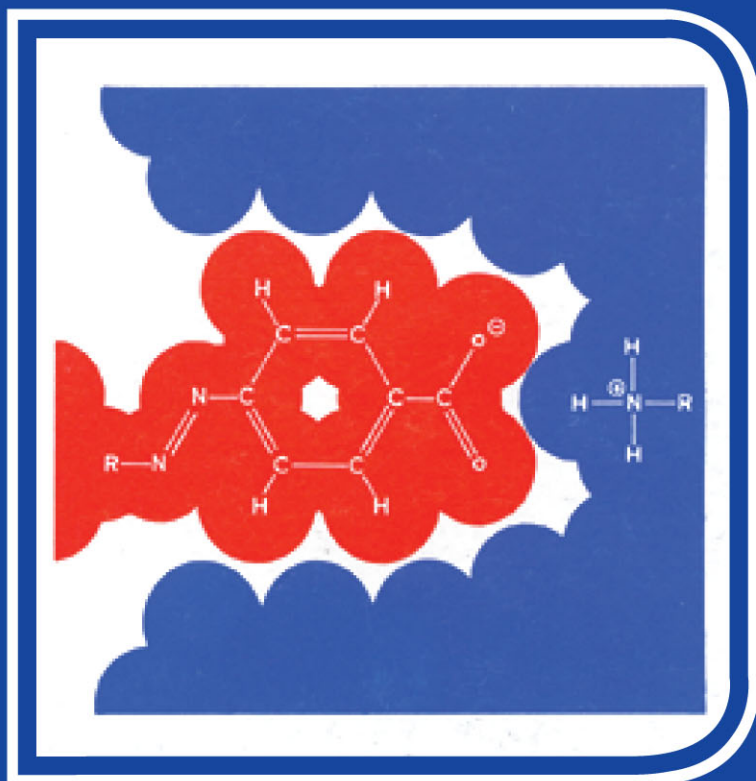


ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Ζ. Παπαδόπουλου - Νταϊφώτη

Θρασύβουλου Αθ. Κεφαλά

ΕΠΙΜΕΛΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ





1954

ΙΔΡΥΜΑ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ
ΧΡΥΣΟΥΝ ΜΕΤΑΛΛΙΟΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ

Ο Ευγένιος Ευγενίδης, ο ιδρυτής και χορηγός του «Ιδρύματος Ευγενίδου», πολύ νωρίς προέβλεψε και σχημάτισε την πεποίθηση ότι η άρτια κατάρτιση των τεχνικών μας, σε συνδυασμό με την εθνική αγωγή, θα ήταν αναγκαίος και αποφασιστικός παράγων για την πρόοδο του Έθνους μας.

Την πεποίθησή του αυτή ο Ευγενίδης εκδήλωσε με τη γενναιόφρονα πράξη ευεργεσίας, να κληροδοτήσει σεβαστό ποσό για τη σύσταση Ιδρύματος, που θα είχε ως σκοπό να συμβάλλει στην τεχνική εκπαίδευση των νέων της Ελλάδας.

Έτσι, το Φεβρουάριο του 1956 συστήθηκε το «Ίδρυμα Ευγενίδου», του οποίου τη διοίκηση ανέλαβε η αδελφή του Μαρ. Σίμου, σύμφωνα με την επιθυμία του διαθέτη. Το έργο του Ιδρύματος συνεχίζει από το 1981 ο κ. Νικόλαος Βερνίκος - Ευγενίδης.

Από το 1956 έως σήμερα η συμβολή του Ιδρύματος στην τεχνική εκπαίδευση πραγματοποιείται με διάφορες δραστηριότητες. Όμως απ' αυτές η σημαντικότερή, που κρίθηκε από την αρχή ως πρώτης ανάγκης, είναι η έκδοση βιβλίων για τους μαθητές των Τεχνικών και Επαγγελματικών Σχολών και Λυκείων.

Μέχρι σήμερα, με τη συνεργασία με τα Υπουργεία Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων και Εμπορικής Ναυτιλίας, εκδόθηκαν εκατοντάδες τόμοι βιβλίων, που έχουν διατεθεί σε πολλά εκατομμύρια αντίτυπα. Τα βιβλία αυτά κάλυπταν ή καλύπτουν ανάγκες των Κατωτέρων και Μέσων Τεχνικών Σχολών του Υπ. Παιδείας, των Σχολών του Οργανισμού Απασχολήσεως Εργατικού Δυναμικού (ΟΑΕΔ), των Τεχνικών και Επαγγελματικών Λυκείων, των Τεχνικών Επαγγελματικών Σχολών και των Δημοσίων Σχολών Εμπορικού Ναυτικού.

Μοναδική φροντίδα του Ιδρύματος σ' αυτή την εκδοτική του προσπάθεια ήταν και είναι η συγγραφή και έκδοση βιβλίων ποιότητας, από άποψη όχι μόνον επιστημονική, παιδαγωγική και γλωσσική, αλλά και ως προς την εμφάνιση, ώστε το βιβλίο να αγαπηθεί από τους μαθητές.

Για την επιστημονική και παιδαγωγική αρτιότητα των βιβλίων τα κείμενα υποβάλλονται σε πολλές επεξεργασίες και βελτιώνονται πριν από κάθε νέα έκδοση συμπληρούμενα καταλλήλως.

Ιδιαίτερη σημασία απέδωσε το Ίδρυμα από την αρχή στη γλωσσική διατύπωση των βιβλίων, γιατί πιστεύει ότι και τα τεχνικά βιβλία, όταν είναι γραμμένα σε γλώσσα σωστή και ομοιόμορφη αλλά και κατάλληλη για τη στάθμη των μαθητών, μπορούν να συμβάλλουν στη γλωσσική κατάρτιση των μαθητών.

