

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ

A. Εισαγωγή στην χορήγηση των φαρμάκων

Φαρμακευτικά προϊόντα* διαφόρου προέλευσης (φυσικής, ημισυνθετικής, συνθετικής και βιοσυνθετικής) που περιέχουν φαρμακολογικά δραστικές ουσίες χρησιμοποιούνται για την πρόληψη, ή για την βελτίωση της υγείας και διάθεσης των ανθρώπων, κυρίως όμως χορηγούνται για την συμπτωματική ή ριζική θεραπεία από διάφορες ασθένειες. Εκτός από τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, που αριθμούν μερικές χιλιάδες φαρμακομορφές που περιέχουν περισσότερες από 1600 φαρμακολογικά δραστικές ουσίες, καταναλώνονται και τεράστιες ποσότητες μη συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (ΜΗ.-ΣΥ.ΦΑ) που προσφέρονται ετησίως σε διάφορες φαρμακομορφές (δισκία, κάψουλες, σιρόπια, αεροζόλες, σταγόνες κ.ά.) και χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της αυτοθεραπείας. Τα προϊόντα αυτά κυκλοφορούν με έγκριση των αρμοδίων Υπηρεσιών του Υπουργείου Υγείας (ΕΟΦ) ως ασφαλή και αποτελεσματικά για την Δημόσια Υγεία.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, στις περισσότερες περιπτώσεις η χορηγούμενη φαρμακευτική ουσία εισέρχεται στο κυκλοφορικό σύστημα (στο πλάσμα και λέμφο) και μεταφέρεται στους ιστούς και όργανα όπου και δρα φαρμακοδυναμικά σε συγκεκριμένους στόχους (μόρια υποδοχέων). Με την κατανομή του φαρμάκου αρχίζει και ο μεταβολισμός στο ήπαρ. Τα φάρμακα μετά από μεταβολισμό οδηγούνται στην απέκκριση κυρίως μέσω των νεφρών αλλά και άλλων οργάνων (π.χ. πνεύμονες) (Σχήμα 1).

Αναλυτικότερα, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η συνταγογραφούμενη δόση που χορηγείται κατά την θεραπεία, οδηγεί στην συσσώρευση του φαρμάκου στον τόπο δράσης και επιφέρει φαρμακολογική αποτελεσματικότητα σε βαθμό

που αναμένεται από την ανάλογη δόση.

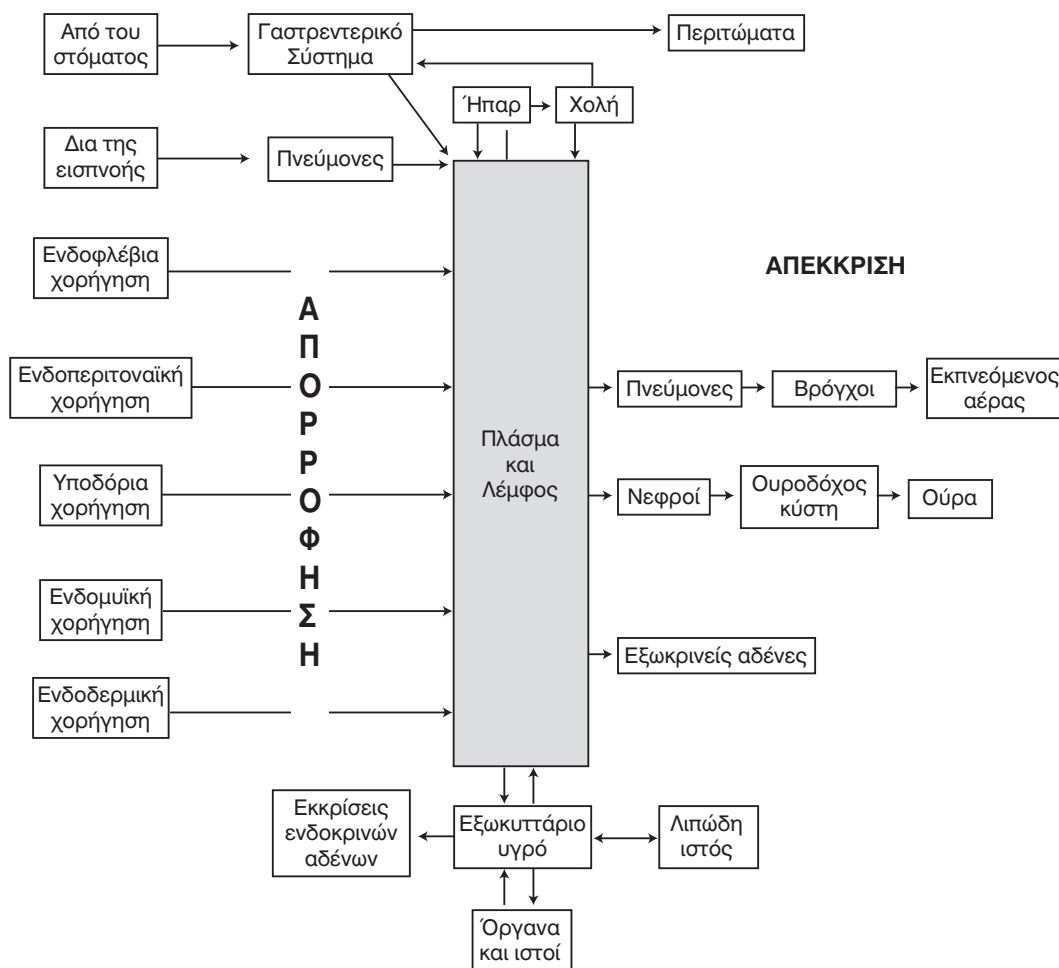
Η πορεία αυτή από την λήψη ενός φαρμάκου μέχρι την εκδήλωση της επιθυμητής θεραπευτικής δράσης μπορεί να επηρεασθεί από διάφορους παράγοντες που απεικονίζονται στο σχήμα 2 και δεν αφορούν μόνο τον ασθενή αλλά και πιθανά λάθη που ενδέχεται να προκύψουν κατά την εκτέλεση συνταγών ή την λήψη των δόσεων σε τακτά χρονοδιαστήματα ανάλογα με το δοσολογικό πρωτόκολλο.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε, ότι η επιλογή των συνταγογραφούμενων φαρμάκων γίνεται πάντοτε από τον θεράποντα ιατρό, ενώ η εκτέλεση των συνταγών από τον φαρμακοποιό. Αναφορικά με τα μη συνταγογραφούμενα φάρμακα (ΜΗ.ΣΥ.ΦΑ) αυτό γίνεται κυρίως από τον φαρμακοποιό ή τον ίδιο τον ασθενή στα πλαίσια της αυτοθεραπείας.

