσώπου (συχνό εύρημα).
- β) Υπόταση και ταχυκαρδία - λιγότερο συχνά.

Β) β αδρενεργικοί αναστολείς

- **Προπρανολόλη:** λιπόφιλος μη εκλεκτικός β - αναστολέας.
- **Ατενολόλη:** υδρόφιλος εκλεκτικός β₁ - αναστολέας.
- **Μετοπροπολόλη:** λιπόφιλος εκλεκτικός β₁ - αναστολέας.

Αυτή η ομάδα φαρμάκων αναστέλλει συναγωνιστικά τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και ελαττώνει την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης. Στην καρδιά υπάρχουν εκλεκτικοί β₁ αδρενεργικοί υποδοχείς ως επί το πλείστον, αλλά ανευρίσκονται σε μικρό ποσοστό και β₂. Επιβραδύνουν την καρδιακή συχνότητα και ελαττώνουν την καρδιακή συστολή. Οι β αναστολείς, επειδή δεν μπορούν να έχουν εκλεκτική δράση, δεν πρέπει να δίδονται σε ασθματικούς ασθενείς.

Θεραπευτικές χρήσεις

- στηθάγχη,
- υπέρταση,



Εικόνα 7.1 Ερυθρότητα του προσώπου μετά από λήψη νιτρωδών.

- μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου (ελαττώνει υποτροπή),
- αντιαρρυθμικό,
- άγχος (ελαττώνει τα συμπτώματα του άγχους, όπως τον τρόμο).

Αντενδείξεις

- άσθμα ή αποφρακτική πνευμονοπάθεια,
- συμπιεστική καρδιακή ανεπάρκεια,
- φαινόμενο Raynaud στα περιφερικά αγγεία,
- κολποκοιλιακός αποκλεισμός α' βαθμού,
- ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (μπορεί να καλύψουν τα συμπτώματα μιας υπογλυκαιμίας).

Γ) Αναστολείς των διαύλων ασβεστίου Ca^{++}

Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για τη συστολή του μυός. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν τη λειτουργία των διαύλων του Ca^{++} και την είσοδο Ca^{++} . Ελαττώνουν την ένταση της συστολής και τη συχνότητα του καρδιακού μυός, καθώς και τη συστολή των λείων μυϊκών ινών. Είναι δραστικοί στην υπέρταση και στη στηθάγχη που οφείλεται σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων.

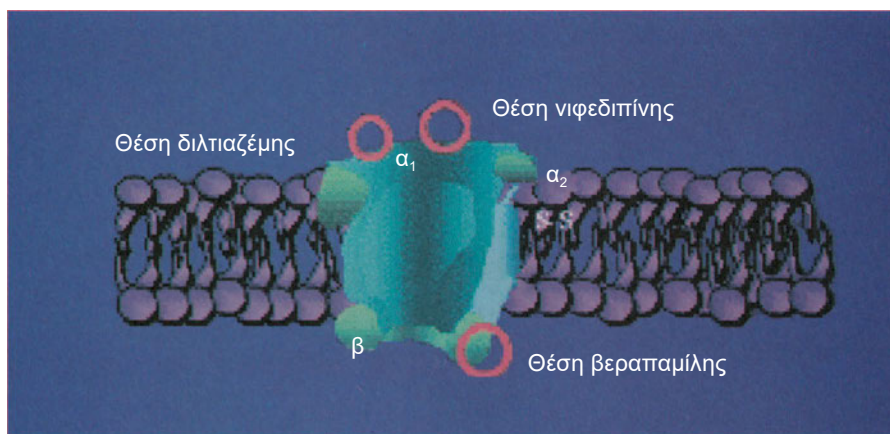
Παράγωγα αναστολέων διαύλων Ca^{++} : Υπάρχουν τρεις τύποι αναστολέων των διαύλων Ca^{++} , οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετική δράση σε κάθε ιστό που συνδέονται.

- Διϋδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη).** Οι διϋδροπυριδίνες συνήθως προκαλούν έντονη αγγειοδιαστολή των αρτηριδίων και ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση και το μεταφορτίο της καρδιάς.
- Βεραπαμίλη:** Αντίθετα με τη νιφεδιπίνη, έχει μικρότερη δράση στα περιφερικά αγγεία, δρα περισσότερο στην καρδιά. Προκαλεί αρνητική χρονότροπη (ελάττωση καρδιακής συχνότητας) και ινότροπη (ελάττωση έντασης καρδιακής συστολής) δράση. Ελαττώνει την κολποκοιλιακή αγωγή.
- Διλτιαζέμη:** Δρα περισσότερο στην καρδιά απ' ό,τι η νιφεδιπίνη και είναι πιο δραστική στα αγγεία απ' ό,τι η βεραπαμίλη. Προκαλεί μέτριου βαθμού βραδυκαρδία. Λόγω της ενδιάμεσης δράσης της, αποτελεί επιλογή στη θεραπεία της στηθάγχης.

Θεραπευτικές χρήσεις

Χορηγούνται στην ισχαιμική νόσο (στηθάγχη) και στην υπέρταση. Η νιφεδιπίνη δίδεται επίσης στη νόσο του Reynaud. Η βεραπαμίλη δίδεται στην υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, δεν χορηγείται στη στηθάγχη λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσης (μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια) και του κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οφείλονται στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών και στην αγγειοδιαστολή.



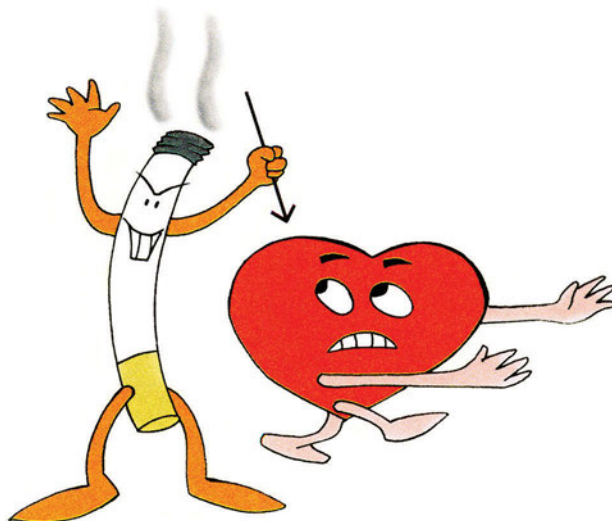
Σχήμα 7.15 Διάλυτοι Ca^{++} και θέσεις σύνδεσης των αναστολέων τους.

- **Νιφεδιπίνη:** ερυθρότητα στο πρόσωπο, οίδημα στις κνήμες και υπερτροφία των ούλων, πονοκέφαλο και ζάλη.
- **Βεραπαμίλη:** πονοκέφαλο και ζάλη, δυσκοιλιότητα, κολποκοιλιακό αποκλεισμό και βραδυκαρδία.
- **Διλτιαζέμη:** δυσκοιλιότητα, οίδημα στις κνήμες, ερυθρότητα προσώπου, πονοκέφαλο.

Κύριο αίτιο εμφάνισης ισχαιμικής νόσου είναι το κάπνισμα: Το κάπνισμα θεωρείται αθηρογόνο και προθρομβωτικό. Μετά από το κάπνισμα ενός τσιγάρου, η αιματική ροή στα στεφανιαία ελαττούται. Λόγω της νικοτινικής δράσης αυξάνεται η συχνότητα του καρδιακού μυός, η πίεση του αίματος και η ανάγκη σε κατανάλωση οξυγόνου. Η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει σημαντικά τη στεφανιαία νόσο.



Εικόνα 7.2 Διόγκωση των ούλων μετά από λήψη νιφεδιπίνης.



Σχήμα 7.16 Το κάπνισμα βλάπτει σοβαρά την καρδιά.

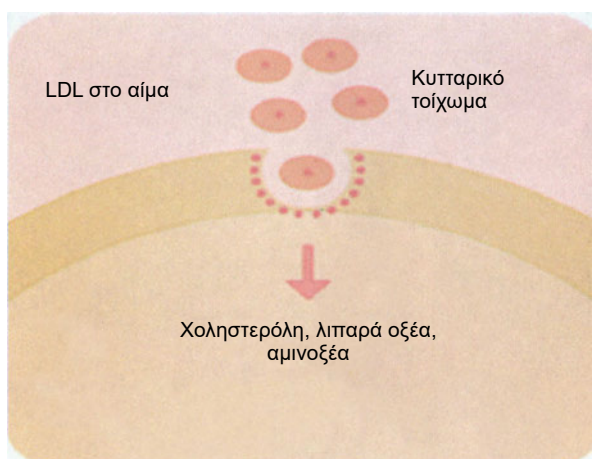
7.4 Αντιλιπιδαιμικά φάρμακα

7.4.α. Υπερλιπιδαιμία

Η αύξηση της χοληστερίνης του ορού αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αθηρωματική νόσο. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και η υπέρταση. Ο συνδυασμός και των τριών αυτών παραγόντων οδηγεί σε νόσηση, που εκδηλώνεται ως ισχαιμική καρδιοπάθεια. Αύξηση της χοληστερίνης άνω των 180 mg/dl σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Πολλές μορφές υπερχοληστεριναιμίας είναι κληρονομικές (ομόζυγες πολύ σοβαρές, ετερόζυγες λιγότερο σοβαρές).

Χοληστερίνη: Η χοληστερίνη συντίθεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά προσλαμβάνεται και από τις τροφές. Η χοληστερίνη είναι απαραίτητη για την κατασκευή της μεμβράνης των κυττάρων αλλά και για τη σύνθεση των στεροειδικών ορμονών.

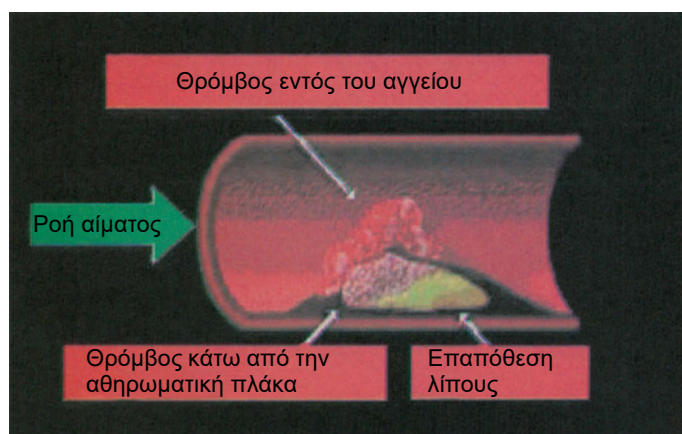
Η χοληστερίνη προσλαμβάνεται από τα χυλομικρά της τροφής, που απορροφώνται από το έντερο, και μεταφέρεται στο ήπαρ. Η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται από το ήπαρ στο αίμα με τη βοήθεια λιποπρωτεϊνών, κυρίως των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very low density lipoproteins) VLDL. Οι VLDL διασπώνται με τη βοήθεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στους ιστούς. Άλλη λιποπρωτεΐνη είναι η LDL, που μεταφέρει τη χοληστερίνη στους ιστούς σε ειδικούς κυτταρικούς επιφανειακούς υποδοχείς. Η LDL σχετίζεται με την αθηρωματική νόσο. Από τους ιστούς η χοληστερίνη μεταφέρεται πάλι στο ήπαρ για μεταβολισμό με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (high density lipoproteins HDL). Δηλαδή, η χοληστερίνη μεταφέρεται με την LDL και απομακρύνεται με την HDL. Η HDL φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική δράση στην αθηροσκλήρυνση.



7.17 Η LDL χοληστερόλη από το αίμα εναποτίθεται στους υποδοχείς LDL./Όταν υπάρχει έλλειψη LDL υποδοχέων τότε δεν είναι δυνατόν να μεταβολισθεί η LDL-χοληστερόλη, η οποία εναποτίθεται στους ιστούς και ο ασθενής οδηγείται σε αθηροσκλήρυνση.

Η σημασία της υπολιπιδαιμικής αγωγής: Η ελάττωση των συγκεντρώσεων χοληστερίνης του ορού με δίαιτα (θερμιδικός περιορισμός τροφών, απόκτηση ιδανικού βάρους) ή με φάρμακα ελαττώνει τη θνητότητα από ισχαιμική νόσο. Η θεραπεία που μειώνει την LDL και αυξάνει την HDL έχει δείξει ότι μειώνει την πρόοδο της στεφανιαίας αρτηριοσκλήρυνσης. Η αιτία της εναπόθεσης λιπιδίων στο έσω τοίχωμα των αγγείων μέσου και μεγάλου μεγέθους δεν είναι γνωστή.

Οι αθηρωματικές πλάκες, που ανιχνεύονται στα αγγειακά τοιχώματα ασθενών με αθηροσκλήρωση, περιέχουν μεγάλα ποσά χοληστερίνης. Το μεγαλύτερο ποσοστό χοληστερίνης που κυκλοφορεί στον ορό εκφράζεται ως LDL-χοληστερίνη. Οι πρωτογενείς διαταραχές των λιπιδίων (και λιποπρωτεϊνών) οφείλονται στην αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων ή και



Σχήμα 7.18 Σχηματική παράσταση αθηρωματικής πλάκας.



Εικόνα 7.3 Εναπόθεση χοληστερίνης στα άνω βλέφαρα.

των δύο. Οι δευτερογενείς υπερλιπιδαιμίες είναι αποτέλεσμα άλλων ασθενειών, σακχαρώδους διαβήτη ή υποθυρεοειδισμού. Το 5% των υπερλιπιδαιμιών είναι συγγενείς, ενώ οι υπόλοιπες μορφές έχουν άγνωστη αιτιολογία.

Αγωγή στην αυξημένη LDL χοληστερίνη: Εκτός από την ελάττωση της LDL με φάρμακα, συνιστάται:

- διακοπή καπνίσματος
- έλεγχος υπερτάσεως
- χορήγηση ασπιρίνης
- απώλεια βάρους
- αποφυγή κατανάλωσης οινοπνεύματος

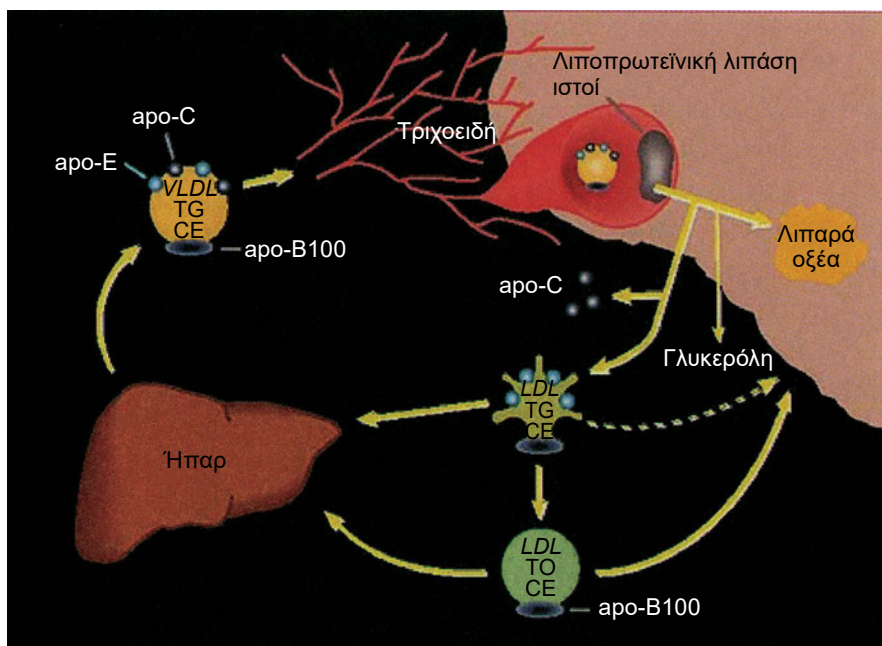
7.4.β. Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Α) Χολεστυραμίνη, χολεστιπόλη: Συνδέονται στο έντερο με τα χολικά οξέα και παρεμποδίζουν την επαναρρόφηση της χοληστερίνης μέσω του εντερο-πατικού κύκλου. Δεν απορροφώνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα (ΓΕΣ). Οι ασθενείς ομοζυγώτες με οικογενή υπερχοληστεριναιμία δε διαθέτουν υποδοχείς LDL και δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή με χολεστυραμίνη.

Επί διακοπής του φαρμάκου παρατηρείται σύντομα υποτροπή της αύξησης της χοληστερίνης. Ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα στο 50% των ασθενών, όπως δυσκοιλιότητα, αλλά και ανορεξία, ίλιγγος, μετεωρισμός, καυσalgία. Μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές της απορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί διαταραχή στην απορρόφηση άλλων φαρμάκων, όπως κουμαρινικών, δακτυλίτιδας (κυρίως διγοξίνης), θειαζιδών, θυρεοειδικών ορμονών και τετρακυκλινών.

Β) β-Σιτοστερίνη

Η β-σιτοστερίνη είναι φυτική στερίνη, συγγενής, από πλευράς χημικής δομής, με τη χοληστερίνη. Αναστέλλει σε ημερήσια δόση 6 g την απορρόφηση της χοληστερίνης των τροφών από τον εντερικό βλεννογόνο.



Σχήμα 7.19 Μεταφορά των λιπιδίων από το αίμα στους ιστούς.

Γ) Νικοτινικό οξύ

Δρα ως βιταμίνη, ως υποχοληστεριναιμικό φάρμακο, όμως, απαιτεί μεγάλη ημερησία δόση (6 g έναντι 10 mg). Περιορίζει τη σύνθεση των λιποπρωτεϊνών, κυρίως της VLDL και της LDL, στο ήπαρ και αυξάνει την HDL. Ελαττώνει και τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια.

Στην οικογενή υπερχοληστεριναιμία το νικοτινικό οξύ στους ετεροζυγώτες οδηγεί σε ομαλοποίηση των επιπέδων της χοληστερίνης. Σε από του στόματος λήψη νικοτινικού οξέος σε δόση 3-5 g/ημερησίως παρατηρείται δράση διαρκείας. Η ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρείται είναι η οξεία εμφάνιση ερυθήματος και κνίδωσης. Αν χορηγηθεί ακετυλοσαλικυλικό οξύ (125 mg) 10 min πριν από τη λήψη του νικοτινικού, δεν εμφανίζεται ερύθημα. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν γαστρεντερικές διαταραχές, όπως καυσalgία και αίσθημα βάρους στο επιγάστριο, τα οποία με τη σύγχρονη χορήγηση αντιόξινων αντιμετωπίζονται εύκολα. Ακόμη, παρατηρείται διαταραχή της όρασης του κυανού χρώματος.

Δ) Στατίνες - αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (ρεδουκτάσης): πραβαστατίνη, ατροβαστατίνη, σιβαστατίνη, λοβαστατίνη.

Οι στατίνες, [αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (ρεδουκτάσης)] αναστέλλουν συναγωνιστικά το ένζυμο HMG-CoA αναγωγάση (ρεδουκτάση), που συμμετέχει στη σύνθεση της χοληστερίνης. Όλες οι στατίνες απορροφώνται ταχέως από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Οι στατίνες προκαλούν ενδοκυττάριο αναστολή της πρώιμης φάσης

της βιοσύνθεσης της χοληστερίνης, έτσι τα κύτταρα προσπαθούν να αναπληρώσουν την έλλειψη χοληστερίνης μέσω δραστηριοποίησης των υποδοχέων LDL ή μέσω αυξήσεως του αριθμού των. Αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων της LDL στην επιφάνεια των κυττάρων και έτσι αυξάνει ο ρυθμός της καταβολικής διεργασίας της LDL (δηλαδή ελαττώνεται το ποσόν στις ενδοκυττάρια αποθήκες). Η εκ νέου δε σύνθεση της LDL ελαττώνεται. Από μελέτες της στάθμης της χοληστερίνης του ορού προκύπτει ότι η αγωγή με λοβαστατίνη δεν αναστέλλει την σύνθεση της χοληστερίνης τόσο ισχυρά ώστε να κενωθούν οι αποθήκες, και διατηρείται το ποσόν που είναι απαραίτητο για τη λειτουργία του οργανισμού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Τα περισσότερα προβλήματα έχουν παρατηρηθεί με τη λοβαστατίνη, που κυκλοφορεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αλλά εμφανίζονται και με τα άλλα συγγενή φάρμακα. Έχει αναφερθεί παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε συγχορήγηση με κουμαρινικά, έτσι ώστε απαιτείται έλεγχος των δοκιμασιών πήξεως του αίματος. Επίσης, παρατηρείται παροδική ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών και της CPK κατά την αγωγή και με τα τέσσερα προαναφερθέντα φάρμακα. Παρατηρούνται πόνοι των σκελετικών μυών των άκρων. Κατά τη σύγχρονη χορήγηση λοβαστατίνης με γεμφιπροζίλη, νικοτινικό οξύ, κυκλοσπορίνη ή ερυθρομυκίνη μπορεί να παρατηρηθεί οξεία ραβδομυόλυση με μυοσφαιρινουρία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η θόλωση του φακού του οφθαλμού, που παρατηρείται σε σκύλο σε μεγάλες δόσεις λοβαστατίνης, παρέρχεται με τη διακοπή της αγωγής και έχει αναφερθεί σε μερικά μόνο περιστατικά στον άνθρωπο. Συνιστάται, ωστόσο, έλεγχος της οράσεως σε ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνες. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν δυσπεψία, μετεωρισμός, επιγαστραλγία ήπιας εντάσεως, καθώς και συμπτώματα από το δέρμα, πονοκέφαλος ή διαταραχές του ύπνου. Τα μέχρι σήμερα στοιχεία δείχνουν ότι οι στατίνες είναι φάρμακα καλώς ανεκτά, με σχετικά σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ε) Φιβράτες. Παράγωγα κλοφιβράτης, κλοφιβράτη, βενζαφιβράτη, φαινοφιβράτη, γεμφιπροζίλη: Η κλοφιβράτη και τα παράγωγά της απορροφώνται ταχέως και πλήρως από το ΓΕΣ. Οι φιβράτες δρουν μειώνοντας την απελευθέρωση VLDL από το ήπαρ, ενώ προάγουν στην περιφέρεια τη διάσπαση των VLDL και IDL, ενεργοποιώντας το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση. Χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας, αυξάνουν την HDL ενώ έχουν μικρή επίδραση στην LDL χοληστερόλη. Επίσης, ελαττώνουν και τα επίπεδα του ινωδογόνου του πλάσματος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αλληλεπιδράσεις: Κυρίως, μπορεί να εμφανιστεί ίλιγγος, περιστασιακά διάρροια και σπανιότερα εξάνθημα και φωτοευαισθησία. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί αλωπεκία και ανικανότητα. Ακόμη σπανιότερα μπορεί να παρατηρηθεί κλινική εικόνα παρόμοια

της μυοσίτιδας, με αύξηση των τρανσαμινασών της CPK και της αλδολάσης. Έχουν ενοχοποιηθεί ότι προκαλούν χολολίθους. Η κλοφιβράτη έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένη θνησιμότητα (στο ήμισυ περίπου των περιστατικών από νεοπλασίες). Οι φιβράτες γενικά εκτοπίζουν άλλα φάρμακα από τη σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, έτσι αυξάνουν τα επίπεδα άλλων συγχωρηγούμενων ουσιών, όπως, π.χ., των κουμαρινικών. Σ' αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να δίδεται μικρότερη δόση κουμαρινικών και να ελέγχεται συχνά ο χρόνος προθρομβίνης. Επίσης, αυξάνουν τα επίπεδα και άλλων ουσιών, όπως αντιδιαβητικών και φαινυτοΐνης.

Αντενδείξεις: Κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία αντενδείκνυται η χορήγησή τους. Επίσης, σε ασθενείς με περιτοναϊκή κάθαρση και πτώση της αλβουμίνης πρέπει να ελαττώνεται η δόση και να ελέγχονται τα επίπεδά τους στο πλάσμα. Σε ηπατική νόσο, εκτός της λιπώδους εκφυλίσεως του ήπατος, αντενδείκνυται επίσης η χορηγήσή τους.

ΣΤ) Προβαχόλη: Η προβαχόλη δεν ομοιάζει χημικά με καμία άλλη υπολιπιδαιμική ουσία. Ο μηχανισμός δράσης της είναι αδιευκρίνιστος. Η προβαχόλη είναι αντιοξειδωτικός παράγων. In vitro, έχειδειχθεί ότι αναστέλλεται η σύνθεση των αφρωδών κυττάρων από τα μακροφάγα. Με παρόμοιο μηχανισμό φαίνεται ότι εξαφανίζονται τα ξανθελάσματα σε ασθενείς πάσχοντες από ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεριναιμία κατά τη θεραπεία με προβαχόλη.

Ανακεφαλαίωση

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι αποτέλεσμα: α) συστολικής β) διαστολικής ή και ολικής δυσλειτουργίας των κοιλιών, δηλαδή στην ουσία, η καρδιά αδυνατεί να λειτουργήσει κανονικά. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι α) διουρητικά, β) αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και γ) ινóτροπα, με κύριο εκπρόσωπο τη δακτυλίτιδα.

Ο ρυθμός της καρδιάς καθορίζεται από τα κύτταρα του βηματοδότη στο φλεβόκομβο, στο δεξιό κόλπο.

Οι αρρυθμίες μπορεί να συμβούν και στην υγιή καρδιά, αλλά συνήθως σοβαρές ταχυαρρυθμίες έχουν υπόστρωμα καρδιακής νόσου, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου. Οι υπερκοιλιακές (κολπικές) αρρυθμίες μεταδίδονται στο μυοκάρδιο των κόλπων και στον κολποκοιλιακό κόμβο, ενώ οι κοιλιακές αρρυθμίες περιορίζονται στο μυοκάρδιο των κοιλιών.

Οι αρρυθμίες προκαλούνται από ένα έκτοπο κέντρο (εστία) που παράγει ερεθίσματα ταχύτερα από ό,τι ο φλεβόκομβος. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα διακρίνονται σε 4 κατηγορίες:

Κατηγορία I: Δισοπυραμίδη, κινιδίνη, λιδοκαΐνη (τοπικό αναισθητικό), φλεκαϊνίδη

Κατηγορία II: Σ' αυτήν ανήκουν οι αναστολείς των β αδρενεργικών υποδοχέων.

Κατηγορία III: Αμιοδαρόνη

Κατηγορία IV: Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου κυρίως η βεραπαμίλη.

Ωστόσο, αν απαιτηθεί μακροχρόνια χορήγηση πρέπει να τοποθετηθεί βηματοδότης.

Η στηθάγχη είναι η εκδήλωση της διαταραχής του ισοζυγίου προσφοράς οξυγόνου (ελαττωμένου, λόγω στένωσης των στεφανιαίων αγγείων, πλημμελής τροφοδοσία της καρδιάς) και αναγκών σε οξυγόνο (αυξημένου, π.χ., κατά την σωματική άσκηση). Τα συμπτώματα είναι διακεκομμένος προκάρδιος πόνος μικρής διάρκειας.

Χρησιμοποιούνται τρεις τύποι φαρμάκων για την αντιμετώπιση της στηθάγχης:

- νιτρώδη (νιτρογλυκερίνη, μονο- δινιτρικός ισοσορβίτης): προκαλούν χάλαση στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και αγγειοδιαστολή.
- β-αδρενεργικοί αναστολείς (προπρανολόλη, μετοπροπολόλη, ατενολόλη). Επιβραδύνουν την καρδιακή συχνότητα και ελαττώνουν την καρδιακή συστολή, επομένως ελαττώνουν και τις ανάγκες οξυγόνου.
- αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. Το ασβέστιο είναι απαραίτητο για τη συστολή του μυός. Οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αναστέλλουν τη λειτουργία των διαύλων του Ca^{++} και την είσοδο Ca^{++} . Παράγωγα αναστολέων διαύλων Ca^{++} είναι:
- Νιφεδιπίνη,
- Βεραπαμίλη,
- Διλτιαζέμη.

Ερωτήσεις

1. Τι είναι καρδιακή ανεπάρκεια;
2. Ποια φάρμακα χρησιμοποιούνται στην καρδιακή ανεπάρκεια;
3. Ποιες είναι οι δράσεις της δακτυλίτιδας;
4. Πού στηρίζεται η αγωγή με διουρητικά για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας;
5. Ποιες οι ανεπιθύμητες ενέργειες των διουρητικών;
6. Τι είναι αρρυθμία;
7. Ποιες ομάδες αντιαρρυθμικών χρησιμοποιούμε;
8. Ποια η αγωγή της ισχαιμικής νόσου;
9. Πώς δρα η νιφεδιπίνη;
10. Ποιους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου γνωρίζετε;
11. Ποιος είναι ο ρόλος της LDL χοληστερόλης;
12. Τι είναι οι υποδοχείς LDL;
13. Ποιες ομάδες αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων γνωρίζετε;
14. Ποιος συνδυασμός αντιλιπιδαιμικών οδηγεί σε ραβδομυόλυση;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα του γαστρεντερικού συστήματος.

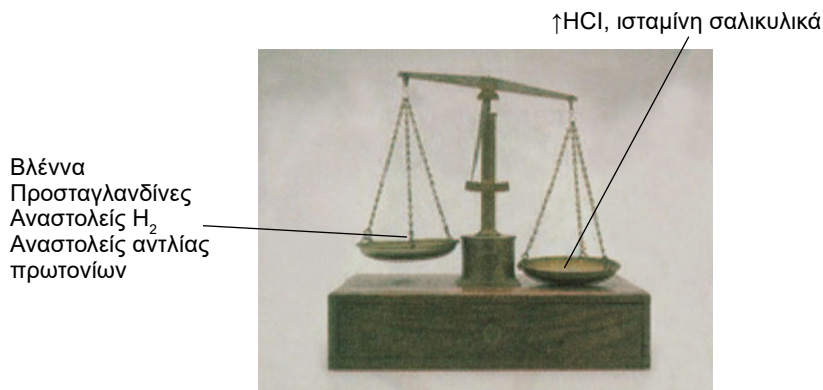
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πεπτική οδός αποτελείται από τον πεπτικό (μυϊκό) σωλήνα και τους αδένες που παράγουν τα υγρά της πέψης.

Η λειτουργία του πεπτικού περιλαμβάνει:

1. Τη λήψη τροφής.
2. Τη διάσπαση της τροφής.
3. Την απομάκρυνση των άπεπτων προϊόντων.
4. Τη ρύθμιση των ορμονικών εκκρίσεων στις διάφορες ανατομικές μονάδες του πεπτικού, ώστε να ελέγχεται η πέψη και η απέκκριση.

Το επιθήλιο του στομάχου εκκρίνει βλέννα, πεπτικά ένζυμα και υδροχλωρικό οξύ (HCl). Το HCl και τα ένζυμα μετατρέπουν την τροφή σε χυλό για την εξέλιξη της πεπτικής λειτουργίας, ενώ η βλέννη προστατεύει το βλεννογόνο από τη διαβρωτική επίδραση του οξέος, των τροφών και των ενζύμων. Η πιο κοινή νόσος του πεπτικού είναι το έλκος του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου.



Εικόνα 8.1 Ισοζύγιο πεπτικού έλκους.

Βασικά, ενοχοποιούνται δύο παράμετροι:

- α) η λοίμωξη από την παρουσία του ελικοβακτηριδίου *helicobacter pylori* και
- β) χρήση αναλγητικών της ομάδας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, π.χ., σαλικυλικών.

Σπάνια, η αιτία του πεπτικού έλκους είναι νεοπλάσματα που εκκρίνουν γαστρίνη (σύνδρομο Zollinger- Elisson, νόσος του Crohn).

Η αντιμετώπιση του έλκους γίνεται με φάρμακα που:

- α) ελαττώνουν την έκκριση γαστρικού υγρού,
- β) αυξάνουν την αντίσταση των βλεννογόνων έναντι της γαστρίνης.

Επιπλέον, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης έλκους και δυσκολεύει την επούλωσή του. Το ελικοβακτηρίδιο αποικίζει το άντρο του στομάχου, προστατεύεται δε από το όξινο περιβάλλον του στομάχου, εκκρίνοντας ένα ένζυμο, την ουρεάση, που διασπά την ουρία και παράγεται αμμωνία. Μ' αυτό τον τρόπο το ελικοβακτηρίδιο περιβάλλεται από ένα αλκαλικό περιβάλλον. Ο τρόπος που οδηγεί σε εξέλκωσή του είναι ότι αυξάνει την έκκριση γαστρίνης και υδροχλωρικού οξέος, καθώς και ότι παράγει τοξίνες που διαβρώνουν τα γαστρικά κύτταρα. Η αντιμετώπιση του γαστρικού/12δακτυλικού έλκους συνίσταται στη χορήγηση φαρμάκων, που αναστέλλουν την παραγωγή HCl, καθώς και αντιβιοτικών με σκοπό την εκρίζωση - απομάκρυνση του ελικοβακτηριδίου.

8.1 Φάρμακα που δρουν στο στομάχι

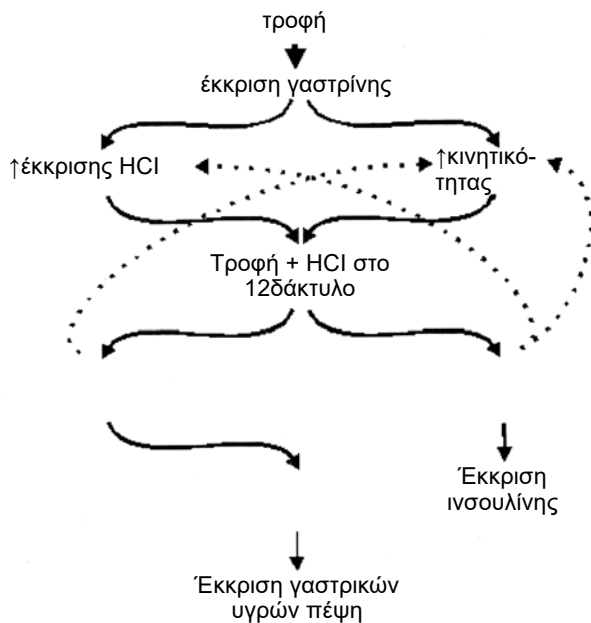
Η φαρμακολογική αντιμετώπιση του πεπτικού έλκους στοχεύει στην εξουδετέρωση ή ενίσχυση των σχέσεων μεταξύ γαστρικών εκκρίσεων, γαστρίνης, ισταμίνης, προσταγλανδινών, αντλίας πρωτονίων και προστατευτικών παραγόντων του γαστρικού βλεννογόνου.

Φάρμακα για αντιμετώπιση πεπτικού έλκους

- i) Ομάς A *H. pylori* αρνητικό



Εικόνα 8.2 Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης έλκους.



Σχήμα 8.1 Εκκρίσεις του γαστρικού σωλήνα. Νευρικά ερεθίσματα από το παρασυμπαθητικό συμβάλλουν στην έκκριση γαστρίνης, η οποία αυξάνει την έκκριση υδροχλωρικού οξέος και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα.

- Αντιόξινα εξουδετερωτικά του HCl.
- Ανασταλτικά της έκκρισης HCl: α) ανταγωνιστές των υποδοχέων ισταμίνης (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη κλπ) β) ανταγωνιστές της αντλίας πρωτονίων (ομεπραζόλη).
- Φάρμακα που αυξάνουν τους κυτταροπροστατευτικούς μηχανισμούς του βλεννογόνου (σουκραλφάτη, προσταγλανδίνες).
- Άλατα βισμούθιου.
- ii) Ομάς B *H. pylori* θετικό**
- Αντιβιοτικά: μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη, αμπικιλλίνη, τετρακυκλίνες.
- Αναστολείς H₂ υποδοχέων: σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη.
- Αναστολείς αντλίας πρωτονίων: ομεπραζόλη.
- Προστατευτικά βλεννογόνου: σουκραλφάτη, χηλικό βισμούθιο.

8.1.α. Φάρμακα για αντιμετώπιση πεπτικού έλκους από *H. pylori*.

- Αντιβιοτικά: μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη, αμπικιλλίνη, τετρακυκλίνες.
- Αναστολείς H₂ υποδοχέων: σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη.



Εικόνα 8.3 Σχηματική παράσταση εντόπισης των πεπτικών έλκους.

- Αναστολείς αντλίας πρωτονίων: ομεπραζόλη.
- Προστατευτικά βλεννογόνου: χηλικό βισμούθιο.