Έτσι, με απόφαση που ίσχυσε ήδη από το 1956, όλα τα βιβλία της Βιβλιοθήκης του Τεχνίτη, δηλαδή τα βιβλία για τις τότε Κατώτερες Τεχνικές Σχολές, όπως αργότερα και για τις Σχολές του ΟΑΕΔ, ήταν γραμμένα σε γλώσσα δημοτική, με βάση τη γραμματική του Τριανταφυλλίδη, ενώ όλα τα άλλα βιβλία ήταν γραμμένα στην απλή καθαρεύουσα. Σήμερα ακολουθείται η γραμματική που διδάσκεται στα σχολεία της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Η γλωσσική επεξεργασία των βιβλίων ανατίθε-

ται σε φιλολόγους του Ιδρύματος και έτσι εξασφαλίζεται η ενιαία σύνταξη και ορολογία κάθε κατηγορίας βιβλίων.

Η ποιότητα του χαρτιού, το είδος των τυπογραφικών στοιχείων, τα σωστά σχήματα, η καλαίσθητη σελιδοποίηση, το εξώφυλλο και το μέγεθος του βιβλίου, περιλαμβάνονται και αυτά στις φροντίδες του Ιδρύματος και συμβάλλουν στη σωστή «λειτουργικότητα» των βιβλίων.

Το Ίδρυμα θεώρησε ότι είναι υποχρέωσή του, σύμφωνα με το πνεύμα του ιδρυτή του, να θέση στη διάθεση του Κράτους όλη αυτή την πείρα του των 20 ετών, αναλαμβάνοντας το 1978 και την έκδοση των βιβλίων για τις νέες Τεχνικές Επαγγελματικές Σχολές και τα Τεχνικά και Επαγγελματικά Λύκεια, σύμφωνα πάντοτε με τα εγκεκριμένα Αναλυτικά Προγράμματα του Π.Ι. και του ΥΠΕΠΘ.

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ

Μιχαήλ Αγγελόπουλος, ομ. καθηγητής ΕΜΠ, Πρόεδρος.

Αλέξανδρος Σταυρόπουλος, ομ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Πειραιώς, Αντιπρόεδρος.

Ιωάννης Τεγόπουλος, καθηγητής ΕΜΠ.

Σταμάτης Παλαιοκρασάς, Ηλεκτρολόγος Μηχανικός, Σύμβουλος Παιδαγωγικού Ινστιτούτου.

Χρήστος Σιγάλας, Δ/ντής Σπ. Δευτ. Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ.

Σύμβουλος εκδόσεων του Ιδρύματος **Κ.Α. Μανάφης**, καθηγ. Φιλ. Σχολής Παν/μίου Αθηνών.

Γραμματέας της Επιτροπής, **Γεώργιος Ανδρεάκος**.

Διατελέσαντα μέλη ή σύμβουλοι της Επιτροπής

Γεώργιος Κακριδής (1955-1959) Καθηγητής ΕΜΠ, **Άγγελος Καλογεράς** (1957-1970) Καθηγητής ΕΜΠ, **Δημήτριος Νιάνιαν** (1957-1965) Καθηγητής ΕΜΠ, **Μιχαήλ Σπετσειέρης** (1956-1959), **Νικόλαος Βασιώτης** (1960-1967), **Θεόδωρος Κουζέλης** (1968-1976) Μηχ. Ηλ. ΕΜΠ, **Παναγιώτης Χατζηϊωάννου** (1977-1982) Μηχ. Ηλ. ΕΜΠ, **Αλέξανδρος Ι. Παππάς** (1955-1983) Καθηγητής ΕΜΠ, **Χρυσόστομος Καβουνίδης** (1955-1984) Μηχ. Ηλ. ΕΜΠ, **Γεώργιος Ρούσσος** (1970-1987) Χημ.-Μηχ. ΕΜΠ, Δρ. **Θεοδόσιος Παπαθεοδοσίου** (1982-1984) Δ/ντής Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ, **Ιγνάτιος Χατζηευστρατίου** (1985-1988) Μηχανολόγος, Δ/ντής Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ, **Γεώργιος Σταματίου** (1988-1990) Ηλεκτρολόγος ΕΜΠ, Δ/ντής Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ, **Σωτ. Γκλαβάς** (1989-1993) Φιλολόγος, Δ/ντής Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ, **Εμ. Τρανούδης** (1993-1996) Δ/ντής Σπ. Δευτ. Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ.



ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Ζ. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ - ΝΤΑΪΦΩΤΗ

ΘΡΑΣΥΒΟΥΛΟΥ ΑΘ. ΚΕΦΑΛΑ

ΕΠΙΜΕΛΗΤΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ



ΑΘΗΝΑ
1998



Α' ΕΚΔΟΣΗ 1979
Β' ΕΚΔΟΣΗ 1985

Πρόλογος Συγγραφέων

Το βιβλίο αυτό απευθύνεται σε μαθητές που για πρώτη φορά έρχονται σε επαφή με το μάθημα της Φαρμακολογίας.

Έτσι η βασική συγγραφική προσπάθεια είχε ως σκοπό να παρουσιάσει στους μαθητές τις γενικές αρχές της Φαρμακολογίας, χρησιμοποιώντας απλές έννοιες από μαθήματα, που έχουν ήδη διδαχθεί, όπως είναι η Φυσιολογία, η Ανατομία, η Φυσική και η Χημεία.

Ανάλογα βέβαια με τον επιστημονικό και επαγγελματικό προσανατολισμό του, θα μπορέσει ο μαθητής αργότερα να αντλήσει περισσότερες γνώσεις από πιο ειδικά Φαρμακολογικά συγγράμματα.

Το βιβλίο αυτό, που γράφθηκε με βάση το αντίστοιχο αναλυτικό πρόγραμμα του ΚΕΜΕ, χωρίζεται σε δύο βασικά μέρη: Το πρώτο περιέχει τη Γενική Φαρμακολογία, ενώ το δεύτερο περιλαμβάνει τη Συστηματική Φαρμακολογία.