B. Περί θεραπευτικής και επιλογής θεραπευτικών

Αν και δεν έχει δοθεί ακόμη ένας συγκεκριμένος ακριβής ορισμός της «Θεραπευτικής» είναι κατανοητό ότι η Θεραπευτική αντιπροσωπεύει το σύνολο των δραστηριοτήτων που ξεκινούν από τον ορθολογισμό της θεραπευτικής αγωγής δηλ. την επιλογή, τη χορήγηση του φαρμάκου και την αξιολόγηση του αναμενόμενου φαρμακολογικού αποτελέσματος (ευεργετικές αλλά και ανεπιθύμητες ενέργειες). Τρεις σημαντικοί παράγοντες εμπόδισαν την ανάπτυξη της θεραπευτικής ως ξεχωριστής επιστήμης. α) Η αποδοχή της άποψης ότι στις ασθένειες και τις ενέργειες των φαρμάκων συμβάλλουν πολλαπλοί παράγοντες που είναι αστάθμητοι και δεν μπορούν να ελέγχουν πλήρως. β) Η θεραπευτική αγωγή στηρίζεται συχνά σε μια παραδοσιακή αντίληψη που θεωρεί ακόμη την ασθένεια (νόσο) ως μια στατική και όχι δυναμική κατάσταση και τους πάσχοντες από

* Μορφοποιημένα προϊόντα που περιέχουν την φαρμακολογικά δραστική ουσία και αδρανή βιολογικά έκδοχα, δηλ. ουσίες που προστίθενται και συμβάλλουν στην μορφοποίηση αλλά δεν ασκούν φαρμακολογική δράση.



ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ

Σχήμα 1. Διαγραμματική παράσταση των κύριων οδών χορήγησης της απορρόφησης, κατανομής στο πλάσμα και τους ιστούς και της απέκκρισης φαρμάκων. Τα βέλη υποδηλώνουν την πορεία της εισόδου αλλήλ και της απέκκρισης από τον οργανισμό.

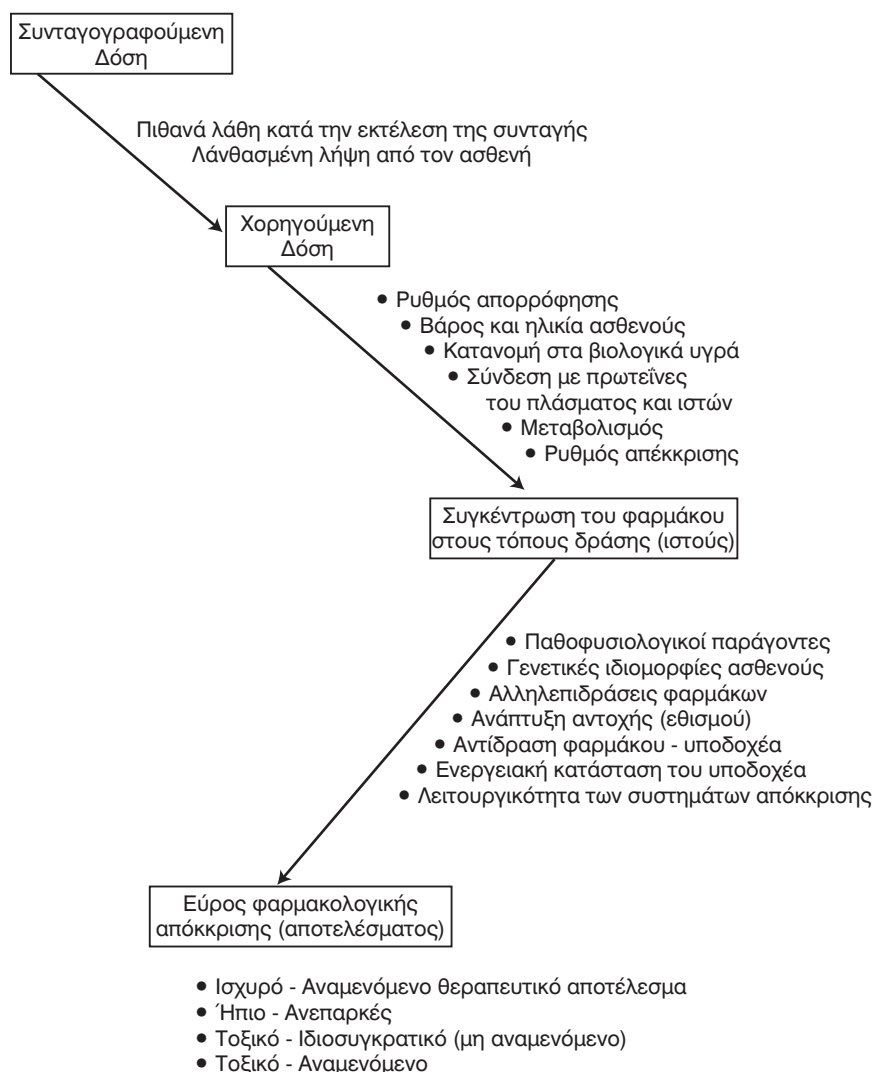
την ίδια νόσο ως σχετικά ομοιογενή πληθυσμό με αναμενόμενη απόκριση στην φαρμακευτική αγωγή. γ) Αποτελέσματα που προκύπτουν μόνον από εμπειρία κατά την κλινική πράξη και δεν τεκμηριώνονται από επιστημονικά δεδομένα μπορεί να μην είναι ορθά και να παραπλανήσουν τον ασθενή κατά την πορεία της θεραπείας. Με τα σημερινά δεδομένα, η επιλογή της θεραπευτικής-φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να στηρίζεται κυρίως σε αντικειμενικά δεδομένα (π.χ. διάγνωση, κλινικοεργαστηριακές αναλύσεις, γνώσεις της δράσης των φαρμάκων από μελέτες κλινικής δοκιμασίας κ.ά.) που αφορούν τον συγκεκριμένο ασθενή, ως ξεχωριστή περίπτωση κάθε φορά αφού το ζητούμενο είναι η θεραπεία του ασθενούς πρωταρχικά και όχι του πλήθους των α-

σθενών που συμπεριφέρονται με σημαντικό βαθμό ετερογένειας και παρουσιάζουν ανομοιόμορφη απόκριση στα ίδια φάρμακα.

Γ. Παράγοντες επιλογής θεραπευτικών

Κατά τον ορθολογικό σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής και την επιλογή των κατάλληλων φαρμάκων για την συγκεκριμένη ασθένεια, λαμβάνονται υπόψη ορισμένοι καθοριστικοί παράγοντες.

- Τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα που καθορίζουν την διάγνωση και συμβάλλουν στο σχεδιασμό της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής.
- Η καλή γνώση των μηχανισμών δράσης, οι φαρμακολογικές ενέργειες και παρενέργειες καθώς και οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων που επιλέγησαν να χορηγηθούν.



Σχήμα 2. Παράγοντες που επηρεάζουν την σχέση συνταγογραφούμενης δόσης και φαρμακολογικού αποτελέσματος.

- γ. Οι ασθενείς, ως άτομα μεμονωμένα, διαφέρουν γενετικά μεταξύ τους και δεν ανταποκρίνονται στα ίδια φάρμακα με τον ίδιο βαθμό. Άλλοι αντιδρούν ευεργετικά και θεραπεύονται, άλλοι αντιδρούν ανεπαρκέστατα και άλλοι εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες (παρενέργειες) σε βαθμό που μπορεί να οδηγήσουν στην άμεση διακοπή της θεραπείας και αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Στα πλαίσια αυτά, πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη τυχών αλλεργίες στα φάρμακα λόγω υπερευαισθησίας που ενδέχεται να είναι άγνωστες είτε να είναι γνωστές και να παραμερισθούν οδηγώντας σε σοβαρές επιπλοκές και απώλεια ζωής.
- δ. Η βαρύτητα της νόσου και η εξέλιξη της με την

πάροδο του χρόνου. Τα στοιχεία αυτά είναι καθοριστικά για το δοσολογικό σχήμα και το διάστημα εφαρμογής της θεραπευτικής αγωγής.

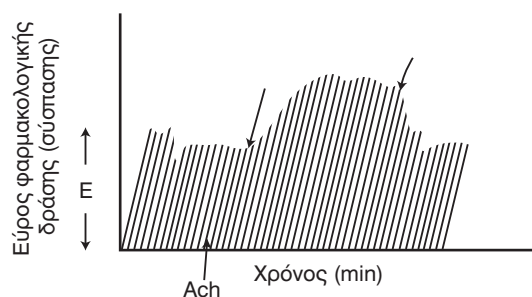
- ε. Η πολλαπλή χορήγηση φαρμάκων και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις, που αποτελούν καθημερινό πρόβλημα στους ασθενείς.
- στ. Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου, δηλ. η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση που επηρεάζονται συχνά από την ηλικία αλλά κυρίως την παθοφυσιολογία του ασθενούς. Τέλος,
- ζ. Σημαντικό ρόλο παίζει και ο θεραπευτικός δείκτης κάθε φαρμάκου που δείχνει αν το χορηγούμενο φάρμακο είναι στενού ή μη θεραπευτικού εύρους και ενδέχεται να προκαλέσει τοξικότητα σε περίπτωση τυχών υπερδοσολογίας.

Δ. Σχέσεις μεταξύ δόσης φαρμάκου και φαρμακολογικού αποτελέσματος

Φαρμακοδυναμικά, τα περισσότερα φάρμακα δρουν αντιστρεπτά επί των υποδοχέων που εντοπίζονται στα κύτταρα των ιστών, δηλ. εξασκούν την φαρμακολογική τους δράση και στην συνέχεια απομακρύνονται. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις τα φάρμακα δρουν σχεδόν μόνιμα -μη αντιστρεπτά- και συνεχίζουν να εξασκούν την δράση τους επί των υποδοχέων για μεγάλο χρονικό διάστημα μέχρι την αδρανοποίηση από μεταβολικά ένζυμα και την απέκκρισή τους.

Η αντίδραση των φαρμάκων με τους υποδοχείς τους στους ιστούς (τόπους δράσης) οδηγεί σε διέγερση-ενίσχυση ή καταστολή βιοχημικών μηχανισμών που εκδηλώνονται άλλοτε ως σύσπαση ή διαστολή στις λείες μυϊκές ίνες των αγγείων, του λεπτού εντέρου, των βρόγχων κ.ά., αύξηση ή πτώση της αρτηριακής πίεσης, έκλυση ή μη νευροδιαβιβαστών ή άλλων μοριακών σημάτων (π.χ. αύξηση ή μείωση δράσης ενζύμων και δευτέρων μηνυμάτων, όπως το cAMP και cGMP κ.ά.). Ο βαθμός αποτελεσματικότητας ή εύρος, σχετίζεται άμεσα με την δόση του φαρμάκου στον τόπο δράσης. Επειδή όμως η αντίδραση φαρμάκου-υποδοχέα ακολουθεί τον νόμο της δράσης των μαζών ή δόσοεξαρτώμενη (ποσοτικοποιημένη) αποτελεσματικότητα της δράσης του φαρμάκου αποτελεί την κυριότερη αρχή της Φαρμακολογίας και Θεραπευτικής.

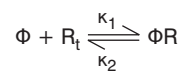
Σε περίπτωση αξιολόγησης φαρμάκων *in vitro*, όπου η χορήγηση φαρμάκου επί του ιστού-στόχου είναι σχεδόν άμεση, παρατηρείται αύξηση (ή σε αντίθετη περίπτωση μείωση) μίας φυσιολογικής λειτουργίας π.χ. σύσπαση λείων μυϊκών ινών (Σχήμα 3). Προσθήκη της ακετυλοχολίνης επί ανηρημένου τμήματος λεπτού εντέρου κονίκλου κατά τον πειραματισμό προκαλεί αύξηση του εύρους (E) της σύσπασης για χρονικό διάστημα ολίγων λεπτών μέχρι που αρχίζει η προοδευτική διάσπαση-αδρανοποίηση της ακετυλοχολίνης (Ach) και το σύστημα επανακάτ τους φυσιολογικούς ρυθμούς περιοδικής σύσπασης όπως απεικονίζεται στο παλμογράφημα (Σχήμα 3). Η δράση ενός φαρμάκου στον οργανισμό δεν εξαρτάται μόνο από την δόση αλλά και από τον χρόνο εμφάνισής της δραστηριότητας, δηλ. από τον χρόνο



Σχήμα 3. Επίδραση της ακετυλοχολίνης επί της σύσπασης ανηρημένου τμήματος λεπτού εντέρου κονίκλου. Διακρίνεται με βέλος η προσθήκη ακετυλοχολίνης (Ach), ή αύξηση του εύρους της σύσπασης (·) και η προοδευτική επαναφορά του συστήματος στους φυσιολογικούς ρυθμούς περιοδικής σύσπασης (·) λόγω ενζυμικής αδρανοποίησης-διάσπασης της ακετυλοχολίνης.