Αγωγή για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού:

Οι περιπτώσεις ασθενών που απαιτείται εκρίζωση του *H. pylori* είναι:

- ασθενείς πάσχοντες από πεπτικό έλκος και λοίμωξη από *H. pylori*.
- ασθενείς με λειτουργική δυσπεψία.
- ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό γαστρικού καρκίνου.
- ασθενείς με αναστομωτικά έλκη.
- ασθενείς υπό θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID) ή που πρόκειται να λάβουν NSAIDs.
- μετά από χειρουργική επέμβαση για πεπτικό έλκος ή καρκίνο.
- ασθενείς, στους οποίους, λόγω οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση, είναι απαραίτητη η μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

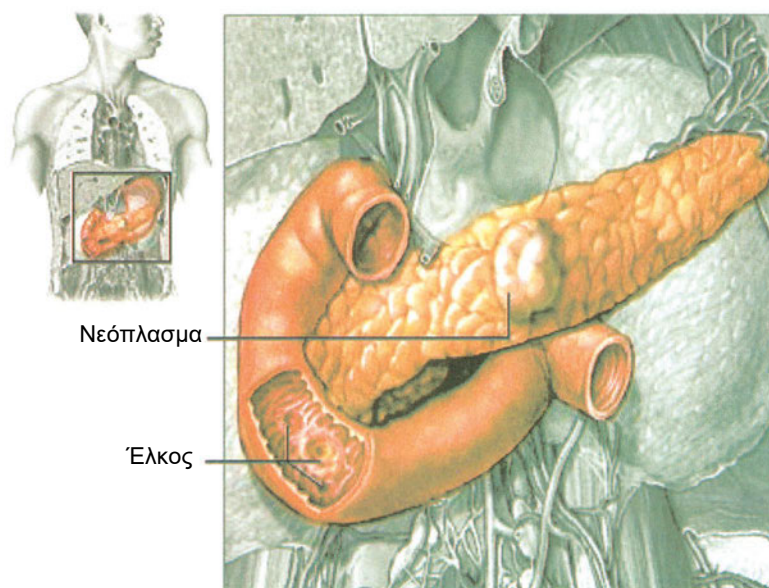
Για τη θεραπεία εκρίζωσης έχουν προταθεί διπλά ή τριπλά σχήματα:

- Μετρονιδαζόλη 400 mg x 2/24 h ή τινιδαζόλη 500 mg x 2/24 h ή κλαριθρομυκίνη 250 mg x 2/24 h, ή
- Αμοξικιλίνη 1000 mg x 2/24 h + κλαριθρομυκίνη 250 mg x 2/24 h, ή
- Αμοξικιλίνη 500 mg x 2/24 h + μετρονιδαζόλη 400 mg x 2/24 h

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων-ομεπραζόλη 20 mg x 2/24 h χορηγούνται δις ημερησίως μαζί με το ανωτέρω βασικό σχήμα αντιβιοτικών. Το όλο σχήμα (2 αντιβιοτικά + αναστολέα πρωτονίων) χορηγείται επί 10 μέρες.

- Κλαριθρομυκίνη 500 mg x 2/24 h + Αμοξικιλίνη 1000 mg x 2/24 h + Ομεπραζόλη 20 mg x 2/24 h επί 10 μέρες και στη συνέχεια Ομεπραζόλη 1 20 mg/24 h επί 4 ακόμη εβδομάδες.

Σήμερα η έρευνα προσανατολίζεται στην παρασκευή εμβολίου που ενδεχόμενα θα δώσει λύση στην λοίμωξη από *H.p.*



Εικόνα 8.4 Zollinger Elisson νεόπλασμα και 12δακτυλικό έλκος.

8.1.β. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να προκαλέσουν πεπτικό έλκος, επειδή ελαττώνουν την τοπική έκκριση προσταγλανδινών στο γαστρικό βλεννογόνο, την έκκριση προστατευτικής βλέννας και άλλων προστατευτικών παραγόντων. Αυτό συμβαίνει ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών. Ακόμη, μερικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν άμεση ερεθιστική δράση στο γαστρικό βλεννογόνο. Παράλληλα με την αντιελκωτική αγωγή πρέπει να αποφεύγεται η χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών.

Έλεγχος της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος

Ο έλεγχος της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος συμπεριλαμβάνει:

- έκκριση ακετυλοχολίνης από τη διέγερση του παρασυμπαθητικού,
- έκκριση ισταμίνης από τους H_2 ισταμινικούς υποδοχείς του άντρου του στομάχου,
- έκκριση γαστρίνης.

Η έκκριση του υδροχλωρικού οξέος μέσω αυτών των μηχανισμών μπορεί να ελεγχθεί με την αντλία πρωτονίων. Η έκκριση γαστρικού υγρού ακόμη διεγείρεται από τους υποδοχείς προσταγλανδινών, που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων του αυλού.

8.1.γ. Φάρμακα που τροποποιούν την οξύτητα (Αντιόξινα)

Τα αντιόξινα είναι ουσίες ασθενούς αλκαλικής αντιδράσεως, που ουδετεροποιούν το HCl που εκκρίνεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου.

Ανακουφίζουν από τα συμπτώματα που προκαλεί η έντονη έκκριση γαστρικού υγρού.

Υδροξείδιο του αργίλιου και υδροξείδιο του μαγνησίου: Δεν απορροφώνται από το βλεννογόνο και δεν έχουν συστηματική δράση. Ωστόσο, έχουν τοπική δράση, π.χ., τα άλατα του αργίλιου προκαλούν δυσκοιλιότητα, ενώ του μαγνησίου διάρροια. Επίσης, μπορεί να ελαττώσουν την απορρόφηση άλλων φαρμάκων, όπως της τετρακυκλίνης και της διγοξίνης. Συνήθως χορηγούνται για την άμεση αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

Διττανθρακικό νάτριο (σόδα): Χρησιμοποιείται ευρέως ως πρακτικό φάρμακο για τη δυσπεψία.

8.1.δ. Ανταγωνιστές υποδοχέων ισταμίνης (Σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη)

Η έκκριση του γαστρικού υγρού (HCl) προάγεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων ισταμίνης ανταγωνίζονται τη δράση της ισταμίνης, ελαττώνουν την έκκριση οξέος, κυρίως τη νύκτα και επί κενού στομάχου, ενώ η δράση τους ελαττούται με την παρουσία τροφής. Δρουν αποτελεσματικά και συμβάλλουν στην ίαση του γαστρικού και 12δακτυλικού έλκους.

Οι αναστολείς H_2 (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη) απορροφώνται καλώς μετά από λήψη από το στόμα, αλλά μπορεί να χορηγηθούν και ενδοφλεβίως. Απεκκρίνονται από τους νεφρούς.

Θεραπευτικές χρήσεις: Οι H_2 ανταγωνιστές δρουν αποτελεσματικά στην ελάττωση των εκκρίσεων HCl οξέος και παρατηρείται ίαση του 12δακτυλικού έλκους σε 4-8 εβδομάδες. Τα γαστρικά έλκη ιώνονται βραδύτερα και απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις επί μακρότερον. Λόγω της πολύ συχνής υποτροπής των ελκών, μετά τη διακοπή της αντιεκκριτικής αγωγής πολλοί ασθενείς λαμβάνουν τους αναστολείς H_2 αδιάκοπα ή σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα. Αυτά τα φάρμακα δρουν αποτελεσματικά στην οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αλλά και σ' αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία είναι μακροχρόνια.

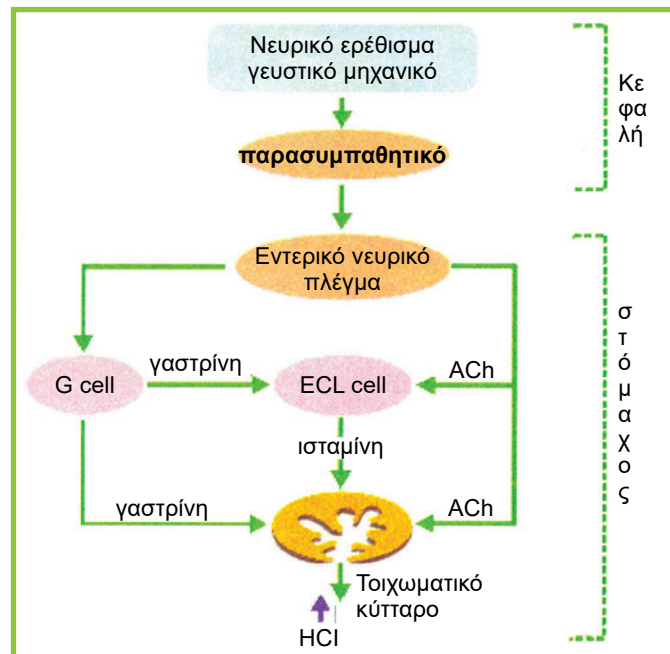
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η σιμετιδίνη έχει ασθενή αντιανδρογονική δράση και μετά από μακροχρόνια χορήγηση μπορεί να προκαλέσει γυναικομαστία. Με τη ρανιτιδίνη, τα φαινόμενα αυτά είναι ηπιότερα. Ακόμη, μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση σε ασθενείς της γ' ηλικίας.

Αλληλεπιδράσεις: Η σιμετιδίνη αναστέλλει τα μεταβολικά ένζυμα του ήπατος και αυξάνει τη δράση και την τοξικότητα άλλων φαρμάκων.

8.1.ε. Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την K^+/Na^+ /ATPάση της αντλίας πρωτονίων μη ανατάξιμα, οπότε σταματούν την παραγωγή υδροχλωρικού οξέος. Για να παραχθεί νέο οξύ πρέπει να συντεθεί νέο ένζυμο.

Ομεπραζόλη: Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Λόγω της μη ανατάξιμης αναστολής της αντλίας πρωτονίων, η διάρκεια δράσης της είναι μεγάλη. Επειδή



Σχήμα 8.2 Σχηματική παράσταση παραγωγής HCl ECL cell = κύτταρα που παράγουν γαστρίνη συνήθως σε κακοήθειες, G cell = κύτταρα που παράγουν γαστρίνη, Ach = ακετυλοχολίνη.

δε ο χρόνος ημισείας ζωής της ομεπραζόλης είναι μεγάλος χορηγείται μία φορά ημερησίως.

Θεραπευτικές χρήσεις: Αντιεκκριτικό φάρμακο για την αντιμετώπιση πεπτικού έλκους που δεν ανταποκρίνεται στους H_2 αναστολείς. Η ταχύτητα ίασης του έλκους είναι μεγαλύτερη αλλά οι υποτροπές ίδιες.

Η ομεπραζόλη είναι αποτελεσματική στη διαβρωτική οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, όπου απαιτείται μακροχρόνια θεραπεία. Επίσης, χρησιμοποιείται στην αγωγή του συνδρόμου Zollinger-Ellison, κατά το οποίο, νεόπλασμα που εκκρίνει γαστρίνη προκαλεί έντονη έκκριση γαστρικού υγρού και σοβαρές εξελκώσεις του γαστρικού βλεννογόνου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Πονοκέφαλος
- Ναυτία, εμετός και διάρροια.

Αλληλεπιδράσεις: Η ομεπραζόλη μπορεί να αναστείλει ηπατικά ένζυμα που μεταβολίζουν άλλα φάρμακα.

8.1.στ. Αντιχολινεργικά φάρμακα

Η έκκριση HCl προάγεται από τη δραστηριοποίηση του παρασυμπαθητικού. Οι υποδοχείς των γαστρικών αδένων είναι μουσκαρινικοί. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα, λοιπόν, ελαττώνουν τις εκκρίσεις.

Πιρενζεπίνη: Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των μουσκαρινικών

υποδοχέων ως προς την έκκριση του γαστρικού υγρού. Δρα βραδύτερα απ' ό,τι οι H_2 αναστολείς, έχει περισσότερες παρενέργειες και δεν δρα βελτιωτικά στις υποτροπές. Δεν έχει μεγάλη κλινική εφαρμογή. Παρόλο που έχει εκλεκτική δράση η πιρενζιπίνη προκαλεί αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες δράσεις, όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και κατακράτηση ούρων.

8.1.ζ. Παράγωγα προσταγλανδινών

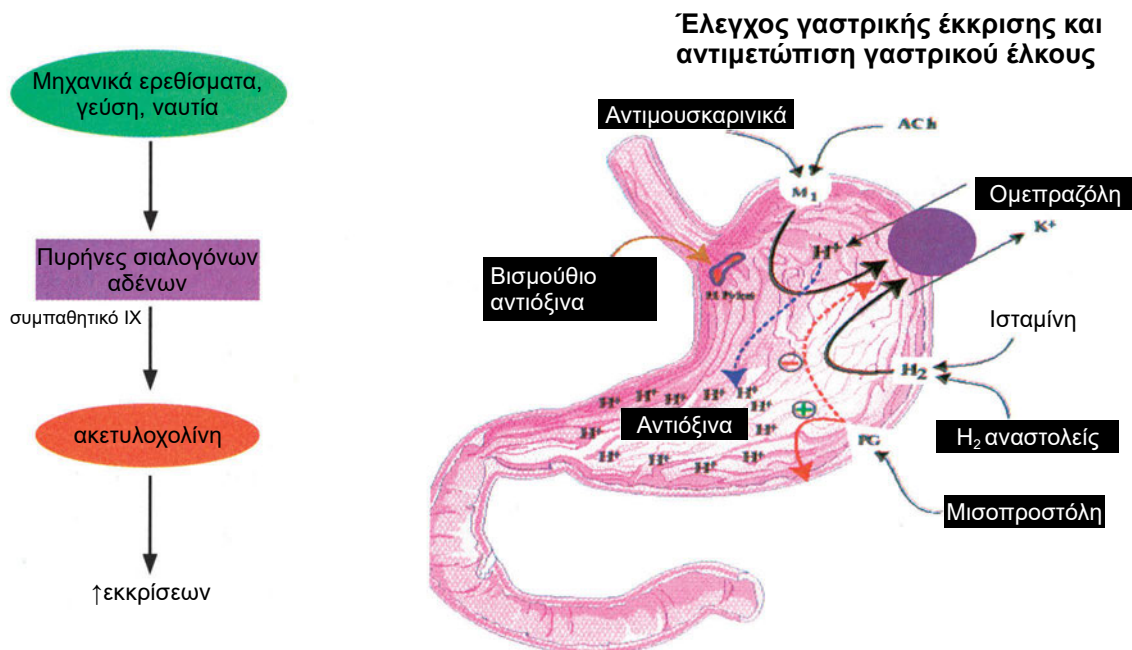
Η προσταγλανδίνη E1 έχει δύο δράσεις στο στόμαχο:

- Αναστέλλει την έκκριση γαστρικού υγρού δρώντας στον υποδοχέα επιφανείας των τοιχωματικών κυττάρων.
- Ασκήν κυτταροπροστατευτική δράση, η οποία δεν έχει απολύτως εξηγηθεί. Αποδίδεται στην αύξηση της αιματικής ροής στο βλεννογόνο και στην έκκριση δικαρβονικών ριζών από το 12δάκτυλο.

Η μισοπροστόλη είναι ανάλογο της PGE1. Απορροφάται καλώς και μεταβολίζεται σε δραστικούς μεταβολίτες.

Θεραπευτικές χρήσεις: Η αντιαεκκριτική της δράση συντελεί στην ίαση του πεπτικού έλκους, αλλά δεν υπερτερεί των H_2 αναστολέων και, επιπλέον, έχει πληθώρα ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μισοπροστόλη φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη δράση στην αντιμετώπιση και προφύλαξη ελκών που προέρχονται από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και εκεί εντοπίζεται η θεραπευτική της ένδειξη.

Αντενδείξεις: Αντενδείκνυται στην κύηση, διότι μπορεί να συμβάλλει στην έναρξη τοκετού (αποβολής) από τις συσπάσεις που προκαλεί στη μήτρα.



Εικόνα 8.5 Δράση φαρμάκων για την αντιμετώπιση έλκους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- κράμπες και επιγαστρικός πόνος
- διάρροια

8.1.η. Φάρμακα που δεν επηρεάζουν την έκκριση HCl

Αυτά τα φάρμακα θεωρείται ότι σχηματίζουν προστατευτικό κάλυμμα πάνω από τον κρατήρα του έλκους και συμβάλλουν στην ίασή του κάτω από το προστατευτικό αυτό κέλυφος, δηλαδή, έχουν διαφορετική δράση απ' ό,τι οι προσταγλανδίνες.

Χηλικό βισμούθιο: Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται στην αγωγή του πεπτικού έλκους για πάρα πολλά χρόνια, αλλά υποκαταστάθηκε από τους αναστολείς H₂, επειδή είναι πιο αποτελεσματικοί και πιο ευχάριστοι στη λήψη. Το χηλικό βισμούθιο έχει δράση έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, όταν δίδεται μαζί με αντιμικροβιακά φάρμακα. Προστατεύει τον ελκωτικό κρατήρα και επιτρέπει την ίασή του. Χορηγείται από το στόμα και απορροφάται σε μικρό ποσοστό. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Θεραπευτικές χρήσεις: Για την αγωγή του πεπτικού έλκους, είτε μόνο του για 6 εβδομάδες είτε μαζί με αντιμικροβιακά για 2 εβδομάδες για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού H pylori. Ελαττώνει τον αριθμό των υποτροπών.

Ανεπιθύμητες δράσεις

- Μεταλλική γεύση,
- Μέλανα κόπρανα,
- Εγκεφαλοπάθεια, όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις για μεγάλο διάστημα.

Η αγωγή με βισμούθιο δεν πρέπει να επαναλαμβάνεται ούτε να χορηγείται άνω των 2 μηνών.

Σουκραλφάτη: Η σουκραλφάτη είναι άλας αργίλιου με σουκρόζη. Δρα τοπικά και δεν απορροφάται συστηματικά. Χορηγείται για την αγωγή του πεπτικού έλκους. Ο ρυθμός ίασης που προσφέρει είναι όμοιος των H₂ αναστολέων.

Καρβενοξολόνη: Είναι παράγωγο της λικόριζας. Διεγείρει την έκκριση βλέννας και προστατεύει τον κρατήρα του έλκους. Χρησιμοποιήθηκε πολύ παλαιότερα, αλλά σήμερα υπάρχουν νέα φάρμακα με καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα. Ακόμη, χορηγείται στην οισοφαγίτιδα από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Η καρβενοξολόνη έχει δράση αλατοκορτικοειδούς και μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση νατρίου, απώλεια καλίου και να δημιουργήσει προβλήματα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Νόσος από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ΓΟΠΝ: Το περιεχόμενο του στομάχου μπορεί να παλινδρομήσει στον οισοφάγο λόγω ανεπάρκειας του γαστρο-οισοφαγικού σφιγκτήρα, προκαλώντας καυσalgία και πόνο

οπισθοστερνικά. Σε σοβαρές περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές όπως διαβρώσεις του βλεννογόνου, αιμορραγία ακόμη και να προκληθεί στένωση λόγω συρρίκνωσης από το σχηματισμό ουλώδους ιστού. Η σοβαρότερη επιπλοκή είναι η ανάπτυξη οισοφάγου Barrett που θεωρείται προκαρκινική κατάσταση.

Η αντιμετώπιση απαιτεί:

A) Συμπτωματική αγωγή με γενικά μέτρα, όπως:

- ελάττωση βάρους επί παχύσαρκων ατόμων,
- αποφυγή στενών πιεστικών ρούχων,
- αποφυγή επίκνυσης,
- ανασήκωση προσκεφάλου κατά τον ύπνο ώστε η κεφαλή και ο θώρακας να είναι σε υψηλότερα επίπεδα.

Συνιστάται η κατάκλιση να γίνεται δύο τουλάχιστον ώρες μετά το γεύμα. Τα γεύματα να είναι μικρά. Ο ασθενής πρέπει να αποφεύγει οινοπνευματώδη ποτά, καφέ, λιπαρές τροφές, τηγανιτά, καρικεύματα και χυμούς φρούτων.

B) Φαρμακευτική αγωγή:

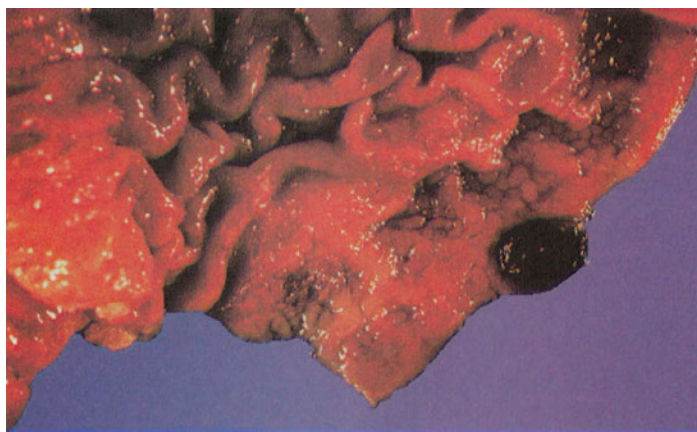
- **Αντιόξινα:** Τα αντιόξινα προστατεύουν από την οξύτητα αν συνδυαστούν με τα προστατευτικά του βλεννογόνου και ελαττώνουν την επαφή του βλεννογόνου με το οξύ.
- **Αντιεκκριτικά:** Χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις H_2 αναστολέων, όμως χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία. Η θεραπεία πρέπει να είναι μακροχρόνια. Η ομεπραζόλη ανταγωνιστής της αντλίας πρωτονίων, έχει καλύτερα αποτελέσματα. Πρόσφατα χρησιμοποιείται το ισομερές της ομεπραζόλης που υπερέχει των άλλων.
- **Φάρμακα που δρουν στον περισταλτισμό:** Μετοκλοπραμίδη και δροπεριδόνη έχουν αντιεμετική ένδειξη αλλά και τα δύο αυξάνουν τη γαστρική κένωση και την ικανότητα συστολής του σφιγκτήρα.
- **Σισαπρίδη:** Αυξάνει την κινητικότητα του γαστρεντερικού και τον μυϊκό τόνο του σφιγκτήρα, απελευθερώνοντας ακετυλοχολίνη από τις τελικές απολήξεις του κοιλιακού πλέγματος. Μπορεί να προκαλέσει διάρροια. Απορροφάται καλώς και μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Αν αποτύχει η αγωγή της συντηρητικής αντιμετώπισης απαιτείται χειρουργική αποκατάσταση της περιοχής με θολοπλαστική.

8.2 Ναυτία και εμετός

Είναι κοινά συμπτώματα νόσων ή τοξικότητας από φάρμακα και αντιμετωπίζονται ανάλογα με την αιτιοπαθογένειά τους.

Ο έμετος είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης του κέντρου του εμέτου, μέσω παρασυμπαθητικού, που βρίσκεται στο εγκεφαλικό στέλεχος (βλέπε 6ο κεφάλαιο). Το κέντρο του εμέτου επηρεάζεται από την αίθουσα (λαβύρινθος) του έσω ωτός από τον εγκεφαλικό φλοιό, από προσαγωγές ίνες του

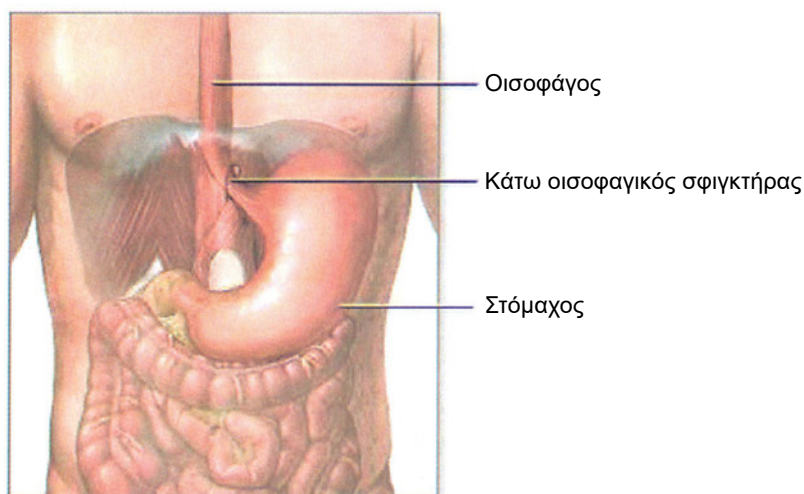


Εικόνα 8.6 Απεικόνιση οισοφαγικού στομίου με παλινδρόμηση.

γαστρεντερικού σωλήνα και από τη χημειοαισθητική ζώνη του εμετού μέσω χολινεργικών (μουςκαρινικών) και ισταμινεργικών H_1 υποδοχέων. Οι χημειοϋποδοχείς του κέντρου του εμετού που βρίσκεται εντός του εγκεφαλικού στελέχους ενεργοποιούνται από προσαγωγές ίνες ντοπαμινεργικές ίνες D_2 . Επίσης επηρεάζεται από τοξίνες και φάρμακα.

Τα αντιεμετικά φάρμακα χρησιμοποιούνται συμπτωματικά για την αγωγή του εμετού και της ναυτίας και δρουν με διάφορους τρόπους:

- α) **Αντιχολινεργικά:** Δρουν ειδικά στο κέντρο του εμέτου, καθώς και στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζουν ξηροστομία και πολλές φορές σύγχυση και υπερκινητικότητα.
- β) **Αντιισταμινικά:** Δρουν στους H_1 υποδοχείς ισταμίνης στο κέντρο του εμετού, επιπλέον έχουν μικρή αντιχολινεργική και κατασταλτική δράση.



Εικόνα 8.7 Ανατομικά στοιχεία οισοφάγου και στομάχου.

Συνήθως χορηγούνται για την πρόληψη της ναυτίας των ταξιδιών ή σε νόσο λαβυρίνθου, π.χ., η προμεθαζίνη (Phenergan[®]).

- γ) **Φαινοθειαζίνες:** Εκτός από τις αντιχολινεργικές και αντισταμινικές (H1) τους δράσεις, αποκλείουν τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στην χημειοαισθητική ζώνη του εμέτου, π.χ., Προχλωροπεραζίνη (ανεπιθύμητη δράση: Παρκινσονισμός).
- δ) **Μετοκλοπραμίδη:** Είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων ντοπαμίνης και δρα στην χημειοαισθητική ζώνη του εμέτου. Ασκεί άμεση δράση στο γαστρεντερικό σωλήνα (χολινεργικό). Δίδεται από το στόμα ή παρεντερικά για τον εμετό κάθε αιτιολογίας. Δεν δρα όμως στη ναυτία των ταξιδιών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οξεία εξωπυραμιδική συνδρομή, διαταραχές της όρασης κυρίως στα παιδιά υπό αγωγή με βενζατροπίνη. Σε παρατεταμένη χρήση έχει παρατηρηθεί γυναικομαστία και γαλακτόρροια.

- ε) **Δροπεριδόνη:** Έχει παρόμοιες δράσεις αλλά προκαλεί λιγότερες εξωπυραμιδικές δράσεις. Μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες όταν χορηγείται παρεντερικά σε μεγάλες δόσεις.

- στ) **Ανταγωνιστές σεροτονίνης (5-OHτρυπταμίνης).**

Ονδανσεεντρόνη: Είναι ανταγωνιστής σεροτονινεργικών υποδοχέων (5-HT₃), ιδιαίτερα δραστικός στην αντιμετώπιση της ναυτίας, ειδικά μετά από αντικαρκινική χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, αλλά φαίνεται ότι δρα τόσο κεντρικά όσο και στην περιφέρεια. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρεται δυσκοιλιότητα και πονοκέφαλος. Δίδεται όταν τα άλλα φάρμακα έχουν αποτύχει.

8.3 Φάρμακα που δρουν στο έντερο.

8.3.α. Διάρροια και δυσκοιλιότητα

Οι διαταραχές της λειτουργίας του εντέρου συνήθως αντιμετωπίζονται χωρίς



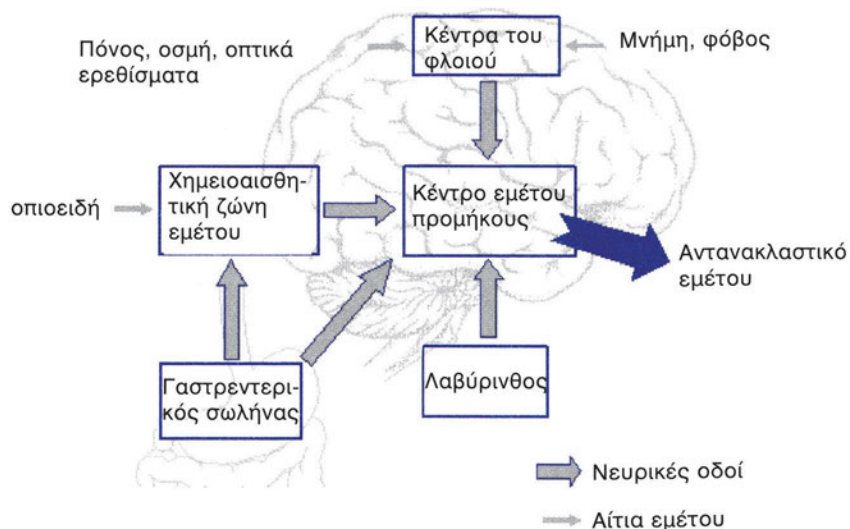
Εικόνα 8.8 Γ.Ο.Π. Παλινδρόμηση τροφών στον οισοφάγο.

φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται ανάλογα με την αιτιοπαθογένεια. Οι μεταβολές της κινητικότητας του εντέρου μπορεί να οφείλονται στη δράση κάποιου φαρμάκου.

- ι) **Καθαρτικά:** Είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας. Κυκλοφορούν πολλά σκευάσματα με διάφορους τρόπους δράσης.
- α) Διογκωτικά του περιεχομένου του εντέρου: Πρόκειται για ουσίες που προσροφούν νερό, διογκώνονται και αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων. Η αύξηση του περιεχομένου του εντέρου αυξάνει τον περισταλτισμό και διευκολύνεται η αποβολή κοπράνων. Απαιτείται όμως ένα χρονικό διάστημα μερικών ημερών για να δράσουν. Χορηγούνται από το στόμα (πύτουρο, μεθυλκυτταρίνη, ψύλλιον κτλ.)
- β) **Ωσμωτικά καθαρτικά:** Ελαττώνουν την απορρόφηση νερού από το έντερο. Μαλακώνουν τα κόπρανα αυξάνουν τον όγκο τους και, επομένως, αυξάνει ο περισταλτισμός του εντέρου.

Η λακτουλόζη (γαλακτόζη) είναι δισακχαρίτης που διασπάται από τα βακτηρίδια του εντέρου σε οξικό και γαλακτικό οξύ, και δημιουργεί ωσμωτικά φαινόμενα. Ως ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται επιγαστρικός πόνος και μετεωρισμός (φούσκωμα). Άλατα μαγνησίου δίδονται ως διάλυμα υποκλυσμού.

- γ) **Διεγερτικά του εντερικού βλεννογόνου:** Διεγείρουν τον περισταλτισμό και προάγουν την αφόδευση. Χρησιμοποιούνται σε χρόνιες δυσκοιλιότητες ή όταν χρειάζεται ταχεία κένωση (εντός 6-8 h) για την διενέργεια παρακλινικών εξετάσεων, π.χ., διάβαση εντέρου, πυελογραφία νεφρών. Σε χρόνια χρήση προκαλούν ατονία του εντέρου. Συνήθως δίδονται από το στόμα (φύλλα σέννας, καστορέλαιο, δισακοδύλη).



Σχήμα 8.3 Σχηματική παράσταση εκλυτικών παραγόντων εμέτου.

- δ) **Φάρμακα** που μαλακώνουν τα κόπρανα και διευκολύνουν την αποβολή τους, π.χ., παραφινέλαιο, υπόθετα γλυκερίνης.
- ii) **Αντιδιαρροϊκά:** Η αντιμετώπιση της διάρροιας στα παιδιά είναι βασικής σημασίας, διότι πρέπει να υποκατασταθεί ο όγκος του απολεσθέντος ύδατος και των ηλεκτρολυτών. Συνήθως, η διάρροια ελέγχεται σχετικά εύκολα. Ωστόσο, θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι πάντα κατάλληλη και αιτιολογημένη.
- α) **Φάρμακα που ελαττώνουν την κινητικότητα του εντέρου:** Η λοπεραμίδη και η διφαινοξυλάτη είναι παράγωγα της πεθιδίνης και δρουν μόνο στο έντερο. Η διφαινοξυλάτη συχνά συνδυάζεται με ατροπίνη. Πολλές φορές μπορεί να χορηγηθεί και κωδεΐνη. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η δυσκοιλιότητα.
- β) **Προσροφητικές ουσίες:** Πολλές προσροφητικές ουσίες προσροφούν νερό, χωρίς να αυξάνουν τον όγκο του περιεχομένου του εντέρου, και σχηματίζουν κόπρανα μικρού όγκου και συμπαγή, π.χ., η καολίνη.
- γ) **Σπασμολυτικά:** Αυτά είναι αντιχολινεργικά φάρμακα, που ελαττώνουν την κινητικότητα και τον περισταλτισμό του εντέρου. Χορηγούνται από το στόμα για την αντιμετώπιση επώδυνων σπασμών του εντέρου. Τέτοιες ουσίες είναι η μεμπεβερίνη, που έχει μικρή συστηματική αντιχολινεργική δράση, η προπανθελίνη με ισχυρότερες αντιχολινεργικές δράσεις και δίδεται παρεντερικά για την αντιμετώπιση κολικών. Παρόμοια δράση έχει και η βουτυλοσκοπολαμίνη (Buscopan).

8.3.β. Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

Η ελκώδης κολίτις είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου αγνώστου αιτιολογίας. Η νόσος Crohn είναι επίσης χρόνια φλεγμονώδης αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει το λεπτό έντερο, μπορεί όμως να



Σχήμα 8.6 Υποκλυσμός.

επεκταθεί και στο παχύ, καθώς και να έχει και άλλες εντοπίσεις σε άλλα σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι δύο αυτές νόσοι χαρακτηρίζονται από εξάρσεις και υφέσεις. Ο σκοπός της αγωγής είναι να παραταθεί η ύφεση και να αντιμετωπισθούν οι εξάρσεις. Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή πρέπει να ελεγχθεί η διατροφή. Πολλές φορές απαιτείται και χειρουργική παρέμβαση.

Αντιφλεγμονώδη: Η φαρμακευτική αγωγή συνίσταται στη χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών συστηματικά για τον έλεγχο των παροξυσμών (π.χ., πρεδνιζόνη, υδροκορτιζόνη). Πολλές φορές δίδονται τοπικά υπό μορφήν υποκλυσμών, όταν η νόσος έχει προσβάλει το παχύ έντερο ή ως θεραπεία συντήρησης. Άλλο αντιφλεγμονώδες - ανοσοκατασταλτικό φάρμακο είναι η αζαθειοπρίνη.

Σουλφασαλαζίνη: Η σουλφασαλαζίνη χρησιμοποιείται ως αντιφλεγμονώδες στις ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσους του παχέος εντέρου. Η σουλφασαλαζίνη χορηγείται για την συντήρηση των υφέσεων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πονοκέφαλος, ναυτία και εμετός, εξανθήματα, συχνά δυσκρασίες αίματος, νεφρικές διαταραχές και, σπάνια, παγκρεατίτιδα.

8.3.γ. Χολολιθίαση

Οι χολόλιθοι αποτελούνται συνήθως από πυρήνα χοληστερόλης. Τα χολικά άλατα (χηνοδεοξυχολικό οξύ, ουροδεοξυχολικό οξύ) χρησιμοποιούνται για να διαλύσουν σταδιακά τους χολόλιθους από χοληστερίνη. Αυτό είναι δυνατόν μόνο για μικρούς λίθους. Απαιτείται διάστημα θεραπείας 3-6 μηνών. Οι υποτροπές είναι συχνές. Η αγωγή με χολικά άλατα των χολολιθιάσεων γενικά χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποστούν επέμβαση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Διάρροια

Ανακεφαλαίωση

Τα φάρμακα του γαστρεντερικού διακρίνονται σε φάρμακα που χορηγούνται για τη θεραπεία του έλκους από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, την αντιμετώπιση του εμετού, της δυσκοιλιότητας, της διάρροιας και των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου.

Α) Φάρμακα για αντιμετώπιση πεπτικού έλκους από *h pylori*:

- Αντιβιοτικά: μετρονιδαζόλη, κλαριθρομυκίνη, αμπικιλίνη, τετρακυκλίνες.
- Αναστολείς H_2 υποδοχέων: σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, φαμοτιδίνη.
- Αναστολείς αντλίας πρωτονίων: ομεπραζόλη.
- Προστατευτικά βλεννογόνου: χηλικό βισμούθιο.

Β) Αντιεμετικά: αντιχολινεργικά, αντισταμινικά, φαινοθειαζίνες, μετοκλοπραμίδη, ανταγωνιστές σεροτονίνης, ονδανεστρόνη.

Γ) Καθαρτικά:

- Φάρμακα που αυξάνουν το περιεχόμενο του εντέρου, π.χ., πύτουρο μεθυλκυτταρίνη, ψύλλιον κτλ.
- Ωσμωτικά καθαρτικά.
- Φάρμακα που μαλακώνουν τα κόπρανα.
- Διεγερτικά του εντερικού βλεννογόνου.

Δ) Αντιδιαρροϊκά:

- Φάρμακα που ελαττώνουν την κινητικότητα του εντέρου.
- Προσροφητικές ουσίες.
- Σπασμολυτικά.

Ε) Αντιφλεγμονώδη:

- Γλυκοκορτικοστεροειδή, (π.χ., πρεδνιζόνη, υδροκορτιζόνη).
- Αζαθειοπρίνη, σουλφασαλαζίνη.