Στη Γενική Φαρμακολογία περιγράφονται οι βασικές αρχές του τρόπου δράσεως των φαρμάκων και οι παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση αυτή.

Στη Συστηματική Φαρμακολογία περιγράφονται τα βασικά φάρμακα, τα οποία ταξινομούνται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με την περιοχή του οργανισμού στην οποία εξασκούν τη δράση τους.

Ευχαριστούμε τον καθηγητή της Φαρμακολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δ. Δ. Βαρώνο για τις πολύτιμες συμβουλές του καθώς και τους επιμελητές Χ. Σπυράκη και Γ. Παπαδόπουλο για τις χρήσιμες παρατηρήσεις τους. Τέλος ευχαριστούμε το εκδοτικό τμήμα του Ευγενιδείου Ιδρύματος για την εν γένει βοήθειά του, ώστε τα βιβλία να εκδοθεί καλλίτερα.

Οι συγγραφείς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ιστορία της πειραματικής Φαρμακολογίας ως επιστήμης είναι αρκετά μικρή, αφού η μελέτη των φαρμάκων και ο τρόπος με τον οποίο αυτά επιδρούν στον οργανισμό άρχισε συστηματικά μόνο στα μέσα του περασμένου αιώνα.

Ένας βασικός λόγος που δεν αναπτύχθηκε η Φαρμακολογία από παλιά, ήταν ότι η θεραπεία των ασθενειών συνδέονταν με τις θαυματοποιές ικανότητες των θεών της κάθε χώρας. Το αποτέλεσμα ήταν τα φάρμακα να βρίσκονται στα χέρια των ιερέων που με επιμέλεια τα φύλαγαν μυστικά από τον κόσμο.

Οι κυριότερες γραπτές μαρτυρίες για τη χρησιμοποίηση φαρμάκων προέρχονται από την αρχαία Αίγυπτο. Έτσι στο σημαντικότερο ιατρικό πάπυρο της εποχής, τον πάπυρο του Ebers (σχ. 0.1) που γράφηκε το δέκατο έκτο αιώνα π.Χ. περιγράφονται οι θεραπευτικές ιδιότητες της αλόης, του καστορελαίου, της μέντας κ.ά.

Πρέπει βέβαια να πούμε ότι η σπουδαιότερη πηγή φαρμάκων στην αρχαιότητα ήταν η Φύση. Φυτά ολόκληρα (σχ. 0.2) ή μέρη των φυτών αυτών, όργανα ζώων και ορυκτά, αυτούσια ή κατεργασμένα με πρωτόγονους τρόπους (κονιοποιημένα, ξεραμένα, εκχυλίσματα σε νερό ή κρασί) αποτελούσαν τα βασικά φάρμακα της εποχής.

Με βάση τις γνώσεις των Αιγυπτίων η ιατρική και η χρήση των φαρμάκων αναπτύχθηκαν ιδιαίτερα από τους αρχαίους Έλληνες.

Και εδώ βέβαια η ιστορία ξεκινάει από τους Θεούς. Ο Ασκληπιός, θεός της ιατρικής, που ήταν γιος του Απόλλωνα, θεωρείται ο πρόγονος του σπουδαιότερου γιατρού της αρχαιότητας, του Ιπποκράτη, που είναι και ο πατέρας της ιατρικής παγκοσμίως. Ο Ιπποκράτης ήταν εκείνος που αποδέσμευσε την ιατρική από τη θρησκεία, διακηρύσσοντας ότι οι ασθένειες οφείλονται σε φυσικά και όχι σε θεϊκά αίτια και για τη θεραπεία τους απαιτείται η μελέτη των φυσικών νόμων.

Ένας άλλος Έλληνας γιατρός αρκετά μεταγενέστερος του Ιπποκράτη, που βοήθησε πολύ στη σωστή χρήση των φαρμάκων, ήταν ο Διοσκουρίδης.

Στο έργο του περιγράφει 600 φυτά για φαρμακευτικούς σκοπούς, από τα οποία τα 70 χρησιμοποιούνται ακόμα και σήμερα (σχ. 0.3).

Τέλος ο μεγάλος Έλληνας γιατρός Γαληνός, που έζησε κατά τη Ρωμαϊκή εποχή, ήταν ο πρώτος που έδωσε στα φάρμακα κάποια μορφή (αλοιφές, χάπια κλπ.) για να μπορεί εύκολα να τα παίρνει ο ασθενής.

Το Μεσαίωνα, με εξαίρεση το Βυζάντιο, όπου η ιατρική εξακολουθούσε να εξασκείται κανονικά, η ιατρική και φυσικά τα φάρμακα περνούν πάλι στα χέρια των ιερέων και των μοναχών, που με αρκετό μυστικισμό αποδίδουν πολλές φορές τη θεραπεία των ασθενειών σε θαύματα και θεϊκές επεμβάσεις.