που μεσολαβεί από την λήψη μέχρι την έναρξη της εκδήλωσης θεραπευτικού αποτελέσματος που προκαλεί η εν λόγω δόση. Το εύρος της φαρμακολογικής δράσης μπορεί να προσδιορισθεί και να παραστεί γραφικά ως συνάρτηση της χορηγούμενης δόσης. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις το εύρος (E) του φαρμακολογικού αποτελέσματος είναι δόσοεξαρτώμενο (Σχήμα 4A). Στα πλαίσια της δόσοεξαρτώμενης αποτελεσματικότητας προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις οδηγούν σε μεγαλύτερο εύρος που ενίοτε πλησιάζει το μέγιστο (Emax) σύμφωνα με την καμπύλη (Σχήμα 4A,B).

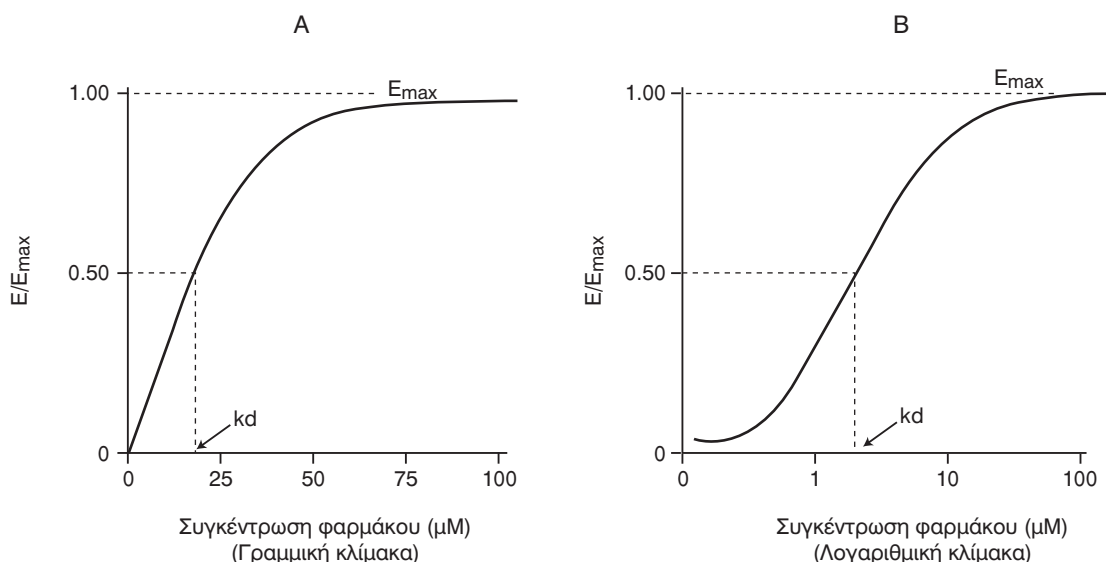
Αν θεωρήσουμε Φ την συγκέντρωση του φαρμάκου στον τόπο δράσης, R_t την συγκέντρωση όλων των υποδοχέων, ΦR: την συγκέντρωση των συμπλόκων φαρμάκου-υποδοχέα κατά την αντίδραση:



Τότε το κλάσμα των υποδοχέων που συνδέονται με τα μόρια του φαρμάκου είναι:

$$Y = \frac{[\Phi R]}{[R_t]} = \frac{[\Phi]}{k_d + [\Phi]} \text{ όπου } K_d = \frac{k_1}{k_2}$$

Σύμφωνα με την θεωρία του Clark (1920), το εύρος του φαρμακολογικού αποτελέσματος είναι ευθέως ανάλογο του κλάσματος των συνδεδεμένων υποδοχέων και το E_{max} συμβαίνει όταν όλα τα μόρια υποδοχέων καλύπτονται από το φάρμακο. Επειδή όμως σε ορισμένες περιπτώσεις το E_{max} μπορεί να ληφθεί ακόμη και αν όλοι οι



Σχήμα 4. Δοσοεξαρτώμενη σχέση δόσης φαρμάκου και εύρους (E) φαρμακολογικού αποτελέσματος. Η δοσοεξαρτώμενη σχέση μπορεί να παρασταθεί γραφικά είτε υπό αναλογική κλίμακα (A), ή υπό λογαριθμική κλίμακα (B) της συγκέντρωσης. Kd =Δόση (μM) που προκαλεί το 50% του φαρμακολογικού αποτελέσματος.

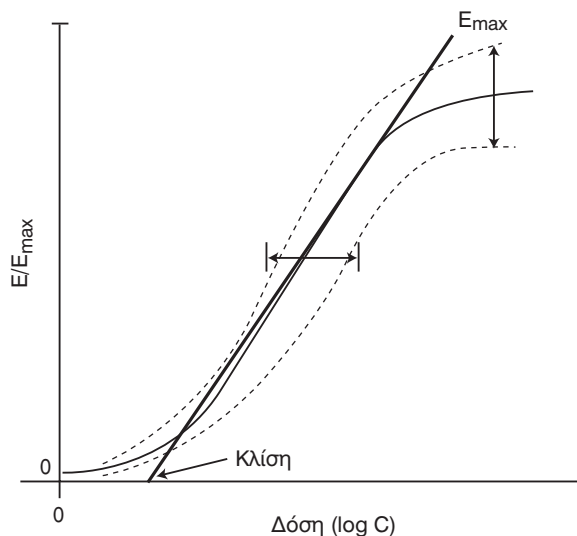
υποδοχείς δεν καλύπτονται με φάρμακο [όπως π.χ. στην περίπτωση των υπεράριθμων υποδοχέων (sparse receptors)] τότε το $E=h \cdot S$ και $S=\epsilon \cdot Y$, όπου h αντιπροσωπεύει μία απροσδιόριστη λειτουργία του συστήματος που συνδέει το E με το σήμα της διέγερσης ή καταστολής (S) και ϵ είναι ο συντελεστής αναλογίας μεταξύ του σήματος και του ποσοστού των υποδοχέων που αντιδρούν και σχηματίζουν σύμπλοκα με το φάρμακο (Y).

$$E = \frac{h\epsilon(\Phi)}{kd + [\Phi]}$$

Συχνά, παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων. Αυτό μπορεί να οφείλεται όχι μόνο σε διαφορετικά επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα αλλά και σε φαρμακοδυναμικές παραμέτρους. Βέβαια, αν και το εύρος του φαρμακολογικού αποτελέσματος είναι δοσοεξαρτώμενο, η σχέση των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και του εύρους (E) ορισμένες φορές είναι αρκετά σύνθετη, αφού η σχέση αυτή για ορισμένα φάρμακα δεν επηρεάζεται αποτελεσματικά και μόνο από την δόση αλλά και από άλλους παράγοντες π.χ. στην δράση αντιυπερτασικών υπεισέρχονται η περιφερική αντίσταση, ο ΚΛΟΑ (κατά λεπτό όγκος αίματος), ο

αντανακλαστικός έλεγχος καρδιακού ρυθμού κ.ά. Επομένως, είναι εύλογο η δοσοεξαρτώμενη καμπύλη δόσης-αποτελέσματος, να παρουσιάζει μεταβολές (variability) ως προς ο εύρος της απόκρισης, τον ρυθμό με τον οποίο εκδηλώνεται το αποτέλεσμα καθώς και την μέγιστη τιμή που παίρνει δηλ. το E_{max} (Σχήμα 5).