Ερωτήσεις

1. Φαρμακευτική αντιμετώπιση πεπτικού έλκους από *h pylori* του πυλωρού.
2. Αναφέρατε κατηγορίες αντιεμετικών.
3. Πού δίδεται η ονδανεστρόνη;
4. Αναφέρατε κατηγορίες καθαρτικών.
5. Αναφέρατε κατηγορίες αντιδιαρροϊκών.
6. Ποια φάρμακα δίδονται για την αγωγή των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου;

ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα του ουροποιητικού συστήματος.

9.1 Διουρητικά

Τα διουρητικά είναι φάρμακα που δρουν στο νεφρό, για να αυξήσουν την αποβολή των ούρων. Δρουν σε διάφορες περιοχές του νεφρού με διαφορετικό τρόπο.

Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται:

- στη θεραπεία της υπέρτασης,
- στη μείωση του οιδήματος στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,
- στην κίρρωση του ήπατος.

9.1.α. Θειαζίδες (χλωροθειαζίδη, υδροχλωροθειαζίδη)

Χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, αλλά προκαλούν και αγγειοδιαστολή. Οι θειαζίδες αναστέλλουν την επαναρρόφηση νατρίου Na^+ στο αρχικό τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου και προάγουν την έξοδο νερού*. Στο εσπειραμένο σωληνάριο, το αυξανόμενο φορτίο του Na^+ διεγείρει την ανταλλαγή του με το κάλιο K^+ και τις ρίζες υδρογόνου H^+ . Η απέκκριση των ηλεκτρολυτών αυξάνεται. Παράλληλα, εμφανίζεται υποκαλιαιμία. Το μαγνήσιο απεκκρίνεται, ενώ το ασβέστιο κατακρατείται.

Δράση θειαζιδών στα ιόντα στο άπω εσπειραμένο

- Αναστέλλεται η επαναρρόφηση Na^+ , δηλαδή *Na^+
- Ανταλλάσσεται το Na^+ με το K^+ , δηλ. *K^+ , H^+ , *Mg^{++} , *Ca^{++} .

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αφυδάτωση, κυρίως στην γ' ηλικία
- Υποκαλιαιμία
- Αύξηση του ουρικού οξέος. Οι θειαζίδες ανταγωνίζονται στα ουροφόρα

* Λόγω ώσμωσης οι ηλεκτρολύτες συμπαρασύρουν νερό.

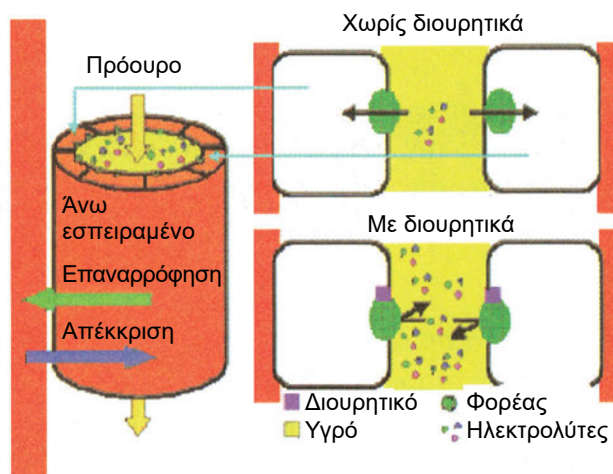
- σωληνάρια την αποβολή ουρικού οξέος
- Υπεργλυκαιμία (αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε διαβητικούς ασθενείς)
- Υπερχοληστεριναιμία
- Υπερασβεστιαίμια.

9.1.β. Διουρητικά της αγκύλης: Φρουσεμίδη (Lasix[®])

Μειώνουν τον όγκο του πλάσματος. Αναστέλλουν την επαναρρόφηση NaCl στο ανιόν σκέλος της αγκύλης. Η διουρητική δράση των διουρητικών της αγκύλης είναι εντονότερη από εκείνη των θειαζιδών και δοσοεξαρτώμενη. Προκαλούν επίσης απώλεια K⁺ (υποκαλιαιμία), υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία και υπόταση. Υψηλές δόσεις των διουρητικών της αγκύλης μπορεί να οδηγήσουν σε μη ανατάξιμη κώφωση.

9.1.γ. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (σπιρονολακτόνη, αμιλορίδη, τριαμπερένη)

Δρουν στο άνω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο, εκεί όπου δρα η αλδοστερόνη.* Τα καλιοπροστατευτικά διουρητικά μειώνουν την επαναρρόφηση Na⁺ είτε ανταγωνιζόμενα την αλδοστερόνη, όπως η σπιρονολακτόνη, είτε αναστέλλοντας τους διαύλους Na⁺, όπως γίνεται με την αμιλορίδη και την τριαμπερένη.



Σχήμα 9.1 Απέκκριση νερού και ηλεκτρολυτών με και χωρίς διουρητικά.

* Έχει ήδη αναφερθεί ότι η αλδοστερόνη διεγείρει την επαναρρόφηση Na⁺, προκαλεί αρνητικό δυναμικό μέσα στον αυλό του σωληναρίου, οπότε εισέρχονται K⁺ και H⁺, τα οποία αποβάλλονται με τα ούρα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Υπερκαλιαιμία
- Γυναικομαστία (μόνο με την σπιρονολακτόνη).

Αντενδείκνυται η χορήγησή τους με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου καθώς και η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν K^+ .

Ενδείξεις χορήγησης

- Σε ασκίτη, λόγω ηπατικής νόσου
- Σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ανθεκτική στα διουρητικά της αγκύλης
- Στον πρωτοπαθή υπεραλδοστερινισμό (νόσος Cohn).

9.1.δ. Αναστολείς της καρβοανυδράσης (ακεταζολαμίδα Diamox)

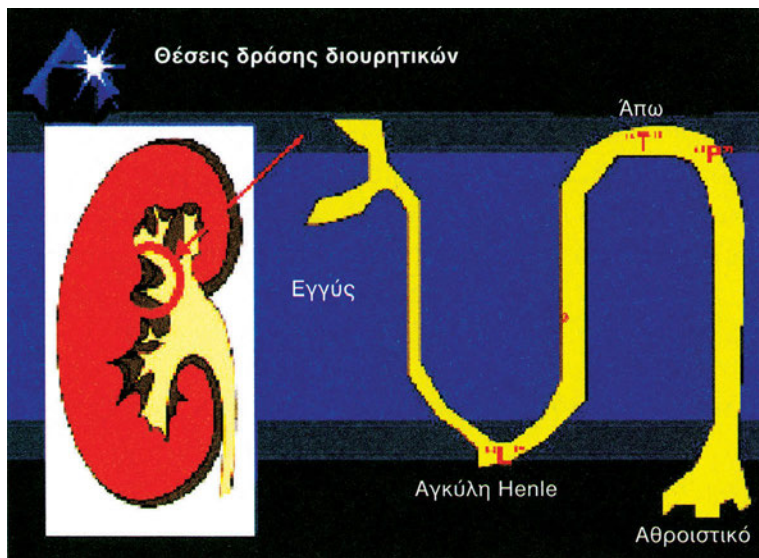
Η χρήση τους περιορίζεται σε ειδικές μόνο καταστάσεις, όπως γλαύκωμα. Προκαλούν αποβολή ριζών $H_2CO_3^-$ και ιόντων Na^+ . Αυξάνει και η απέκκριση K^+ γιατί το Na^+ στο άπω εσπειραμένο συμπαρασύρει και K^+ . Τα ούρα αλκαλοποιούνται.

9.1.ε. Ωσμωτικός δρώντα (Μανιτόλη)

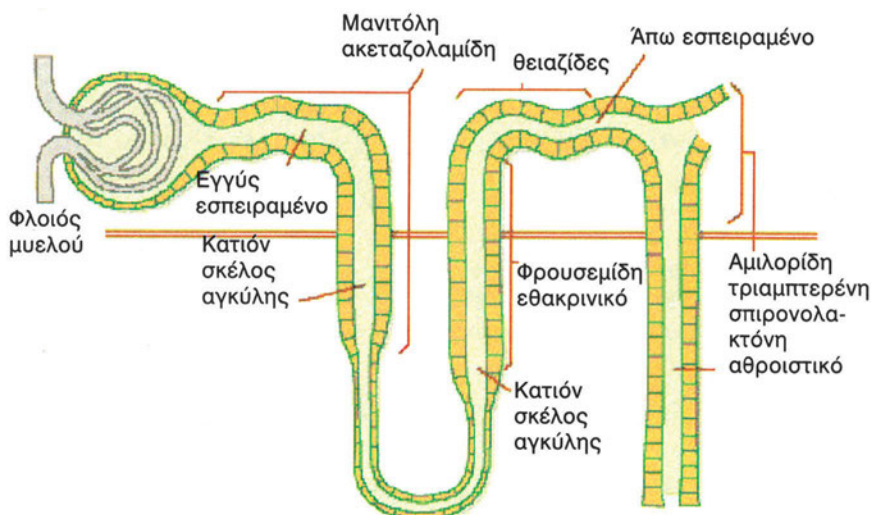
Είναι ουδέτερο μόριο, διηθείται στο νεφρικό σπείραμα και απεκκρίνεται. Λόγω διαφοράς ωσμωτικής πίεσης συμπαρασύρει νερό. Προκαλεί επίσης μικρή απώλεια ηλεκτρολυτών.

Ενδείξεις χορήγησης

- Στην αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση,



Σχήμα 9.2 Σχηματική παράσταση νεφρώνα.



Σχήμα 9.3 Θέσεις δράσης διουρητικών.

- Στο γλαύκωμα,
- Στη μη αναστρέψιμη ανουρία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αφυδάτωση
- Υπερκαλιαιμία και υπερνατριαιμία
- Αύξηση του όγκου του πλάσματος, που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια.

9.2 Αντισηπτικά των ουροφόρων οδών

Νιτροφουραντοΐνη: Χρησιμοποιείται ως αντισηπτικό των κατωτέρων ουροφόρων οδών για λοιμώξεις από Gram(-) βακτηρίδια. Απορροφάται καλώς από το γαστρεντερικό σωλήνα προσλαμβάνόμενο από το στόμα και αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η αντιμικροβιακή δράση ασκείται όταν βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα ούρα. Δεν έχει συστηματική αντιμικροβιακή δράση. Δεν δρα, όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, γιατί ο νεφρός αδυνατεί να συμπυκνώσει τα ούρα και η νιτροφουραντοΐνη δεν αποκτά την επιθυμητή συγκέντρωση σ' αυτά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Ναυτία και έμετος, που επιτείνονται, όταν ο ασθενής είναι με κενό στομάχι
- Αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνησμός, πυρετός, ηωσινοφιλία, βρογχικό άσθμα
- Πολυνευρίτιδα
- Ηπατοτοξικότητα - χολοστατικός ίκτερος.

Ανακεφαλαίωση

Τα διουρητικά είναι φάρμακα που δρουν στο νεφρό για να αυξήσουν την αποβολή των ούρων. Δρουν σε διάφορες περιοχές του νεφρού με διαφορετικό τρόπο. Τα περισσότερα δρουν μειώνοντας την επαναρρόφηση των ηλεκτρολυτών από τα νεφρικά σωληνάκια, οπότε οι ηλεκτρολύτες απεκκρίνονται. Η αυξημένη απέκκριση των ηλεκτρολυτών συνοδεύεται και από αύξηση της απέκκρισης νερού.

Τα διουρητικά χρησιμοποιούνται:

- στη θεραπεία της υπέρτασης,
- στη μείωση του οιδήματος, στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,
- στην κίρρωση του ήπατος.

Διακρίνονται σε:

- α) θειαζίδες,
- β) διουρητικά της αγγύλης
- γ) καλιοπροστατευτικά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζουν γενικά είναι αφυδάτωση και απώλεια ηλεκτρολυτών, καθώς και υπόταση.

Οι θειαζίδες και τα διουρητικά της αγγύλης προκαλούν επίσης μεταβολικές διαταραχές, όπως υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία και υπερχοληστεριναιμία.

Ερωτήσεις

1. Κατά την αγωγή με θειαζίδες μπορεί να παρατηρηθεί υπερχοληστεριναιμία;
2. Η υπερκαλιαιμία είναι κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά την αγωγή με διουρητικά της αγγύλης και με τις θειαζίδες;
3. Η υπερτασική κρίση απαιτεί μεγάλες δόσεις θειαζιδών;
4. Η φρουσεμίδη δρα περισσότερο στο άπω εσπειραμένο νεφρικό σωληνάριο;
5. Τα καλιοπροστατευτικά διουρητικά είναι φάρμακα α' εκλογής για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια;
6. Η νιτροφουραντοΐνη δίδεται στη σηψαιμία από Gram(-);

ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα του αιμοποιητικού συστήματος

10.1 Φάρμακα που επηρεάζουν την πήξη του αίματος

Μία αιτία των οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι ο σχηματισμός θρόμβων (πήγματα, μάζες πηγμένου αίματος), που αποφράσσουν τα αιμοφόρα αγγεία. Ένας θρόμβος στα αγγεία του εγκεφάλου δημιουργεί εγκεφαλικό επεισόδιο με σημαντικές αναπηρίες. Απόφραξη των στεφανιαίων αγγείων οδηγεί σε στεφανιαία νόσο, στηθάγχη και έμφραγμα. Απόφραξη τροφοφόρου αγγείου κάτω άκρων οδηγεί σε θρομβοεμβολικό επεισόδιο με κίνδυνο να προκληθεί νέκρωση και γάγγραινα του άκρου, που μπορεί να καταλήξει σε ακρωτηριασμό του μέλους.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα, συγκεκριμένα η ηπαρίνη και οι κουμαρίνες (βαρφαρίνη), χρησιμοποιούνται στην αναστολή και θεραπεία των θρομβώσεων.

Η πήξη του αίματος μπορεί να αρχίσει από:

- α) την ενεργοποίηση του παράγοντα XII με την επαφή του με το εκτεθειμένο κολλαγόνο, π.χ., αθηρωματική πλάκα εντός του αγγείου (ενδογενής οδός),
- β) την απελευθέρωση από τραυματισμένο ιστό του ιστικού παράγοντα (εξωγενής οδός).

Ενδείξεις αντιπηκτικής αγωγής

- Αντιμετώπιση, αγωγή ή πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου (εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής)
- Κολπική μαρμαρυγή
- Μηχανικές προσθετικές βαλβίδες στην καρδιά.

Αντενδείξεις αντιπηκτικής αγωγής

- Υπέρταση
- Νεφρική ή ηπατική νόσος
- Πεπτικό έλκος
- Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα.

10.1.α. Αντιπηκτικά - Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη είναι φυσικό προϊόν, βλεννοπολυσακχαρίτης, και ενώνεται με την αντιθρομβίνη III. Το σύμπλεγμα αντιθρομβίνης III - ηπαρίνης αναστέλλει τη δράση της θρομβίνης και του παράγοντα Χα καθώς και άλλων παραγόντων. Μεταβολίζεται στο ήπαρ.

Η ηπαρίνη χορηγείται μόνο παρεντερικά, υποδόρια ή ενδοφλέβια. Ποτέ ενδομυϊκά. Υποδόριες ενέσεις ή ενδοφλέβιες εγχύσεις ηπαρίνης ελαττώνουν την πιθανότητα εμφάνισης βαθείας φλεβικής θρόμβωσης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε επέμβαση στα κάτω άκρα ή στην κοιλιακή χώρα (περιτοναϊκή κοιλότητα) ή είναι υπό ανάρρωση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η ηπαρίνη δρα και *in vitro* και *in vivo*.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: αιμορραγία και αλωπεκία.

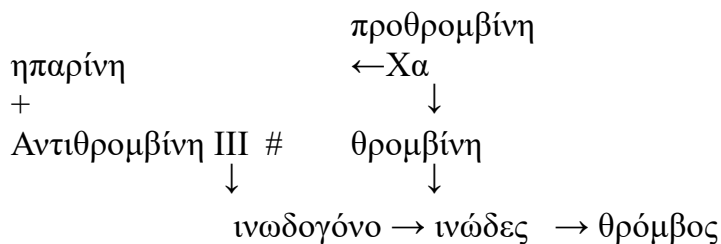
Αντίδοτο της δράσης της ηπαρίνης είναι η θειική πρωταμίνη.

10.1.β. Ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους

Χορηγούνται υποδορίως και έχουν μεγαλύτερο χρόνο υποδιπλασιασμού, άρα η δράση τους είναι μεγαλύτερης διάρκειας απ' ό,τι της κλασικής ηπαρίνης.

10.1.γ. Κουμαρινικά

Χορηγούνται από το στόμα. Είναι δραστικά μόνο *in vivo*. Κύριος εκπρόσωπος της ομάδας των κουμαρινικών είναι η βαρφαρίνη. Η χημική της σύνθεση είναι όμοια με της βιταμίνης K. Αναστέλλει την παραγωγή προθρομβίνης και των παραγόντων πήξης II, VII, IX, X, που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K. Για να δράσουν τα κουμαρινικά απαιτείται διάστημα 36-48h, ώστε να αναπτυχθεί αντιπηκτική δράση. Η αντιπηκτική δράση αρχίζει βραδέως, γιατί οι αρχικοί, φυσικοί αντιπηκτικοί παράγοντες πρέπει να αντικατασταθούν από τους νέους, που προκύπτουν από τη δράση του φαρμάκου. Τα κουμαρινικά δεν χορηγούνται για την αναστολή της αρτηριακής θρόμβωσης. Οι θρόμβοι στα μεγάλα αγγεία με την ταχεία κυκλοφορία αποτελούνται από αιμοπετάλια και ινώδες.



Σχήμα 10.1 Δράση ηπαρίνης.

Η βαρφαρίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τα ηπατικά ένζυμα μειώνουν το μεταβολισμό της βαρφαρίνης (π.χ., σιμετιδίνη, μετρονιδαζόλη, οινόπνευμα) και ενισχύουν τη δράση της. Η βαρφαρίνη χρησιμοποιείται για μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή, π.χ., για την αντιμετώπιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή σε ασθενείς με τεχνητές καρδιακές βαλβίδες. Στην αρχή δίδεται σε δόση εφόδου και μετά συνεχίζεται η δόση συντήρησης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αιμορραγίες, αυτόματες ή μετά από μικρό τραύμα
- Τερατογόνος δράση. Δεν πρέπει να χορηγείται στο α' τρίμηνο της κύησης.

Αντίδοτο: Βιταμίνη K₁, αργεί όμως να δράσει. Σε περίπτωση ανάγκης, δίδονται παράγοντες πήξεως ενδοφλεβίως.

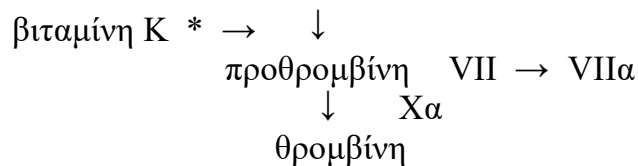
10.1.δ. Αντ αιμοπεταλιακά

Η έναρξη του μηχανισμού πήξης του αίματος απαιτεί την επαφή του αιμοπεταλίου με αδρή επιφάνεια, π.χ. λύση της συνέχειας του τοιχώματος ενός αγγείου μετά από τραυματισμό ή αθηρωματική πλάκα. Αμέσως μετά τον τραυματισμό γίνεται συστολή του αγγείου, συσσωρεύονται αιμοπετάλια και συγκολλούνται μεταξύ τους, σχηματίζοντας θρόμβο, που έχει σκοπό να αποφράξει τα αιμορραγούντα αγγεία. Σε παθολογικές καταστάσεις, όπου ο ασθενής κινδυνεύει από θρομβοεμβολικά επεισόδια, απαιτείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ασπιρίνη είναι φάρμακο με ουσιαστική αντισυσσωρευτική δράση στα αιμοπετάλια και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση και πρόληψη της ισχαιμικής καρδιακής νόσου.

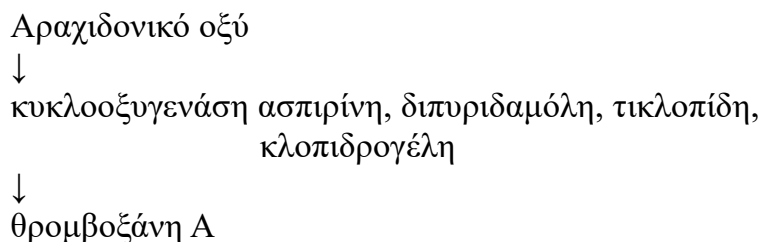
Η θρομβοξάνη A είναι ένας δραστικός επαγωγέας της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, γιατί προκαλεί αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου.

Η ασπιρίνη παρεμποδίζει την παραγωγή θρομβοξάνης, αναστέλλοντας μη αναστρέψιμα την κυκλοοξυγενάση. Η ασπιρίνη, λοιπόν, δρα αναστέλλοντας τη θρομβοξάνη A και δεν επιτρέπει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια δεν μπορούν να συνθέσουν καινούργιο ένζυμο.

αποκαρβοξυλιωμένη προθρομβίνη



Σχήμα 10.2 Θέσεις * δράσης της βαρφαρίνης, δηλαδή εκεί που δρα η βιταμίνη K, την οποία ανταγωνίζεται.



Σχήμα 10.3 Δράση ασπιρίνης στη θρομβοξάνη.

Η διπυριδαμόλη αναστέλλει επίσης τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και χορηγείται προληπτικά μαζί με αντιπηκτικά σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες στην καρδιά).

Η τικλοπίδη, επίσης, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αλλά προκαλεί λευκοπενία, διάρροια και εξάνθημα.

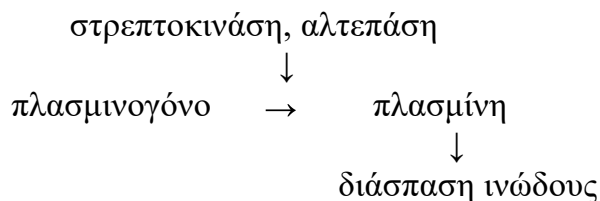
10.1.ε. Ινωδολυτικά

Τα ινωδολυτικά φάρμακα, στρεπτοκινάση, αλτεπάση, ουροκινάση ή ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ευοδώνουν τη λύση του πύγματος του αίματος. Φυσιολογικά, υπάρχει ισορροπία μεταξύ θρομβόλυσης και σύνθεσης θρόμβου, δηλαδή η θρομβόλυση γίνεται συγχρόνως με τη σύνθεση του θρόμβου. Τα ινωδολυτικά ενεργοποιούν τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία διασπά το ινώδες.

Η στρεπτοκινάση δεν είναι ένζυμο, προσκολλάται στο κυκλοφορούμενο πλασμινογόνο, για να σχηματίσει ένα σύμπλεγμα που μετατρέπει το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Απομονώνεται από τον βαιμολυτικό στρεπτόκοκκο. Η χορήγηση ασπιρίνης ενισχύει τη δράση της. Είναι ισχυρά αντιγονική και μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση, κνίδωση, βρογχόσπασμο, ως και υπόταση.

Η αλτεπάση είναι ιστικός ενεργοποιητής του ανθρώπινου πλασμινογόνου. Δεν προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις και μπορεί να δοθεί σε λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο ή σε αλλεργία στη στρεπτοκινάση, οπότε αποκλείεται η χρήση της στρεπτοκινάσης.

Θεραπευτικές χρήσεις: Όλα τα φάρμακα που προκαλούν ινωδόλυση



Σχήμα 10.4 Σχηματική παράσταση δράσης ινωδολυτικών ουσιών.

δυσνητικά χρησιμοποιούνται σε ποικιλία παθήσεων του καρδιαγγειακού, κυρίως στις θρομβοεμβολικές παθήσεις. Η κύρια κλινική εφαρμογή είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε:

- Ενεργό πεπτικό έλκος
- Οποιαδήποτε αιμορραγική κατάσταση
- Υπέρταση
- Πρόσφατες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις
- Πρόσφατο τραύμα ή χειρουργική επέμβαση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Αιμορραγία
- Αλλεργία (μόνο με τη στρεπτοκινάση).

10.1.στ. Αιμοστατικά

5-αμινο καπροϊκό οξύ: Αναστέλλει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου και δεν παράγεται πλασμίνη. Χορηγείται σε χειρουργικές επεμβάσεις, όταν εκδηλώνεται αυτόματη ινωδόλυση.

Τραξεναιμικό οξύ: Έχει ισχυρότερη δράση από το 5-αμινο-καπροϊκό οξύ. Χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπέρβασης δόσης στρεπτοκινάσης ή σε αιμορροφιλικούς ασθενείς, όταν πρόκειται να υποστούν κάποια μικροεπέμβαση, π.χ., οδοντιατρική.

10.2 Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις αναιμίες

Ως αναιμία ορίζεται η ελάττωση των αιμοσφαιρίων ή της αιμοσφαιρίνης κάτω του φυσιολογικού ορίου που έχει καθοριστεί για την ηλικία και το φύλο του ατόμου. Η παραγωγή αίματος (αιμοποίηση) ρυθμίζεται από:

- α) μια ορμόνη, την ερυθροποιητίνη,
- β) την παρουσία σιδήρου
- γ) την παρουσία βιταμίνης B₁₂ και του φυλλικού οξέος.

10.2.α. Ερυθροποιητίνη

Η ερυθροποιητίνη είναι μια ορμόνη που περιέχει 166 αμινοξέα και παράγεται από τους νεφρούς. Η μείωση της παραγωγής της, π.χ., από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οδηγεί σε αναιμία. Απώλεια αίματος ή υποξία αποτελούν ερέθισμα για την αυξημένη παραγωγή και έκκριση της ερυθροποιητίνης, που οδηγεί στην αυξημένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης και απελευθέρωσης ερυθροκυττάρων.

Οι φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού όλων των θηλαστικών αποσκοπούν στη δυνατότητα θρέψης και οξυγόνωσης των ιστών για την κάλυψη των ζωτικών τους αναγκών και στην απομάκρυνση των προϊόντων μεταβολισμού. Η προσφορά Οξυγόνου O₂ στους ιστούς και η μεταφορά του

προϊόντος καύσεως διοξειδίου του άνθρακα CO_2 γίνεται με την αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος.

Πιθανόν η ερυθροποιητίνη να δρα στα αρχικά κύτταρα του μυελού των οστών, των οποίων επιταχύνει την ωρίμανση, και να προάγει τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης από τους νορμοβλάστες, που είναι οι πρόδρομες μορφές των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη χορηγείται υποδορίως ή ενδοφλεβίως για τη θεραπεία της αναιμίας λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην έλλειψη της ορμόνης. Υπέρβαση δόσης μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, θρόμβωση και εγκεφαλοπάθεια.

10.2.β. Σίδηρος

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την παραγωγή αιμοσφαιρίνης. Ανεπάρκεια σιδήρου οδηγεί στη δημιουργία μικρών σφαιρικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (μικροκυτταρική υπόχρωμη αναιμία), δηλαδή τα αιμοσφαίρια είναι μικρά και με χαμηλή περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης.

Χρόνια απώλεια αίματος, νόσοι του εντέρου, κύηση, πρόωρα νεογνά απαιτούν τη χορήγηση σιδήρου εξωγενώς. Τα από του στόματος σκευάσματα σιδήρου είναι ενώσεις θεικού σιδήρου. Καθημερινά ενσωματώνονται στην αιμοσφαιρίνη 50-100 mg σιδήρου, πράγμα που απαιτεί ημερήσια πρόσληψη 200-400 mg. Τα σκευάσματα σιδήρου προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές (επιγαστρικό πόνο, ναυτία και δυσκοιλιότητα). Τα κόπρανα, επί λήψεως σιδήρου από το στόμα, είναι μαύρα. Σε παρεντερική αγωγή μπορεί να παρατηρηθεί αλλεργική αντίδραση. Στα παιδιά ο κίνδυνος τοξικότητας από σίδηρο είναι πολύ αυξημένος. 1 g σιδήρου μπορεί να είναι τοξικό. Η σιδηροθεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται όταν η αιμοσφαιρίνη αποκτήσει φυσιολογικές τιμές. Θα πρέπει να καλυφθούν και οι αποθήκες. Αυτό επιτυγχάνεται με μικρές δόσεις για μεγάλο διάστημα.

10.2.γ. Βιταμίνη B_{12} - φυλλικό οξύ

Η βιταμίνη B_{12} (κυανοκοβαλαμίνη) και το φυλλικό οξύ είναι απαραίτητα για τη σύνθεση του DNA. Ανεπάρκεια βιταμίνης B_{12} και φυλλικού οξέος οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή και ανώμαλη ωρίμανση των πρόδρομων μορφών των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών (μεγαλοβλαστική αναιμία).

Ελαττωμένη πρόσληψη B_{12} μπορεί να οφείλεται σε αυτοάνοσα νοσήματα που προσβάλλουν το γαστρικό βλεννογόνο (ατροφική γαστρίτιδα). Έτσι, δεν παράγεται ο ενδογενής παράγοντας που είναι απαραίτητος για την απορρόφηση της B_{12} . Υπάρχει υπόχρωμη αναιμία, αλλά τα αιμοσφαίρια είναι μεγαλύτερα από τα φυσιολογικά. Σε μεγάλη ανεπάρκεια της B_{12} μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές από το νευρικό σύστημα (εκφύλιση του νευρικού συστήματος και ψυχολογικές διαταραχές).

Εφόσον η ανεπάρκεια της B_{12} οφείλεται σε κακή απορρόφηση, απαιτείται θεραπεία διά βίου με παρεντερικό σκεύασμα B_{12} , δεδομένου ότι η εντερική απορρόφηση δεν είναι επαρκής. Το φυλλικό οξύ μετατρέπεται σε διυδροφυλλικό, το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται σε τετραϋδροφυλλικό. Το τετραϋδροφυλλικό οξύ είναι απαραίτητο για τη σύνθεση του DNA. Η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος αποδίδεται σε ελαττωμένη παροχή. Οι αποθήκες φυλλικού οξέος είναι πολύ μικρές και σύντομα εκδηλώνεται μεγαλοβλαστική αναιμία, όταν υπάρχει ελαττωμένη πρόσληψη και μεγάλες ανάγκες, όπως κατά την κύηση ή σε χρόνια λήψη φαρμάκων που μειώνουν την απορρόφησή του (όπως φαινυτοΐνη, αντισυλληπτικά από το στόμα, ισονιαζίδη κτλ.). Επίσης σε διάφορες νόσους, όπως στην ψωρίαση ή σε αιμολυτικές αναιμίες, οι ανάγκες είναι υψηλές, διότι υπάρχει ταχεία ανακύκλωση κυττάρων. Υπέρβαση δόσης B_{12} και φυλλικού οξέος δεν παρουσιάζει τοξικότητα.

Ανακεφαλαίωση

Τα αντιπηκτικά φάρμακα, συγκεκριμένα η ηπαρίνη και οι κουμαρίνες (βαρφαρίνη), χρησιμοποιούνται στην αναστολή και θεραπεία των θρομβώσεων.

Οι ενδείξεις της αντιπηκτικής αγωγής είναι:

- αντιμετώπιση, αγωγή ή πρόληψη θρομβοεμβολικής νόσου,
- κολπική μαρμαρυγή,
- μηχανικές προσθετικές βαλβίδες στην καρδιά.

Αντενδείξεις αντιπηκτικής αγωγής:

- υπέρταση,
- νεφρική ή ηπατική νόσος,
- πεπτικό έλκος,
- πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή τραύμα.

Τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ηπαρίνη και οι κουμαρίνες (βαρφαρίνη), ελαττώνουν την ικανότητα πήξης του αίματος δρώντας στους παράγοντες πήξης. Αντίδοτο της ηπαρίνης είναι η θευκή πρωταμίνη. Αντίδοτο των κουμαρινικών είναι η βιταμίνη Κ.

Η ηπαρίνη χορηγείται ενδοφλέβια και υποδόρια, ποτέ ενδομυϊκά. Τα κουμαρινικά δίδονται από το στόμα και δρουν μετά από 48 - 70 περίπου ώρες. Τα αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη, διπυριδαμόλη, τικλοπίδη) αναστέλλουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, έτσι παρεμβαίνουν στο σχηματισμό θρόμβου. Τα ινωδολυτικά φάρμακα, στρεπτοκινάση, αλτεπάση, ουροκινάση, ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ευοδώνουν τη λύση του πύγματος του αίματος. Τα ινωδολυτικά διασπούν το ινώδες και χορηγούνται για να διασπάσουν το θρόμβο. Εγχέονται ενδοαυλικά. Τα συνήθη αιμοστατικά είναι το 5-αμινο καπροϊκό οξύ και το τραξεναιμικό οξύ.

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις αναιμίες: Η παραγωγή αίματος ρυθμίζεται από την ερυθροποιητίνη, τον σίδηρο, την B_{12} και το φυλλικό οξύ.

Ερωτήσεις

Βάλτε σε κύκλο τις σωστές απαντήσεις

1. Η ηπαρίνη:
 - α) μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα.
 - β) σε υποδόρια χορήγηση ελαττώνει τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε χειρουργημένους νοσοκομειακούς ασθενείς.
 - γ) ανταγωνιστή της έχει τη θειική πρωταμίνη.
2. Η βαρφαρίνη:
 - α) ανταγωνίζεται τη βιταμίνη Κ.
 - β) δεν πρέπει να χορηγείται στο α' τρίμηνο της κύησης.
 - γ) χορηγείται για την αντιμετώπιση πνευμονικής εμβολής.
3. Η ασπιρίνη:
 - α) δρα ευνοϊκά στην πρόγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.
 - β) αυξάνει το χρόνο ροής.
 - γ) σε μικρές δόσεις είναι ασφαλής σε ασθενείς με αλλεργία στην ασπιρίνη.
4. Ινωδολυτικά:
 - α) Αντενδείκνυται η χορήγησή τους σε ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος.
 - β) Η δόση εξατομικεύεται ανάλογα με το χρόνο ροής.
 - γ) Η αιμορραγία είναι μια σοβαρή παρενέργειά τους.
5. Κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των αναιμιών:
 - α) τα σκευάσματα σιδήρου από το στόμα δεν απορροφώνται επαρκώς.
 - β) οι ασθενείς με ανεπάρκεια στη B_{12} παραπονούνται για κόπωση.
 - γ) ανεπάρκεια φυλλικού οξέος εμφανίζεται λόγω γαστρεντερικών αιμορραγιών.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ - ΦΑΡΜΑΚΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Σκοπός κεφαλαίου

- Σκοπός του κεφαλαίου είναι να γνωρίσουν οι μαθητές/τριες τα φάρμακα που δίδονται στις αλλεργικές αντιδράσεις, καθώς και τα φάρμακα του αναπνευστικού συστήματος, τη θεραπευτική τους δράση και τις παρενέργειες που μπορεί να δημιουργήσουν.

11.1 Διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος (υπερευαισθησία)

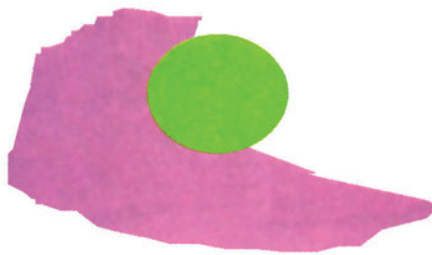
Το ανοσολογικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την προστασία του οργανισμού από παθολογικά αίτια. Φάρμακα που παρεμβαίνουν στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για τη θεραπεία του καρκίνου, αυτοάνοσων ή φλεγμονωδών νόσων και του συνδρόμου της ανοσολογικής ανεπάρκειας.

Η υπερευαισθησία μπορεί να ταξινομηθεί σε 4 κατηγορίες ανάλογα με την απάντηση του ανοσολογικού συστήματος.

11.1.α. Άμεση αντίδραση υπερευαισθησίας (Τύπος I)

Τα φάρμακα συνήθως έχουν πολύ μικρό μόριο για να συμπεριφέρονται ως αντιγόνα, είναι όμως ικανά να συνδέονται με τις πρωτεΐνες και να σχηματίζουν ένα αντιγονικό σύμπλεγμα, το οποίο ονομάζεται απτίνη.

Η έκθεση σ' ένα τέτοιο σύμπλεγμα αντιγόνων διεγείρει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων IgE από τα κύτταρα του αίματος, τα οποία προσδένονται στη μεμβράνη των ιστιοκυττάρων και των βασεοφίλων. Επανειλημμένη



πρωτεΐνη + φάρμακο = απτίνη

Σχήμα 11.1 Σχηματισμός απτίνης.

έκθεση στο αντιγονικό αυτό ερέθισμα έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση του αντιγονικού συμπλέγματος (φάρμακο πρωτεΐνη) από τις IgE και την απελευθέρωση από τα ιστιοκύτταρα και τα βασεόφιλα μεσολαβητικών ουσιών. Οι μεσολαβητικές αυτές ουσίες είναι η ισταμίνη, οι κινίνες και η σεροτονίνη (5-OH-T). Τα λευκοτριένια και οι προσταγλανδίνες συντίθενται από τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης των κυττάρων κατά τη φάση διέγερσης ιστιοκυττάρων. Η τελική δράση αυτών των μεσολαβητικών ουσιών είναι φλεγμονή των βλεννογόνων, αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης των κυττάρων των τριχοειδών, έκκριση βλέννας και συστολή των λείων μυϊκών ινών.