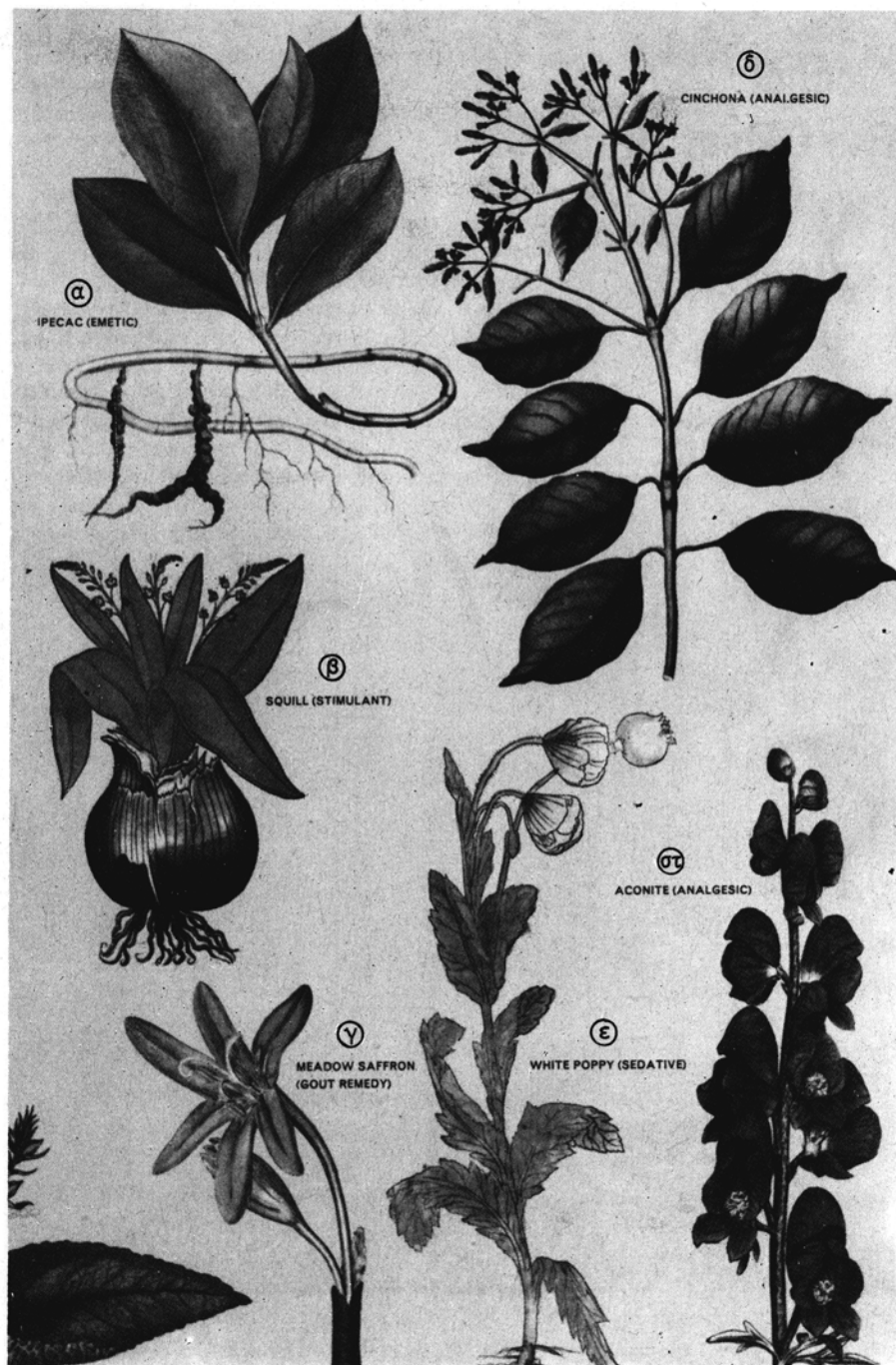
~

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20

Σχ. 0.1.

Απόσπασμα από τον πάπυρο του Ebers.

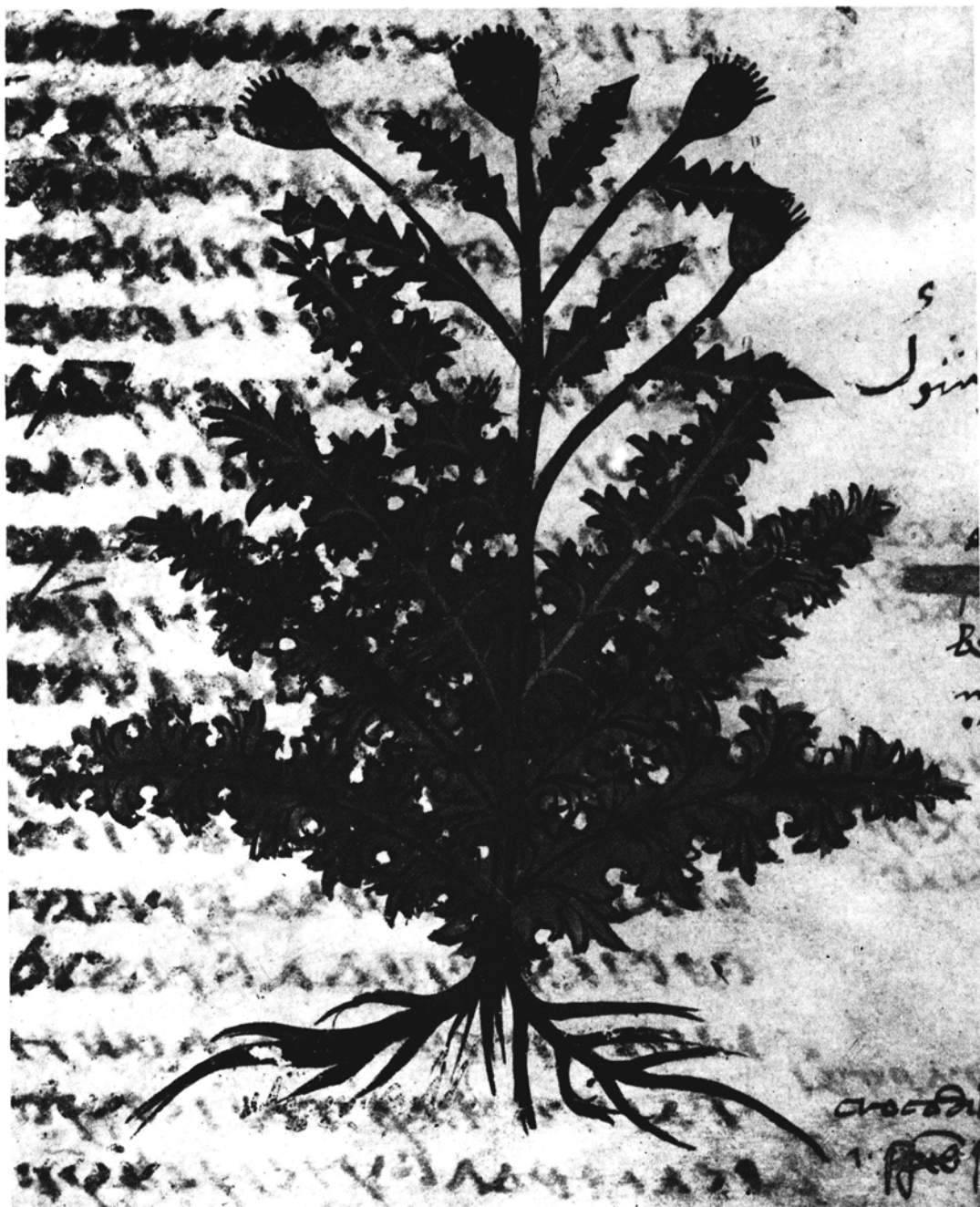
Από το δέκατο έκτο όμως αιώνα μ.Χ. αρχίζει με την ανάπτυξη της χημείας, της φυσιολογίας, της ανατομίας κ.ά. μια ραγδαία εξέλιξη της ιατρικής και φαρμακευτικής. Έτσι φθάνομε τελικά στα μέσα του περασμένου αιώνα, που με τα πειράματα του Claude Bernard (1813-1878) πάνω στη δράση του κουραρίου (δηλητήριο βελών των πρωτογόνων λαών) μπαίνουν οι βάσεις της φαρμακολογίας ως βασικής επιστήμης για τη μελέτη των φαρμάκων.