Ως μέγιστο εύρος (E_{max}) φαρμακολογικού

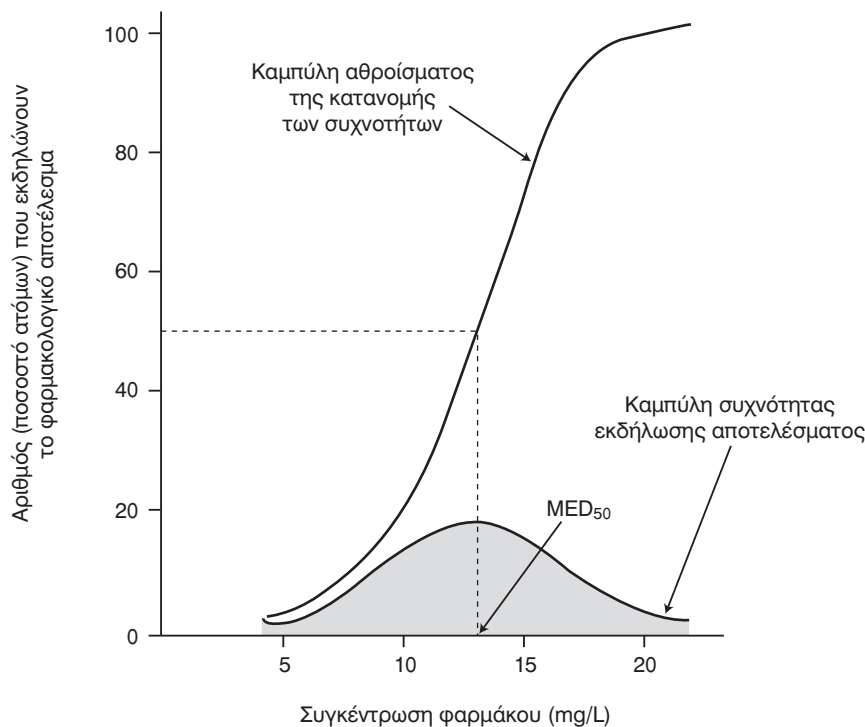


Σχήμα 5. Η δοσοεξαρτώμενη σχέση δόσης-αποτελέσματος (E) παρουσιάζει διαφορές όπως δείχνουν τα βέλη ανάμεσα σε διάφορους ασθενείς που λαμβάνουν το ίδιο φάρμακο στην ίδια δόση.

αποτελέσματος ορίζεται η μέγιστη τιμή της κλινικά αποδεκτής δοσοεξαρτώμενης αποτελεσματικότητας. Η κλίση της δοσοεξαρτώμενης καμπύλης αντανακλά τον μηχανισμό δράσης των φαρμάκων δηλ. την σύνδεσή τους με τους υποδοχείς για την πρόκληση φαρμακολογικού αποτελέσματος. Χαμηλή ή υψηλή κλίση της καμπύλης υποδηλώνει την περιοχή των δόσεων που απαιτούνται για την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος. Η δόση ενός φαρμάκου που προκαλεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ένα μεμονωμένο ασθενή χαρακτηρίζεται ως εξατομικευμένη θεραπευτική δόση και αποτελεί μετρήσιμη παράμετρο, αφού μπορεί να εκδηλωθεί ή όχι ανάλογα αν ο ασθενής αυτός ανταποκρίνεται ή δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία λόγω ανοχής ή άλλων γενετικών λόγων. Επομένως, αν υποθέσουμε ότι κάποιοι ασθενείς από το πλήθος δεν ανταποκρίνονται στην χορήγηση του φαρμάκου, ενώ άλλοι θεραπεύονται, τότε δεχόμαστε ότι στο βαθμό απόκρισης ανάμεσα στα άτομα του πλήθους (των ασθενών) υπάρχει σχετική κατανομή. Υπό τις προϋποθέσεις αυτές, το ποσοστό των ατόμων που ανταποκρίνεται με συνεχώς αυ-

ξανόμενες δόσεις αυξάνεται και τείνει να προσεγγίσει το 100% (Σχήμα 6). Η καμπύλη αυτή είναι παρόμοια σιγμοειδής με την καμπύλη δοσοεξάρτησης του αποτελέσματος, αλλά η κλίση της εκφράζει την φαρμακοδυναμική ποικιλομορφία του πλήθους των ασθενών. Επομένως, η συχνότητα αποτελεσματικής ανταπόκρισης, στα φάρμακα αποτελεί πολύ σημαντική μεταβλητή ανάμεσα στους διάφορους ασθενείς που λαμβάνουν ένα και το αυτό φάρμακο στην ίδια δόση.

Η σιγμοειδής καμπύλη δόσης αθροίσματος της κατανομής των συχνοτήτων της φαρμακολογικής απόκρισης, δείχνει για την κάθε δόση το ποσοστό των ατόμων που ανταποκρίνονται στην θεραπεία. Η δόση που προκαλεί το αναμενόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα στο 50% των ατόμων ορίζεται ως η μέση αποτελεσματική θεραπευτική δόση (MED_{50} ή απλά ED_{50}). Η σιγμοειδής καμπύλη αθροίσματος των συχνοτήτων διαφέρει από την κλασσική δοσοεξαρτώμενη καμπύλη δόσης-αποτελέσματος στο γεγονός ότι αρχίζει από μια ορισμένη τιμή δόσης του φαρμάκου κάτω από την οποία δεν ανιχνεύεται κανένα φαρμακολογικό αποτέλεσμα.