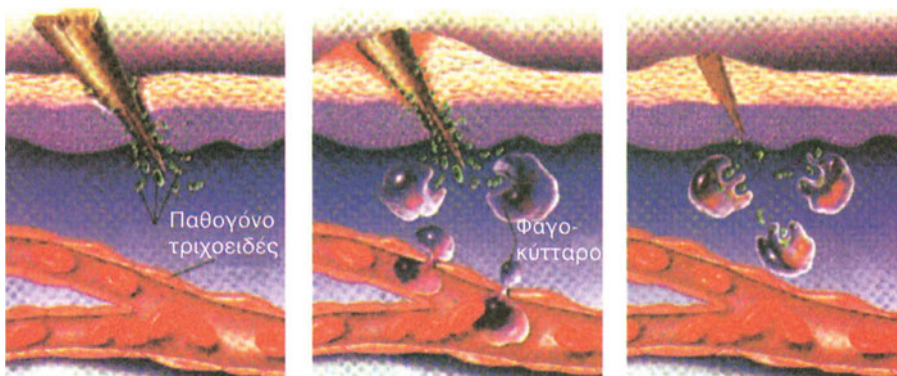
Τα φάρμακα που προκαλούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I είναι οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες.

Κλινικά ευρήματα

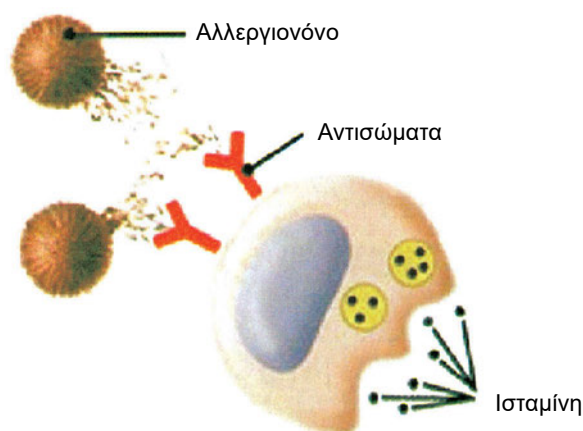
- **Αναφυλαξία:** Σπάνια αντίδραση ανεπιθύμητης ενέργειας φαρμάκου, αλλά απειλητική για τη ζωή, που συνίσταται σε κατέρρευση (πτώση της αρτηριακής πίεσης, λόγω αγγειοδιαστολής) και βρογχόσπασμο.
- **Άσθμα:** Μπορεί να αποβεί απειλητικό για τη ζωή και μπορεί να προκληθεί από αλλεργική αντίδραση σε φάρμακο.
- **Αγγειονευρωτικό οίδημα:** Οίδημα του προσώπου, του φάρυγγα - λάρυγγα, που μπορεί να οδηγήσει σε ασφυξία.
- **Ρινίτιδα/επιπεφυκίτιδα (πυρετός από χόρτα - hay fever):** Συχνό εύρημα μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, όπως οικιακή σκόνη, γύρη από λουλούδια, οσμή από κοπή χόρτων - γκαζόν.
- **Έκζεμα:** Κνησμώδες εξάνθημα που προκαλείται από αλλεργιογόνα, συμπεριλαμβανομένων και των φαρμάκων.

11.1.β. Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου II (αυτοάνοση)

Τα φάρμακα μπορεί να παράγουν αντιδράσεις στον ίδιο τον οργανισμό. Ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως σαφής και συνίσταται σε:



Εικόνα 11.1 Είσοδος παθογόνου (αλλεργιογόνου) στον οργανισμό, αύξηση της διαπερατότητας του τριχοειδούς αγγείου. Φαγοκυττάρωση.

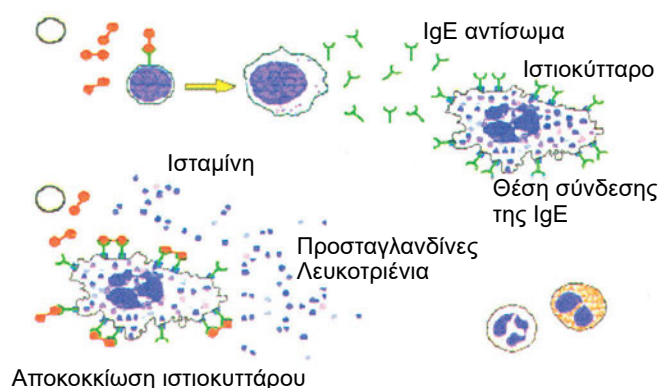


Εικόνα 11.2 Επανελημμένη έκθεση στο αντιγονικό ερέθισμα έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση του αντιγόνου από τις IgE και την απελευθέρωση, από τα ιστιοκύτταρα και τα βασεόφιλα, μεσολαβητικών ουσιών, π.χ. ισταμίνης.

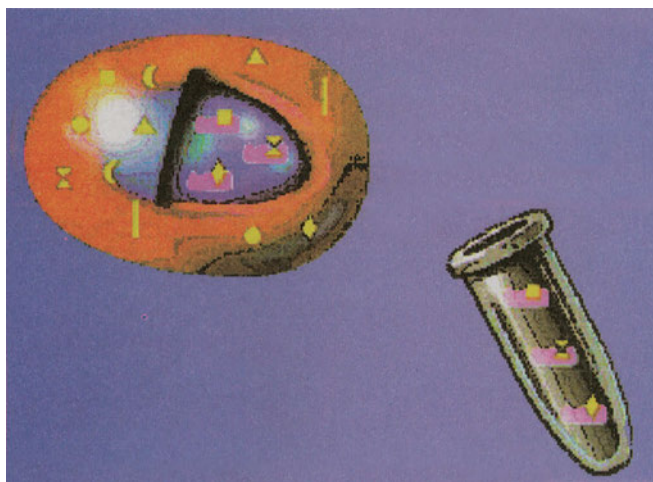
- α) Ομοιοπολική σύνδεση του φαρμάκου με τη μεμβράνη του κυττάρου, έτσι ώστε τα κύτταρα να συμπεριφέρονται μόνα τους ως απτίνες.
- β) Σύνδεση του φαρμάκου με μια κυκλοφορούσα πρωτεΐνη, που παράγει μια απτίνη ομοιάζουσα με το αντιγόνο των κυττάρων.
- γ) Μεταβολή του μεταβολισμού των κυττάρων, έτσι ώστε τα κυτταρικά αντιγόνα να μεταβάλλονται και να καθίστανται αναγνωρίσιμα από το ανοσολογικό σύστημα ως ξένα σώματα. Σ' όλες τις περιπτώσεις το ανοσολογικό σύστημα ενεργοποιείται και προκαλούνται κυτταρικές βλάβες.

Κλινικά ευρήματα

- **Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (Σ.Ε.Λ. - S.L.E.):** Ο Σ.Ε.Λ. είναι κοινή αυτοάνοση νόσος με τα εξής συμπτώματα: αρθρίτιδα, αγγειίτιδα,



Εικόνα 11.3 Αποκοκκίωση ιστιοκυττάρου.



Εικόνα 11.4 Πολλά αντιγόνα (τμήματα πρωτεϊνών - κίτρινα) συνδέονται με διάφορες θέσεις στο εσωτερικό του κυττάρου (κόκκινο).

νεφρίτιδα και εξανθήματα. Ορισμένα φάρμακα, όπως η υδραλαζίνη, η ισονιαζίδη και η προκαϊναμίδη, μπορεί να προκαλέσουν σύνδρομο παρόμοιο του Σ.Ε.Λ.

- **Δυσκρασίες αίματος:** Η α-μεθύλ-ντόπα μπορεί να προκαλέσει αιμολυτική αναιμία. Ομοίως, η κινιδίνη μπορεί να προκαλέσει θρομβοκυτοπενία. Πολλά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν απλαστική αναιμία (πανκυτταροπενία), κατά την οποία προσβάλλονται όλες οι σειρές των αιμοσφαιρίων του αίματος, ή ακοκκιοκυτταραιμία, όπου προσβάλλονται μόνο τα κοκκιοκύτταρα.

11.1.γ. Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III (ανοσοσυμπλέγματα)

Αυτή η μορφή υπερευαισθησίας χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό ενός μεγάλου αριθμού συμπλεγμάτων αντιγόνων - αντισωμάτων, που εισέρχονται στην κυκλοφορία και εναποτίθενται στη βασική μεμβράνη των κυττάρων. Προσέλκυση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και τοπική ενεργοποίηση του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσει σε ιστικές βλάβες.

Φάρμακα που προκαλούν τέτοιου είδους αντιδράσεις είναι οι σουλφοναμίδες και οι πενικιλίνες.

Κλινικά ευρήματα: Ορονοσία συνήθως συμβαίνει όταν γίνεται μετάγγιση μη συμβατού αίματος (δηλαδή, η ομάδα του δότη δεν ταιριάζει με την ομάδα του ασθενή). Εμφανίζεται κνίδωση, πυρετός και αρθραλγίες.

11.1.δ. Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV (επιβραδυνόμενη)

Ενώ οι αντιδράσεις τύπου I επέρχονται εντός πολύ μικρού διαστήματος (min) από την επαφή με το αλλεργιογόνο, οι τύποι II και III εμφανίζονται εντός ωρών, οι δε τύπου IV εντός ημερών. Τα αντιγόνα φαγοκυτταρώνονται από

τα μακροφάγα, μεταφέρονται στους επιτόπιους λεμφαδένες και η παρουσία τους είναι εμφανής στα λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται και κινούνται προς τον τόπο απελευθέρωσης των αντιγόνων πριν αρχίσει η διεργασία της φλεγμονής. Το κλασσικό παράδειγμα μιας αντίδρασης τύπου IV είναι η αντίδραση τουμπερκουλίνης, η οποία εγχέομενη στο δέρμα, όπως η δοκιμασία Mantoux, προκαλεί ερυθρότητα στο σημείο της ενέσεως. Η φλεγμονώδης αντίδραση εξελίσσεται εντός 72h. Η δερματίτιδα εξ επαφής είναι η πιο κοινή αντίδραση σε φάρμακο αυτής της κατηγορίας. Μπορεί να εκδηλωθεί με πολλά δερματικά σκευάσματα και με άλατα νικελίου.

11.2 Αντιισταμινικά

11.2. α. Αντιμετώπιση της αναφυλαξίας / αγγειονευρωτικό οίδημα

Το υπεύθυνο φάρμακο πρέπει να διακοπεί, να υπάρχει ελεύθερη οδός έγχυσης ενδοφλέβιων διαλυμάτων και ελεύθερη αναπνευστική οδός. Όταν η πίεση του αίματος είναι χαμηλή πρέπει να ανυψωθούν τα κάτω άκρα του ασθενή, ώστε να υποβοηθηθεί η φλεβική επιστροφή.

Μπορεί να χορηγηθεί αδρεναλίνη υποδορίως και να επαναληφθεί κάθε 10 min η χορήγησή της. Οι ανταγωνιστές ισταμίνης H1 πρέπει να χορηγηθούν παρεντερικά. Τα γλυκοκορτικοειδή επίσης μπορεί να χορηγηθούν, αλλά είναι δευτερεύουσας σημασίας λόγω της καθυστέρησης της έναρξης της δόσης.

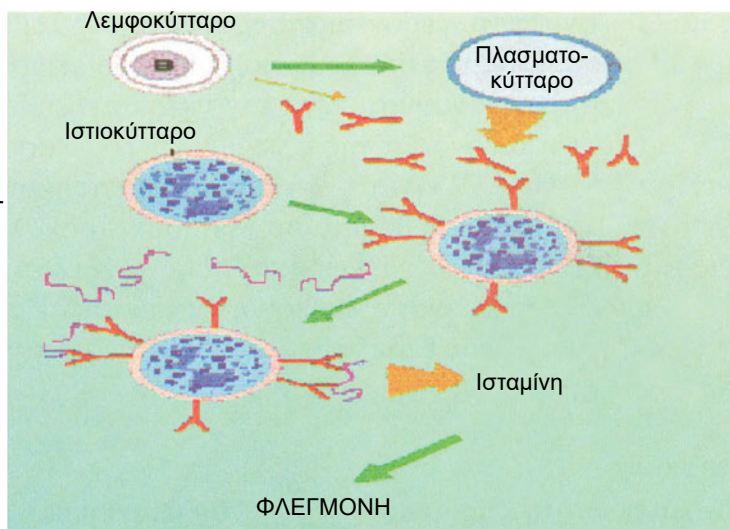
11.2.β. Αγωγή εποχιακής ρινίτιδας

Τα ατοπικά άτομα συνήθως υποφέρουν συχνά από εποχιακή ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, άσθμα και έκζεμα. Η εποχιακή ρινίτιδα είναι κοινό εύρημα και παρ' όλο που δεν είναι σοβαρή νόσος, ωστόσο αυξάνει αρκετά τις μέρες



Εικόνα 11.5 Καταστροφή κυττάρων της βασικής μεμβράνης μετά από την επίδραση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Τα ιστιοκύτταρα έχουν θέση σύνδεσης της IgE. Τα ιστιοκύτταρα αποκοκκιώνονται. Απελευθερώνονται μεσολαβητικές ουσίες. Η ισταμίνη προκαλεί άμεσα φλεγμονή, ερυθρότητα στα μάτια, ρινόρροια, κ.τ.λ.



Σχήμα 11.2 Μηχανισμός εκδήλωσης ρινίτιδας.

αποχής από το σχολείο ή την εργασία. Η νόσος παρουσιάζει συνήθως εξάρσεις το καλοκαίρι, όταν το ποσόν της σκόνης και γενικά των αιωρούμενων σωματιδίων είναι μεγαλύτερο και παρατηρούνται ρινόρροια, συριγμός στην αναπνοή και εξελκώσεις των οφθαλμών. Η θεραπεία επιτυγχάνεται με συστηματικά αντισταμινικά, χρωμογλυκονικό νάτριο και γλυκοκορτικοστεροειδή.

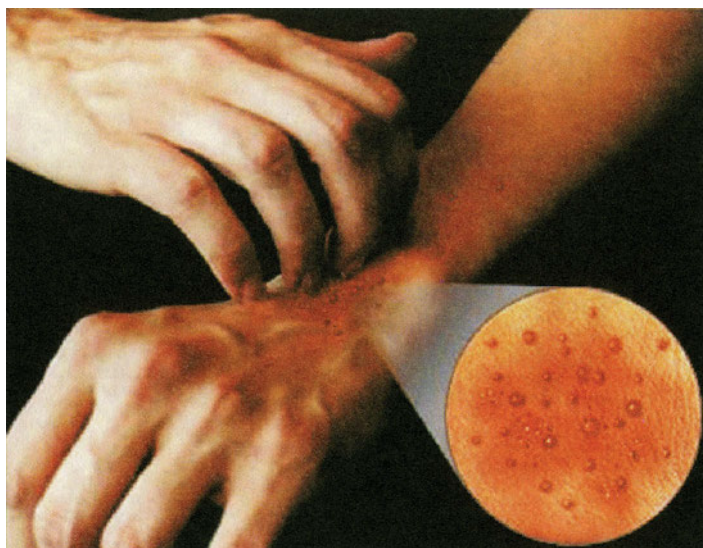
11.2.γ. Φάρμακα που ανταγωνίζονται τους H1 υποδοχείς ισταμίνης

Η ισταμίνη είναι μια μεσολαβητική ουσία που απελευθερώνεται μετά από ενεργοποίηση των ιστιοκυττάρων. Υπάρχουν δύο κατηγορίες υποδοχέων ισταμίνης H_1 και H_2 . Όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα, στα κύτταρα που εκκρίνουν βλέννα και στα τριχοειδή του βλεννογόνου της ανώτερης μοίρας των αεροφόρων οδών, οι υποδοχείς ισταμίνης ανήκουν στην κατηγορία H_1 . Αντίθετα τα κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου έχουν H_2 υποδοχείς ισταμίνης. Διέγερση των H_1 υποδοχέων προκαλεί αγγειοδιαστολή, αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών και αυξημένη έκκριση βλέννης. Ουσίες που ανταγωνίζονται συναγωνιστικά την ισταμίνη στους H_1 υποδοχείς ανταγωνίζονται και αυτές τις δράσεις.

H_1 αναστολείς - διφαινυδραμίνη: Απορροφάται ικανοποιητικά από το γαστρεντερικό σωλήνα και υπόκειται σε μεταβολισμό α' διόδου. Επίσης διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Έχει κατασταλτική δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) καθώς και αντιχολινεργική δράση.

Προμεθαζίνη (Phenergan): Έχει αντιχολινεργική και κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ. Ακόμη, εμφανίζει αντισταμινεργική δράση.

Σιτεριζίνη, λορατιδίνη: Δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Μεταβολίζονται σε δραστικούς μεταβολίτες, δηλαδή τα μεταβολικά έχουν



Εικόνα 11.6 Ατοπική δερματίτιδα.

φαρμακολογική δράση. Κανένα φάρμακο ανταγωνιστής των H1 δεν δρα έναντι του άσθματος.

Θεραπευτικές χρήσεις: Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται στην εποχιακή ρινίτιδα καθώς και σε άλλες αλλεργικές καταστάσεις, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα, κνίδωση κτλ., και τοπικά και συστηματικά. Επίσης μπορεί να χορηγηθούν όταν απαιτείται μικρή κατασταλτική δράση στα παιδιά (π.χ., διφαινυδραμίνη).

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Καταστολή ΚΝΣ.** Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μη καταναλίσκουν οινόπνευμα συγχρόνως με τη λήψη αντιισταμινικών και θα πρέπει να αποφεύγουν να οδηγούν.



Εικόνα 11.7 Αγγειονευρωτικό οίδημα προσώπου.



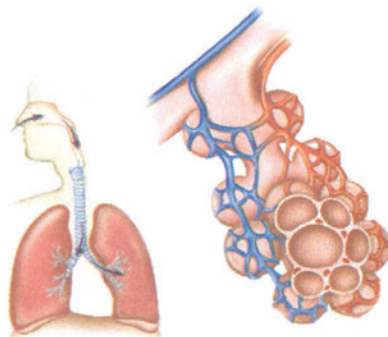
Εικόνα 11.8 Κνίδωση (ουρτικάρια).

- Πολλά αντισταμινικά έχουν αντιχολινεργική δράση και επομένως προκαλούν ξηροστομία, επιδείνωση γλαυκώματος και κατακράτηση ούρων.
- Όσα αντισταμινικά διαθέτουν και αντίντοπαμινεργική δράση μπορεί να προκαλέσουν, σε μακροχρόνια συστηματική χορήγηση, γαλακτόρροια, διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και χρώση του δέρματος (καφετιές κηλίδες στα σημεία του δέρματος που εκτίθενται σε ηλιακή ακτινοβολία).

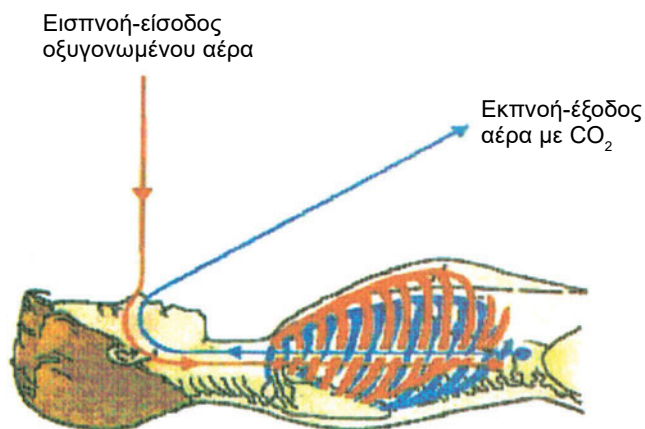
11.3 Αναπνευστικό σύστημα

Η πρωταρχική λειτουργία του οργανισμού για τη διατήρηση της ζωής είναι πρόσληψη οξυγόνου και η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα ως προϊόν μεταβολισμού (καύσεως). Αυτή η ανταλλαγή των αερίων επιτυγχάνεται με τις λειτουργίες του αναπνευστικού συστήματος.

Η διαδικασία της αναπνοής ελέγχεται από το παρασυμπαθητικό (μέσω πνευμονογαστρικού Χ) και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, που ρυθμίζουν τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, το εύρος του αυλού των βρόγχων και την παραγωγή βλέννας.



Εικόνα 11.9 Αναπνευστικό σύστημα - κυψελίδες.



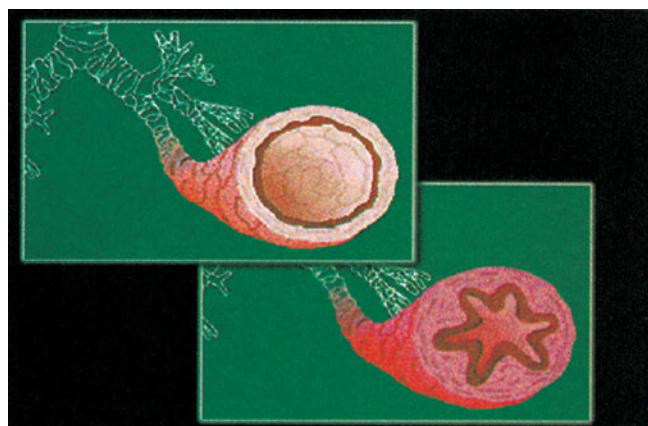
Εικόνα 11.10 Σχηματική παράσταση οξυγόνωσης πνευμόνων.

11.3.α. Άσθμα

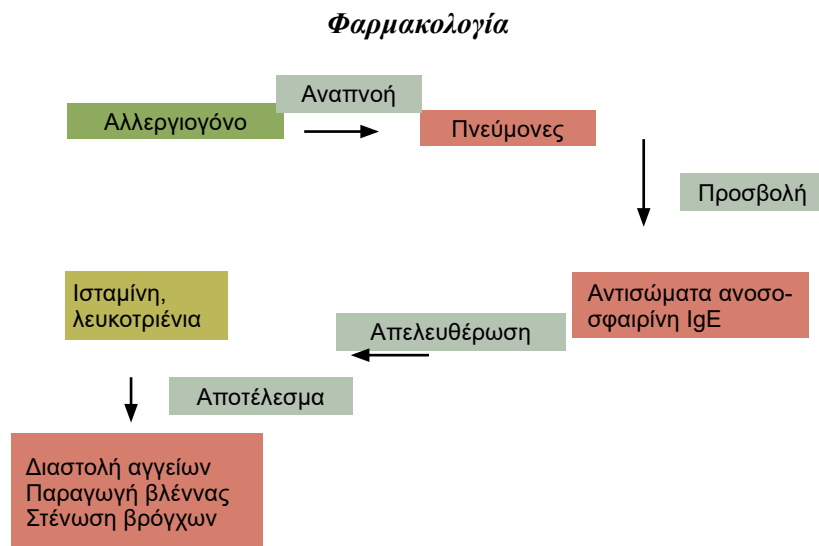
Το άσθμα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του επιθηλίου του βλεννογόνου των βρόγχων, με αποτέλεσμα υποτροπιάζουσες, ανατάξιμες κρίσεις απόφραξης των μικρής διαμέτρου βρόγχων. Η απόφραξη είναι αποτέλεσμα οιδήματος του βλεννογόνου, σύσπασης των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και παραγωγής βυσμάτων παχύρρευστης βλέννας.

Τα κύρια συμπτώματα είναι βήχας, εκπνοή συριγμού (wheezing), δηλαδή ο ήχος που παράγεται από το στενωμένο στόμιο ενός μπαλονιού, και ελάττωση του βάθους των αναπνοών. Η στένωση των αεραγωγών που παρατηρείται στο άσθμα οφείλεται σε φλεγμονώδη διεργασία ως αποτέλεσμα αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου I. Τα αντιγόνα, π.χ., οικιακή σκόνη, γύρη, μύκητες, εισπνεόμενα προκαλούν αντίδραση υπερευαισθησίας.

Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος στις διάφορες αντιδράσεις



Εικόνα 11.11 Φυσιολογικό και εστενωμένο βρογχιόλιο.



Σχήμα 11.3 Σχηματική παράσταση ασθματικού παροξυσμού.

του αναπνευστικού δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Είναι όμως σαφές ότι στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων, καθώς και στο βλεννογόνο του αναπνευστικού υπάρχουν μουςκαρινικοί και β_2 αδρενεργικοί υποδοχείς. Διέγερση των β_2 υποδοχέων προκαλεί βρογχοδιαστολή, ενώ διέγερση των μουςκαρινικών, βρογχοσυστολή.

Αντιμετώπιση οξείας ασθματικής προσβολής. Μια ασθματική προσβολή σε ενήλικο άτομο πρέπει να θεωρηθεί σοβαρή, όταν:

- ο ασθενής δεν μπορεί να εκφράσει μια πρόταση εντός μιας αναπνευστικής κίνησης,
- ο αριθμός των αναπνοών είναι μεγαλύτερος από 25/min,
- ο ρυθμός της καρδιακής συχνότητας είναι μεγαλύτερος από 110/min,
- όγκος του εκπνεόμενου αέρα σε βαθιά εκπνοή είναι 50% μικρότερος του αναμενόμενου*.

Ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να του χορηγηθούν:

1. οξυγόνο σε υψηλή πυκνότητα για καλύτερη οξυγόνωση του αίματος,
2. β_2 αδρενεργικοί αγωνιστές υπό μορφή αερολύματος,
3. κορτικοστεροειδή συστηματικά.

Αντιμετώπιση χρόνιου άσθματος

Πολλοί ασθενείς απαντούν ικανοποιητικά στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά. Αν όμως η θεραπεία απαιτεί χορήγηση β_2 αγωνιστών ή ιπρατρόπιου πέραν της μίας ημέρας, τότε είναι απαραίτητη και αντιφλεγμονώδης αγωγή με κορτικοστεροειδή και χρωμογλυκονικό νάτριο. Πολλοί ασθενείς χρειάζονται μикτό εισπνεόμενο σκεύασμα β_2 αγωνιστών και κορτικοστεροειδών.

* ο φυσιολογικός εκπνεόμενος όγκος ενός ατόμου καθορίζεται από τα μετρικά του στοιχεία, βάρος, ύψος, φύλο.

11.3.β. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Η χρόνια βρογχίτιδα είναι συχνό νόσημα και χαρακτηρίζεται από παραγωγικό βήχα (απόχρεμψη βλέννας), διάρκειας άνω των τριών μηνών, και εμφάνισης για πάνω από δύο συνεχόμενα έτη. Συχνά, η κατώτερη αναπνευστική οδός αποικίζεται από αιμόφιλο ινφλουέντζας ή στρεπτόκοκκο πνευμονίας. Η χρόνια βρογχίτιδα συχνά συνοδεύεται από απόφραξη των αναπνευστικών οδών όμοια με εκείνη του άσθματος (πολλές φορές συγχέονται οι δύο νόσοι), αλλά δεν ανατάσσεται πλήρως. Η κυρία αιτία της νόσου είναι το κάπνισμα.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται είναι ίδια με εκείνα του άσθματος, αλλά συχνά απαιτείται και χορήγηση αντιβιοτικών.

11.4 Φάρμακα αναπνευστικού συστήματος

11.4.α. Αντιφλεγμονώδη

Γλυκοκορτικοειδή: Είναι προτιμότερο να χορηγούνται ως εισπνεόμενα σκευάσματα, αερολύματα ή κόνεις. Η βηκλομεθαζόνη και η βουδεσονίδα έχουν μορφοποιηθεί για εισπνεόμενα σκευάσματα.

Θεραπευτικές χρήσεις: Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της ασθματικής προσβολής ελαττώνοντας τη φλεγμονή του βλεννογόνου των βρόγχων. Δεν ενδείκνυνται σε οξεία περιστατικά, όπου χρειάζεται συστηματική χορήγηση.

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή πολλές φορές προκαλούν μυκητιάσεις στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες αποφεύγονται όταν ο ασθενής κάνει πλύσεις με νερό μετά την εισπνοή.

Χρωμογλυκονικό νάτριο: Το χρωμογλυκονικό νάτριο αναστέλλει την είσοδο Ca^{++} (διαπερατότητα της μεμβράνης) στα μαστοκύτταρα, όταν το αντιγόνο αντιδρά με την IgE ανοσοσφαιρίνη. Η είσοδος Ca^{++} φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για την αποκοκκίωση και τη δημιουργία λευκοτριενίων και προσταγλανδινών.

Θεραπευτικές χρήσεις: Το χρωμογλυκονικό νάτριο είναι αντιφλεγμονώδες και δρα στην πρόληψη της έκλυσης ασθματικών κρίσεων. Δεν έχει δράση στην ενεργό φάση της κρίσης. Αναστέλλει την απάντηση των βρόγχων σε εισπνεόμενο αντιγόνο ακόμη και σε μη ειδικά ερεθίσματα, όπως είναι η σωματική άσκηση. Έχει καλά αποτελέσματα σε ατοπικούς (αλλεργικούς) και μη ασθενείς. Ελαττώνει τη φλεγμονή και παρεμποδίζει την ανάπτυξη υπερδραστηριότητας των βρόγχων. Κυκλοφορεί και σε ρινικά σκευάσματα για την αντιμετώπιση της αλλεργικής ρινίτιδας.

11.4.β. Βρογχοδιασταλτικά

Α) β αγωνιστές: Οι μη ειδικοί β αδρενεργικοί αγωνιστές, αδρεναλίνη και ισοπρεναλίνη, χορηγήθηκαν εδώ και πολλά χρόνια για την αντιμετώπιση του άσθματος. Σήμερα έχουν παραμεριστεί από τους νεώτερους

εκλεκτικούς β_2 αδρενεργικούς αγωνιστές με μικρότερη βιολογική δράση στην καρδιά.

B) β_2 αγωνιστές:

- **Σαλβουταμόλη:** Έχει καλή απορρόφηση σε από του στόματος χορήγηση, αλλά υπόκειται σε μεταβολισμό α' διόδου από το ήπαρ. Χορηγούμενο υπό μορφή εισπνοών (εισπνεόμενες κόνιες ή αεροζόλες) δίδει καλά κλινικά αποτελέσματα.
- **Τερμπουταλίνη:** Έχει ταχεία απορρόφηση σε από του στόματος χορήγηση, αλλά υπόκειται σε μεταβολισμό α' διόδου. Χορηγείται με δοσομετρική συσκευή εισπνεόμενης αεροζόλης ή υπό μορφή νεφελποιημένου διαλύματος. Σε επείγουσες καταστάσεις μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως.
- **Σαλμοτερόλη:** Είναι β_2 αγωνιστής παρατεταμένης δράσης.

Θεραπευτικές χρήσεις:

- Οξύς σοβαρός ασθματικός παροξυσμός (status asthmaticus): Νεφελποίηση β_2 αγωνιστών, όπως σαλβουταμόλης ή τερμπουταλίνης, συνήθως επιφέρει ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων. Η ενδοφλέβια χορήγηση τους σπανίως κρίνεται απαραίτητη. Η σαλμοτερόλη δεν ενδείκνυται.
- **Συντηρητική αγωγή άσθματος:** Οι περισσότεροι κλινικοί συνιστούν τη χορήγηση β_2 εκλεκτικών αγωνιστών για την αντιμετώπιση του συριγμού, του βήχα και της δύσπνοιας. Η σαλμοτερόλη είναι κατάλληλο φάρμακο για ασθενείς με έντονο άσθμα, που απαιτείται καθημερινή αγωγή.
- **Χρόνια αποφρακτική βρογχίτιδα:** Οξέα επεισόδια υποτροπής χρόνιας αποφρακτικής βρογχίτιδας μπορεί να είναι εξ ίσου σοβαρά με εκείνα του οξέος σοβαρού άσθματος και απαιτούν παρόμοια αγωγή. Χορηγούνται το ίδιο β_2 εκλεκτικοί αδρενεργικοί αγωνιστές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- α) Ταχυκαρδία: Συνήθως είναι καλά ανεκτή. Η φλεβοκομβική ταχυκαρδία είναι κοινό εύρημα, αλλά γενικά δεν υπάρχει λόγος αλλαγής της θεραπείας. Σπάνια εμφανίζεται ταχυαρρυθμία.
- β) Τρόμος: Λεπτός τρόμος των άκρων είναι συχνό εύρημα, αλλά σπάνια έχει τόση ένταση ώστε να πρέπει να τροποποιηθεί η θεραπεία.
- γ) Ελάττωση της περιεκτικότητας σε οξυγόνο O_2 του αρτηριακού αίματος παρατηρείται συχνά με β_2 αγωνιστές.

Γ) **Αντιχολινεργικά:** Διέγερση των βρόγχων μέσω νευρικών ινών του παρασυμπαθητικού προκαλεί βρογχοσυστολή και έκκριση βλέννας. Οι ανταγωνιστές των μουσκαρινικών υποδοχέων, όπως το ιπρατρόπιο, ανταγωνίζονται αυτές τις δράσεις. Το ιπρατρόπιο δεν απορροφάται καλώς από το γαστρεντερικό σωλήνα και πρέπει να χορηγείται τοπικά υπό

μορφή αεροζόλης. Μικρή ποσότητα του φαρμάκου απορροφάται μετά από τοπική εφαρμογή. Το ιπρατρόπιο δίδεται και στο άσθμα και στη χρόνια αποφρακτική βρογχίτιδα. Συνήθως χορηγείται σε συνδυασμό με β_2 αγωνιστές.

- **Θεοφυλλίνη:** Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι ακριβώς γνωστός. Πιθανολογείται ότι:
 - i) Αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση. Η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη cAMP μεταβολίζεται από τη φωσφοδιεστεράση προς μονοφωσφορική αδενοσίνη AMP. Η θεοφυλλίνη αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση και μπορεί να δρα αυξάνοντας ενδοκυτταρίως το cAMP. Ωστόσο, ισχυρότεροι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης από τη θεοφυλλίνη στερούνται θεραπευτικών ιδιοτήτων.
 - ii) Ανταγωνίζεται την αδενοσίνη. Στην επιφάνεια των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων ανευρίσκονται υποδοχείς αδενοσίνης που διεγείρονται αναστέλλουν την αδενυλοκυκλάση. Η θεοφυλλίνη μπορεί να δρα ως αναστολέας της αδενοσίνης. Ωστόσο, ορισμένα παράγωγα θεοφυλλίνης, αν και δεν αναστέλλουν την αδενοσίνη, είναι ισχυρά βρογχοδιασταλτικά.
 - iii) Αυξάνει τη δύναμη της συστολής του διαφράγματος. Πρόσφατα έχειδειχθεί ότι οι δράσεις της σχετίζονται περισσότερο με τη δράση τους στο διάφραγμα παρά στη βρογχοδιαστολή.
Η θεοφυλλίνη είναι αδιάλυτο μόριο και κυκλοφορεί ως φάρμακο υπό μορφή αλάτων.
- **Αμινοφυλλίνη:** Είναι το κυριότερο άλας της θεοφυλλίνης. Η αμινοφυλλίνη δίδεται από το στόμα, το ορθό (σε υπόθετα) ή ενδοφλεβίως. Η από του στόματος απορρόφηση είναι καλή και δεν υπόκειται σε μεταβολισμό α' διόδου. Αδρανοποιείται στο ήπαρ. Έχει μικρό χρόνο ημισείας ζωής, αλλά υπάρχουν φαρμακοτεχνικές μορφές παρατεταμένης δράσης (επιβραδυνόμενη απορρόφησης) που δεν απαιτούν συχνή χορήγηση (1-2 φορές ημερησίως).

Θεραπευτικές εφαρμογές: Δεν είναι φάρμακο α' επιλογής στο σοβαρό οξύ άσθμα, αλλά αποβαίνει πολύ χρήσιμο, όταν συνδυαστεί με β_2 αγωνιστές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπασμοί, σε μεγάλες δόσεις θεοφυλλίνης. Σε ενδοφλέβια χορήγηση σπάνια παρατηρούνται ταχυαρρυθμίες, τρόμος, ναυτία, αϋπνία.

Αλληλεπιδράσεις: Επειδή η θεοφυλλίνη μεταβολίζεται με βιομετατροπή, οι δράσεις της ενισχύονται, όταν χορηγούνται φάρμακα που προκαλούν αναστολή των ενζύμων του ήπατος, ενώ ελαττώνονται από φάρμακα που προκαλούν ενζυμική επαγωγή (βλέπε εισαγωγή). Επιπλέον, ο συνδυασμός με συμπαθομιμητικά αυξάνει τη δράση της στην καρδιά.

Ανακεφαλαίωση

Το ανοσολογικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την προστασία του οργανισμού από παθολογικά αίτια [αναγνώριση παθογόνων αιτίων (αντιγόνων)] και την ενεργοποίηση λειτουργιών που θα τα εξουδετερώσουν.