Σχ. 0.2.

Διάφορα φαρμακευτικά φυτά.

α) Ιπεκακουάνα (εμετικό). β) Βολβός σκίλλας (καρδιοτονωτικό). γ) Κολχικό το φθινοπωρινό (ουρική αρθρίτιδα). δ) Κινχόνη (ανθελονοσιακό). ε) Όπιο (αναλγητικό-ναρκωτικό). στ) Ακόνιτο (αναλγητικό-δηλητήριο).



Σχ. 0.3.

Εικονογραφημένο φύλλο από βυζαντινό χειρόγραφο του Θ' αιώνα, που περιέχει το έργο του Διοσκουρίδη: Ιατρική Ύλη (Materia Medica).

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

ΓΕΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΟ - ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ - ΜΟΡΦΕΣ - ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ - ΔΟΣΕΙΣ - ΣΥΝΤΑΓΗ

Φαρμακολογία είναι η επιστήμη που μελετά τα φάρμακα και την επίδρασή τους στο ζωντανό οργανισμό.

1.1 Φάρμακο.

Φάρμακο είναι κάθε χημική ουσία ή μίγμα χημικών ουσιών, που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία των ασθενειών.

1.2 Προέλευση των φαρμάκων.

Οι βασικές πηγές προελεύσεως των φαρμάκων είναι:

α) Η Φύση. Σ' αυτήν περιλαμβάνονται:

- 1) Τα **φυτά**, από τα οποία έχει απομονωθεί και μελετηθεί μεγάλος αριθμός φαρμάκων, όπως η δακτυλίτιδα (σχ. 1.2), το όπιο κλπ.
- 2) Τα **ζώα**, από τα οποία λαμβάνονται κυρίως οι ορμόνες, όπως η ινσουλίνη, επινεφρίνη κλπ.
- 3) Τα **ορυκτά**, όπως ο σίδηρος, το ιώδιο, το αλάτι κλπ.

β) Οι χημικές ουσίες.

Παρασκευάζονται συνθετικά στα εργαστήρια. Από αυτές προκύπτουν ή τελείως καινούργια φάρμακα ή φάρμακα που έχουν απομονωθεί και μελετηθεί από τη Φύση, αλλά συμφέρει οικονομικά να τα συνθέσουμε στο εργαστήριο.

Συγγενικές με τη Φαρμακολογία επιστήμες, όπως η **Φαρμακογνωσία** και η **Φαρμακευτική Χημεία**, ασχολούνται με την απομόνωση, τη μελέτη της δομής και τη σύνθεση των φαρμάκων, που προέρχονται από τις παραπάνω πηγές.

1.3 Μορφές φαρμάκων - Σκευάσματα.

Μια χημική ουσία, που χρησιμοποιείται ως φάρμακο, τις περισσότερες φορές δεν χορηγείται στον άνθρωπο, όπως είναι στην αρχική της μορφή, δηλαδή σαν στερεό, υγρό ή αέριο. Πρέπει προηγουμένως, με τη βοήθεια αδρανών ουσιών, να



Σχ. 1.2.
Φυτό δακτυλίτιδας.

πάρει μια παρασκευαστική μορφή (δισκίο, αλοιφή, υπόθετο), που να διευκολύνει τη χορήγησή της στον ασθενή, αλλά και την ασφαλή διατήρηση και φύλαξή της από αλλοιώσεις και χημικές μεταβολές.

Οι παρασκευαστικές αυτές μορφές λέγονται **φαρμακευτικά σκευάσματα** και είναι το αντικείμενο μελέτης μιας συγγενικής με τη Φαρμακολογία επιστήμης, της **Φαρμακευτικής Τεχνολογίας**.

