

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ, ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

## I. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

Για να επιτύχουμε την πρόληψη ή την θεραπεία των νόσων πρέπει τα φάρμακα που χορηγούμε να φτάνουν στους ιστούς σε επαρκή αλλά όχι τοξικά επίπεδα. Η ταχύτητα έναρξης και η διάρκεια δράσης ενός φαρμάκου καθώς και η ένταση του αποτελέσματος εξαρτώνται από την οδό χορήγησης και την είσοδο στο πλάσμα (απορρόφηση), την κατανομή στους ιστούς, τον μεταβολισμό τους και την απέκκρισή (του φαρμάκου και των μεταβολιτών του) στο ήπαρ και τους νεφρούς.

## II. ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Η οδός χορήγησης εξαρτάται από τις ιδιότητες του φαρμάκου (υδατο- ή λιποδιαλυτότητα, ιονισμός κλπ) και τους θεραπευτικούς στόχους (ταχεία έναρξη, μακροχρόνια χορήγηση, περιοχή κατανομής κλπ). Οι δυο βασικοί οδοί χορήγησης είναι η εντερική και παρεντερική.

**A) ΕΝΤΕΡΙΚΗ:** 1) **Από το στόμα:** αποτελεί τη συνηθέστερη και πιο ασταθή οδό χορήγησης. Άλλα φάρμακα απορροφώνται στο στομάχι και άλλα στο 12/λο. Ο μεταβολισμός πρώτης ιδόου από το ήπαρ περιορίζει την αποτελεσματικότητά της (πχ το 90% της νιτρογλυκερίνης απομακρύνεται από την κθκλοφορία κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ). Η παρουσία τροφής μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση φαρμάκων που καταστρέφονται σε όξινο περιβάλλον (πχ πενικιλίνη), επειδή αυξάνει τον χρόνο της γαστρικής κένωσης. Η κατάλληλη εντερική επικάλυψη στα σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης προστατεύει τα φάρμακα από την επίδραση του οξέος.

2) **υπογλώσσια:** το πλούσιο τριχοειδικό δίκτυο επιτρέπει την απευθείας διάχυση του φαρμάκου στην κυκλοφορία και την παράκαμψη του ήπατος.

3) **από το ορθό:** το 50% της φλεβικής αποχέτευσης του ορθού παρακάμπτει την πυλαία κυκλοφορία και η βιομετατροπή στο ήπαρ ελαχιστοποιείται. Επίσης χρησιμοποιείται όταν φάρμακο δύναται να προκαλέσει έμετο ή ο ασθενής κάνει ήδη εμέτους. Αποτρέπει τέλος, όπως και η υπογλώσσια χορήγηση, την καταστροφή του φαρμάκου από το pH του στομάχου.

**B) ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ:** Χρησιμοποιείται για φάρμακα που δεν απορροφώνται επαρκώς από το ΓΕΣ, για ασταθείς ουσίες στο ΓΕΣ (πχ ινσουλίνη), όταν θέλουμε να επιτύχουμε ταχεία έναρξη της δράσης του φαρμάκου και σε ασθενείς με απώλεια

συνείδησης. Παρέχει τον μέγιστο έλεγχο της πραγματικής δόσης του φαρμάκου που λαμβάνει ο ασθενής.

**1) Ενδοαγγειακή:** μπορεί να είναι ενδοφλέβια (ΕΦ) ή ενδοαρτηριακή (ΕΑ). Με αυτή αποφεύφουμε τον μεταβολισμό πρώτης δίοδου από το ήπαρ και επιτυγχάνουμε πιο γρήγορα επιθυμητά επίπεδα στο αίμα. Στα μειονεκτήματά της συγκαταλέγονται α) δεν μπορεί να διακοπεί η χορήγησή της με τρόπους όπως ο έμετος και η αδρανοποίηση με ενεργό άνθρακα, β) μπορεί να διευκολύνει τη βακτηριδιακή μόλυνση και γ) να προκαλέσει αιμόλυση και άλλες παρενέργειες εξαιτίας της ταχείας μεταφοράς μεγάλων συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς.