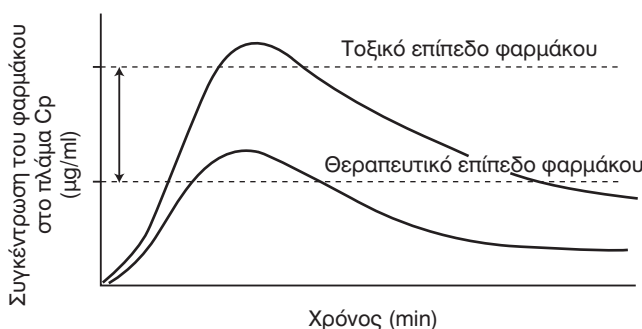
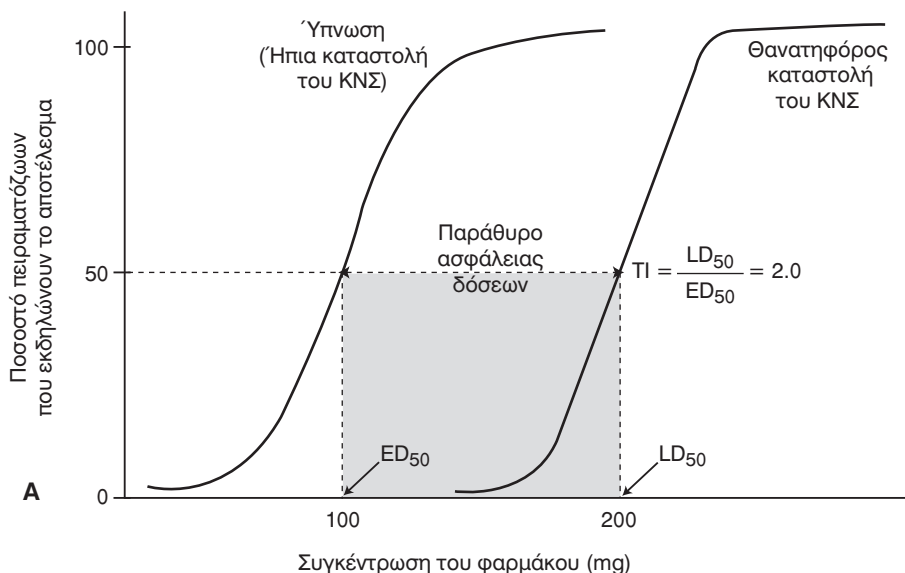


Σχήμα 6. Καμπύλη συχνότητας κατανομής των ατόμων που ανταποκρίνονται φαρμακολογικά στην χορήγηση ενός και του αυτού φαρμάκου (στην ίδια δόση) και καμπύλη αθροίσματος κατανομής των συχνοτήτων.

Ε. Θεραπευτικός δείκτης (ΤΙ)

Τα φάρμακα θεραπεύουν δρώντας ευεργετικά όπως αναμένεται στην κλινική πράξη. Δυστυχώς όμως, τα φάρμακα προκαλούν και ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως παρενέργειες) που ενίοτε ανάλογα με τον βαθμό τοξικότητας μπορούν να καταστούν θανατηφόρες. Ο λόγος ανάμεσα στην μέση θεραπευτική δόση (ED₅₀) δηλ. στην συγκέντρωση του φαρμάκου που επιφέρει την θερα-

πευτική δράση και εκείνης που προκαλεί τοξικότητα στο 50% των ασθενών (TD₅₀) ορίζεται ως θεραπευτικός δείκτης (TI=TD₅₀/ED₅₀). Στις περιπτώσεις αξιολόγησης φαρμάκων σε πειραματόζωα που παρατηρείται θανατηφόρα τοξικότητα στο 50% των πειραματόζωων ο θεραπευτικός δείκτης ορίζεται ως ο λόγος LD₅₀/ED₅₀, όπου LD₅₀: η μέση θανατηφόρος δόση που προκαλεί θάνατο σε 50% των πειραματόζωων. Ο



Σχήμα 7Α. Καμπύλη εξάρτησης δόσης - (συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα)- και φαρμακολογικού αποτελέσματος. Θεραπευτικός δείκτης με τιμή TI>2 δείχνει ότι το αυτό φάρμακο σε δύο διαφορετικές δόσεις οδηγεί είτε σε επιθυμητό αποτέλεσμα (ύπνωση-ήπια καταστολή του ΚΝΣ) αλλά και τον θάνατο (έντονη καταστολή του ΚΝΣ μέχρι θανάτου) σε ποσοστό του πληθυσμού των πειραματόζωων.

7Β: Καμπύλη χρονοεξαρτώμενης μεταβολής του επιπέδου του φαρμάκου στο πλάσμα σε δύο διαφορετικές δόσεις. Στην πρώτη περίπτωση, η μέση αποτελεσματική θεραπευτική δόση επιτυγχάνει επίπεδα στο πλάσμα (θεραπευτική πυκνότητα) ικανά να θεραπεύσουν, ενώ αντίθετα χορήγηση υψηλής δόσης επιφέρει τοξική θεραπευτική πυκνότητα. Η διαφορά των επιπέδων των φαρμάκων στις δύο περιπτώσεις δοσολογίας αντιπροσωπεύει το «παράθυρο ασφαλείας» όρια ασφάλειας, δηλ. τον θεραπευτικό δείκτη που είναι ενδεικτικός της «εκλεκτικότητας» του φαρμάκου.

θεραπευτικός δείκτης αποτελεί δείκτη ασφαλείας γιατί δείχνει πόσο κοντά στην τοξική δόση βρίσκεται η μέση αποτελεσματική/θεραπευτική δόση. Επειδή βέβαια τα φάρμακα συχνά δρουν πλειοτροπικά και χρησιμοποιούνται σε διάφορες ενδείξεις προκαλούν και διάφορες παρενέργειες. Ο θεραπευτικός δείκτης διαφέρει ανάλογα με τις ενδείξεις. Συμπερασματικά, ο θεραπευτικός δείκτης αντιπροσωπεύει το «παράθυρο» ασφαλείας κατά την δοσολογία των φαρμάκων. Εάν ο ΠΙ είναι μικρότερος του 2 τότε το φάρμακο αυτό μπορεί εύκολα να προκαλέσει τοξικότητα (ισχυρές παρενέργειες) (π.χ. διγοξίνη) αφού το επίπεδο της τοξικής δόσης πλησιάζει εκείνο της θεραπευτικής (Σχήμα 7A, 7B). Στις περιπτώσεις όμως φαρμάκων ευρέου θεραπευτικού εύρους δηλ. όπου η τιμή ΠΙ > 2.0 τότε το «παράθυρο ασφαλείας» (ή όρια ασφαλείας) είναι μεγαλύτερο και τυχών λάθη από υπερδοσολογία δεν οδηγούν πάντα σε σοβαρή τοξικότητα.