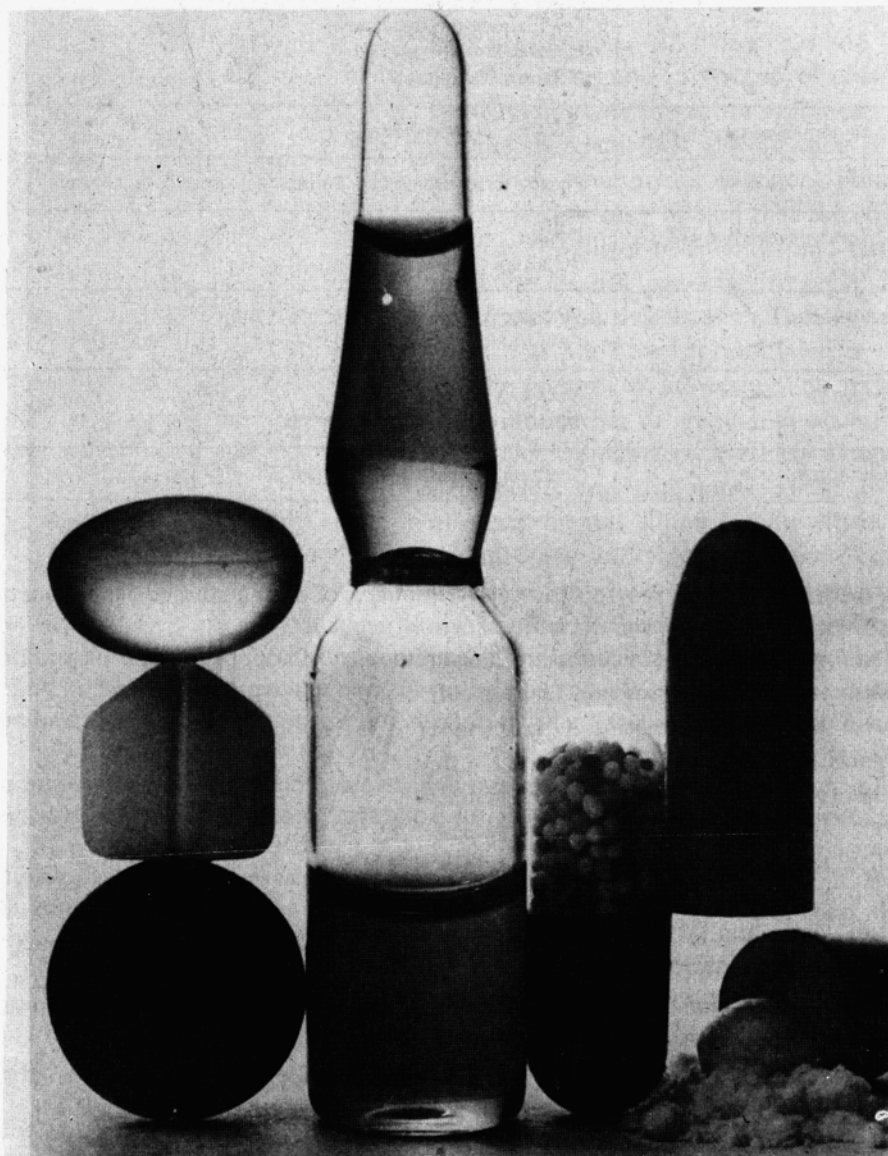
Οι αδρανείς ουσίες, που απλώς βοηθούν για να πάρουν τα φάρμακα μια από τις παρασκευαστικές μορφές, και δεν παρουσιάζουν καμιά φαρμακολογική δράση, λέγονται **έκδοχα**.

Π.χ. για να ενεθεί ένα στερεό φάρμακο, πρέπει προηγουμένως να διαλυθεί σε αποσταγμένο και αποστειρωμένο νερό.

Το νερό στην περίπτωση αυτή δεν έχει καμιά φαρμακολογική δράση. Βοήθησε μόνο στο να πάρει το φάρμακο τη μορφή ενέσιμου σκευάσματος. Είναι δηλαδή το έκδοχο.

Έτσι, ανάλογα με το πώς θα χορηγηθεί ένα φάρμακο, έχουμε διάφορες μορφές φαρμάκων.

Στο σχήμα 1.3 παρουσιάζονται ορισμένες από τις μορφές αυτές, ενώ στον Πίνακα 1.3.1 υπάρχει η ταξινόμηση των μορφών των διαφόρων φαρμάκων.



Σχ. 1.3.

Διάφορες παρασκευαστικές μορφές φαρμάκων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.3.1.

Οδοί χορηγήσεως	Μορφές
Από το στόμα (per os)	Υδατικά διαλύματα (Solutiones) Δισκία (Tablettae) Σακχαρόπηκτα (Dragees) Δισκία με εντερικό περίβλημα (Spansules) Πηκτοκαψάκια (Capsulae) Σιρόπια (Sirupi) Βάμματα (Tincturae)
Από το απηυθυσμένο - κόλπο	Υπόθετα (Suppositoria)
Από τη μύτη και αυτί	Ρινικά - ωτικά διαλύματα (Solutiones) - αεροζόλες (Sprays)
Από την αναπνευστική οδό	Αέρια Αεροζόλες (Sprays)
Από το δέρμα	Αλοιφές (Unguentae) Γαλακτώματα (Emulsiones)
Από το μάτι	Κολλύρια (Collyria) Αλοιφές οφθαλμικές (Unguentae)
Παρεντερικά	Ενέσιμα διαλύματα (Injectiones)

Τα υδατικά **διαλύματα** περιέχουν ένα ή και περισσότερα φάρμακα διαλυμένα σε νερό και λαμβάνονται από το στόμα π.χ. σε σταγόνες.