Η έκθεση σ' ένα αντιγόνο (φάρμακο) διεγείρει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων IgE από τα κύτταρα του αίματος. Επανειλημμένη έκθεση στο αντιγονικό αυτό ερέθισμα έχει ως αποτέλεσμα την αναγνώριση του αντιγονικού συμπλέγματος (φάρμακο - πρωτεΐνη) από τις IgE και την απελευθέρωση από τα ιστιοκύτταρα και τα βασεόφιλα μεσολαβητικών ουσιών, που βρίσκονται αποθηκευμένες μέσα σε κοκκία, όπως ισταμίνη, κινίνες και σερετονίνη (5-OH-T). Η τελική δράση αυτών των μεσολαβητικών ουσιών είναι φλεγμονή των βλεννογόνων, αύξηση της διαπερατότητας της μεμβράνης των κυττάρων των τριχοειδών, έκκριση βλέννας και συστολή των λείων μυϊκών ινών (δηλαδή, αντιδράσεις από το δέρμα και βρογχόσπασμος).

Τα φάρμακα που προκαλούν αντιδράσεις I είναι οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες.

Το άσθμα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του επιθηλίου του βλεννογόνου των βρόγχων, με αποτέλεσμα απόφραξη, οίδημα του βλεννογόνου, σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και παραγωγή βυσμάτων παχύρρευστης βλέννας. Όλα αυτά οδηγούν σε βρογχόσπασμο.

Σκοπός της θεραπείας είναι να αντιμετωπιστούν οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις.

Τα φάρμακα που χορηγούνται είναι:

- α) αντιφλεγμονώδη (γλυκοκορτικοειδή, χρωμογλυκονικό νάτριο),
- β) βρογχοδιασταλτικά (β_2 αδρενεργικοί αγωνιστές, αντιχολινεργικά, θεοφυλλίνη).

Ερωτήσεις

1. Ποιες είναι οι μεσολαβητικές ουσίες που παράγονται μετά από την επίδραση ενός αλλεργιογόνου;
2. Ποιες οι κλινικές εκδηλώσεις από τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας;
3. Τι είναι απτίνη;
4. Ποια φάρμακα δίδονται στην εποχιακή ρινίτιδα;
5. Ποια φάρμακα χορηγούνται στο άσθμα;
6. Ποιοι είναι οι β_2 αγωνιστές που δίδονται στο άσθμα;
7. Ποιες οι ανεπιθύμητες ενέργειες των β_2 αγωνιστών;
8. Ποιες οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεοφυλλίνης;
9. Ποιες οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιχολινεργικών;
10. Με τι φαρμακοτεχνική μορφή δίδονται τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του άσθματος αλλά και των άλλων αποφρακτικών παθήσεων του αναπνευστικού;

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ - ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ

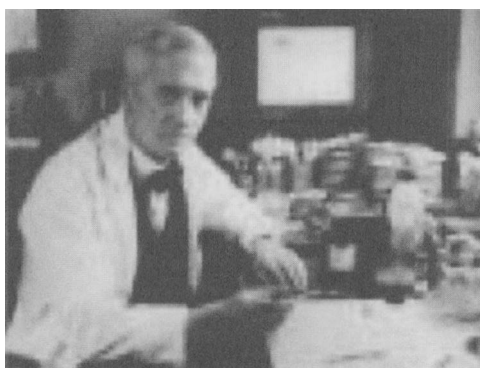
Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τη δράση και τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανακάλυψη και η ανάπτυξη ουσιών που μπορούν να προλαμβάνουν και να θεραπεύουν βακτηριακές λοιμώξεις είναι το μεγαλύτερο επίτευγμα του 20ού αιώνα και συνετέλεσε στη βελτίωση της μακροβιότητας και της ποιότητας της ανθρώπινης ζωής. Σταθμό στην ιστορία της Ιατρικής για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων απετέλεσε η ανακάλυψη των πενικιλινών από τον Α. Flemming το 1929.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι από τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα σ' ολόκληρο τον κόσμο. Ως αντιμικροβιακά φάρμακα ορίζονται τα φυσικής προέλευσης ή και τα συνθετικά ή ημισυνθετικά παράγωγα που σκοτώνουν τα μικρόβια ή αναστέλλουν την ανάπτυξή τους. Τα φυσικής προέλευσης αντιμικροβιακά λαμβάνονται από μικροοργανισμούς, όπως μύκητες, ενώ τα συνθετικά συντίθενται με τη βοήθεια της τεχνολογίας στο χημικό εργαστήριο. Τέλος, τα ημισυνθετικά είναι συνδυασμός παραγώγων ζώντων οργανισμών και χημικών προϊόντων. Ο όρος "αντιβιοτικά" περιορίζεται μόνο για τα προερχόμενα από ζώντες μικροοργανισμούς, γι' αυτό έχει



Εικόνα 12.1 A. Flemming.

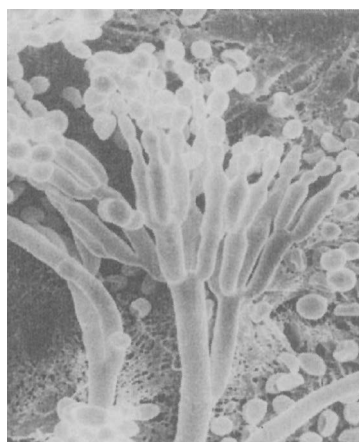
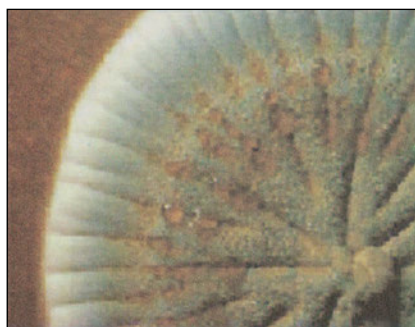
επικρατήσει περισσότερο ο όρος αντιμικροβιακά. Η πενικιλίνη απομονώθηκε σε ένα μύκητα *Penicillium notatum*.

Η αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών φαρμάκων συνίσταται στο ότι στοχεύουν εκλεκτικά στα δομικά στοιχεία του κυττάρου των μικροοργανισμών που δεν απαντούν στα κύτταρα του μεγαλοοργανισμού, π.χ., των θηλαστικών. Έτσι, καταστρέφουν επιλεκτικά στοιχεία του μικροβίου και δημιουργούν συνθήκες ασυμβίβαστες για τη ζωή του, ενώ δεν επηρεάζουν τα κύτταρα του μεγαλοοργανισμού. Τα βακτήρια έχουν κυτταρικό τοίχωμα, ενώ τα κύτταρα των θηλαστικών δεν διαθέτουν. Είναι φανερό, λοιπόν, ότι τα φάρμακα που παρεμποδίζουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος είναι τοξικά για τα μικρόβια, αλλά ακίνδυνα για το μεγαλοοργανισμό.

Οι ειδικοί στόχοι των αντιμικροβιακών είναι:

- α) τα ένζυμα που συνθέτει το κυτταρικό τοίχωμα ορισμένων μικροβίων και μυκήτων,
- β) η σύνθεση των πρωτεϊνών των μικροβιακών κυττάρων,
- γ) το ριβόσωμα των μικροβίων,
- δ) τα ένζυμα που απαιτούνται για τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων και την αντιγραφή των πυρηνικών οξέων του DNA.

Τα μικρόβια έχουν τη δυνατότητα να προσαρμόζονται με διάφορους τρόπους στο περιβάλλον. Η παρουσία των αντιμικροβιακών συντελεί στην ανάπτυξη προσαρμοστικών μηχανισμών, με σκοπό την επιβίωση των μικροβίων, ακόμη και σε αντίξοες συνθήκες. Είναι επόμενο, λοιπόν, η χρήση των αντιμικροβιακών να οδηγήσει στο να επικρατήσουν ανθεκτικά μικρόβια. Κατάχρηση αντιμικροβιακών ή χρήση ακατάλληλων για το συγκεκριμένο μικροοργανισμό, που είναι υπεύθυνος για μια λοίμωξη, οδηγεί στη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών. Οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί των μικροβίων που οδηγούν σε αύξηση των πολυανθεκτικών στελεχών (όχι σε μία μόνο ομάδα αντιμικροβιακών) υπάρχει κίνδυνος να αχρηστεύσουν πολλά αντιμικροβιακά φάρμακα. Άλλωστε, συχνά αναφέρεται ότι με τα πολυανθεκτικά μικρόβια μπορεί να λήξει "ο αιώνας των αντιμικροβιακών".



Εικόνα 12.2 Ο μύκητας *Penicillium notatum* ή *P. chrysogenum*.

12.1 Οι β - Λακτάμες

Σ' αυτές ανήκουν οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες.

12.1.α. Πενικιλίνες

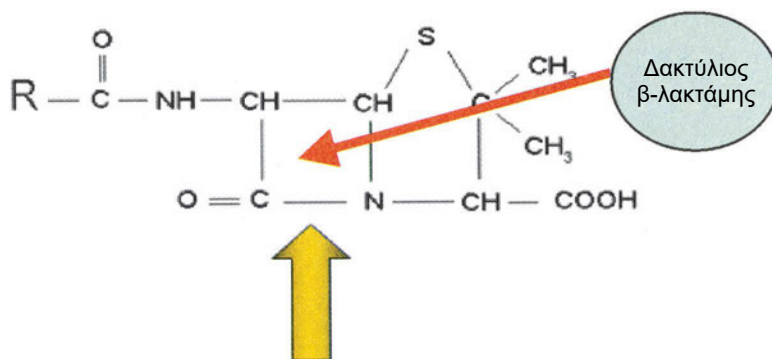
Όλες οι πενικιλίνες (εκτός των ημισυνθετικών, των ανθεκτικών στην πενικιλινάση και των αντισταφυλοκοκκικών) υδρολύονται από τις λακταμάσες (πενικιλινάσες) και είναι αδρανείς έναντι των μικροοργανισμών που παράγουν αυτά τα ένζυμα. Λέγονται β-λακτάμες, διότι στο μόριό τους έχουν λακταμικό δακτύλιο.

Οι λακταμάσες είναι ένζυμα που διασπούν με υδρόλυση το λακταμικό δακτύλιο, με αποτέλεσμα το προϊόν που προκύπτει να στερείται αντιμικροβιακής δράσης και έτσι είναι αδρανείς έναντι των μικροοργανισμών που παράγουν αυτά τα ένζυμα.

Οι πενικιλίνες έχουν χημική δομή, μηχανισμό δράσης, φαρμακολογική και κλινική δράση καθώς και ανοσολογικά χαρακτηριστικά ίδια με τις κεφαλοσπορίνες.

Κατηγορίες πενικιλινών:

- α) **Φυσικές πενικιλίνες:** Η πενικιλίνη G έχει φάσμα κατά στρεπτόκοκκων (ομάς A, B και στρεπτοκόκκου πνευμονίας), αρκετών σταφυλοκόκκων, σπειροχαιτών (*Borrelia*, *Leptospira*) και κλωστηριδίων εκτός από *C. difficile* (που είναι υπεύθυνο για τις διάρροιες μετά από μακροχρόνια αντιμικροβιακή θεραπεία). Διασπάται από την πενικιλινάση των σταφυλοκόκκων. Παρόμοιο φάσμα με την πενικιλίνη G έχουν η αμπικιλίνη και η αμοξικιλίνη. Επιπλέον η αμοξικιλίνη είναι οξεοάντοχη, δηλαδή δεν καταστρέφεται από το γαστρικό υγρό που έχει pH 1,5-3, και μπορεί να ληφθεί από το στόμα.
- β) **Πενικιλινασοάντοχες-αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες:** Χρησιμοποιούνται μόνο για την αντιμετώπιση σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων και είναι ανθεκτικές στις πενικιλινάσες των σταφυλοκόκκων.



Σχήμα 12.1 Θέση δράσης της πενικιλινάσης.

Πίνακας 12.1 Κατηγορίες πενικιλινών

Φυσικές πενικιλίνες	Κρυσταλλική πενικιλίνη G, Πενικιλίνη V
Αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες	Μεθικιλίνη, ναφκιλίνη, δικλοξακιλίνη
Αμινοπενικιλίνες (ημισυνθετικές)	Αμπικιλίνη, αμοξυκιλίνη
Αντιψευδομοναδιακές πενικιλίνες	Καρβοξυκιλίνες, τικκακιλίνη, πιπερακιλίνη, μεζλοκιλίνη

γ) **Οι αντιψευδομοναδικές ευρέως φάσματος πενικιλίνες** καλύπτουν το φάσμα της αμπικιλίνης. Διασπώνται από τις πενικιλινάσες.

Μηχανισμός δράσης: Οι πενικιλίνες, όπως και όλες οι β λακτάμες, αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροβίων, παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του μικροβιακού τοιχώματος. Το κυτταρικό τοίχωμα των μικροβίων αποτελείται από διπλοστοιβάδα λιπιδίων και πεπτιδογλυκάνες. Μεταξύ των μορίων των πεπτιδογλυκανών υπάρχουν οι πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες. Οι πενικιλίνες δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες αυτές και η σύνθεση των πεπτιδογλυκανών αναστέλλεται, το κυτταρικό τοίχωμα καταστρέφεται (διαλύεται) και το μικροβιακό κύτταρο πεθαίνει.

Το αντιμικροβιακό φάσμα των πενικιλινών καθορίζεται από τη δυνατότητά τους να διαπερνούν το πεπτιδογλυκανικό κυτταρικό τοίχωμα και να προσεγγίζουν τις πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες που βρίσκονται γύρω από το κυτταρόπλασμα. Γενικά το τοίχωμα των Gram(+) μικροοργανισμών διαπερνάται εύκολα από τις πενικιλίνες. Οι Gram (-) όμως μικροοργανισμοί έχουν εξωτερικά λιποσακχαριδική μεμβράνη, που περιβάλλει το κυτταρικό τοίχωμα και αποτελεί φραγμό για τις πενικιλίνες. Επιπλέον, τα Gram(-) μικρόβια έχουν ένθετες πρωτεΐνες στη λιποπολυσακχαριδική μεμβράνη, που λειτουργούν ως διάυλοι, καλούνται πορίνες και επιτρέπουν τη διόδο διαμέσου της μεμβράνης.

Αντοχή: Τα μικρόβια είναι σε θέση να αναπτύξουν αντοχή στις β-λακτάμες με τους εξής μηχανισμούς:

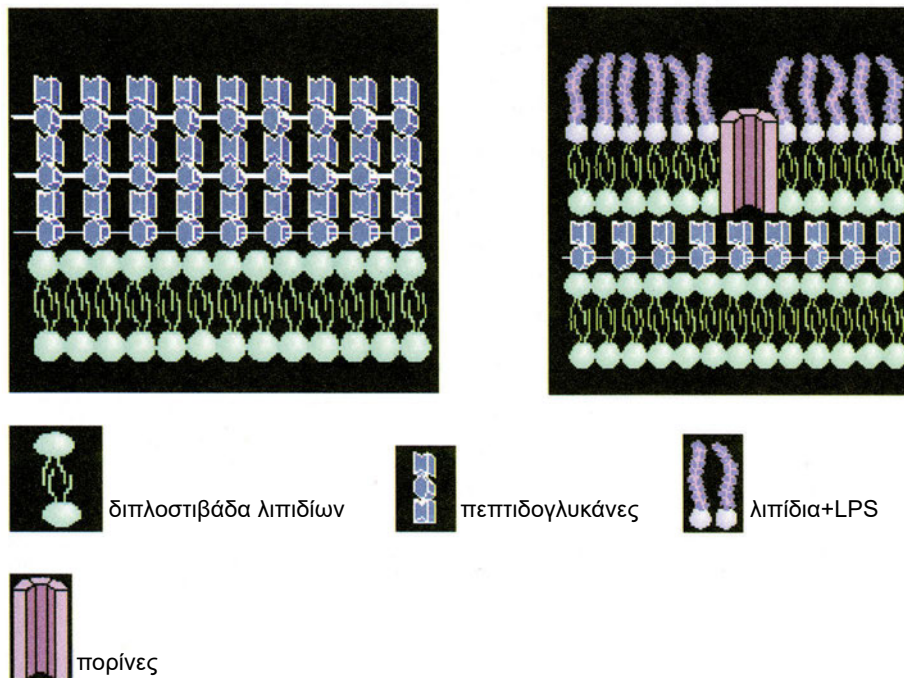
- Καταστρέφουν το αντιμικροβιακό με τις β-λακταμάσες, ένζυμα που υδρολύουν τον β-λακταμικό δακτύλιο. Οι β-λακταμάσες βρίσκονται στον περιπλασματικό χώρο και υδρολύουν το αντιμικροβιακό. Υπάρχουν και στα Gram + και στα Gram - μικρόβια.
- Μεταβάλλουν τη διαβατότητα της εξωτερικής μεμβράνης τους**, ώστε να καθίστανται αδιάβατα στα αντιμικροβιακά. Φαίνεται ότι πρόκειται για γονιδιακές μεταλλάξεις. Σε πολλά μικρόβια μπορεί να αναπτύσσεται πάνω από ένας μηχανισμός αντοχής.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Οι πενικιλίνες διαχέονται ευρέως στους ιστούς, αλλά η διείσδυση στον εγκέφαλο είναι μικρή. Οι πενικιλίνες διέρχονται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μόνο όταν οι μήνιγγες

Κεφάλαιο 12ο: Χημειοθεραπευτικά-αντιμικροβιακά

Τα Gram(+) βακτήρια καλύπτονται από κυτταρικό τοίχωμα που αποτελείται από μια πορώδη διπλοστιβάδα λιπιδίων και πεπτιδογλυκάνες.

Τα Gram(-) βακτήρια περιβάλλονται από δύο μεμβράνες. Η εξωτερική μεμβράνη έχει μεγάλη διαπερατότητα, περιέχει λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και πορίνες



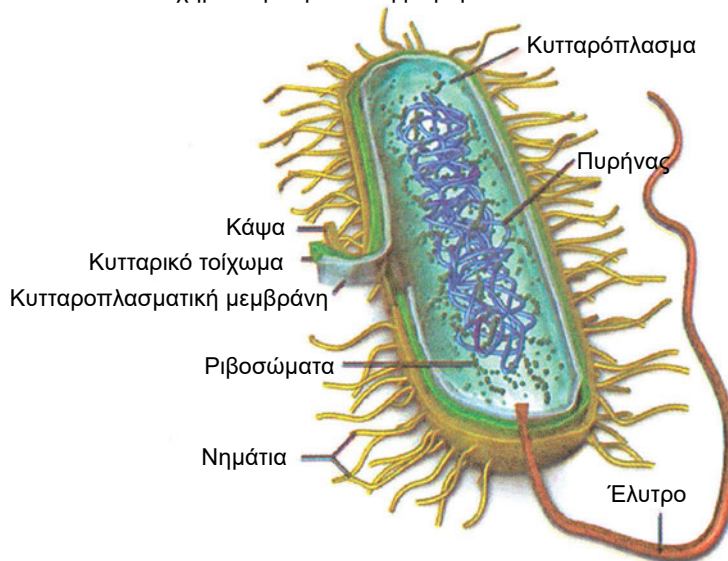
Σχήμα 12.2 Κυτταρικό τοίχωμα μικροβίων.

είναι σε κατάσταση φλεγμονής. Μετά από ενδομυϊκή ένεση τα ανώτερα επίπεδα εμφανίζονται στο αίμα μετά από 30 min. Το φάρμακο αποβάλλεται από τους νεφρούς ταχέως. Ο χρόνος ημισείας ζωής ($t_{1/2}$) είναι 30 min., σε περίπτωση ανουρίας μπορεί να παραταθεί μέχρι 10h. Η δράση τους μπορεί



Σχήμα 12.3 Κυτταρικό τοίχωμα και β' λακταμάσες.

Σχηματική παράσταση μικροβίου



Εικόνα 12.3 Σχηματική παράσταση μικροβίου.

να παραταθεί με χορήγηση προβενεσίδης, διότι παρεμποδίζεται η νεφρική τους απέκκριση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι β-λακτάμες δεν είναι τοξικά φάρμακα. Ο θεραπευτικός δείκτης τους είναι μεγάλος και οι δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σπάνιες.

i) Η πιο συχνή παρενέργεια είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις. Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να είναι διασταυρούμενες με τις κεφαλοσπορίνες στο 10% των περιπτώσεων. Οι αλλεργικές αντιδράσεις εκδηλώνονται ως:

- άμεσο σοβαρό αναφυλακτικό shock,
- κνησμός, κνίδωση (ουρτικάρια), εξάνθημα, πυρετός (σύνδρομο Steven - Johnson), ρίγος, πόνος στις αρθρώσεις,
- οίδημα, ηωσινοφιλία, που μπορεί να εμφανιστούν μετά από 7-10 μέρες,
- Οι ερυθματώδεις - αλλεργικές αντιδράσεις από το δέρμα στις πενικιλίνες είναι συχνές (90%) σε ασθενείς που πάσχουν από λοιμώδη μονοπυρήνωση ή βρίσκονται υπό θεραπεία με αλλοπουρινόλη.

ii) **Αιματολογικές διαταραχές** (σπάνιες, συχνά μέσης βαρύτητας), όπως ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία. Διαταραχές της πήξης -αναστολή συγκόλλησης των αιμοπεταλίων (με την πενικιλίνη G και την καρβενικιλίνη σε μεγάλες δόσεις).

iii) **Γαστρεντερικές διαταραχές:** Ναυτία, έμετος, διάρροια - ψευδομεμβρανώδης κολίτις, κυρίως από Clostridium difficile.

iv) Συχνά μπορεί να εμφανισθούν **υπερλοιμώξεις***, π.χ., από κάντιντα.

v) Σπάνια εμφανίζονται **ανεπιθύμητες ενέργειες από το ήπαρ** (αύξηση τρανσαμινασών, αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης).

- vi) Μπορεί να παρατηρηθούν **ηλεκτρολυτικές διαταραχές**, π.χ., απώλεια K^+ μετά από λήψη καρβοκυ-πενικιλίνης. Επίσης, μπορεί να αυξηθεί η συγκέντρωση Na^+ όταν χορηγούνται σκευάσματα πενικιλίνης που είναι υπό μορφήν νατριούχων αλάτων, π.χ., νατριούχος αμπικιλίνη.
- vii) Από τους νεφρούς σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί **οξεία διάμεση νεφρίτιδα** ανοσολογικής - αλλεργικής αιτιολογίας και αιματουρία μετά από λήψη μεθικιλίνης ή πενικιλίνης Α.
- viii) Σπανίως μπορεί να παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το **κεντρικό νευρικό σύστημα**, όπως κεφαλαλγία, σύγχυση, επιληπτικοί σπασμοί σε υπερδοσολογία, κυρίως όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια.

Τοπικά μπορεί στο σημείο της ενέσεως να παρατηρηθεί σκληρία και ερυθρότητα. Τα ενδοφλέβια σκευάσματα μπορεί να προκαλέσουν θρομβοφλεβίτιδα.

Το 1 - 4% των ασθενών παρουσιάζουν αλλεργικές αντιδράσεις στις β-λακτάμες. Για την πρόληψη και διάγνωση της αλλεργικής αντίδρασης πριν από τη χορήγηση πενικιλινών θα πρέπει να γίνεται δοκιμασία ευαισθησίας (test της δερμοαντίδρασης ευαισθησίας). Με σκαριφισμό (εκδορά του δέρματος) ενίεται ειδικό σκεύασμα που έχει εκχυλίσματα μεταβολιτών, αντιγόνα της πενικιλίνης (PPL). Προκειμένου να χορηγηθούν πενικιλίνες, απαιτείται λεπτομερές ιστορικό αναζήτησης αλλεργίας.



Εικόνα 12.4 Ανάπτυξη μυκητίασης στη στοματική κοιλότητα από *Candida* μετά από δύο εβδομάδες λήψης πενικιλίνης.

* υπερλοιμώξεις: είναι λοιμώξεις που εμφανίζονται μετά από αντιμικροβιακή θεραπεία και οφείλονται σε μικροοργανισμούς που φυσιολογικά δεν είναι παθογόνοι και αποικίζουν (ευρίσκονται) το ανθρώπινο σώμα., π.χ., μετά από μακροχρόνια θεραπεία με πενικιλίνες μπορεί να εμφανιστεί μυκητίαση του στόματος, των γεννητικών οργάνων ή διάρροια από *Clostridium difficile*.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

- Συνέργεια με τις αμινογλυκοσίδες
- Ανταγωνισμός με τα μακρολίδια και τη ριφαμπικίνη
- Δεν συνιστάται η συγχορήγησή της με άλλες β-λακτάμες
- Η προβενεσίδα (φάρμακο κατά της ουρικής αρθρίτιδας - ουρικοδιουρητικό) αναστέλλει τη σωληναριακή απέκκριση της πενικιλίνης και έτσι αυξάνεται η στάθμη της τελευταίας στο αίμα.

Πενικιλίνη και εργαστηριακές εξετάσεις: Ασθενείς υπό αγωγή με πενικιλίνη μπορεί να παρουσιάσουν θετική αντίδραση Coombs και να εμφανίσουν ψευδώς θετική την ποιοτική αντίδραση γλυκόζης στα ούρα.

Κλινική εφαρμογή

- Φυσικές πενικιλίνες G,V: Η πενικιλίνη είναι φάρμακο εκλογής για στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις, μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις, σύφιλη, γονόρροια, πνευμονία, μηνιγγίτιδα, προφυλακτικά στο ρευματικό πυρετό (στρεπτόκοκκος A, στρεπτόκοκκος πνευμονίας). Ναφσικιλίνη: Βακτηριαίμια, σηψαιμία (χρυσίζων σταφυλόκοκκος, επιδερμικός σταφυλόκοκκος).
- Οι ημισυνθετικές πενικιλίνες, αμπικιλίνη, αμοξυκιλίνη, χρησιμοποιούνται κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού (αιμόφιλο influenza). Δίδονται και από το στόματος, για φαρυγγίτιδα, μέση πυώδη ωτίτιδα, ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις γαστρεντερικού (στρεπτόκοκκος, σιγγέλλα, πρωτέα, σαλμονέλλα, κολοβακτηρίδιο ινφλουέντζα). Η αμοξυκιλίνη απορροφάται καλύτερα από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Σε ενδοφλέβια χορήγηση σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδες δίδονται για τη θεραπεία μηνιγγίτιδας από μηνιγγιτιδόκοκκο.

Σημασία έχει το κάθε αντιμικροβιακό της ομάδας των β-λακταμών να είναι ανθεκτικό στις β-λακταμάσες. Το κλαβουλανικό οξύ, φυσική β-λακτάμη, ως αντιμικροβιακό είναι πολύ ασθενές, έχει όμως την ικανότητα να αναστέλλει και να δεσμεύει σταθερά πολλές β-λακταμάσες. Λόγω αυτής της ιδιότητας, δηλαδή, να ενεργεί ως αναστολέας των β-λακταμασών, το

Πίνακας 12.2 Ανεπιθύμητες ενέργειες πενικιλινών

Πενικιλίνες	Υπέρταση (μόριο με άλατα Na ⁺) Αναφυλακτική αντίδραση (1/100 000) Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: εγκεφαλοπάθεια, αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυττοπενία Επιληψία (>10μg /ml στο Εγκεφαλονωτιαίο υγρό) Διάρροια, υπερλοιμώξη Clostridium difficile Έντονος πόνος στους μυς σε ενέσιμα σκευάσματα
Αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες αιμοπεταλίων	Εξάνθημα, υπερφόρτωση με Na ⁺ , θρομβοκυττοπενία, δυσλειτουργία

Πίνακας 12.3 Κατηγορίες πενικιλινών και οδός χορήγησης		
Ομάδες πενικιλινών	Οδός χορήγησης	
	Παρεντερικά	Από το στόμα p.o.
πενικιλίνες ευαίσθητες στις β-λακταμάσες	πενικιλίνη G, αμπικιλίνη	πενικιλίνη V, αμπικιλίνη, αμοξικιλίνη
οξεοάντοχες και αντιψευδομοναδικές	καρβενικιλίνη, τικαρκιλίνη, μεζλοκιλίνη, αζλοκιλίνη,	ινδανυλική, καρβενικιλίνη
ανθεκτικές στις β-λακταμάσες	μεθικιλίνη, οξακιλίνη	κλοξακιλίνη, δικλοξακιλίνη
Αντισταφυλοκοκκικές	ναφσικιλίνη	
συνδυασμοί με αναστολείς των β-λακταμασών	τικαρκιλίνη + κλαβουλανικό, αμπικιλίνη + σουλμπακτάμη	αμοξικιλίνη + κλαβουλανικό

κλαβουλανικό οξύ συνδυάστηκε με άλλα αντιμικροβιακά αντιβιοτικά ευπαθή στις β-λακταμάσες, ώστε να καταστούν δραστικά και να διευρυνθεί το αντιμικροβιακό τους φάσμα. Σήμερα διατίθενται δύο συνδυασμοί κλαβουλανικού οξέος, με αμοξικιλίνη (Augmentin) και με τικαρκιλίνη (Timentin).

12.1.β. Κεφαλοσπορίνες

Έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης και όμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες με τις πενικιλίνες. Προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις και μπορεί να εμφανιστεί διασταυρούμενη ευαισθησία με τις πενικιλίνες. Αποβάλλονται από τους νεφρούς. Αποτελούν εναλλακτική λύση για την αντιμετώπιση σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στην πενικιλίνη. Διακρίνονται σε α, β, γ γενιάς.

- Οι α γενιάς έχουν παρόμοιο αντιμικροβιακό φάσμα* με τις πενικιλίνες.
- Οι β γενιάς δρουν σε μεγάλο αριθμό Gram(-) βακτηριδίων.
- Οι γ γενιάς δρουν αποτελεσματικά έναντι των περισσότερων Gram(-).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αλλεργία (10-20% διασταυρούμενη αλλεργία με την πενικιλίνη)
- Βλάβες από τους νεφρούς
- Υπερλοιμώξεις
- Γαστρεντερικές διαταραχές.

Αλληλεπιδρούν με το οινόπνευμα: Εμφανίζεται αντίδραση και με μικρές ποσότητες οινοπνεύματος (π.χ., μικρή ποσότητα μπύρας) και εκδηλώνεται με

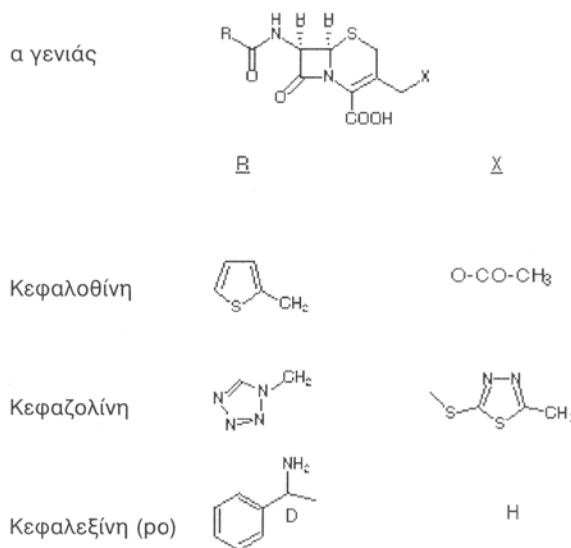
* αντιμικροβιακό φάσμα είναι το είδος των μικροβίων που μπορεί να αντιμετωπίσει ένα αντιμικροβιακό

Πίνακας 12.4 Ομάδες κεφαλοσπορινών και οδοί χορήγησης		
Κεφαλοσπορίνες	Παρεντερικά	Από το στόμα
α γενιά	κεφαζολίνη κεφαλοθίνη κεφαπρίνη	κεφαλεξίνη κεφαδρίνη κεφαδροξίλη
β γενιά δραστικές κατά του αιμόφιλου	κεφμανδόλη κεφουροξίμη κεφορανίδα	κεφακλόρη, κεφπροξίλη, λορακαρμπέφη
κατά των εντερο- βακτηριακών Gram(-)	κεφοξιτίνη κεφοτετάνη κεφμεταζόλη	
γ γενιά ευρέος φάσματος [Gram(-)] και αντιψευδο- μοναδιακές	κεφτριαζόνη κεφοταξίμη καφτιζοξίμη κεφταζιδίμη κεφοπεραζόνη	

ερυθρότητα του δέρματος της κεφαλής και του άνω τμήματος του κορμού, αίσθημα θερμότητας, δυνατό πονοκέφαλο, έντονο αίσθημα αδιαθεσίας, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, πτώση της αρτηριακής πίεσης μέχρι κατέρρευση. Τα συμπτώματα διαρκούν όσο χρόνο κυκλοφορεί αλκοόλη στον οργανισμό.

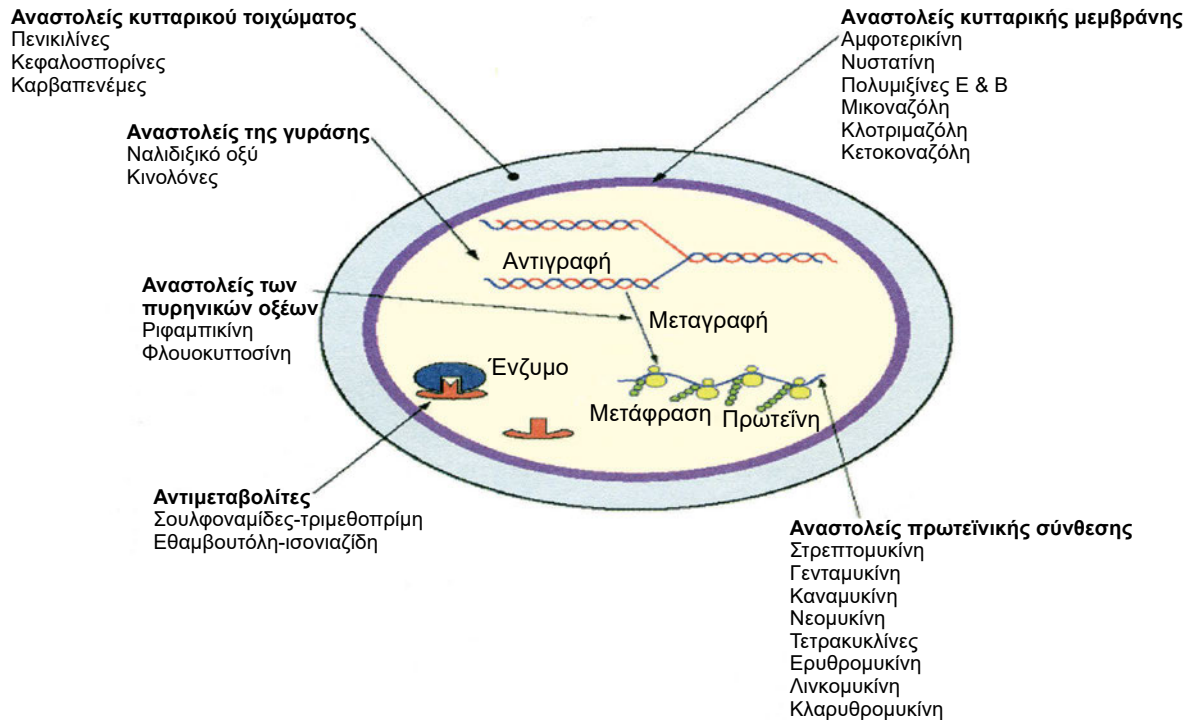
12.2 Αντιμικροβιακά που αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβίων: Αμινογλυκοσίδες - τετρακυκλίνες - μακρολίδες - χλωραμφενικόλη

Η ομάδα αυτή των αντιμικροβιακών αναστέλλει τη σύνθεση των πρωτεϊνών των μικροβίων.



Σχήμα 12.4 Σχηματική παράσταση κεφαλοσπορινών.

Κεφάλαιο 12ο: Χημειοθεραπευτικά-αντιμικροβιακά



Σχήμα 12.5 Στόχοι δράσης των αντιμικροβιακών.

α) Οι **αμινογλυκοσίδες** δρουν σε Gram(-) μικρόβια και σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις. Χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με πενικιλίνη ή άλλη β-λακτάμη σε Gram (-) βακτηριαιμίες. Είναι βακτηριοκτόνες και έχουν στενό θεραπευτικό εύρος. Είναι όλες δυνητικά τοξικές.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ωτοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα. Σημειωτέον, όταν ληφθούν κατά την κύηση, υπάρχει κίνδυνος να γεννηθεί παιδί κουφό. Η ωτοτοξικότητα από αμινογλυκοσίδες προσβάλλει είτε το ακουστικό όργανο είτε το όργανο ισορροπίας.



Εικόνα 12.5 Αλλεργική δερματίτιδα από γενταμυκίνη.

Οι αμινογλυκοσίδες είναι: η γενταμυκίνη, η νετιλμυκίνη, η τομπραμυκίνη, η αμικασίνη, η στρεπτομυκίνη και η νεομυκίνη. Από τις αμινογλυκοσίδες χρησιμοποιείται η στρεπτομυκίνη στην αντιφυματική αγωγή. Η γενταμυκίνη δίδεται για χημειοπροφύλαξη στη μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα.