**2) Ενδομυϊκή:** υπάρχουν δυο ειδών σκευάσματα. Τα υδατικά διαλύματα των οοίων οι δραστικη ουσία διαχέεται ταχέως στην κυκλοφορία και τα σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης που είναι συνήθως μη υδατικά (πχ εναιώρημα σε αιθυλενγλυκόλη ή αραχιδέλαιο) στα οποία αφού το έκδοχοδιαχυθεί εκτός του μυός, η δραστική ουσία καθιζάνει και απορροφάται πλέον βραδέως, παρέχοντας παρατεταμένη δράση με μια μόνο δόση (πχ δεκανοϊκή αλοπεριδόλη).

**3) Υποδόρια:** χρησιμοποιείται για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου από την ΕΦ χορήγηση πχ επινεφρίνη, ή για τον περιορισμό της δράσης καποιου άλλου φαρμάκου πχ η χορήγηση επινεφρίνης προκαλεί αγγειοσύσπαση και ελαττώνει τη διαχυση στην κυκλοφορία της λιδοκαΐνης. Άλλο παράδειγμα αποτελούν στερές ουσίες όπως η λεβονοργεστρέλη και οι μηχανικές αντλίες ινσουλίνες που εμφυτεύονται υποδόρια.

**4) Εισπνοή:** επιτρέπει την ταχεία μεταφορά και απορρόφηση από τον βλενογόνο του αναπνευστικού συστήματος παρέχοντας αποτέλεσμα όπως σχεδόν η ΕΦ χορήγηση. Χρησιμοποιείται για αέρια φάρμακα (πχ αιθέρας) ή φάρμακα που μπορούν να διασπαρούν σε κάποιο αερόλυμα (aerosol). Χρησιμοποιείται στη ΧΑΠ οπότε το φάρμακο πηγαίνει κατευθείαν στον ιστό στόχο αποτρέποντας τις παρενέργειες της συστηματικής χορήγησης.

**5) Ενδορινική:** για συστηματικές ασθένειες πχ δεσμοπρεσσίνη για τον άποιο διαβήτη, καλσιτονίνη για την οστεοπόρωση με ρινικό ψεκαστήρα. Η κοκαΐνη λαμβάνεται με εισπνοή.

**6) Ενδοραχιαία/ενδοκοιλιακά:** απευθείας εισαγωγή φαρμάκων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) πχ μεθοτρεξάτη σε οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

**7) Τοπική:** με τη μορφή κρέμας για ασθένειες του δέρματος πχ κλοτριμαζόλη για δερματόφυτα, ή ενστάλαξη τοπικά πχ ατροπίνη για τη διαστολή της κόρης.

**8) Διαδερμική:** επιτυγχάνεται συστηματική δράση από την εφαρμογή φαρμάκων στο δέρμα συνήθως με τη μορφή εμπλάστρου για παρατεταμένη δράση, πχ νιτρογύκερίνη. Η απορρόφηση εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του δέρματος στο σημείο εφαρμογής.

### III. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Απορρόφηση είναι η μεταφορά του φαρμάκου στην κυκλοφορία. Η ταχύτητα και η αποτελεσματικότητά της εξαρτάται από τον τρόπο χορήγησης, με την ΕΦ έγχυση να είναι η καλύτερη. Οι άλλες οδοί ελαττώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

#### A) μεταφορά από τον ΓΕΣ

**1) Παθητική διάχυση:** λειτουργεί για τα περισσότερα φάρμακα. Το φάρμακο μετακινείται από την περιοχή με την μικρότερη στην περιοχή με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση δεν παρατηρείται κορεσμός και η χημική δομή του φαρμάκου δεν παίζει κανένα ρόλο. Τα λιποδιαλυτά περνούν μέσα από την μεμβράνη και τα υδατοδιαλυτά μέσα από ειδικούς πρωτεϊνικούς διαύλους.