Τα **δισκία** είναι παρασκευάσματα κονιοποιουμένων φαρμάκων, που με τη βοήθεια εκδόχων και ειδικών πιεστικών μηχανών παίρνουν τη μορφή δίσκου. Υπάρχουν διάφορα είδη δισκίων, όπως τα **σακχαρόπηκτα**, και τα δισκία **με εντερικό περίβλημα** (δισκία με «στολή»).

Τα σακχαρόπηκτα αποτελούνται από ένα κανονικό δισκίο, που περιβάλλεται με πολλά στρώματα ζάχαρης και μοιάζει με κουφέτο. Χρησιμοποιούνται κυρίως για πικρά φάρμακα.

Τα δισκία με εντερικό περίβλημα επενδύονται με ειδικές ουσίες, που τα κάνουν ανθεκτικά στο στομαχικό υγρό, αλλά διαλυτά στο εντερικό περιβάλλον, όπου και πρέπει να φθάσουν. Χρησιμοποιούνται για φάρμακα που ερεθίζουν το στομάχι ή καταστρέφονται από τα υγρά του.

Τα **πηκτοκαψάκια** είναι ειδικά περιβλήματα φαρμάκων από ζελατίνη. Με τη μορφή αυτή χορηγούνται συνήθως φάρμακα όπως τα αντιβιοτικά.

Τα **σιρόπια** είναι διαλύματα φαρμάκων σε νερό και ζάχαρη και περιέχουν φάρμακα με δυσάρεστη γεύση.

Τα **βάμματα** είναι υδροαλκοολικά διαλύματα φαρμάκων που η προέλευσή τους είναι είτε φυτική είτε χημική.

Τα **υπόθετα** είναι μίγματα φαρμάκων με λιπαρές ουσίες, που λειώνουν στους

37°C. Έχουν ειδικό σχήμα και τοποθετούνται στην κοιλότητα του απηυθυσμένου και του κόλπου.

Τα **ρινικά** και **ωτικά** διαλύματα είναι διαλύματα φαρμάκων σε νερό ή λάδι, που χορηγούνται σε σταγόνες και γι' αυτό συσκευάζονται σε ειδικά σταγονομετρικά φιαλίδια.

Οι **αλοιφές** είναι μίγματα φαρμάκων με λιπαρά έκδοχα, δηλαδή έχουν σύσταση κατάλληλη για την επάλειψη των φαρμάκων στο δέρμα και στους βλεννογόνους. Προορίζονται για εξωτερική χρήση και χρησιμοποιούνται κυρίως για την πρόληψη ή τη θεραπεία δερματικών ασθενειών.

Τα **κολλύρια** είναι διαλύματα φαρμάκων σε αποστειρωμένο νερό ή λάδι και χρησιμοποιούνται τοπικά για διάφορες οφθαλμικές παθήσεις.

Τέλος τα **ενέσιμα διαλύματα** είναι διαλύματα φαρμάκων σε αποσταγμένο και αποστειρωμένο νερό ή λάδι. Συνήθως τα ενέσιμα διαλύματα είναι μέσα σε φύσιγγες ή φιαλίδια.

1.4 Ονομασίες φαρμάκων.

Κάθε φάρμακο έχει τουλάχιστον 4 ονομασίες: τη **χημική**, την **επίσημη**, την **κοινόχρηστη** και το λιγότερο μιαν **εμπορική** ονομασία.

Η **χημική** ονομασία είναι η πολύ ακριβής περιγραφή της χημικής δομής του φαρμάκου.

Η **επίσημη** είναι εκείνη, με την οποία το φάρμακο είναι γραμμένο (περιέχεται) στις διάφορες **Φαρμακοποιίες**. [Φαρμακοποιίες είναι τα επίσημα κρατικά βιβλία, τα οποία περιγράφουν με αλφαβητική σειρά τα φάρμακα, που χρησιμοποιούνται σε κάθε χώρα (σχ. 1.4)].

Η **κοινόχρηστη** ονομασία είναι απλούστερη από τη χημική και συνήθως αναφέρεται στη χημική οικογένεια, στην οποία ανήκει το φάρμακο.

Τέλος κάθε παρασκευαστικός Οίκος φαρμάκων έχει δικαίωμα να δίνει και μια **εμπορική** ονομασία στο φάρμακο, που παρασκευάζει (ιδιο-σκεύασμα), έτσι που να διαφέρει από άλλα όμοιά του. Αυτή είναι η ονομασία του **ιδιοσκευάσματος**.

Πολλές φορές η χημική ή η κοινόχρηστη ονομασία ταυτίζονται με την επίσημη. Έτσι π.χ. ένα αντιβιοτικό έχει χημική ονομασία:

4-διμεθυλαμινο-6.μεθυλ.1,11-διοξο-2-ναφθασενεκαρβοξαμίδη

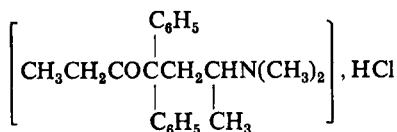
Κοινόχρηστη αλλά και επίσημη Τετρακυκλίνη, που αναφέρεται στη χημική οικογένεια του φαρμάκου, και κυκλοφορεί στο εμπόριο με διάφορα εμπορικά ονόματα, όπως Αχρωμυκίνη, Πανμυσίνη, Πολυκυκλίνη, τα οποία δίνουν οι παρασκευαστικοί Οίκοι.

1.5 Δόσεις φαρμάκων.

Για να έχει ένα φάρμακο θεραπευτική αξία πρέπει να χορηγηθεί σε ορισμένη ποσότητα που λέγεται **θεραπευτική δόση** του φαρμάκου.

ΜΕΘΑΔΟΝΗ ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ

Methadonum hydrochloricum



$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}, \text{HCl}$

M. β. 345,92

Είναι το υδροχλωρικό άλας της 6-διμεθυλαμινο-4,4-διφαινυλο-επτανόνης-3. Η περιεκτικότης του ξηρού προϊόντος εις $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}$, HCl δεν πρέπει να είναι μικροτέρα των 98,5%.