β) Τα **μακρολίδια** έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα σε Gram (+). Η **ερυθρομυκίνη** και τα νέα μακρολίδια (κλαριθρομυκίνη και αζιθρομυκίνη) είναι φάρμακα εκλογής σε ασθενείς με αλλεργία στην πενικιλίνη. Η ερυθρομυκίνη, επίσης, φαίνεται ότι είναι το φάρμακο εκλογής σε λοιμώξεις ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (π.χ., ασθενείς με αντικαρκινική χημειοθεραπεία). Η χορήγησή τους ενδείκνυται σε χρόνια βρογχίτιδα και ιγμορίτιδα, στην αντιμετώπιση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού *H. Pylori*, που είναι υπεύθυνο για το γαστρικό έλκος. Συνήθως παρατηρούνται αντιδράσεις από το Γ.Ε.Σ., όπως διάρροια, καυσalgία, , ναυτία, εμετός.

Από τις λινκοσαμίδες, εκείνη που χρησιμοποιείται περισσότερο είναι η κλινδαμυκίνη. Έχει όμοιο αντιμικροβιακό φάσμα με την ερυθρομυκίνη. Παρουσιάζει διασταυρούμενη αντοχή σε στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους ανθεκτικούς στα μακρολίδια και είναι φάρμακο εκλογής για αναερόβιες λοιμώξεις, τόσο Gram+ όσο και Gram-. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των λινκοσαμιδών (κλινδαμυκίνης) είναι γαστρεντερικές διαταραχές.

γ) Οι **τετρακυκλίνες** έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα απέναντι σε Gram+ και Gram- βακτηρίδια, ρικέτσιες, χλαμύδια και χρησιμοποιούνται σε πληθώρα μη νοσοκομειακών λοιμώξεων. Επίσης, δρουν και σε αυστηρώς αναερόβιους μικροοργανισμούς. Είναι λιποδιαλυτές, έχουν μεγάλη διεισδυτικότητα και κατανέμονται σε όλους τους ιστούς και τα βιολογικά υγρά του σώματος, γι' αυτό θεωρούνται φάρμακα εκλογής για λοιμώξεις "δύσκολα προσπελάσιμες", π.χ., ιγμορίτιδες, προστατίτιδες κτλ. Είναι εναλλακτική λύση για ασθενείς αλλεργικούς στην πενικιλίνη. Χρησιμοποιούνται συχνά για την αντιμετώπιση της ακμής και στην οδοντιατρική για την αντιμετώπιση περιοδοντίτιδας.

Χορηγούνται από το στόμα. Παρουσιάζουν πρόβλημα στην απορρόφηση κτλ. όταν χορηγηθούν με γαλακτοκομικά προϊόντα. Αυτό συμβαίνει γιατί οι τετρακυκλίνες σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με το ασβέστιο, δεσμεύεται το φάρμακο και δεν κατανέμεται στον οργανισμό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι η κοινότερη παρενέργεια των τετρακυκλινών. Φαίνεται ότι είναι καθαρά ερεθιστική δράση.
- Οι τετρακυκλίνες αντενδείκνυνται σε παιδιά κάτω των 8 ετών λόγω της εναπόθεσής τους στους σκληρούς ιστούς (δόντια, οστά).
- Συχνά εμφανίζονται επιλοιμώξεις στη στοματική κοιλότητα, στα γεννητικά όργανα και στον πρωκτό, π.χ. *Candida*. Προκαλούν ίλιγγο.

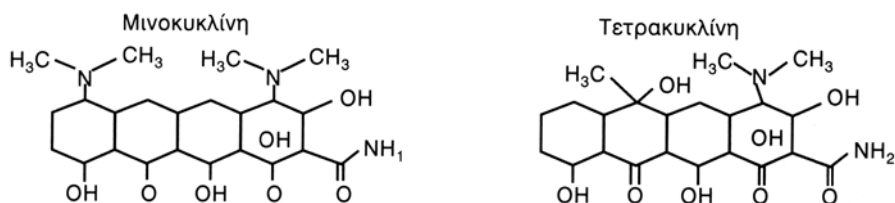


Εικόνα 12.6 Αντενδείκνυται η κατανάλωση *X* γαλακτοκομικών προϊόντων σε ασθενείς που λαμβάνουν τετρακυκλίνες.

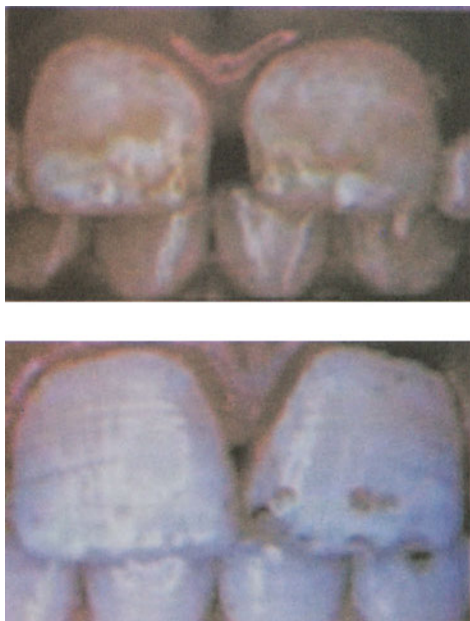
- δ) **Χλωραμφενικόλη** είναι ένα αποτελεσματικό, ευρέος φάσματος αντιμικροβιακό. Ενδείκνυται στον τυφοειδή πυρετό και στη μηνιγγίτιδα από αιμόφιλο ινφλουέντζας. Προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως απλασία μυελού οστών και αναστρέψιμη καταστολή των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων.

12.3 Αναστολείς των πυρηνικών (νουκλεϊνικών) οξέων: Σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη, κινολόνες, νιτροϊμιδαζόλες.

- α) Οι **σουλφοναμίδες** ανταγωνίζονται το PABA (παρα-αμινο-βενζοϊκό οξύ), που αποτελεί δομικό στοιχείο για τη σύνθεση του φυλλικού οξέος των μικροβίων. Ο άνθρωπος παραλαμβάνει το φυλλικό οξύ με τις τροφές.
- β) **Τριμεθοπρίμη**: Είναι ανταγωνιστής της αναγωγάσης, που καταλύει το σχηματισμό του φυλλικού (διυδροφυλλικού) οξέος σε φυλλινικό οξύ (τετραϋδροφυλλικό). Και οι δύο ουσίες δρουν βακτηριοκτόνα. Οι αναστολείς της σύνθεσης του φυλλικού οξέος, οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη, χορηγούνται σε συνδυασμό [συνδυασμένο σκεύασμα τριμεθοπρίμη σουλφομεθοξαζόλη-Co-trimazol (SeptrinR)] και έχουν ευρύ βακτηριοστατικό αντιμικροβιακό φάσμα. Ο συνδυασμός τριμεθοπρίμη -



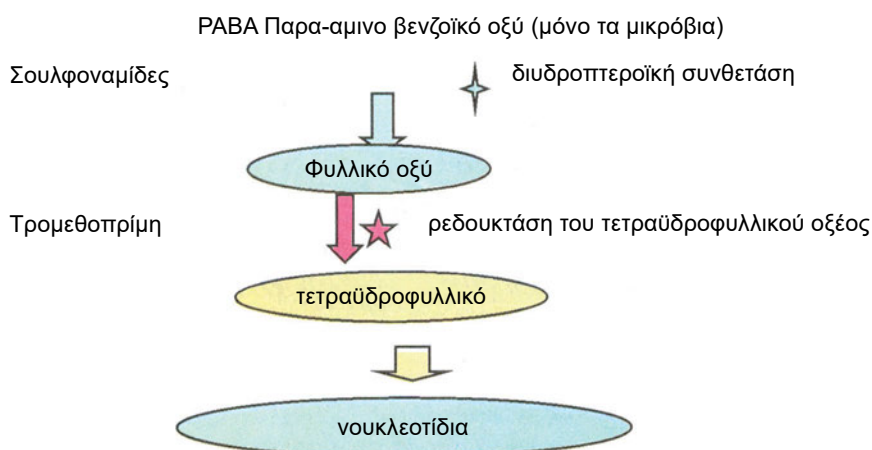
Σχήμα 12.6 Τετρακυκλίνες.



Εικόνα 12.7 Διαταραχή στην ενασβεστίωση των δοντιών μετά από λήψη τετρακυκλίνης.

σουλφομεθοξαζόλη είναι φάρμακο εκλογής για λοιμώξεις ανωτέρων αναπνευστικών οδών, παραρρινοκολπίτιδες, μέση πυώδη ωτίτιδα και για ορισμένες λοιμώξεις (π.χ., ουροποιητικού) από νοσοκομειακά στελέχη. Επειδή ο συνδυασμός (TMP-SMZ) έχει μεγάλη διεισδυτικότητα, διέρχεται στο προστατικό υγρό και μπορεί να χορηγηθεί σε προστατίτιδα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Η θεραπεία με σουλφοναμίδες γενικά δεν



Τα βακτηρίδια συνθέτουν το φυλλικό οξύ ενώ ο άνθρωπος το λαμβάνει από τις τροφές. Οι σουλφοναμίδες αναστέλλουν τη σύνθεση του φυλλικού οξέος των βακτηριδίων.

Σχήμα 12.7 Μεταβολισμός φυλλικού οξέος.

προκαλεί προβλήματα, αλλά μπορούν να παρατηρηθούν πολλές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως:

- Αλλεργικές αντιδράσεις με εκδηλώσεις στο δέρμα και τους βλεννογόνους.
 - Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας.
 - Οι σουλφοναμίδες και η τριμεθοπρίμη μπορεί να προκαλέσουν σοβαρά αιματολογικά προβλήματα, όπως ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική και μεγαλοβλαστική αναιμία, αιμόλυση (κυρίως σε έλλειψη γλυκοζο-6-φωσφορικής δεϋδρογενάσης), θρομβοκυττοπενία.
 - Ακόμη, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις από το ΚΝΣ, πονοκέφαλος, κατάθλιψη και παραισθήσεις, αποδιδόμενες περισσότερο στις σουλφοναμίδες, παρά στην τριμεθοπρίμη. Οι σουλφοναμίδες μπορεί να αυξήσουν την αντιπηκτική (υποθρομβιναιμική) δράση της βαρφαρίνης.
- γ) **Κινολόνες:** Δρουν ικανοποιητικά έναντι των περισσότερων Gram- βακτηριδίων και σε ορισμένους σταφυλοκόκκους. Έχουν μικρή δραστητικότητα σε στρεπτοκόκκους και δεν δρουν καθόλου στα υποχρεωτικά αναερόβια. Έχουν καλή απορρόφηση σε p.o. λήψη.

Ανεπιθύμητες ενέργειες κινολονών

Οι φθοριοκινολόνες είναι σχετικά ασφαλή αντιμικροβιακά.

Οι πιο κοινές αντιδράσεις είναι από:

- Το Γ.Ε.Σ.: διάρροια (<5%), ανορεξία, εμετός και επιγαστρικός φόρτος.
- Το ΚΝΣ αϋπνία, ζάλη (<5%).

Όταν συγχωρηγούνται με θεοφυλλίνη, μπορεί να παρατηρηθεί ναυτία, εμετός, πονοκέφαλος και ταχυκαρδία.

- Δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά κάτω των 18 ετών, διότι μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στους χόνδρους των αναπτυσσόμενων αρθρώσεων.
- Αντενδείκνυνται στην κύηση, λόγω του κινδύνου να προκαλέσουν βλάβες στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.
- Προκαλούν φωτοτοξικές αντιδράσεις - φωτοευαισθησία (κυρίως η πεφλοξασίνη) και εξάνθημα, όταν οι άρρωστοι εκτεθούν σε υπεριώδη ακτινοβολία. Φάρμακα που προκαλούν φωτοτοξικές αντιδράσεις είναι οι κινολόνες, οι τετρακυκλίνες, οι σουλφοναμίδες και η αμιδοαρόνη. Φάρμακα που προκαλούν φωτοαλλεργίες είναι οι θειαζίδες και η βενζοκαΐνη.

Οι κινολόνες παρουσιάζουν δύο κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις:

1. Σχηματίζουν χηλικές ενώσεις, όπως και οι τετρακυκλίνες, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η απορρόφησή τους (σε p.o. χορήγηση).
2. Ορισμένες φθοριοκινολόνες (ενοξασίνη, σιπροφλοξασίνη) αναστέλλουν ηπατικά ένζυμα που μεταβολίζουν τη θεοφυλλίνη, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται τοξικότητα από θεοφυλλίνη.

Πίνακας 12.5 Μηχανισμοί δράσης και ανάπτυξης αντοχής αντιμικροβιακών			
Αντιμικροβιακά	Στόχος δράσης	Μηχανισμός δράσης	Μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής
β-λακτάμες (πενικιλίνες κεφαλοσπορίνες)	κυτταρικό τοίχωμα	αναστολή σύνθεσης	1. Αδρανοποίηση (β- λακταμάσες) 2. Ελάττωση διαβατότητας (μεταβολή της εξωτερικής μεμβράνης Gram-σπόρων) 3. Διαφοροποίηση πρωτεϊνών που συνδέονται με τις πενικιλίνες
Βανκομυκίνη		παρεμβαίνει με προσθήκη υποομάδων	Αντικατάσταση τελικών αμινοξέων από πεπτιδο- γλυκάνες
Βακιτρακίνη		Αναστέλλει την προσθήκη υποομάδων	άγνωστος
Μακρολίδια	Πρωτεϊνική σύνθεση	Σύνδεση στο 50S ριβόσωμα	Τροποποίηση στόχου (μεθυλίωση του ριβοσώματος)
Χλωραμφενικόλη			Αδρανοποίηση ακετύλτρανσφεράσης
Τετρακυκλίνες		Σύνδεση στο 30S ριβόσωμα	1. Ελάττωση ενδοκυττάριας άθροισης φαρμάκου 2. Απεναισθητοποίηση στόχου
Αμινογλυκοσίδες			Αδρανοποίηση (ένζυμα που τροποποιούν τις αμινογλυκοσίδες)
Σουλφοναμίδες Τριμεθοπρίμη	Μεταβο- λισμός κυττάρων	Αναστέλλουν ένζυμα, που μετέχουν σε 2 στάδια της βιοσύνθεσης του φυλλικού οξέος	Παραγωγή μη ευαίσθητων στόχων και διϋδροφυλλικού οξέος (τριμεθοπρίμη) που παρακάμπτει το μεταβολικό αποκλεισμό

Αλληλεπιδράσεις κινολονών:

- Σχηματίζουν χηλικές ενώσεις και παρεμποδίζεται η απορρόφησή τους
- Οι κινολόνες αναστέλλουν ηπατικά ένζυμα και ενισχύουν:
 - τη νεφροτοξικότητα της κυκλοσπορίνης,
 - την αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης,
 - την τοξικότητα της θεοφυλλίνης.
- Επίσης, παρουσιάζουν νευροτοξικότητα όταν συγχρησιμοποιούνται με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Κλινική εφαρμογή κινολονών: Χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις οφειλόμενες σε Gram-, όπως οστεομυελίτιδα, χρόνια έξω ωτίτιδα σε ενήλικες,

σε λοιμώξεις δέρματος, μαλθακών μορίων, πνευμόνων, χολής, ήπατος, αμυγδαλών, παραρρινίων κόλπων, νεφρών και προστάτη.

δ) Νιτροϊμιδαζόλες: Η μετρονιδαζόλη ανάγεται σε ενδιάμεσα δραστικά προϊόντα, που προκαλούν βλάβες στο DNA του μικροβίου. Έχει αντιμικροβιακό φάσμα έναντι αναερόβιων μικροοργανισμών. Είναι το φάρμακο εκλογής για κάθε απόστημα όπου ενοχοποιούνται υποχρεωτικώς αναερόβια (π.χ., πνεύμονες, εγκέφαλος, περιτοναϊκή κοιλότητα, περιόδοντιο), ιδιαίτερα επειδή έχει ικανότητα να εισέρχεται στο χώρο της λοίμωξης.

Κλινική εφαρμογή:

- Θεραπεία λοιμώξεων από πρωτόζωα (αμοιβάδες, τριχομονάδες ουρογεννητικής οδού και στα δύο φύλα) και αναερόβια.
- Θεραπεία περιοδοντίτιδας και περιστεφανίτιδας.
- Θεραπεία αναερόβιας κολπίτιδας από *Gardenella vaginalis*.
- Σηπτικές καταστάσεις από αναερόβια στην περιτοναϊκή κοιλότητα (κοιλία - πύελο), πνεύμονες, οστά, εγκέφαλο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπάνια εμφανίζονται σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη μετρονιδαζόλη. Συχνότερα παρατηρούνται γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως ναυτία, αλλά δεν απαιτείται διακοπή της αγωγής. Επίσης οι ασθενείς παραπονούνται για μεταλλική γεύση, πικρές ερρυγές, στοματίτιδα και γλωσσίτιδα (τριχωτή μέλαινα γλώσσα).

Ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί ώστε να μη καταναλίσκει οινόπνευματώδη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σπανιότερα έχουν αναφερθεί νευρολογικές διαταραχές, πονοκέφαλος, παραισθησία και κνησμός. Επίσης έχουν αναφερθεί δερματικά εξανθήματα.

Η μετρονιδαζόλη ακόμη προκαλεί αναστολή του μεταβολισμού του warfarin και οδηγεί σε σημαντικές αυξήσεις του χρόνου προθρομβίνης.

Παρατηρείται σκοτεινή χρώση των ούρων με τους μεταβολίτες της μετρονιδαζόλης.

Αντενδείξεις μετρονιδαζόλης:

Οι νιτροϊμιδαζόλες αντενδείκνυνται σε:

- περίπτωση ανάπτυξης αλλεργίας σ' αυτές,
- νόσους του ΚΝΣ,
- σύγχρονη λήψη οινόπνευματος,
- στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και κατά τη γαλουχία,
- σοβαρή ηπατική νόσο (απαιτείται μείωση της δόσεως).

12.4 Αντιφυματικά

Η φυματίωση αποτελεί την αιτία θανάτου μεγάλης μερίδας του πληθυσμού σε πολλές χώρες της γης. Η ύπαρξη της αντιφυματικής αγωγής δε σημαίνει

ότι η φυματίωση έχει εξαλειφθεί. Στις αναπτυγμένες χώρες, η φυματίωση παρουσιάζει επανάκαμψη λόγω του μεγάλου αριθμού των ανοσοκατεσταλμένων ατόμων. Η φυματίωση μπορεί να εκδηλωθεί όταν η ανοσολογική ικανότητα του οργανισμού μειωθεί, όπως σε ασθενείς υπό θεραπεία με αντικαρκινικά, γλυκοκορτικοστεροειδή, σε κατάσταση αλκοολισμού ή σε AIDS. Η φυματίωση λοιπόν είναι πάντα επίκαιρη.

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι ένας ενδοκυττάριος οργανισμός, που μπορεί να επιβιώσει για μεγάλο χρονικό διάστημα (μήνες) και σε μη ενεργό μορφή. Επιπλέον, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι ανθεκτικό στην αλκοόλη και στα οξέα.

Η αντιφυματική αγωγή πρέπει να είναι μακροχρόνια. Όταν χορηγείται μόνο ένα αντιφυματικό φάρμακο, μπορεί να αναπτυχθούν ανθεκτικά στελέχη σ' αυτό, τα οποία πολλαπλασιάζονται, με αποτέλεσμα να μην αντιμετωπίζεται η νόσος. Η αντιφυματική αγωγή απαιτεί συνδυασμό φαρμάκων. Ωστόσο, η αποτυχία της θεραπείας οφείλεται περισσότερο στη μη συμμόρφωση του ασθενή στο θεραπευτικό σχήμα παρά στην ανάπτυξη αντοχής έναντι των αντιφυματικών. Τα **αντιφυματικά φάρμακα** κατατάσσονται στα κύρια και τα **επικουρικά**.

Ι) Κύρια

α) **Ισονιαζίδη:** Είναι το κυριότερο αντιφυματικό φάρμακο. Είναι βακτηριοκτόνο. Αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των μυκοβακτηριδίων. Απορροφάται και κατανέμεται επαρκώς σ' ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα, συμπεριλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στο ήπαρ μεταβολίζεται με ακετυλίωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περιφερική νευρίτιδα του οπτικού νεύρου. Προλαμβάνεται με τη χορήγηση πυριδοξάλης (βιταμίνης B₆) 10 mg/ημερησίως. Ηπατοτοξικότητα, κυρίως εμφανίζεται τους δύο πρώτους μήνες χορήγησης. Η κατανάλωση οινόπνευματος αυξάνει την τοξικότητα της ισονιαζίδης. Δερματικά εξανθήματα. Ερυθρηματώδης λύκος από φάρμακα.

β) **ΡΙφαμπικίνη:** Η ριφαμπικίνη αναστέλλει τη σύνθεση του RNA στα βακτήρια, αλλά όχι στα θηλαστικά. Είναι βακτηριοκτόνο. Είναι αντιμικροβιακό ευρέος φάσματος. Εκτός από τη δράση του στο μυκοβακτηρίδιο, δρα και έναντι άλλων μικροοργανισμών. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονίας από λεγιονέλλα (*Legionella P*) και από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (*Staphylococcus aureus*), καθώς και του μελιταίου πυρετού (βρουκέλλωση). Απορροφάται καλώς χορηγούμενο από το στόμα

Πίνακας 12.6 Κατηγορίες Αντιφυματικών

Κύρια αντιφυματικά	Επικουρικά αντιφυματικά
Ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη, εθαμβουτόλη	Αιθιοναμίδη, Παρα-αμινο-σαλικυλικό οξύ, Στρεπτομυκίνη

(καλύτερα με κενό στομάχι) και κατανέμεται επαρκώς. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τη χολή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Κακουχία, πονοκέφαλος, πυρετός, δερματικά εξανθήματα, ηπατίτιδα. Όλες οι εκκρίσεις του σώματος (δάκρυα, ούρα) παίρνουν κοκκινωπό - πορτοκαλί χρώμα. Όσοι φορούν φακούς επαφής αποκτούν πορτοκαλί μάτια.

γ) **Πυραζιναμίδη:** Η πυραζιναμίδη είναι βακτηριοκτόνο, απορροφάται και κατανέμεται καλώς στον οργανισμό, ακόμη και στον εγκέφαλο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ηπατίτιδα, κυρίως όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις. Αύξηση του ουρικού οξέος (υπεουρικαιμία).

δ) **Εθαμβουτόλη:** Η εθαμβουτόλη είναι βακτηριοστατικό φάρμακο. Δεν είναι γνωστός ο τρόπος δράσης της. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπανίως εμφανίζεται οπτική νευρίτιδα.

II) **Επικουρικά αντιφυματικά:** Αιθιοναμίδη, παρα-αμινο-σαλικυλικό οξύ, στρεπτομυκίνη.

Η αντιφυματική αγωγή διαφέρει από χώρα σε χώρα και εξαρτάται από το στέλεχος του μυκοβακτηριδίου αλλά και από οικονομικούς παράγοντες. Σύμφωνα με την παγκόσμια οργάνωση Υγείας συνιστάται:

α) Ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 6 μήνες

β) Πυραζιναμίδη και εθαμβουτόλη για τους δύο πρώτους μήνες. Δηλαδή, τους δύο πρώτους μήνες λαμβάνεται τετραπλό σχήμα.

12.5 Αντιμυκητιασικά

Οι λοιμώξεις από μύκητες (μυκώσεις) μπορεί να είναι επιφανειακές ή συστηματικές. Συστηματικές λοιμώξεις εμφανίζουν οι ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς. Οι μυκητιάσεις εμφανίζονται κυρίως στους βλεννογόνους και στα νύχια.

Η κακή διατροφή, η εξασθένηση του οργανισμού μετά από συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών, αλλά και οι εισπνοές κορτικοστεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελούν βάση για την πιο συχνή μυκητίαση στο βλεννογόνο του στόματος, που οφείλεται στον μύκητα *Candida albicans*. Η ανοσοκαταστολή (αντινεοπλασματική αγωγή, νόσηση από τον ιό της ανοσολογικής ανεπάρκειας AIDS), η ακτινοθεραπεία με ακτινοβολίες ή το υπόστρωμα μιας παθολογικής νόσου (π.χ., σακχαρώδης διαβήτης, πολλές φορές μάλιστα είναι παθογνωμονική η *Candida* του σακχαρώδους διαβήτη), μπορεί επίσης να είναι γενεσιουργά αίτια μυκώσεων. Δεν υπάρχουν πολλά ιδιαίτερα αποτελεσματικά αντιμυκητιασικά.

Τα αντιμυκητιασικά φάρμακα διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

α) πολυένια (νυστατίνη, αμφοτερικίνη Β),

β) αζόλες (κλωτριμαζόλη, εконаζόλη, μικοναζόλη, κετοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη),

γ) άλλα αντιμυκητιασικά (γριζεοφουλβίνη, 5-φθοριοκυτοσίνη).

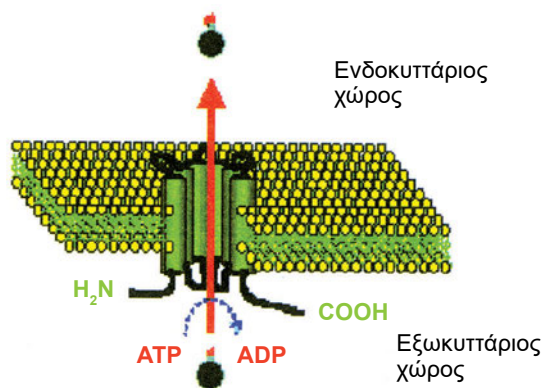
Μυκητιασικές λοιμώξεις: Τρεις ομάδες μυκήτων ευθύνονται για μυκητιάσεις στον άνθρωπο:

1. Ευρωμύκητες (υφομύκητες), όπως είναι τα επιδερμόφυτα, που αναπτύσσονται στα νύχια και τα μαλλιά επειδή έχουν την ικανότητα να πέπτουν την κερατίνη. Σ' αυτή την κατηγορία ανήκει ο ασπέργιλλος, που προκαλεί πνευμονική ή διάχυτη ασπεργίλλωση.
2. Ζυμομύκητες (κρυπτόκοκκος), οι οποίοι προκαλούν πνευμονικές λοιμώξεις ή μηνιγγίτιδα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.
3. Ζυμομυκητοειδείς - βλαστομύκητες (*Candida A.* κάντιντα). Είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος μικροοργανισμός, που συμβιώνει με το έντερο, το στόμα και τον κόλπο. Προκαλεί ποικιλία νοσημάτων, στοματίτιδα, κολπίτιδα, ενδοκαρδίτιδα και σηψαιμία (συχνά θανατηφόρα).

α) **Πολυένια:** Τα πολυενικά αντιμυκητιασικά νυστατίνη (mycostatin), ναταμυκίνη και η αμφοτερικίνη B (Fungisone) είναι αποτελεσματικά στην *Candida*. Η δραστηρότητά τους εξαρτάται από την ικανότητά τους να αναστέλλουν την κατασκευή της κυτταρικής μεμβράνης. Η αμφοτερικίνη είναι ιδιαίτερα τοξική, έχει ευρύ αντιμυκητιασικό φάσμα και είναι το μόνο φάρμακο της ομάδας των πολυενικών αντιμυκητιασικών που μπορεί να χορηγηθεί και παρεντερικά. Συχνά αναπτύσσεται ανοχή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αμφοτερικίνης: Κυρίως εμφανίζεται νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, ηπατοτοξικότητα και σπάνια αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτικό shock, γενικευμένοι πόνοι, σπασμοί και εξάνθημα).

Η αμφοτερικίνη μπορεί να χορηγηθεί με ειδική φαρμακοτεχνική μορφή ενσωματωμένη σε λυσοσωμάτια, οπότε βελτιώνεται η αποτελεσματικότητά της λόγω της καλύτερης κατανομής της. Επίσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παρατηρούνται: Πυρετός, ρίγος, υπόταση, εμετός, ναυτία, πονοκέφαλος, θρομβοφλεβίτιδα στο σημείο της εγχύσεως.



Σχήμα 12.8 Σχηματισμός πόρων. Διαταραχή της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης του μύκητα.

β) **Αζόλες:** Η συστηματική χορήγηση των νεότερων ευαπορρόφητων ουσιών, όπως οι αζόλες, δρα αποτελεσματικά σ' ένα μεγάλο φάσμα μυκήτων. Το κυριότερο μειονέκτημα των ιμιδαζολών, όπως της κετοконаζόλης, είναι ότι επιδρούν και στο κυττόχρωμα P-450 του ανθρώπου, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται και οι μεταβολικές διεργασίες στο ήπαρ.

Οι τοπικές μυκητιάσεις ανταποκρίνονται άμεσα στην τοπική εφαρμογή αντιμυκητιασικών ουσιών της ομάδας των αζολών (π.χ., κετοконаζόλες, που δρουν αναστέλλοντας το κυττόχρωμα P-450 και τη σύνθεση λιπιδίων από το μύκητα κυρίως της εργοστερόλης). Δρουν ικανοποιητικά και στις επιπολής και στις εν τω βάθει μυκητιάσεις. Ο χρόνος αγωγής είναι περίπου 5-6 μέρες.

Ανεπιθύμητες δράσεις αζολών: Ναυτία, εμετός, φωτοφοβία, δερματικές αντιδράσεις, ηπατοτοξικότητα, γυναικομαστία και ελάττωση της libido, διαταραχές του κύκλου (10%), υπέρταση και κατακράτηση υγρών.

Αλληλεπιδράσεις αζολών με άλλα φάρμακα:

- Ελαττώνεται η απορρόφηση των αζολών παρουσία αντιόξινων
- Παρατείνεται η δράση των αντιδιαβητικών από το στόμα (υπογλυκαιμία)
- Παράταση δράσης αντιπηκτικών από το στόμα.

Αντενδείξεις συστηματικής χορήγησης: Κύηση και γαλουχία, σοβαρή ηπατική νόσος.

γ) Άλλα αντιμυκητιασικά

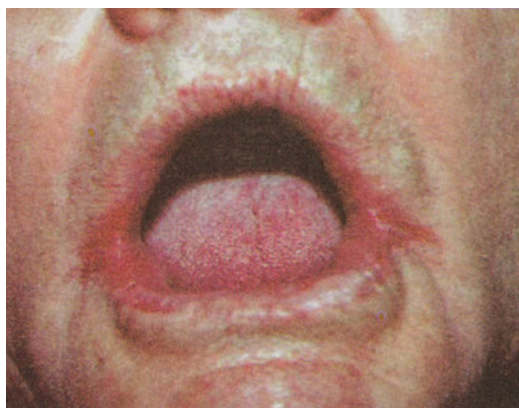
Η γριζεοφουλβίνη (Grisenova tab 250mg-1g/24h) δίδεται μόνο σε δερματόφυτα σε συστηματική χορήγηση (p.o.).

Η φθοριοκυτοσίνη (Flucytosine) δίδεται σε συστηματική χορήγηση iv. 37,5-50 mg/kg/6h (συνολική δόση 150-200mg/kg) και συνήθως μαζί με αμφοτερικίνη, ώστε να ελαττώνεται η δόση της αμφοτερικίνης (συνιστάται σε μυκητιάσεις από Candida, συνήθως εν τω βάθει). Αναφέρονται περιστατικά απλαστικής αναιμίας, ουδετεροπενίας, θρομβοπενίας και ηωσινοφιλίας.

Στοματίτις από οδοντοστοιχίες και συγγειλίτιδα

Η στοματίτις από οδοντοστοιχίες συνήθως οφείλεται στον ερεθισμό εξ επαφής του στοματικού βλεννογόνου από την οδοντοστοιχία. Συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με παλαιές οδοντοστοιχίες, που το ακρυλικό έχει σχηματίσει πόρους. Σήμερα έχουν παρατηρηθεί καλά αποτελέσματα με τη χρήση διαφόρων αντιμυκητιασικών βερνικιών, όπως, π.χ., μικοναζόλης (επάλειψη της οδοντοστοιχίας με βερνίκι μικοναζόλης για 2 εβδο.).

Ως συγγειλίτιδα ορίζεται κάθε χρόνια φλεγμονώδης βλάβη της γωνίας του στόματος, που συνήθως αρχίζει στα όρια της βλεννογονοδερματικής ένωσης και μπορεί να εκτείνεται μέχρι το δέρμα. Αν υπάρχουν κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα Candida albicans, μπορούν να χορηγηθούν αντιμυκητιασικά, κετοконаζόλες ή αμφοτερικίνη, τοπικά.



Εικόνα 12.8 Συγγειλίτιδα και στις δυο γωνίες του στόματος.

12.6 Αντι-ιικά φάρμακα

Οι ιοί είναι ενδοκυτταρικά παράσιτα που στερούνται ανεξάρτητου μεταβολισμού και μπορούν να πολλαπλασιαστούν μόνο μέσα στα ζωντανά κύτταρα του μεγαλοοργανισμού. Επειδή ο κύκλος της ζωής τους είναι στενά συνδεδεμένος με τη μεταβολική πορεία του κυττάρου του μεγαλοοργανισμού (ξενιστή), έχει αποδειχθεί εξαιρετικά δύσκολο να παραχθούν φάρμακα που να είναι εκλεκτικά τοξικά για τους ιούς. Τα περισσότερα αντι-ιικά φάρμακα δρουν στα νουκλεϊνικά οξέα των ιών και μόνο στη φάση πολλαπλασιασμού του ιού.

Τα εμβόλια είναι η κύρια μέθοδος αντιμετώπισης των ιώσεων (π.χ., πολιομυελίτιδα, ερυθρά, ιλαρά, παρωτίτιδα κτλ.). Ωστόσο, έχει ανακαλυφθεί

Πίνακας 12.7 Νόσοι προκαλούμενες από ιούς της ομάδας του έρπητα στον άνθρωπο

Ιός έρπητα	πρωτομόλυνση	υποτροπή
Ιός απλού έρπητα-τύπος I	ουλοστοματίτιδα	επιχείλιος έρπης
Ιός απλού έρπητα-τύπος II	αιδιοκολπίτιδα έλκος του πέους	έρπης γεννητικών οργάνων
Ιός ανεμοευλογιάς	ανεμοευλογιά	ζωστήρας
Κυτταρομεγαλοϊός	νόσος των μεγαλοκυτταρικών εγκλείστων	κερατίτιδα σε HIV λοίμωξη
Ιός Epstein-Barr	λοιμώδης μονοπυρήνωση	—
Ανθρώπιος ιός έρπητα 6	αιφνίδιο εξάνθημα	—
Ανθρώπιος ιός έρπητα 7	αιφνίδιο εξάνθημα	—
Ανθρώπιος ιός έρπητα 8	σάρκωμα Kaposi σε HIV λοίμωξη	—

μια ομάδα ιοστατικών φαρμάκων, που έχει αλλάξει τη θεραπεία των ιώσεων από την ομάδα των ιών του έρπητα.

α) Αντι-ικά φάρμακα δρώντα στα νουκλεοτίδια

Τα αντι-ικά φάρμακα που δρουν στα νουκλεοτίδια και χρησιμοποιούνται περισσότερο σήμερα είναι:

- **Η ακυκλοβίρη (Zovirax)** και η γανσικλοβίρη (Cymeven). Δρουν ειδικά στις λοιμώξεις του ιού του απλού έρπητα και του ζωστήρα και είναι αντιμεταβολίτες της γουανοσίνης. Η γανσικλοβίρη είναι πιο τοξική και δίδεται σε ανοσοκατεσταλμένα κυρίως άτομα με νεκρωτική αμφιβληστροειδίτιδα και σε λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό.
- **Φωσκαρνέτη.** Αναστέλλει την DNA πολυμεράση.
- **Ακυκλοβίρη και γανσικλοβίρη**

Η ακυκλοβίρη αναστέλλει τη σύνθεση DNA του ιού στα "μολυσμένα" κύτταρα. Σημειωτέον ότι μόνο τα "μολυσμένα" κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να φωσφορυλιώνουν την ακυκλοβίρη.

Η γανσικλοβίρη έχει τον ίδιο μηχανισμό δράσης στους ιούς του απλού έρπητα και του ζωστήρα με την ακυκλοβίρη, αλλά δεν είναι τόσο εκλεκτική.

Η **θεραπευτική αξία** της γανσικλοβίρης συνίσταται στο ότι:

1. Φωσφορυλώνεται 10 φορές ισχυρότερα στα μολυσμένα κύτταρα με μεγαλοκυτταροϊό (CMV) απ' ό,τι στα υγιή
2. Αναστέλλει την DNA - πολυμεράση του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) σε πολύ μικρότερες συγκεντρώσεις από αυτές που απαιτούνται για την ανθρώπινη πολυμεράση
3. Η γανσικλοβίρη αποδομείται βραδύτερα από τις ενδοκυττάριες φωσφατάσες απ' ό,τι η ακυκλοβίρη, επομένως είναι δραστικότερη. Η ακυκλοβίρη ελάχιστα δρα στους ιούς Erpstein - Barr (που προκαλεί λοιμώδη μονοπυρήνωση) και κυτταρομεγαλοϊούς (CMV).