Ζ. Παράγοντες που επηρεάζουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα

Σημαντικές διαφορές που παρατηρούνται σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους συμβάλλουν στην τελική έκβαση του θεραπευτικού αποτελέσματος που μπορεί να είναι, όπως συχνά αναμένεται η θεραπεία, αλλά ενίοτε και η τοξικότητα. Βασικοί παράγοντες που διαμορφώνουν το αποτέλεσμα παραμένουν η ηλικία (νεογνά, παιδιά, ενήλικες, ηλικιωμένοι ασθενείς), το φύλο (γυναίκες, άνδρες), οι γενετικές ιδιομορφίες του κάθε ατόμου, η παθοφυσιολογία του ασθενούς, οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, η αντοχή (εθισμός) καθώς και η ικανότητα τους να μεταβολίζουν και να απεκκρίνουν τα φάρμακα. Ορισμένοι από τους παράγοντες αυτούς θα ανα-

λυθούν σε διάφορα κεφάλαια. Εν συντομία όμως υπενθυμίζω ότι τα φάρμακα δοκιμάζονται κατά τα στάδια της ανάπτυξης και κλινικής δοκιμασίας για αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε υγιείς ενήλικες αρχικά και μετέπειτα σε περιορισμένο αριθμό ασθενών που πάσχουν από την ίδια νόσο. Στην συνέχεια χορηγούνται σε παιδιά και υπερήλικες που παρουσιάζουν όχι μόνο διαφορετικό βαθμό μεταβολισμού και κάθαρσης δηλ. ικανότητας απέκκρισης των φαρμάκων, αλλά και διαφορετικό βάρος και σύσταση των ιστών αναφορικά με τα λιποειδή, την υδατινή φάση κ.ά. (βλέπε πίνακα 1). Ιδιαίτερη σημασία έχουν ανάμεσα στα παιδιά και τους ενήλικες οι μεταβολικές διαδικασίες των φαρμάκων που διαφέρουν δραματικά και μάλιστα ευθύνονται συχνά για εμφάνιση τοξικότητας (π.χ. το gray σύνδρομο στα νεογνά εμφανίζεται μετά από χορήγηση χλωραμφαινικόλης λόγω αδυναμίας μεταβολισμού του φαρμάκου).

Αντίθετα, στους ηλικιωμένους που παρατηρούνται μεταβολές όχι μόνο στην σύσταση του σώματος (νερό, λιποειδή, πρωτεΐνες) αλλά και την ικανότητά τους να μεταβολίζουν και να απεκκρίνουν τα φάρμακα, παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στην κάθαρση, σύνδεση των φαρμάκων με πρωτεΐνες του πλάσματος, μεταβολικά ένζυμα κ.ά. που επηρεάζουν τον ρυθμό απέκκρισης και ενδέχεται να επιτείνουν την τοξικότητα. Εκτός όμως από τις φαρμακοκινητικές μεταβολές παρατηρούνται και φαρμακοδυναμικές μεταβολές αφού επηρεάζεται η ομοιόσταση του οργανισμού. Επιπλέον, τα ηλικιωμένα άτομα παρουσιάζουν συχνά περισσότερες από μία διαταραχές που πρέπει να αντιμετωπισθούν με περισσότερα φάρμακα (π.χ. χρόνιες παθήσεις όπως οστε-

Πίνακας 1. Διαφορές ανάμεσα σε Νεογνά, Ενήλικες και Υπερήλικες που επηρεάζουν την φαρμακοκινητική

| Παράμετρος | Νεογνά | Ενήλικες | Υπερήλικες |
|---|--------------------|-------------------|--------------------|
| Βάρος | Μικρό (3-4 kgr) | Μέσο (~70 kgr) | Μεγάλο > 70 kgr |
| Υδατινή φάση (% βάρους σώματος) | 75-77% | ~58-60% | 50-60% |
| Κάθαρση Ινουλίνης | Χαμηλή | Μέση | Περιορισμένη |
| Όγκος κατανομής φαρμάκων σε λιπόφιλη φάση λόγω σωματικού λίπους | Χαμηλός | Μέσος | Υψηλός |
| Μεταβολισμός φαρμάκων | Χαμηλός | Μέσος | Υψηλός |
| Ρυθμός Απέκκρισης Φαρμάκων | Χαμηλός | Μέσος | Περιορισμένος |

οπόρωση, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια κ.ά.). Η κατάσταση αυτή συχνά δημιουργεί πρόσθετες ανάγκες θεραπευτικού ελέγχου επιπέδων φαρμάκων και αναζήτηση εξατομικευμένης θεραπευτικής αγωγής. Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται όχι μόνο ρύθμιση των δόσεων στις όποιες πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η κάθαρση (ολική κάθαρση) αλλά και ο καθορισμός δόσεων όλων των φαρμάκων που συγχωρηγούνται σε συνδυασμό, έτσι ώστε να περιορίζονται οι ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις και να βελτιώνεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η. Δοσολογία των φαρμάκων και ρύθμιση των δόσεων

Με τον όρο δόση ορίζεται η ακριβής ποσότητα του φαρμακοδυναμικά ενεργού συστατικού (φαρμάκου) ενός φαρμακευτικού προϊόντος (ιδιοσκεύασμα ή Γαληνικό σκεύασμα) που πρέπει να χορηγηθεί στον οργανισμό για να διασφαλίσει το ποθητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ο θεραπευτικός δείκτης ενός φαρμάκου που καθορίζει τα όρια ασφαλείας καθώς και ο θεραπευτικός έλεγχος των επιπέδων του φαρμάκου που επιτυγχάνονται στο πλάσμα μετά την χορήγηση μιας φαρμακομορφής δρουν καθοριστικά στον βαθμό εκδήλωσης της φαρμακολογικής-θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα χαρακτηρίζονται όχι μόνο από μια συγκεκριμένη φαρματοτεχνική μορφή (π.χ. δισκία ή ενέσιμα), αλλά και από την ακριβή δόση του φαρμάκου που πρέπει να λαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. ένα δισκίο ανά εξάωρο, πρωί, κ.ά.). Αναφορικά με τις δόσεις, διακρίνουμε:

- α. Την μέση θεραπευτική δόση (ED_{50}), δηλ. την ποσότητα του φαρμάκου που απαιτείται για να επιφέρει το ποθητό θεραπευτικό αποτέλεσμα τουλάχιστον στο 50% των ασθενών. Συχνά, η δόση αυτή χαρακτηρίζεται και ως συνήθης θεραπευτική δόση για πρακτικούς λόγους.
- β. Την μέση θανατηφόρο δόση (LD_{50}) δηλ. την ποσότητα του φαρμάκου που όταν χορηγηθεί σε αριθμό πειραματοζώων προκαλεί τον θάνατο σε 50% των πειραματοζώων.
- γ. Την εξατομικευμένη ή ατομική δόση δηλ. την

ποσότητα του φαρμάκου που προσαρμόζεται στις ανάγκες και ιδιομορφίες ενός συγκεκριμένου ασθενούς για να αποδώσει το βέλτιστο επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα με την ελάχιστη τοξικότητα.

Ο καθορισμός των δόσεων επιτυγχάνεται λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το βάρος του σώματος καθώς και την παθολογική κατάσταση των ασθενών που μπορεί να είναι βρέφη, παιδιά, ενήλικες και υπερήλικες.