**2) Ενεργητική μεταφορά:** φάρμακα που εμφανίζουν ομοιότητες στη χημική δομή τους με φυσικούς μεταβολίτες χρησιμοποιούν -με την κατανάλωση ενός ποσού ενέργειας- ειδικές πρωτεΐνες φορείστας κυτταρικής μεμβράνης. Έτσι, μεταφέρονται ουσίες αντίθετα στη διαφορά συγκέντρωσης και το φαινόμενο παρουσιάζει κορεσμό, έχοντας μέγιστη μεταφορά όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι υψηλή.

#### B) Επίδραση του pH

Τα περισσότερα είναι είτε ασθενή οξέα ( $HA \leftrightarrow H^+ + A^-$ ), είτε ασθενείς βάσεις ( $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$ ).

**1) Δίοδος ενός μη φορτισμένου φαρμάκου από μια μεμβράνη:** ένα φάρμακο περνά ευκολότερα από μια μεμβράνη αν είναι αφόρτιστο. Επομένως οι μορφές HA και B περνούν ευκολότερα. Η συγκέντρωση της αφόρτιστης μορφής καθορίζεται το pH στο σημείο απορρόφησης και την ισχύ του οξέος ή της βάσης, όπως αυτή εκφράζεται από την pKa. Μικρή pKa σημαίνει ισχυρό οξύ και μεγάλη pKa σημαίνει ισχυρή βάση. Όταν η  $pKa = pH$  τότε  $C_{HA} = C_{A^-}$  και  $C_B = C_{BH^+}$ . Όταν η  $pKa < pH$  τότε κυριαρχούν οι πρωτονιομένες μορφές και όταν  $pKa > pH$  τότε κυριαρχούν οι μη πρωτονιομένες μορφές. Τα λιποδιαλυτά φάρμακα, τέλος, περνούν ευκολότερα τις μεμβράνες με ταχύτητα που καθορίζεται από τη ροή του αίματος.

2) **Υπολογισμός της ποσότητας του φαρμάκου σε κάθε πλευρά της μεμβράνης:** Η εξίσωση των Henderson-Haselbach ( $pH = pK_a + \log\left[\frac{[\text{μη πρωτονιομένης}]}{[\text{πρωτονιομένης}]}\right]$ ) καθορίζει τη συγκέντρωση του φαρμάκου εκατέρωθεν μιας μεμβράνης, η οποία χωρίζει διαμερίσματα με διαφορετικό pH, πχ pH στομάχου (1.5) και pH πλάσματος (7.4).

**Γ) Παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση:**

1) **Η αιματική ροή:** η αυξημένη αιματική ροή στο έντερο σε σχέση με το στομάχι ευνοεί την απορρόφηση του φαρμάκου από το έντερο. Η καταπληξία ελαττώνει τη ροή στην περιφέρεια και ελαχιστοποιεί την απορρόφηση κατά την υποδόρια χορήγηση.

2) **Η έκταση της επιφάνειας απορρόφησης:** η επιφάνεια του εντέρου είναι 1000 φορές μεγαλύτερη από αυτή του στομάχου και ευνοεί την απορρόφηση από το έντερο.

3) **Χρόνος επαφής με την επιφάνεια απόρροφησης:** η διάρροια και η παρασυμπαθητική διέγερση ελαττώνουν τον χρόνο επαφής και την απορρόφηση. Αντίθετα η συμπαθητική διέγερση στο stress και την άσκηση αυξάνουν τον χρόνο επαφής και η παρουσία τροφής αυξάνει τον χρόνο απορρόφησης.

**IV. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ**

Βιοδιαθεσιμότητα είναι το κλάσμα του χορηγούμενου φαρμάκου που φτάνει στην κυκλοφορία χωρίς χημικές μεταβολές, εκφράζεται δε ως %. Η βιοδιαθεσιμότητα κατά την ΕΦ χορήγηση είναι εξορισμού 100%

**A) Προσδιορισμός:** Για να προσδιορίσουμε το ποσό ενός φαρμάκου που φτάνει την κυκλοφορία χορηγούμενο από το στόμα, σχεδιάζουμε τη γραφική παράσταση της συγκέντρωσης του φαρμάκου προς τον χρόνο. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (EYK) της παράστασης εκφράζει το μέγεθος της απορρόφησης. Το ίδιο κάνουμε και για την ΕΦ χορήγηση. Ο λόγος  $EYK_{\text{στόμα}} / EYK_{\text{ΕΦ}}$  είναι η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου όταν χορηγείται από το στόμα.