Ενδείξεις χορήγησης ακυκλοβίρης: Πρωτοπαθείς και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις δέρματος, βλεννογόνων από ιό απλού έρπητα, οξεία φάση ζωστήρα, προφυλακτικά σε ισχυρά ανοσοκατεσταλμένους αρρώστους από έρπητα γεννητικών οργάνων και ανεμοευλογία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ακυκλοβίρης: Τοπικός ερεθισμός, νεφροτοξικότητα, νευρολογικές διαταραχές, γαστρεντερικές διαταραχές, ναυτία, εμετός, διάρροια.

Αντενδείξεις: Κύηση και γαλουχία, ουδετεροπενία, νεφρική κάμψη, σχετική αντένδειξη σε παιδιά κάτω των 18 ετών.

Ενδείξεις χορήγησης γανσικλοβίρης

- Αμφιβληστροειδοπάθεια από CMV (κίνδυνος τύφλωσης!)
- Διάφορες εντοπίσεις κυτταρομεγαλοϊού (CMV) που θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου (π.χ., εγκεφαλίτιδα, ηπατίδα, πνευμονία).

Ανεπιθύμητες ενέργειες γανσικλοβίρης: Αιματολογικές διαταραχές,

οφθαλμικές βλάβες, διαταραχές από το ΚΝΣ, ηπατικές βλάβες, διαταραχές από το Γ.Ε.Σ.

Αντενδείξεις: Αντενδείκνυται η χορήγηση σε περιπτώσεις μεγάλου βαθμού ουδετεροπενίας και θρομβοκυττοπενίας, μεγάλου βαθμού νεφρικής ανεπάρκειας, κύησης και γαλουχίας, αλλεργίας έναντι στην ακυκλοβίρη ή γανσικλοβίρη.

- **Φωσκαρνέτη**

Η φωσκαρνέτη είναι ιοστατικό φάρμακο και αποτελεί εναλλακτική λύση για λοιμώξεις της ομάδας ιού του έρπητα, του CMV και του HIV. Αναστέλλει ανατάξιμα την DNA πολυμεράση του ιού.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Νεφροτοξικότητα, γαστρεντερικές διαταραχές, αιματολογικές διαταραχές, νευρολογικές διαταραχές, διαταραχές του οστίτη ιστού, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, δερματικές εκδηλώσεις.

Αλληλεπιδράσεις: Επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, αν χορηγηθεί με άλλες νεφροτοξικές ουσίες.

Αντενδείξεις: Σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με πενταμιδίνη (iv.)* λόγω της νεφροτοξικότητας, στην κύηση και γαλουχία, σε άτομα αλλεργικά στη φωσκαρνέτη.

Ιδιότητες φωσκαρνέτης (αναστολέα του ιού του έρπητα, μη νουκλεοσίδιο):

- Οι αντι-ικές ιδιότητες δεν απαιτούν ενδοκυττάριο μεταβολισμό.
- Αναστέλλει άμεσα την DNA-πολυμεράση.
- Ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ανθεκτικούς στα νουκλεοτίδια ιούς, π.χ., του απλού έρπητα, του ιού ζωστήρα - ανεμοευλογιάς και σε λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό.
- Απαιτεί ενδοφλέβια χορήγηση.
- Προκαλεί τοξικές αντιδράσεις, ανατάξιμες όμως σε πολλά όργανα.

Πίνακας 12.8 Δόσεις αντι-ικών φαρμάκων		
Φάρμακα	από το στόμα	παρεντερικά
ακυκλοβίρη	200-400 mg x 5/24h	iv. έγχυση 5-10 mg/kg x 3 /24h Διάλυμα εγχύσεως <8 mg/ml και διάρκεια εγχύσεως >1h.
γανσικλοβίρη		5 mg/Kg x 2/24h εντός 1h ως αγωγή συντήρησης 5 mg/kg/24h.
φωσκαρνέτη		60 mg/kg x 3 /24h σε έγχυση διαρκείας 1h

* Η πενταμιδίνη (Pentacarinat) είναι φάρμακο που δρα κατά των σπλαχνικών μορφών λείψμα-νίασης, της Pneumocystis carinii και πιστεύεται ότι δρα και κατευθείαν στον ιό.



Εικόνα 12.9 Επιχείλιος έρπης.

- β) Φάρμακα που σταματούν την είσοδο του ιού στα κύτταρα
- Η **αμανταδίνη** αναστέλλει την είσοδο του ιού στο κύτταρο του μεγαλο-οργανισμού.
 - Η **γ σφαιρίνη** χορηγείται για προσωρινή προστασία έναντι της ηπατίτιδας Α.
 - **Ανθρώπιος ιντερφερόνη**: Οι ιντερφερόνες είναι γλυκοπρωτεΐνες, που έχουν πληθώρα βιολογικών ιδιοτήτων. Υπάρχουν τρεις τύποι ανθρώπινης ιντερφερόνης και χαρακτηρίζονται ως α, β και γ. Παράγονται από τα λευκοκύτταρα ως απάντηση σε λοίμωξη από ιό. Υπάρχει εξειδίκευση όσον αφορά το είδος του ζώντος οργανισμού που παράγει την ιντερφερόνη. Δηλαδή, η ιντερφερόνη που παράγεται από τα ανθρώπινα κύτταρα διαφέρει εκείνης που παράγεται από άλλα θηλαστικά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Γριπώδης συνδρομή, καταστολή της αιμοποίησης, ηπατικές βλάβες, διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας, νευρολογικές διαταραχές, κτλ.

Αντενδείξεις: Αλλεργία, νόσοι καρδιαγγειακού, νόσοι του ΚΝΣ, διαταραχές ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, σοβαρές βλάβες στο μυελό των οστών, κύηση.

Ενδείξεις χορήγησης ιντερφερόνης: Λοιμώξεις από τους ιούς της ομάδας του έρπητα, από τον ιό του Epstein Barr, ηπατίτις Β-С, οξυτενή κονδυλώματα, σάρκωμα Kaposi, σε καρκινοπαθείς με εντοπισμένο έρπητα ζωστήρα.

12.7 Νόσος του ιού της Ανοσολογικής Ανεπάρκειας- AIDS

Σήμερα το ενδιαφέρον στρέφεται αρκετά και στην αντιμετώπιση του ιού της

ανοσολογικής ανεπάρκειας AIDS, HIV. Έτσι, κρίνουμε αναγκαίο να αναφέρουμε ορισμένα στοιχεία κλινικών ευρημάτων, καθώς και αντιμετώπισης καταστάσεων υποστηρικτικής θεραπείας, ανάλογα με τον τύπο των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.

Η αντιμετώπιση των αρρώστων με AIDS, απο πλευράς βασικής νόσου, πρέπει να γίνεται σε ειδικά κέντρα, όπου ακολουθείται ειδική στρατηγική στην έναρξη και το είδος της αγωγής. Ο αριθμός των CD4 T-λεμφοκυττάρων, το ιικό φορτίο, η κλινική εικόνα των ασθενών, οι ευκαιριακές λοιμώξεις, είναι οδηγία σημεία για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η συνήθης αντιρετροϊκή αγωγή είναι με νουκλεοσίδια που αναστέλλουν τη μεταγραφή (ζιδοβουδίνη) και αναστολείς των πρωτεασών. Η αξία της αγωγής συνίσταται στο ότι:

- επιμηκύνει τη ζωή των ασθενών,
- δρα προληπτικά στην εμφάνιση κοινών λοιμώξεων σε ασθενείς με AIDS, ή σύμπλεγμα νόσων που συνοδεύουν την ανοσολογική ανεπάρκεια,
- επιβραδύνει την πρόοδο της νόσου στους ασυμπτωματικούς ασθενείς και στους ασθενείς μέσης βαρύτητας,

Στην ομάδα των νουκλεοσιδικών παραγώγων έχει προστεθεί από το 1995 η λαμιβουδίνη.

Πίνακας 12.9 Συνήθης αντιρετροϊκή αγωγή

Φάρμακο	τοξικότητα	παρατηρήσεις
Νουκλεοσιδικά		
AZT-Ζιτοβουδίνη	αναιμία, λευκοπενία, μυοπάθεια	
ddl, Διδανοσίνη	περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτις	αναγκαία δόση, 2 δισκία
ddc, Ζαλσιταβίνη	περιφερική νευροπάθεια, παγκρεατίτις	ένα δισκίο σε συνδυασμό με AZT
d4T Σταβουδίνη	περιφερική νευροπάθεια, ηπατίτις	
Μη νουκλεοσιδικά: Νεβιπαρίνη, αναστολείς πρωτεασών, 3TC λαμιβουδίνη		

Ανακεφαλαίωση

Τα αντιμικροβιακά - χημειοθεραπευτικά έχουν ως στόχο δράσης τα κύτταρα των μικροβίων. Παρουσιάζουν εκλεκτικότητα ως προς ορισμένες λειτουργίες των μικροοργανισμών, ενώ δεν έχουν καθόλου δράση στα κύτταρα των θηλαστικών (του μεγαλοοργανισμού). Ανάλογα με τον τόπο δράσης στο κύτταρο ή στις λειτουργίες του μικροβιακού κυττάρου, διακρίνονται σε αναστολείς του κυτταρικού τοιχώματος, της πρωτεϊνικής σύνθεσης, της λειτουργίας των ριβοσωμάτων, της κυτταρικής μεμβράνης, της σύνθεσης φυλλικού οξέος.

Το πιο ασφαλές αντιμικροβιακό είναι η πενικιλίνη, για τους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν αλλεργία στις πενικιλίνες. Η αλλεργία στις πενικιλίνες είναι διασταυρούμενη με τις κεφαλοσπορίνες.

Πολλά μικροβιακά στελέχη αναπτύσσουν αντοχή στις πενικιλίνες, παράγοντας ειδικά ένζυμα, τις πενικιλινάσες, που καταστρέφουν το μόριο της πενικιλίνης. Έτσι, η αντιμικροβιακή θεραπεία αποτυγχάνει. Το ίδιο συμβαίνει και με τις κεφαλοσπορίνες. Κάθε ομάδα αντιμικροβιακού διαθέτει και άλλο μηχανισμό ανάπτυξης αντοχής.

Εναλλακτική επιλογή, όταν ένας ασθενής εμφανίζει αλλεργία στις πενικιλίνες, είναι τα μακρολίδια και η κλινδαμυκίνη. Τα μακρολίδια, λόγω μεταβολισμού στο ήπαρ, αυξάνουν το μεταβολισμό των αντιεπιληπτικών, τη στάθμη της θεοφυλλίνης και της βαρφαρίνης στο αίμα. Απαιτείται προσαρμογή και εξατομίκευση των δόσεων, όταν είναι ανάγκη να γίνουν συνδυασμοί των προαναφερθέντων φαρμάκων.

Οι αμινογλυκοσίδες είναι ωτοτοξικές και νεφροτοξικές.

Οι τετρακυκλίνες έχουν μεγάλο θεραπευτικό πλάτος και δίδονται για πληθώρα λοιμώξεων. Σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με το ασβέστιο. Δεν πρέπει να χορηγούνται μαζί με τροφές που περιέχουν ασβέστιο (γάλα, τυρί, γιαούρτι), γιατί παρεμποδίζεται η απορρόφησή τους και καθίστανται αναποτελεσματικές.

Οι κινολόνες έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα και διεισδύουν σε όλους σχεδόν τους ιστούς. Δεν δίδονται σε παιδιά κάτω των 18 ετών διότι προκαλούν δυσπλασία των αρθρικών χόνδρων.

Οι αναστολείς της σύνθεσης του φυλλικού οξέος έχουν επίσης μεγάλο αντιμικροβιακό φάσμα. Σχηματίζουν όμως ανθεκτικά στελέχη. Έχουν ενοχοποιηθεί για απλαστική αναιμία.

Οι νιτροϊμιδαζόλες δρουν αποτελεσματικά κατά των αναεροβίων μικροβίων.

Τα αντιφυματικά φάρμακα διακρίνονται σε κύρια (ισονιαζίδη, ριβαμπικίνη, πυραζιναμίδη, εθambutόλη) και δευτερεύοντα (αιθιοναμίδη, παρααμινο-σαλικυλικό οξύ, στρεπτομυκίνη). Η αντιφυματική αγωγή είναι μακροχρόνια.

Τα αντιμυκητιασικά διακρίνονται σε πολυένια και αζόλες. Δρουν και

σε επιφανειακές και σε συστηματικές μυκητιάσεις. Περισσότερο χρησιμοποιούνται οι αζόλες και η αμφοτερικίνη.

Αντι-ικά φάρμακα μόνο έναντι των ιών του απλού έρπη και του ζωστήρα είναι αποτελεσματικά. Τα αντι-ικά φάρμακα είναι η ακυκλοβίρη, η γανσικλοβίρη και η φωσκαρνέτη.

Ερωτήσεις

1. Αναφέρατε 4 κατηγορίες αντιμικροβιακών.
2. Ποια αντιμικροβιακά αναστέλλουν το μικροβιακό τοίχωμα;
3. Ποιους μηχανισμούς αντοχής αναπτύσσουν οι β - λακτάμες;
4. Πόσες κατηγορίες πενικιλινών χρησιμοποιούνται κλινικά και ποιες;
5. Ποιες οι παρενέργειες της πενικιλίνης;
6. Πώς μπορεί να προβλεφθεί αντίδραση υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη;
7. Οι κεφαλοσπορίνες σε ποια ομάδα ανήκουν;
8. Ποιες οι ομοιότητες των κεφαλοσπορινών με τις πενικιλίνες;
9. Ποιες οι παρενέργειες των κεφαλοσπορινών;
10. Πού χορηγούνται οι κεφαλοσπορίνες;

Βάλτε σε κύκλο τις σωστές απαντήσεις

11. Ερυθρομυκίνη:
 - α) απορροφάται ικανοποιητικά χορηγούμενη από το στόμα,
 - β) προκαλεί ναυτία και εμετό,
 - γ) χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της πνευμονίας από λεγιονέλλα,
 - δ) προκαλεί διασταυρούμενη αντοχή με την πενικιλίνη.
12. Σουλφοναμίδες:
 - α) αλληλεπιδρούν με πολλά φάρμακα γιατί τα εκτοπίζουν από τη σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες,
 - β) αναστέλλουν τη σύνθεση των πυρινηκών οξέων στον άνθρωπο,
 - γ) η κοτριμεξαζόλη προκαλεί αιματολογικές διαταραχές,
 - δ) η κοτριμεξαζόλη χορηγείται για την αντιμετώπιση του AIDS.
13. Σιπροφλοξασίνη:
 - α) είναι το φάρμακο εκλογής για τις πνευμονίες,
 - β) προκαλεί αλλεργικές αντιδράσεις,
 - γ) είναι δραστική και στους Gram (-) βακίλλους,
 - δ) αλληλεπιδρά με τη θεοφυλλίνη.
14. Τετρακυκλίνες:
 - α) χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση της ακμής,
 - β) πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή,
 - γ) δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά,
 - δ) συχνά προκαλούν επιλοιμώξεις.

15. Μετρονιδαζόλη:

- α) απορροφάται ικανοποιητικά,
- β) είναι αποτελεσματική σε λοιμώξεις πρωτοζώων (τριχομονάδες, αμοιβάδες),
- γ) δρα στα αναερόβια,
- δ) αλληλεπιδρά με το οινόπνευμα.

16. Αντιφυματική αγωγή:

- α) δίδεται συνδυασμός φαρμάκων στην αρχή και στη συνέχεια δύο,
- β) η διάρκεια της θεραπείας είναι ένας μήνας,
- γ) η ισονιαζίδη μεταβολίζεται διαφορετικά σε κάθε φυλή,
- δ) η ισονιαζίδη μπορεί να προκαλέσει ηπατική ανεπάρκεια.

17. Για την αντιμετώπιση της φυματίωσης:

- α) χορηγείται μόνο ριφαμπικίνη,
- β) η ριφαμπικίνη αναστέλλει τον μεταβολισμό της βαρφαρίνης,
- γ) η ριφαμπικίνη αλλάζει το χρώμα των ούρων,
- δ) η πυραζιναμίδα είναι ηπατοτοξική.

ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ - ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τα αντισηπτικά - απολυμαντικά και τη χρήση τους.

Αντισηπτικά. Είναι ουσίες που εφαρμόζονται τοπικά στους ιστούς έμβιων οργανισμών, π.χ., οι χειρουργοί τα χρησιμοποιούν: α) για να ελαττώσουν τον αριθμό των μικροβίων στα χέρια τους και στην περιοχή του σώματος του ασθενή που χειρουργούν και β) για την καταστροφή των μικροβίων (μικροβιοκτόνα) ή για την παρεμπόδιση της ανάπτυξής τους (μικροβιοστατικά).

Απολυμαντικά. Είναι ουσίες που χρησιμοποιούνται για αντιμικροβιακή δράση σε άψυχα υλικά, όπως εργαλεία, χώροι χειρουργείου κτλ. Διαφέρουν από τα αντιμικροβιακά - αντιβιοτικά στο ότι δρούν αδιακρίτως σε όλα τα μικρόβια.

Κατηγορίες αντισηπτικών-απολυμαντικών:

Φαινόλες και παράγωγα τους, αλογόνα, υποχλωριώδες νάτριο και χλωραμίνη Τ, οξειδωτικά, αλκοόλες, αλδεΐδες, επιφανειοδραστικές ενώσεις (ανιονικά - κατιονικά), νιτροφουράνια, οξέα

Πνακας 13.1 Αντισηπτικά και χρήσεις τους	
Αντισηπτικό	Χρήση
Φαινόλη και παράγωγα, εξαχλωροφαίνιο διάλυμα 3%	Αντισηψία πριν από εγχειρήσεις
Αλογόνα, βάμμα ιωδίου 2%	Αντισηψία πριν από εγχειρήσεις
Χλωραμίνη Τ, Υποχλωρικό Na	Απολύμανση τραυμάτων
Οξειδωτικά υπεροξείδιο του υδρογόνου διάλυμα 3%	Απολύμανση τραυμάτων
Αλκοόλες, διάλυμα αιθανόλης 70%, ισοπροπυλική αλκοόλη 50%, φορμαλδεΐδη 40%	Αντισηπτικά του δέρματος Αντισηψία τραυμάτων Αποστείρωση α) βιολογικών προϊόντων από ασθενείς, π.χ., εκκριμάτων και β) χειρουργικών εργαλείων (φορμαλδεΐδη)
Διάλυμα Θυμόλης 1-3%	Απολύμανση εργαλείων και χώρων

Ανακεφαλαίωση

Τα αντισηπτικά είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται τοπικά στους ιστούς με μικροβιοκτόνο και μικροβιοστατική δράση. Όταν χρησιμοποιούνται πάνω σε άψυχα υλικά, όπως εργαλεία, ονομάζονται απολυμαντικά.

Ερωτήσεις

Ποιες είναι οι κυριότερες κατηγορίες των αντισηπτικών;

Ερωτήσεις συμπλήρωσης κενού (5 μονάδες):

1. Τα αντισηπτικά χρησιμοποιούνται ενώ τα απολυμαντικά
2. Οι φαινόλες χρησιμοποιούνται για
3. Το βάμμα ιωδίου 2% χρησιμοποιείται
4. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε διάλυμα 3% χρησιμοποιείται
5. Η φορμαλδεΰδη σε διάλυμα 40% χρησιμοποιείται

ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τη χρήση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι θάνατοι από κακοήθεις νεοπλασματικές νόσους έχουν αυξηθεί πολύ τις τελευταίες δεκαετίες στις βιομηχανοποιημένες χώρες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των κακοήθων νεοπλασιών είναι συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής, χειρουργικών επεμβάσεων και ακτινοθεραπείας με ακτινοβολίες.

Ο καρκίνος είναι νόσος θανατηφόρος, διότι προκαλεί βλάβες άμεσα σε ζωτικά όργανα του οργανισμού, ή, συχνότερα, βλάπτει κατά έμμεσο σκοπό τις σημαντικές για τη ζωή λειτουργίες μέσω μεταστάσεων, π.χ., στο ήπαρ, στο μυελό των οστών, στους πνεύμονες, εγκέφαλο κτλ.

Η αντικαρκινική αγωγή αποσκοπεί:

1. Να προκαλέσει υποστροφή (ελάττωση του μεγέθους) του όγκου, ώστε να ελαττωθούν μέχρι και να εξαλειφθούν τα μικροσκοπικά και μακροσκοπικά ευρήματα του όγκου.
2. Να αντιμετωπιστεί με μαζική καταστροφή η μάζα της νεοπλασίας.
3. Στην παρηγορητική συμπτωματική θεραπεία του ασθενούς, ώστε να ανακουφιστεί από δυσάρεστα συμπτώματα, π.χ., από νεόπλασμα που προκαλεί απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας λόγω συμπιεστικών φαινομένων, επηρεάζοντας την καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία. Σ' αυτή την περίπτωση γίνεται προσπάθεια να μειωθεί η μάζα του νεοπλασματικού όγκου, αλλά συγχρόνως αντιμετωπίζεται και η πιθανή δύσπνοια που είναι δυνατόν να εκδηλώσει ο ασθενής.

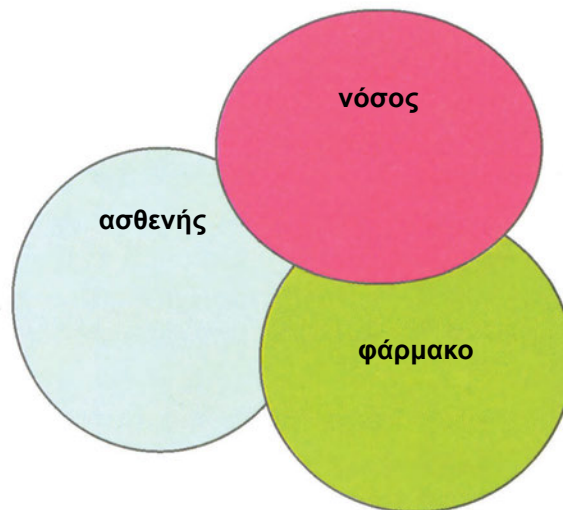
Η βασική αρχή της χημειοθεραπείας είναι να σταματά ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων. Τα υγιή κύτταρα που πολλαπλασιάζονται με ταχύ ρυθμό, όπως του μυελού των οστών, των βλεννογόνων, του δέρματος, των γεννητικών οργάνων, είναι πολύ ευαίσθητα στα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά αλλά όχι τόσο όσο τα καρκινικά κύτταρα.

Τα δοσολογικά σχήματα είναι τυποποιημένα και δίδονται σε καθορισμένα διαστήματα, ώστε να συμπέσουν σε ορισμένες φάσεις του κύκλου της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Τα περισσότερα δρουν αναστέλλοντας

τους μηχανισμούς πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Έτσι, οι επιπτώσεις είναι ορατές στο μυελό των οστών που υποστρέφεται, στα κύτταρα των θυλάκων των τριχών και στο επιθήλιο του γαστρεντερικού σωλήνα. Είναι φανερό, λοιπόν, ότι οι άμεσες συνέπειες των αντικαρκινικών θα αφορούν, εκτός από τα νεοπλασματικά κύτταρα, και τα κύτταρα των ιστών που είναι πιο ευαίσθητα. Έτσι, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένεται να προσβάλλουν αυτούς τους ιστούς, π.χ., αναιμία από την απλασία του μυελού των οστών, αλωπεκία λόγω καταστροφής των θυλάκων των τριχών, εξελκώσεις στους βλεννογόνους λόγω τοξικής δράσης στα επιθηλιακά κύτταρα των βλεννογόνων. Επίσης, το μεσοδιάστημα των δόσεων διαφέρει ανάλογα με τα φάρμακα, τον ασθενή και τη νόσο.

Στα μεσοδιαστήματα της αντικαρκινικής αγωγής, τα φυσιολογικά κύτταρα επανέρχονται στη φυσιολογική τους λειτουργία. Π.χ., μετά από χημειοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη παρατηρείται αλωπεκία (ο ασθενής κάνει φαλάκρα), η οποία όμως είναι παροδική και μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα από τη διακοπή του φαρμάκου ο ασθενής αποκτά πάλι μαλλιά.

Τα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά δίδονται κατά κανόνα σε συνδυασμό, που να έχει όμως συνεργική θεραπευτική δράση. Οι συνδυασμοί των αντικαρκινικών φαρμάκων κρίνονται πολύ πιο επιτυχείς από τη μονοθεραπεία με μεμονωμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση ορισμένων καρκίνων, όπως η νόσος του Hodgkin. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εκδηλώνονται αθροιστικά. Πολλές φορές, ο συνδυασμός προσφέρει πλεονεκτήματα, διότι αποφεύγεται η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής των κυττάρων του νεοπλασματος έναντι ενός φαρμάκου. Μια κακοήθης μάζα μπορεί να περιέχει κύτταρα που είναι από τη φύση τους ανθεκτικά σε ένα φάρμακο, η χορήγηση



Σχήμα 14.1 Σχέση νόσου, ασθενούς και φαρμάκου.

όμως του συνδυασμένου δοσολογικού σχήματος θα αποτρέψει την ανάπτυξη του πληθυσμού των καρκινικών κυττάρων, αφού τα άλλα φάρμακα του συνδυασμού θα είναι δραστικά. Τα φάρμακα του συνδυασμού έχουν διαφορετικές τοξικότητες. Έτσι ο συνδυασμός είναι λιγότερο τοξικός απ' ό,τι αν δινόταν μεγάλη δόση ενός μόνο φαρμάκου.

Η χρήση συνδυασμού αντικαρκινικών έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

- Μεγαλύτερη καταστροφή κυττάρων και καλύτερη ανοχή της θεραπείας
- Εξουδετερώνονται περισσότερα καρκινικά κύτταρα που πιθανόν να ήταν ανθεκτικά στο ένα φάρμακο του συνδυασμού
- Προλαμβάνεται (καθυστερεί) η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών
- Τα φάρμακα του συνδυασμού έχουν διαφορετικές τοξικότητες.

14.1 Υποστηρικτική αγωγή

Η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων και τα μεσοδιαστήματα μεταξύ δύο δόσεων ελαττώνουν την εμφάνιση τοξικότητας. Συγχρόνως με την αντικαρκινική αγωγή είναι απαραίτητη και η υποστηρικτική θεραπεία, η οποία συντελεί στην παράταση της επιβίωσης.

- α) Λοιμώξεις. Πολλές φορές η πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων είναι επακόλουθο της αντικαρκινής χημειοθεραπείας, που προκαλεί απλασία του μυελού των οστών*, η οποία μπορεί να μειώσει την παραγωγή κάποιου ή όλων των συστατικών του αίματος. Η λευκοπενία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη λοιμώξεων, αφού η αντίσταση του οργανισμού είναι εξόχως ελαττωμένη. Ο ασθενής πρέπει να μην εκτίθεται σε λοιμογόνους παράγοντες (π.χ., άτομα που έχουν γρίπη) και με την πρώτη εμφάνιση λοίμωξης πρέπει να λαμβάνει ένα αντιμικροβιακό ευρέος φάσματος.
- β) Θρομβοκυττοπενία. Η δράση των αντικαρκινικών στο μυελό των οστών μπορεί να οδηγήσει σε πτώση των αιμοπεταλίων και υπάρχει σοβαρός κίνδυνος αιμορραγιών.

Σε αρρώστους με θρομβοκυττοπενία απαγορεύονται οι ενδομυϊκές ενέσεις. Κίνδυνος αιμορραγίας!!! Σ' αυτές τις περιπτώσεις γίνεται μεταγγίση αιμοπεταλίων.

- γ) Αναιμία. Η αναιμία δεν παίζει ιδιαίτερο ρόλο, διότι ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μεγάλος (120 μέρες) σε σχέση με εκείνο των αιμοπεταλίων (7-10 μέρες). Ωστόσο, συχνά απαιτούνται μεταγγίσεις, ειδικά σε ορισμένες μορφές λευχαιμίας, όπου παρατηρείται μη ανατάξιμη ατροφία του μυελού των οστών και ενδείκνυται μεταμόσχευση μυελού (συνήθως από συγγενή δότη).

* Ο μυελός των οστών ευθύνεται για την παραγωγή α) ερυθρών αιμοσφαιρίων που παίζουν ρόλο στην καλή λειτουργία του οργανισμού (οξυγόνωση και θρέψη), β) λευκών αιμοσφαιρίων που είναι απαραίτητα για την άμυνα του οργανισμού στις λοιμώξεις, γ) των αιμοπεταλίων που συμμετέχουν στο μηχανισμό πήξης του αίματος.

- δ) Ναυτία. Είναι πολλές φορές το πιο βασανιστικό σύμπτωμα. Τα περισσότερα αντικαρκινικά φάρμακα (όπως η σισπλατίνη, η ακτινομυκίνη D) και τα οπιούχα αναλγητικά (μορφίνη) διεγείρουν τη χημειοαισθητική ζώνη του εμέτου στον εγκέφαλο και προκαλείται εμετός. Χορηγούνται αντιεμετικά. Επίσης, δίδεται αγωγή κατά του έλκους του στομάχου.
- ε) Αλωπεκία. Φαίνεται χωρίς ιδιαίτερη σημασία, ωστόσο επιδρά ψυχολογικά στον άρρωστο. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και θα πρέπει να προετοιμάζονται να κατασκευαστεί ανάλογη περούκα. Το νέο τρίχωμα είναι διαφορετικό σε υφή και χρώμα.
- στ) Στείριότητα. Οφείλεται στην κυτταροτοξικότητα ορισμένων ουσιών όπως τα αλκυλιούντα, π.χ., κυκλοφωσφαμίδη, μουστίνη κ.ά. Είναι πιο σοβαρή στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες.

Υποστήριξη τελικού σταδίου. Αυτή περιλαμβάνει αναλγητική αγωγή, αντιεμετικά και καθαρτικά φάρμακα, πολλές φορές και γλυκοκορτικοειδή. Επίσης, απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό, που θα αντιμετωπίσει τη σταδιακή κάμψη όλων των λειτουργιών του ασθενή.

14.2. Αντικαρκινική αγωγή

Τα αντικαρκινικά φάρμακα λέγονται και απλώς χημειοθεραπευτικά, διότι είναι συνθετικές ενώσεις που παρασκευάζονται στο εργαστήριο. Είναι σχεδιασμένα, ώστε να δρουν σε όλες τις φάσεις της εξέλιξης των κυτταρικών μεγαλομορίων.

Μερικά αντικαρκινικά είναι αποτελεσματικά μόνο κατά τη διάρκεια ενός μόνο μέρους του κυτταρικού κύκλου (φάρμακα ειδικής φάσης), ενώ άλλα καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου του κυττάρου.



Εικόνα 14.1 Αλωπεκία μετά από χημειοθεραπεία.

Τα αντικαρκινικά φάρμακα:

- Αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA
- Αδρανοποιούν το DNA
- Αναστέλλουν τη μίτωση
- Είναι ορμόνες ή άλλα φάρμακα.

α) Αντιμεταβολίτες (αναστέλλουν την σύνθεση του DNA)

Μεθοτρεξάτη: Ορισμένα κυτταροτοξικά φάρμακα δρουν επεμβαίνοντας στη σύνθεση του DNA. Αυτά τα φάρμακα έχουν δράση αντιμεταβολίτη και αναστέλλουν τη σύνθεση μιας πουρίνης, ή πυριμιδίνης, ή ακόμη και του φυλλικού οξέος. Ένα τέτοιο φάρμακο είναι η μεθοτρεξάτη η οποία είναι αντιπυριδίνη και αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς και απαιτεί προσοχή σε άτομα με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία.

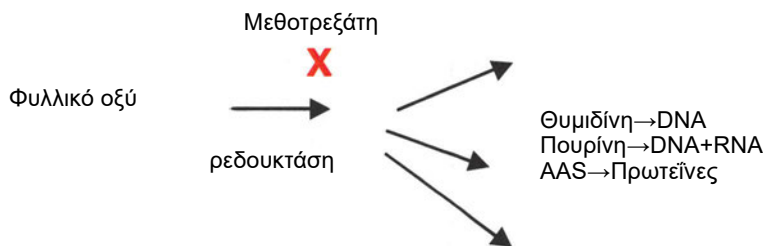
Ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Καταστολή του μυελού των οστών, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία και, σε μικρότερο ποσοστό, αναιμία. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ενδείκνυται η χορήγηση φυλλικού οξέος.
- Βλάβες στους βλεννογόνους με εξελκώσεις και διαταραχές της λειτουργίας του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα συνηθέστερα συμπτώματα είναι στοματίτιδα, ναυτία, διάρροια και απώλεια βάρους.
- Ηπατοτοξικότητα.
- Νευροτοξικότητα.

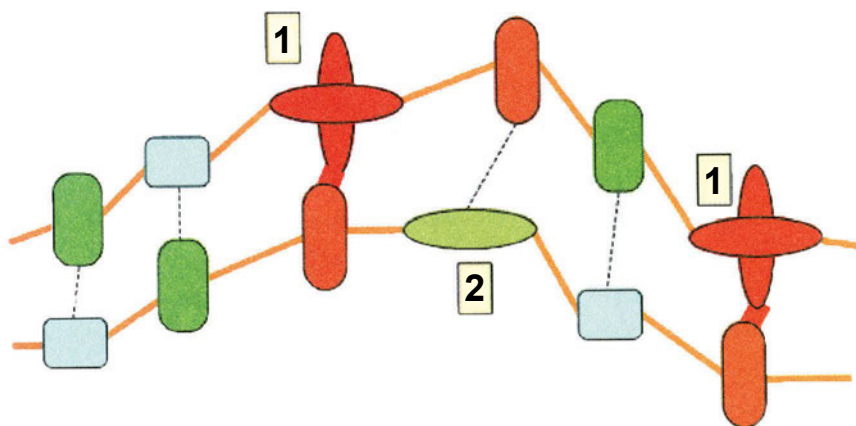
Αλληλεπιδράσεις μεθοτρεξάτης: Αυξάνει την τοξικότητα της φθοριουρακίλης, της μερκαπτοπουρίνης και της θειογουανίνης. Η μυελοτοξική δράση της μεθοτρεξάτης ελαττώνεται με την χορήγηση φυλλικού οξέος.

Μερκαπτοπουρίνη: Αναστέλλει την ενσωμάτωση των πουρινών στο DNA. Μεταβολίζεται από την οξειδάση της ξανθίνης. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία συντήρησης της οξείας λευχαιμίας.

Ως ανεπιθύμητες ενέργειες προκαλεί μυελοκαταστολή και ηπατοτοξικότητα, βλεννογονίτιδες, ηπατίτιδα, βλάβες στους πνεύμονες και αύξηση του ουρικού οξέος - υπεουρικαιμία.



Σχήμα 14.2 Σχηματική παράσταση δράσης μεθοτρεξάτης.



Σχήμα 14.3 Δράση αντιμεταβολίτη: Ο αντιμεταβολίτης λαμβάνει τη θέση της φυσιολογικής βάσης (1) που απαρτίζει το DNA και παρεμποδίζει (2) τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό του κυττάρου.

- β) **Κυτταροτοξικά αντιβιοτικά:** Δαουνορουβικίνη, αδριαμυκίνη (δοξορουβικίνη), μπλεομυκίνη (αδρανοποιούν το DNA)

Καταστρέφουν τα οργάνια των κυττάρων και συνδέονται με το DNA παρεμβαίνοντας στη μεταγραφή. Δεν διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Η δαουνορουβικίνη και η αδριαμυκίνη χορηγούνται παρεντερικά. Η αδριαμυκίνη προκαλεί μη ανατάξιμη καρδιοπάθεια. Δίδεται σε ποικιλία καρκίνων, συμπαγείς όγκους και λευχαιμίες.

Η μπλεομυκίνη δίδεται σε συμπαγείς όγκους. Προκαλεί τοξικότητα στους πνεύμονες, αλλεργικές αντιδράσεις και στοματίτιδα (σοβαρή), δεν είναι μυελοτοξική.

- γ) **Αλκυλιούντα:** κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλλη (αδρανοποιούν το DNA). Είναι χημικά ανόμοια αλλά έχουν ίδια δράση. Παρέχουν ρίζες αλκυλίων στο DNA. Προκαλούν βλάβες στην αντιγραφή της έλικας του DNA και αλλάζουν το σχήμα της με δεσμούς και ρήγματα. Διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η κυκλοφωσφαμίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ο μεταβολίτης της ευθύνεται για την εμφάνιση τοξικότητας στην ουροδόχο κύστη. Είναι καρδιοτοξική και προκαλεί αρρυθμία ή καρδιακή ανεπάρκεια σε μεγάλες δόσεις.