Η συνήθης θεραπευτική δόση υπολογίζεται σε ενήλικες μέσου σωματικού βάρους ~ 70 kg που δεν παρουσιάζουν διαταραχές στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων δηλ. διαταραχές της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

α. Καθορισμός θεραπευτικής δόσης στα νεογνά, βρέφη και παιδιά

Η συνήθης θεραπευτική δόση για τα νεότερα άτομα βρεφικής/παιδικής ηλικίας καθορίζεται με διάφορους κανόνες (του Young για παιδιά ηλικίας 2-12) και του Clark όπως απεικονίζεται παρακάτω:

Κανόνας του Young:

$$\text{Δόση παιδιού} = \frac{\text{Ηλικία σε έτη}}{\text{Ηλικία σε έτη} + 12} \times \text{Δόση ενήλικα}$$

(για παιδιά ηλικίας από 2-12 ετών)

Κανόνας του Clark:

$$\text{Δόση παιδιού} = \frac{\text{Βάρος σώματος (kg)}}{68.5} \times \text{Δόση ενήλικα}$$

Επιπλέον των κανόνων αυτών, εξακολουθούν να εφαρμόζονται πρακτικοί κανόνες με σχετικούς Πίνακες που καθορίζουν την δόση σε παιδιά λαμβάνοντας υπόψη το βάρος (σε kg), την ηλικία, την επιφάνεια του σώματος (ανά τετραγωνικό μέτρο) ως ποσοστό της δόσης του ενήλικα (Πίνακας 2). Ο καθορισμός των παιδιατρικών δόσεων δεν διασφαλίζει πάντα από τυχών τοξικές-ανεπιθύμητες ενέργειες - γιατί τα παιδιά δεν πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ως μικρόσωμοι ανθρώπινοι οργανισμοί, αλλά ως ασθενείς με ιδιάζουσα φυσιολογία, παθολογία και ιδιοσυγκρασίες κατά την θεραπευτική. Η συνήθης θε-

Πίνακας 2. Πρακτικός Οδηγός Καθορισμού Παιδιατρικών Δόσεων

| Ηλικία | Βάρος σώματος (σε κήγρ.) | Ύψος (σε εκατ.) | Επιφάνεια σώματος (m ²) | Ποσοστό % δόσης ενήλικα |
|---------|-----------------------------|--------------------|--|----------------------------|
| Νεογνό | 3,4 | 50 | 0.23 | 11 |
| 3 μηνών | 5,7 | 60 | 0.32 | 16 |
| 6 μηνών | 7,4 | 66 | 0.40 | 21 |
| 1 έτους | 10,0 | 75 | 0.47 | 26 |
| 2 ετών | 12,4 | 87 | — | 31 |
| 3 ετών | 14,5 | 96 | 0.62 | 35 |
| 4 ετών | 16,5 | 103 | — | 39 |
| 5 ετών | 19,0 | 110 | 0.73 | 42 |
| 6 ετών | 21,5 | 116 | — | 47 |
| 7 ετών | 24,1 | 123 | 0.88 | 53 |
| 8 ετών | 26,8 | 128 | — | 57 |
| 9 ετών | 29,4 | 134 | — | 61 |
| 10 ετών | 32,3 | 139 | — | 65 |
| 11 ετών | 35,5 | 144 | — | 69 |
| 12 ετών | 39,0 | 151 | 1.25 | 74 |

ραπευτική δόση ορίζεται ως mg/kg βάρους σώματος ή ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος.

Συχνά, οι θεράποντες ιατροί συνταγογραφούν φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για παιδιατρική χρήση με ήδη προσαρμοσμένη την δόση ανά μονάδα δηλ. ανά δισκίο ή ποσότητα σιροπιού, ενώ άλλοτε προτείνεται για βρέφη ενός έτους να λαμβάνουν το 1/4 της δόσης του ενήλικα, για παιδιά 3 ετών το 1/3 και για 12χρονα παιδιά τα 3/4 της δόσης του ενήλικα.

Η πλέον αξιόπιστη μέθοδος βασίζεται στην επιφάνεια του σώματος (m²). Η μέση επιφάνεια σώματος ενός ενήλικου 70kg είναι περίπου 18 m². Επομένως για τον υπολογισμό της δόσης στα παιδιά χρησιμοποιείται ο παρακάτω τύπος:

$$\text{Δόση} = \frac{\text{Επιφάνεια σώματος (m}^2\text{)}}{1,8} \times \text{δόση ενήλικα}$$

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να χρησιμοποιεί πίνακες για τον προσδιορισμό της επιφάνειας σώματος του παιδιού.

Λόγω των σημαντικών διαφορών που παρατηρούνται ανάμεσα στα νεογνά-παιδιά και τους ενήλικες (λόγω νεφρικής λειτουργίας, μεταβολισμού, σύσταση σώματος κ.ά.), πρέπει κατά την συνταγογράφηση σε παιδιά να λαμβάνονται υπόψη τα παρακάτω:

i) η ηλικία, το βάρος, το ύψος του παιδιού και η οδός χορήγησης των φαρμάκων, ii) η επιλογή

των φαρμάκων να βασίζεται σε τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στους ενήλικες, iii) το χορηγούμενο φάρμακο να μην αναμιγνύεται με την τροφή κατά την λήψη λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων-τροφίμων, iv) να λαμβάνονται υπόψη τυχόν ευαισθησίες του παιδιού στο συνταγογραφούμενο φάρμακο, v) να ενημερώνονται οι γονείς για τυχόν παρενέργειες που ενδέχεται να προκύψουν και να εξετάζεται αν τα συγχρησιμοποιούμενα φάρμακα μπορεί να επιδεινώσουν την θεραπεία, vi) τα φάρμακα να φυλάσσονται μακριά από τα μικρά παιδιά.

β. Καθορισμός των θεραπευτικών δόσεων σε ηλικιωμένους

Οι σημαντικές βιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους (σωματικό βάρος, σωματικό λίπος και υδάτινη φάση, καρδιακή παροχή, ηπατική και νεφρική υπολειτουργικότητα κ.ά.) επιβάλλουν προσαρμογή των δοσολογικών σχημάτων και εξατομίκευση των πρωτοκόλλων για ορισμένα φάρμακα που σε συνήθεις θεραπευτικές δόσεις ενήλικων μπορεί να επιφέρουν τοξικότητα και να επιδεινώσουν την κατάσταση.

Δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι 2-5% των θανάτων αποδίδονται στα φάρμακα (υπερδοσολογία, ιδιοσυγκρασία, αδυναμία μεταβολισμού και απέκκρισης, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων κ.ά.).

Κατά την συνταγογράφηση φαρμάκων σε ηλικιωμένα άτομα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα παρακάτω: Οι ηλικιωμένοι χρειάζονται ιδιαίτερη