**B) Παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα:**

1) **μεταβολισμός πρώτης διόδου:** Η είσοδος ενός φαρμάκου που λαμβάνεται από το στόμα στην πυλαία κυκλοφορία οδηγεί στο μεταβολισμό του στο ήπαρ και την ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας, πχ προπρανολόλη, λιδοκαΐνη.

2) **Διαλυτότητα:** για να απορροφηθεί ένα φάρμακο θα πρέπει να είναι αρκετά υδρόφοβο ώστε να μπορεί να περνά εύκολα από τις μεμβράνες, αλλά να διατηρεί

κάποια υδατοδιαλυτότητα ώστε να μπορεί να μεταφερθεί και να αποκτήσει πρόσβαση στην επιφάνεια του κυττάρου.

**3) Χημική αστάθεια:** το pH του στομάχου μπορεί να καταστρέψει ασταθείς ουσίες όπως η πενικιλίνη, αλλά και τα ένζυμα του ΓΕΣ μπορούν να αδρανοποιήσουν πεπτιδικά παράγωγα όπως η ινσουλίνη.

**4) φαρμακοτεχνική δομή:** τα έκδοχα που χρησιμοποιούνται, το μέγεθος των σωματιδίων, η μορφή του άλατος του φαρμάκου και κρυσταλλικός πολυμορφισμός μπορεί να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

**Γ) Βιοισοδυναμία:** Βιοϊσοδύναμα ονομάζονται τα φάρμακα που έχουν την ίδια βιοδιαθεσιμότητα και τον ίδιο χρόνο για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα.

**Δ) Θεραπευτική ισοδυναμία:** θεραπευτικά ισοδύναμα είναι δυο φάρμακα που έχουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Φάρμακα που είναι βιοϊσοδύναμα μπορεί να μην είναι θεραπευτικά ισοδύναμα.

## V. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Κατανομή ενός φαρμάκου είναι η διαδικασία με την οποία ένα φάρμακο εγκαταλείπει αντιστρεπτά την κυκλοφορία και εισέρχεται στο εξωκυττάριο υγρό ή στα κύτταρα.

**A) Αιματική ροή:** Τα όργανα αιματώνονται διαφορετικά με αποτέλεσμα η αιματική ροή στο ΚΝΣ, το ήπαρ και τους νεφρούς να είναι μεγαλύτερη, ενώ στους σκελετικούς μύες και τον λιπώδη ιστό μικρότερη.

**B) Τριχοειδική διαπερατότητα: 1) δομή των τριχοειδών:** Στο ΚΝΣ η βασική μεμβράνη των τριχοειδών είναι συνεχής, καλύπτεται από τα ψευδοπόδια των αστροκυττάρων και τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώνονται με στενοσυνδέσμους (αιματοεγκεφαλικός φραγμός). Για να εισέλθουν τα φάρμακα πρέπει να περάσουν μέσα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (γεγονός που είναι εύκολο για τα λιποδιαλυτά φάρμακα) ή να μεταφερθούν ενεργητικά με μεταφορείς (πχ λεβοντόπα). Αντίθετα στο ήπαρ ή τον σπλήνα τα κύτταρα ενώνονται με χασματοσυνδέσμους και μεγάλο τμήμα της βασικής μεμβράνης μένει ακάλυπτο εξαιτίας της ασυνεχούς δομής των τριχοειδών, με αποτέλεσμα να περνούν εύκολα και πρωτεΐνες.

**2) Δομή του φαρμάκου:** τα υδρόφοβα φάρμακα δεν παρουσιάζουν φορτίο και περνούν εύκολα από τις μεμβράνες. Ο σπουδαιότερος παράγοντας που επηρεάζει την κατανομή τους είναι η αιματική ροή. Τα υδρόφιλα φάρμακα που έχουν θετικά ή αρνητικά φορτία περνούν μέσα από χασματοσυνδέσμους.