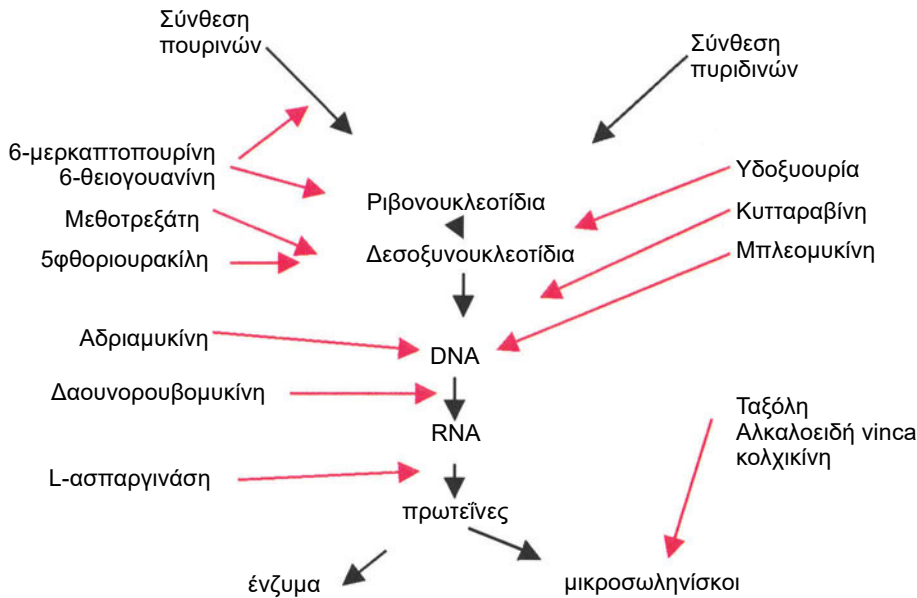
Και τα δύο φάρμακα προκαλούν:

- καταστολή του μυελού (δοσοεξαρτώμενη και παρατεταμένης δράσης),
- καταστολή της λειτουργίας των γεννητικών αδένων,
- πνευμονική ίνωση,
- καρκινογένεση,
- σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές και ναυτία.

- δ) **Φάρμακα που αναστέλλουν τη μίτωση**

Είναι δηλητήρια της μίτωσης. Δεσμεύουν μικροσωληνώδεις πρωτεΐνες

Κεφάλαιο 14ο: Αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά



Σχήμα 14. 4 Δράση αντικαρκινικών φαρμάκων στη λειτουργία των καρκινικών κυττάρων.

(την τουμπουλίνη), που είναι απαραίτητες για το σχηματισμό της ατράκτου. Σ' αυτά ανήκουν:

Τα Αλκαλοειδή της Vinca, βινκριστίνη, βινπλαστίνη: Δρουν παρόμοια με την κολχικίνη. Χορηγούνται σε οξείες λευχαιμίες και συμπαγείς όγκους. Η βινκριστίνη είναι μυελοτοξική, η βινπλαστίνη είναι νευροτοξική.

Η ταξόλη: Είναι επίσης αντιμιτωτικό. Χορηγείται στον καρκίνο των ωοθηκών. Μετά την αρχική υποχώρηση της νόσου, όταν αναπτυχθεί αντοχή, η εξέλιξη είναι ραγδαία. Προκαλεί πτώση των λευκών και νευροπάθεια.

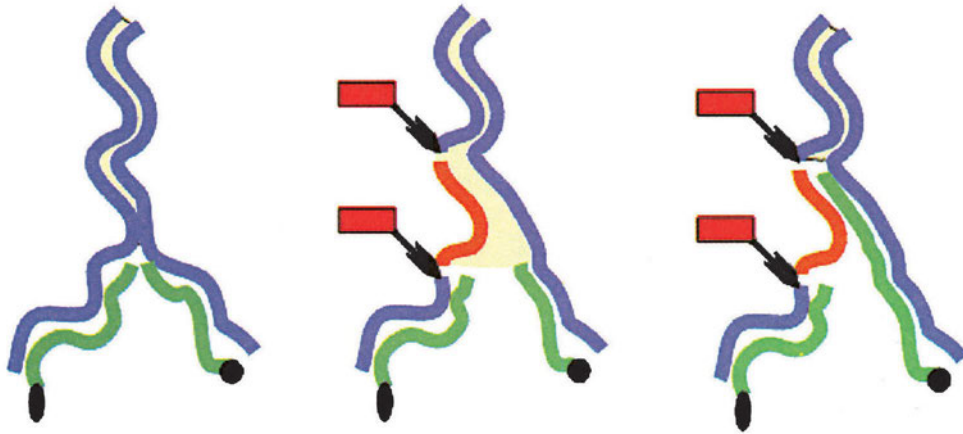
ε) Ορμόνες

Οι ορμόνες ρυθμίζουν την πρωτεϊνοσύνθεση και ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία διαφόρων καρκινικών κυττάρων, όπως του μαστού και του προστάτη.

Τα γλυκοκορτικοειδή (πρεδνιζολόνη) αναστέλλουν τη διαίρεση των κυττάρων παρεμβαίνοντας στη σύνθεση του DNA και των πρωτεϊνών. Έχουν πολλές δράσεις που είναι επιθυμητές στην εξελικτική πορεία της νόσου:

- Καταστέλλουν την αιμοποιητική δραστηριότητα
- Μειώνουν την ορμονική έκκριση των γοναδοτροφινών (GRH) και της φλοιοτρόπου ορμόνης ACTH
- Μειώνουν την υπερασβεστιαμία
- Μειώνουν το εγκεφαλικό οίδημα
- Δρουν ως αντιφλεγμονώδη
- Έχουν ευφορική δράση.

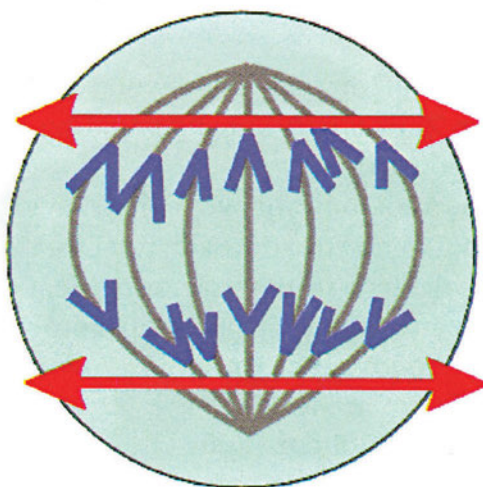
Ορμόνες του φύλου και ανταγωνιστές: Η ανάπτυξη ορισμένων όγκων,



Σχήμα 14.5 Σχηματική παράσταση δράσης αλκυλιούντων. Η παροχή ριζών αλκαλίων παρεμποδίζει τη διαίρεση του DNA στη φάση της μίτωσης.

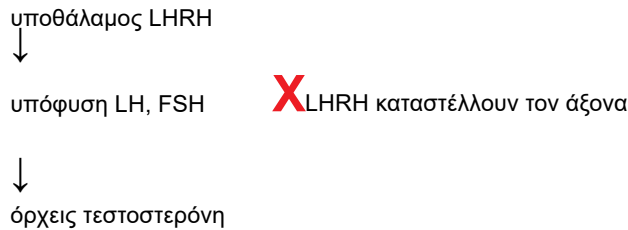
όπως του μαστού και του προστάτη, εξαρτάται από τις ορμόνες. Η αφαίρεση του αδένου που παράγει την ορμόνη, π.χ., αφαίρεση όρχεων στον καρκίνο του προστάτη, ή χορήγηση ορμονών με αντίθετη δράση, ή χορήγηση ενός ανταγωνιστή των ορμονών, συντελεί στην υποχώρηση του όγκου.

Σήμερα στον καρκίνο του προστάτη χορηγείται η γοζερελίνη (Zoladex) και η λιουπρολίδη. Είναι ανταγωνιστές της παραγωγής ορμονών από τους γεννητικούς αδένες. Στην ουσία, ομοιάζουν με τις υποθαλαμικές ορμόνες της έκλυσης γοναδοτροφινών, είναι τα LHRH ανάλογα, πεπτίδια με ανάλογη δράση. Όταν χορηγούνται διεγείρουν την έκκριση οιστρογόνων και ανδρογόνων από τους όρχεις και τις ωοθήκες μέσω διέγερσης της υπόφυσης.



Σχήμα 14.6 Σχηματική παράσταση δράσης αλκαλοειδών της Vinca. Συνδέονται με τις σωληνοειδείς πρωτεΐνες. Αποδιοργανώνεται το κύτταρο στη φάση πολλαπλασιασμού (μιτώσεις).

Κεφάλαιο 14^ο: Αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά



Σχήμα 14.6 Όταν χορηγείται συνεχώς το πεπτιδικό ανάλογο των LHRH, σταδιακά αρχίζει να μην ανταποκρίνεται ούτε η υπόφυση ούτε οι όρχεις, οπότε, αν ο προστάτης έχει ορμονοεξαρτώμενο νεόπλασμα, αυτό υποστρέφεται.

Δηλαδή, παριστούν τη δράση των υποθαλαμικών ορμονών και έτσι εκλύεται η ωχρινοτρόπος LH και η ωοθηλακιοτρόπος FSH, οι οποίες με τη σειρά τους θα δράσουν στους περιφερικούς αδένες (όρχεις). Με τη συνεχή όμως χορήγηση, η ανταπόκριση αυτή αναστέλλεται σταδιακά, δηλαδή αναστέλλεται η παλίνδρομη αλληλορύθμιση υποθαλάμου - περιφερικών ορμονοπαγωγών οργάνων. Σε διάστημα 3 - 4 εβδομάδων επιτυγχάνεται "φαρμακολογικός ευνουχισμός". Οι στεροειδικές ορμόνες καταστέλλονται, καθώς και οι λειτουργίες που εξαρτώνται από αυτές.

Η θεραπεία αυτή είναι επικουρική διότι μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα παρατηρείται αντοχή.

Ταμοξифαίνη: Είναι ανταγωνιστής οιστρογόνων, χρησιμοποιείται στον μεταεμμηνοπαυσικό ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού. Επειδή έχει μερική οιστρογονική δράση, μπορεί στη αρχή της θεραπείας να προκαλέσει επιδείνωση του όγκου, αλλά να εμφανιστεί και αιμορραγία από τον κόλπο.

Άλλα φάρμακα που μπορεί να έχουν καλά αποτελέσματα στα νεοπλάσματα είναι η ερυθροποιητίνη, η ιντερφερόνη, η κυκλοσπορίνη και ορισμένα ανοσοκατασταλτικά.

Ανακεφαλαίωση

Η αντικαρκινική αγωγή αποσκοπεί:

- α) Στην παρηγορητική συμπτωματική θεραπεία του ασθενή, ώστε να ανακουφιστεί από δυσάρεστα συμπτώματα, π.χ., πιεστικά φαινόμενα από νεόπλασμα που προκαλεί απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας
- β) Στο να υποστραφεί ο όγκος (να ελαττωθούν μέχρι να εξαλειφθούν τα μικροσκοπικά και μακροσκοπικά ευρήματα)
- γ) Στο να αντιμετωπιστεί με μαζική καταστροφή η μάζα της νεοπλασίας.

Τα αντικαρκινικά χημειοθεραπευτικά δίδονται σε συνδυασμό. Δρουν σε διάφορες φάσεις του κύκλου της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Τα περισσότερα δρουν αναστέλλοντας μηχανισμούς πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι:

- Λοιμώξεις
- Θρομβοκυττοπενία
- Αναιμία
- Ναυτία
- Αλωπεκία
- Στεριότητα.

Τα αντικαρκινικά φάρμακα:

- α) Αναστέλλουν τη σύνθεση του DNA, όπως οι αντιμεταβολίτες μεθοτρεξάτη και μερκαπτοπουρίνη.
- β) Αδρανοποιούν το DNA, όπως τα κυτταροτοξικά αντιβιοτικά δαουνορουβικίνη, αδριαμυκίνη (δοξορουβικίνη), μπλεομυκίνη, που καταστρέφουν τα οργανίδια των κυττάρων και συνδέονται με το DNA παρεμβαίνοντας στην μεταγραφή. Τα αλκυλιούνται αδρανοποιούν επίσης το DNA (κυκλοφωσφαμίδη χλωραμβουκίλη). Είναι χημικά ανόμοια αλλά έχουν ίδια δράση. Παρέχουν ρίζες αλκυλίων στο DNA και αναστέλλουν την μίτωση: είναι δηλητήρια της μίτωσης. Δεσμεύουν μικροσωληνώδεις πρωτεΐνες (την τουμπουλίνη), που είναι απαραίτητες για το σχηματισμό της ατράκτου. Σ' αυτά ανήκουν τα αλκαλοειδή της Vinca, βινκριστίνη, βινπλαστίνη, τα οποία χορηγούνται σε οξείες λευχαιμίες και συμπαγείς όγκους (η βινκριστίνη είναι μυελοτοξική η βινπλαστίνη είναι νευροτοξική) και η ταξόλη η οποία είναι επίσης αντιμιτωτικό. Χορηγείται στον καρκίνο των ωοθηκών.

Σαν αντικαρκινικά χρησιμοποιούνται επίσης ορμόνες, γλυκοκορτικοειδή και ανταγωνιστές των ορμονών του φύλου (γοζερελίνη σε καρκίνο του προστάτη και ταμοξιφαίνη σε καρκίνο του μαστού)

Χρησιμοποιούνται ακόμη άλλα φάρμακα: ανοσοκατασταλτικά, κυκλοσπορίνη και ανοσοδιεγερτικά (ιντερφερόνη).

Ερωτήσεις

1. Κατηγορίες αντικαρκινικών φαρμάκων.
2. Ανεπιθύμητες ενέργειες αντικαρκινικών.
3. Σε τι αποσκοπεί η αντικαρκινική αγωγή;
4. Σε τι διαφέρει η αντικαρκινική αγωγή από την αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία;

BITAMINEΣ

Σκοπός κεφαλαίου

- Να γνωρίζουν οι μαθητές/τριες τις βιταμίνες.

Οι βιταμίνες είναι απαραίτητες στον οργανισμό σε μικρές ποσότητες για τη διατήρηση της καλής υγείας. Η έλλειψή τους από αυτόν δημιουργεί σοβαρές διαταραχές, τις αβιταμινώσεις. Οι βιταμίνες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

A) Λιποδιαλυτές βιταμίνες:

- Βιταμίνη Α ή ρετινόλη
- Βιταμίνη D (D_2 εργοκαλσιφερόλη, D_3 χλωροκαλσιφερόλη)
- Βιταμίνη Ε ή τοκοφερόλη
- Βιταμίνη Κ

B) Υδατοδιαλυτές βιταμίνες:

- Θειαμίνη (B_1)
- Ριβοφλαβίνη (B_2)
- Παντοθενικό οξύ (B_3)
- Πυριδοξίνη (B_6)
- Βιταμίνη B_{12}
- Βιοτίνη (H)
- Νικοτινικό οξύ
- Φολικό οξύ
- Ασκορβικό οξύ (C)

Ανακεφαλαίωση

Οι βιταμίνες είναι απαραίτητες σε μικρές ποσότητες για την καλή λειτουργία του οργανισμού και ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, τις λιποδιαλυτές και τις υδατοδιαλυτές.

Ερωτήσεις

1. Ποιες είναι οι λιποδιαλυτές βιταμίνες;
2. Ποιες είναι οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες;
3. Η βιταμίνη Α είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη;
4. Το νικοτινικό οξύ είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη;
5. Το ασκορβικό οξύ είναι υδατοδιαλυτή βιταμίνη;
6. Το φολικό οξύ είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη;
7. Η βιταμίνη Ε ονομάζεται και τοκοφερόλη;

ΓΛΩΣΣΑΡΙ

Αιμοκάθαρση: Είναι η συνήθης θεραπεία της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου και μερικών μορφών δηλητηριάσεων. Γίνεται με διήθηση του αίματος του ασθενούς, με την παρουσία διαλυμάτων κάθαρσης εκατέρωθεν των πλευρών μιας μεμβράνης, με τη βοήθεια τεχνητού νεφρού.

Αιμόλυση: Καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Αιμοποίηση: Είναι ο σχηματισμός και η ωρίμανση των εμμόρφων συστατικών του αίματος.

Ακοκκιοκυτταραιμία: Η σοβαρή μείωση των κοκκιωδών λευκοκυττάρων.

Αλωπεκία: Φαλάκρα τοπική ή γενικευμένη.

Αμηνόρροια: Απουσία εμμήνου ρύσης.

AMP: Μονοφωσφορική αδενοσίνη. Συμμετέχει στην προσφορά ενέργειας.

Αναστολέας: Είναι ουσία που αποκλείει τη δραστηριότητα κάποιου ενζύμου ή υποδοχέα.

Αναστολείς της ΜΑΟ: Φάρμακα που αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου μονοαμινοξειδάση. Χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά.

Αναφυλαξία: Οξεία, υπερβολική αλλεργική αντίδραση, με την οποία απαντά ο οργανισμός, όταν έλθει σ' επαφή με ξένη ουσία (αντιγόνο).

Άνοια: Ονομάζεται η έκπτωση (μείωση) νοητικής λειτουργίας.

Ανοσοκαταστολή: Μείωση των αμυντικών δυνάμεων του οργανισμού.

Αντιβιοτικά: Φάρμακα που αναστέλλουν την ανάπτυξη ή καταστρέφουν τα βακτήρια.

Αντιμεταβολίτες: Φάρμακα που μοιάζουν με τις ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θρέψη των κυττάρων.

Αρρυθμία: Είναι η απόκλιση από το φυσιολογικό ρυθμό, αναφέρεται ιδιαίτερα σ' ένα διαταραγμένο καρδιακό ρυθμό.

Αρτηριοσκλήρυνση: Εναπόθεση λιπιδίων στο τοίχωμα των αγγείων της καρδιάς.

Αταξία: Είναι η έλλειψη συντονισμού των εκουσίων κινήσεων, χωρίς όμως να συνυπάρχει παράλυση.

Ατονία: Κατάσταση κόπωσης.

Άτονος: Χωρίς μυϊκό τόνο.

Βάμματα: Αλκοολικά ή υδαταλκοολικά διαλύματα, που παρασκευάζονται από φυτικές ή χημικές ουσίες.

Βαρβιτουρικά: Υπνωτικά φάρμακα, παράγωγα του Βαρβιτουρικού οξέος.

Βήχας: Προκαλείται από φλεγμονώδη, μηχανικό, χημικό και θερμικό ερεθισμό των υποδοχέων του βήχα.

Βραδυκαρδία: Αργός καρδιακός ρυθμός, συνήθως μικρότερος των 55 παλμών ανά λεπτό.

Βρογχικό άσθμα: Σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παροξυσμούς δύσπνοιας, που συνοδεύονται από αγγειοεκκριτικές διαταραχές και σπασμό των αεροφόρων οδών.

Γαλάκτωμα: Ετερογενές σύστημα, που αποτελείται από δύο υγρές φάσεις που δεν αναμιγνύονται και που η μια βρίσκεται διασπαρμένη με τη μορφή σταγονιδίων μέσα στην άλλη.

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση: Είναι πάθηση, στην οποία το περιεχόμενο του στομάχου παλινδρομεί προς τον οισοφάγο.

Γλαύκωμα: Είναι παθολογική κατάσταση, στην οποία αυξάνεται η ενδοφθάλμια πίεση, λόγω παρακώλυσης της αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού προς τον σωλήνα του Schlemm. Οδηγεί σε αλλοιώσεις των νευρικών και αγγειακών στοιχείων του αμφιβληστροειδούς και στη συνέχεια σε τύφλωση.

Γλουταραλδεϋδ: Απολυμαντικό φάρμακο με ερεθιστική δράση.

Γλυκογόνο: Σύνθετος υδατάνθρακας που αποτελείται από πολλά μόρια γλυκόζης και χρησιμεύει ως αποθήκη γλυκόζης, η οποία απελευθερώνεται σε καταστάσεις ανάγκης (π.χ., νηστεία, σωματική καταπόνηση, άγχος).

GMP: Μονοφωσφορική γουανοσίνη 2ος αγγελιοφόρος συμβάλλει σε μηχανισμούς χάλασης των λείων μυϊκών ινών, π.χ., αγγείων, και προκαλεί αγγειοδιαστολή.

G cell: Κύτταρο που παράγει γαστρίνη.

Δασυτριχισμός: Υπερβολική τριχοφυΐα.

Διουρητικό: Κάθε φάρμακο που αυξάνει το ποσό των ούρων.

Διπλωπία: Το να βλέπει κάποιος τα αντικείμενα διπλά.

Δυσκινησία: Ονομάζεται κάθε διαταραχή στις κινήσεις του ατόμου, π.χ., ανώμαλες κινήσεις, σπασμός, ασυνέργεια.

Δυσκοιλιότητα: Είναι η ελάττωση της συχνότητας αφόδευσης ή η δυσκολία στην αφόδευση.

Δυσμηνόρροια: Επώδυνη έμμηνος ρύση.

Εκπόλωση: Ονομάζεται η ελάττωση της διαφοράς δυναμικού μεταξύ των δύο πλευρών της κυτταρικής μεμβράνης.

Εμβολή: Η μερική ή ολική απόφραξη ενός αγγείου, που μπορεί να οφείλεται, π.χ., σε θρόμβο του αίματος.

Εναιώρημα: Ετερογενές σύστημα που αποτελείται από δύο φάσεις: μια εξωτερική υγρή και μια εσωτερική, που αποτελείται από αδιάλυτα σωματίδια διασπαρμένα στην υγρή φάση.

Ενδομητρίωση: Η παρουσία ενδομητρικού ιστού σε περιοχές εκτός της μήτρας.

Εντεροδιαλυτά δισκία: Δισκία ανθεκτικά στα υγρά του στομάχου, που όμως διαλύονται ή αποσαθρώνονται στα έντερα.

Ερυθροκύτταρα: Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Ευφορία: Είναι αίσθημα ευχαρίστησης ή ευεξίας, το οποίο συνήθως δεν είναι σταθερό.

ECL: Κύτταρα παρόμοια των κυττάρων χρωμαφίνης, που παράγουν ισταμίνη και αυξάνεται η έκκριση γαστρικού οξέος (συνήθως σε κακοήθειες).

Θεραπεία υποκατάστασης: Θεραπεία με χορήγηση ουσιών που φυσιολογικά υπάρχουν στον οργανισμό (π.χ., ορμονών), αλλά βρίσκονται σε ανεπάρκεια ή παντελή έλλειψη.

Θυρεοτοξίκωση: Είναι το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε υπερθυρεοειδισμό.

Ιντερφερόνες: Χημικές ουσίες με αντιική δράση, χρήσιμες στην ηπατίτιδα Β και C.

Καταπληξία: Πτώση της αρτηριακής πίεσης με αναστολή των αντανεκλαστικών του νευρικού συστήματος, που συνοδεύεται από μειωμένη συνείδηση (κατέρρευση, shock).

Καταρράκτης: Είναι παθολογική κατάσταση, κατά την οποία ο κρυσταλλοειδής φακός (βρίσκεται πίσω από την ίριδα και μπροστά από το υαλοειδές σώμα) θολώνει.

Κίρρωση ήπατος: Είναι χρόνια νόσος, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της λοβιακής και αγγειακής αρχιτεκτονικής του ήπατος.

Κεντρικά αναλγητικά: Δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκέφαλο) και ανακουφίζουν από ισχυρούς πόνους, που δεν αντιμετωπίζονται με τα μη κεντρικά αναλγητικά, π.χ., μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Κερατίτιδα: Φλεγμονή του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού.

Κετοξέωση: Οξέωση που οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή κετονικών σωμάτων (οξέων) στον οργανισμό.

Κλοφιβράτη: Αντιλιπιδαιμικό φάρμακο σε υπερλιπιδαιμία τύπου 2 και 4.

Κνησμός: Φαγούρα.

Κνίδωση: Είναι αγγειακή αντίδραση του δέρματος (παροδικές, οίδηματικές διογκώσεις του δέρματος) με κνησμόδη χαράκτηρα.

Κολλαγόνο: Η κολλώδης ουσία που περιέχεται στις ίνες του συνδετικού ιστού, η οποία με το βρασμό μετατρέπεται σε ζελατίνη.

Κράμπα: Σπασμωδική επώδυνη μυϊκή συστολή.

Κρεσόλες: Απολυμαντικά φάρμακα, ερεθιστικά για το δέρμα και τους βλεννογόνους.

Κώμα: Κατάσταση που χαρακτηρίζεται από απώλεια της συνείδησης, της κινητικότητας και της αισθητικότητας και μοιάζει με ύπνο, με βαθειά νάρκη. Επέρχεται σταδιακά ως αποτέλεσμα άλλης παθολογικής κατάστασης.

Collapsus: Εξάντληση του οργανισμού, διαταραχή της κυκλοφορίας του αίματος με μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης.

Λιποπρωτεΐνες: Ουσίες του αίματος που αποτελούνται από πρωτεΐνες, τριγλυκερίδια, χοληστερόλη και φωσφολιπίδια.

Λιποπρωτεϊνική λιπάση LPL: Υδρολύει και απομακρύνει τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες [χυλομικρά και πολύ υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)].

Λοβαστατίνη: Αντιλιπιδαιμικό φάρμακο για υπερλιπιδαιμία τύπου 2.

Λοίμωξη: Εμφάνιση νόσου που οφείλεται σε εγκατάσταση και πολλαπλασιασμό μικροβίων στον οργανισμό.

Μακροφάγα: Είναι κύτταρα τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού. Προέρχονται από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα.

Μετάλλαξη: Η μεταβολή στο γενετικό υλικό.

Μετεωρισμός: Είναι η παρουσία υπερβολικής ποσότητας αέρα στον στόμαχο ή στο έντερο (φούσκωμα).

Μυοκάρδιο: Ο γραμμωτός μυς της καρδιάς.

Μύση: Συστολή της κόρης του οφθαλμού.

Νεόπλασμα: Είναι όγκος (μάζα κυττάρων με άναρχες λειτουργίες).

Νιασίνη: Η βιταμίνη B₃ ή νικοτινικό οξύ.

Νόσος Parkinson: Πρόκειται για εκφυλισμό του μελαινораβδωτού, ντοπαμινεργικού συστήματος. Στα συμπτώματα περιλαμβάνεται: τρόμος, δυσκαμψία, απώλεια της επιδεξιότητας, δυσκολία εγέρσεως από την καρέκλα, ανωμαλίες στη στάση του σώματος και στο βάδισμα κτλ.

Νυσταγμός: Είναι στιγμιαία, γρήγορη, ρυθμική κίνηση των οφθαλμών.

Ξηροστομία: Είναι η μειωμένη σιελική έκκριση.

Ξηροφθαλμία: Ξηρότητα του βλεννογόνου του επιπεφυκότα του οφθαλμού.

Οίδημα: Πρήξιμο λόγω κατακράτησης υπερβολικής ποσότητας υγρού στους ιστούς.

Οξέωση: Κατάσταση του οργανισμού που προκαλείται από την ελάττωση της αλκαλικότητας του αίματος. Το αίμα φυσιολογικά έχει ουδέτερη ή ελαφρά αλκαλική αντίδραση (PH = 7,3'7,5), που τη διατηρεί σταθερή με ειδικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Οξέωση παρατηρείται στο διαβήτη, σε βαριές νεφρίτιδες, δηλητηριάσεις, οξείες λοιμώδεις νόσους κτλ.

Οπιοειδείς υποδοχείς: Ειδικές θέσεις του ΚΝΣ, που σχετίζονται με την αντίληψη του πόνου.

Οπιοειδή πεπτίδια: Ουσίες του ΚΝΣ, που διεγείρουν τους οπιοειδείς υποδοχείς και αναστέλλουν την αίσθηση του πόνου.

Οπιούχα: Φάρμακα που έχουν παρόμοια δράση με μορφίνη.

Ορθό: Το τελευταίο τμήμα του παχέος εντέρου.

Ορθοστατικός: Ο αναφερόμενος στην όρθια στάση.

Οστεοαρθρίτιδα: Εκφυλιστική αρθροπάθεια.

Οστεομαλακία: Μαλάκυνση των οστών.

Οστεοπόρωση: Απώλεια οστικής μάζας, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής πυκνότητας και την υποβάθμιση της ποιότητας του οστού.

Ουρτικάρια: Η εμφάνιση οίδηματικών διογκώσεων στο δέρμα, που συχνά συνοδεύεται από κνησμό, εξανθήματα.

Οισοφαγίτιδα: Είναι η ανάπτυξη φλεγμονής στον οισοφάγο, που οφείλεται σε διά-

φορες αιτίες, π.χ., σε γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, σε ιούς, όπως του AIDS, ερπητοϊούς κτλ.

Ουδετεροπενία: Είναι χαμηλός αριθμός των ουδετερόφιλων στο αίμα.

Παραισθησιογόνα: Τα φάρμακα που προκαλούν παραισθησία, δηλαδή αντίληψη ενός αισθήματος που δεν οφείλεται σε επίδραση εξωτερικού ερεθίσματος.

Παραισθήσεις: Στη διαταραχή αυτή το αντικείμενο υπάρχει, αλλά το άτομο έχει σφαλερή ή παραποιημένη αντίληψη αυτού του αντικειμένου, π.χ., γαύγισμα σκύλου εκλαμβάνεται ως ανθρώπινη φωνή.

Προβαχόλη: Αντιλιπιδαιμικό φάρμακο για υπερλιπιδαιμία τύπου 1.

Πτητική ουσία: Αυτή που εξατμίζεται εύκολα, που έχει δηλαδή χαμηλό σημείο ζέσης.

Σακχαρόπηκτα: Δισκία επικαλυμένα με στρώματα ζάχαρης.

Σπονδυλίτιδα: Φλεγμονή των σπονδύλων.

Στεφανιαία: Τα αγγεία που τροφοδοτούν με αίμα την καρδιά.

Συμπαθομιμητικός: Αυτός που διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Συνδετικός ιστός: Στηρικτικός ιστός, του οποίου η μεσοκυττάρια ουσία είναι άφθονη, μαλακή και πηκτή και τα κύτταρά του απαντούν σποραδικά. Ο ιστός αυτός γεμίζει τα διάκενα μεταξύ ιστών και οργάνων και λειτουργεί ως συνδετικό μέσον, στήριγμα και περίβλημα αυτών. Συντελεί επίσης στη θρεπτική λειτουργία.

Σύνδρομο Zollinger Ellisson: Σοβαρή ελκωτική προδιάθεση του γαστρικού βλεννογόνου λόγω υπερέκκρισης γαστρικού υγρού. Η υπερέκκριση του γαστρικού υγρού οφείλεται στην ύπαρξη νεοπλασματος, που εκκρίνει γαστρίνη από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Η γαστρίνη προάγει την απελευθέρωση ισταμίνης από κύτταρα που είναι παρόμοια των κυττάρων χρωμαφίνης ECL (enterochromaffin like cell). Συνήθως, εντοπίζεται στο πάγκρεας, αλλά μπορεί να βρίσκεται και σε άλλους ιστούς, π.χ., 12δάκτυλο.

Σχιζοφρένεια: Διαταραχή της σκέψης και παραλήρημα.

Σωλήνας του Schlemm: Είναι ο φλεβώδης κόλπος του σκληρού χιτώνα (κυκλοτερής σωλήνας με ωοειδή τριγωνική διατομή), με τον οποίο γίνεται η αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού προς την φλεβική κυκλοφορία.

Stress: Ένταση, σφοδρότητα.

Ταχυκαρδία: Γρήγορος καρδιακός ρυθμός, που συνήθως υπερβαίνει τους εκατό παλμούς ανά λεπτό.

Τριγλυκερίδια: Ουσίες από λιπαρά οξέα και γλυκερόλη, υπεύθυνα για στεφανιαία νόσο της καρδιάς.

Τρόμος: Τρέμουλο.

Υδατοειδές υγρό: Αποτελεί διαυγές και άχρωμο λεμφώδες υγρό, που γεμίζει το χώρο

ανάμεσα στο φακό και στον κερατοειδή. Χρησιμεύει για τη θρέψη του φακού και του κερατοειδούς και συμβάλλει στη διατήρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης, καθώς και του σχήματος και του μεγέθους του βολβού.

Υπερλιπιδαιμία: Παθολογική κατάσταση με αυξημένα λιπίδια στο αίμα.

Υπεροξίδιο του υδρογόνου: Αντισηπτικό φάρμακο για τραύματα επειφανεϊακά.

Υπερπλασία: Αύξηση του αριθμού των κυττάρων ενός ιστού, με αποτέλεσμα τη διόγκωση αυτού χωρίς να δημιουργείται όγκος.

Υπνηλία: Διάθεση για ύπνο, νωχέλεια.

Υποτροπή: Είναι η επανεμφάνιση μιας νόσου μετά τη θεραπεία της.

Χολεστυραμίνη: Αντιλιπιδαιμικό φάρμακο για υπερλιπιδαιμία τύπου 2.

Χοληστερόλη: Συστατικό των λιποπρωτεϊνών του αίματος, υπεύθυνη για στεφανιαία νόσο της καρδιάς.

Χολικά οξέα: Βοηθούν στην απορρόφηση των λιπών από το βλεννογόνο του εντέρου.

Ψευδαίσθηση: Είναι η αίσθηση ανύπαρκτου αντικειμένου, που βιώνεται με ακλόνητη πεποίθηση για την ύπαρξή του, π.χ., ήχος καμπάνας χωρίς να υπάρχει ήχος.

Ψωρίαση: Δερματική φλεγμονώδης νόσος, που χαρακτηρίζεται από κόκκινες λεπιδώδεις πλάκες στην επιφάνεια του σώματος.

Ωχρο σωματίο: Μετά την απελευθέρωση του ωαρίου, το υπόλοιπο του ωοθυλακίου που μένει στις ωοθήκες μετατρέπεται σ' έναν σχηματισμό που ονομάζεται ωχρο σωματίο. Το ωχρο σωματίο είναι ένας μικρός ενδοκρινής αδένας, που παράγει προγεστερόνη και οιστρογόνα κατά το δεύτερο μισό του γεννητικού κύκλου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Trevor, M.Sp.: Avery's Drug Treatment. Williams and Wilkins Co., Baltimore 1997.
2. Βαρώνου, Δ.Δ.: Ιατρική Φαρμακολογία. Αθήνα 1987.
3. Russell, L.: Cecil Textbook of Medicine 20th Ed. Bennett and Plum 1996.
4. Γιαμαρέλλου, Ε.: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή θεραπεία. Αθήνα 1991.
5. Εθνικό Συνταγολόγιο 2003
6. Goodman, L.S. and Gilman, A.G.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th. Edition Pergamon Press 2001.
7. Forth, W.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 9te Auflage. Wissenschaftsverlag 2001.
8. Braunwald, E.: Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition. International Edition 2001.
9. Harvey, R.A., Champe, P.C.: Φαρμακολογία. Μεταφρασμένο από Ι. Στ. Παπαδόπουλο και Γ. Παπαδόπουλο, Αθήνα 2002.
10. Julien, R.: Βασικές αρχές Ψυχοφαρμακολογίας. Μετάφραση επιμέλεια: Παναγής Γ. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2003.
11. Katzung, B.G.: Basic and Clinical Pharmacology. Appleton and Lange 10th Edition 2001.
12. Krueck, F., Kaufmann, W.: Therapie Handbuch 3te Auflage. Urban and Schwarzenberg 1989.
13. Palmer, E.: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie. Rote Liste 2003.
14. Scheler, W.: Grundlagen der Allgemeinen Pharmakologie. Gustav Fischer Verlag 1980.
15. Σιταράς, Ν.: Φαρμακολογία από Αμφιθέατρο. Εκδόσεις Cn & n Commaqicah's news & newsletters, Αθήνα 1998.
16. Σκουρολιάκου, Μ., Παπασαραντόπουλου, Π.: Εγκόλπιο Φαρμάκων, Εκδ. Business Information Support, Αθήνα 1994.

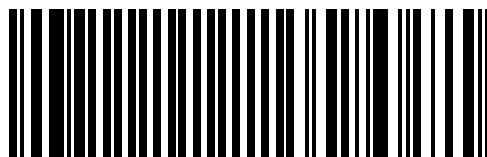
Πηγές: Οι φωτογραφίες του συγγράμματος προέρχονται από το προσωπικό αρχείο των συγγραφέων ή ελεύθερες δημοσίευσης (Copyright).

Βάσει του ν. 3966/2011 τα διδακτικά βιβλία του Δημοτικού, του Γυμνασίου, του Λυκείου, των ΕΠΑ.Λ. και των ΕΠΑ.Σ. τυπώνονται από το ΙΤΥΕ - ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ και διανέμονται δωρεάν στα Δημόσια Σχολεία. Τα βιβλία μπορεί να διατίθενται προς πώληση, όταν φέρουν στη δεξιά κάτω γωνία του εμπροσθόφυλλου ένδειξη «ΔΙΑΤΙΘΕΤΑΙ ΜΕ ΤΙΜΗ ΠΩΛΗΣΗΣ». Κάθε αντίτυπο που διατίθεται προς πώληση και δεν φέρει την παραπάνω ένδειξη θεωρείται κλεψίτυπο και ο παραβάτης διώκεται σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 7 του νόμου 1129 της 15/21 Μαρτίου 1946 (ΦΕΚ 1946,108, Α').

Απαγορεύεται η αναπαραγωγή οποιουδήποτε τμήματος αυτού του βιβλίου, που καλύπτεται από δικαιώματα (copyright), ή η χρήση του σε οποιαδήποτε μορφή, χωρίς τη γραπτή άδεια του Υπουργείου Παιδείας και Θρησκευμάτων / ΙΤΥΕ - ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ.

Κωδικός βιβλίου 0-24-0279

ISBN 978-960-06-3314-6



(01) 000000 0 24 0279 6