Περιγραφή. Κρύσταλλοι άχρωοι η λευκή κρυσταλλική κόνις, άοσμος.

Διαλυτότης. Διαλύεται εις το ύδωρ, είναι ευδιάλυτος εις την αιθανόλην και το χλωροφόρμιον και πρακτικώς αδιάλυτος εις τον αιθέρα και την γλυκερόλην.

Έλεγχος ταυτότητος. 1. 100 mg περίπου διαλύονται εις 10 ml ύδατος και προστίθεται διαυγες διηθημένον διάλυμα 125 mg πικρολονικού οξέος εις 50 ml ζέοντος ύδατος. Το μίγμα αναδεύεται μέχρις ότου σχηματισθῇ πλήρως το κίτρινον ίζημα, αφήται επι 2 ώρας και διηθείται. Το ίζημα ανακρυσταλλούται εξ αραιάς αιθανόλης και ξηραίνεται υπεράνω silica gel επι 18 ώρας. Τούτο κρυσταλλούται εις δύο μορφάς, εκ των οποίων η μία τήκεται εις 160° και η άλλη εις 180°.

2. 10 mg περίπου διαλύονται εις 2 ml ύδατος και προστίθενται 2 ml πορτοκαλοχρόου του μεθυλίου (Δ). Σχηματίζεται κίτρινον ίζημα.

3. Διάλυμα του σώματος παρέχει τας αντιδράσεις των χλωριούχων.

Σ.τ. 233—236°.

pH. Εις υδατικόν διάλυμα 1% (β/ό) 4,5—6,5.

Έλεγχος περιεκτικότητος. 500 mg περίπου, επακριβώς ζυγισθέντα, διαλύονται εις μίγμα 10 ml ταγομόρφου οξικού οξέος και 10 ml οξικού υδραργύρου (ΔΑ) τη βοήθειά ελαφράς θερμάνσεως, αν είναι αναγκαίον. Το διάλυμα ψύχεται εις την θερμοκρασίαν του δωματίου, προστίθενται 10 ml διοξανίου και σταγόνες κρυσταλλικού ιώδους (Δ) και το όλον ογκομετρείται ταχέως δια N/10 υπερχλωρικού οξέος. Παραλλήλως εκτελείται και λευκός προσδιορισμός και γίνονται αι απαραίτητοι διορθώσεις.

1 ml N/10 υπερχλωρικού οξέος αντιστοιχεί προς 34,59 mg $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}, \text{HCl}$.

Απώλεια δια ξηράνσεως. Εις 105° μέχρι σταθερού βάρους, όχι πλέον των 0,5%.

Τέφρα. Όχι πλέον του 0,1%.

Διατήρησις. Εντός καλώς κλειομένων δοχείων, μακράν του φωτός.

Σχ. 1.4.

Σελίδα από την Ελληνική Φαρμακοποιία.

Μικρότερο ποσό από τη θεραπευτική δόση δεν έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα, ενώ μεγαλύτερο ποσό καθιστά το φάρμακο **δηλητήριο**. Είναι φυσικό λοιπόν η θεραπευτική δόση του κάθε φαρμάκου να καθορίζεται πολύ προσεκτικά και ύστερα από εντατικές και μακροχρόνιες εργαστηριακές και κλινικές έρευνες.

Υπάρχουν 4 υποδιαιρέσεις-κατηγορίες της θεραπευτικής δόσεως κάθε φαρμάκου.

- 1) **Η εφ' άπαξ δόση (ΕΔ):** Είναι η ποσότητα του φαρμάκου που χορηγείται μία φορά.
- 2) **Η μέγιστη εφ' άπαξ δόση (ΜΕΔ):** το μεγαλύτερο ποσό του φαρμάκου που μπορεί να χορηγηθεί σε μια φορά.
- 3) **Η ημερησία δόση (ΗΔ):** Το ποσό του φαρμάκου που χορηγείται συνολικά μέσα σε μια μέρα.
- 4) **Η μέγιστη ημερήσια δόση (ΜΗΔ):** Το μεγαλύτερο ποσό φαρμάκου που χορηγείται σε μια μέρα.

Οι μέγιστες δόσεις αναφέρονται στις φαρμακοποιίες και απαγορεύεται ο γιατρός να τις υπερβεί, εκτός αν υπάρχει ιδιαίτερος θεραπευτικός λόγος.

Οι μονάδες προσδιορισμού των δόσεων των φαρμάκων είναι: για μεν τα στερεά τα γραμμάρια (g) και οι υποδιαιρέσεις τους, και για τα υγρά τα κυβικά εκατοστά (cc, ml) και οι υποδιαιρέσεις τους. Για ουσίες που δεν είναι χημικά καθαρές και η δραστηκότητά τους βρίσκεται με βιολογικά πειράματα συγκριτικά με διεθνή πρότυπα, όπως οι οροί και οι ορμόνες, χρησιμοποιούνται οι Διεθνείς Μονάδες Δραστηκότητας (ΔΜ ή IU).

Σε πολλές περιπτώσεις, και για να μπορεί ο άρρωστος να παίρνει εύκολα τη δόση που του συνιστά ο γιατρός, ο προσδιορισμός της δόσεως γίνεται με τη βοήθεια πρακτικών μέσων, όπως οι σταγόνες και τα κουταλάκια.

Ετσι: 1 ml υδατικού διαλύματος είναι περίπου 20 σταγόνες.

1 ml αλκοολικού διαλύματος είναι περίπου 45-60 σταγόνες.

1 κουταλάκι του γλυκού είναι περίπου 5 ml.

1 κουτάλι της σούπας είναι περίπου 15 ml.

1.6 Συνταγή.

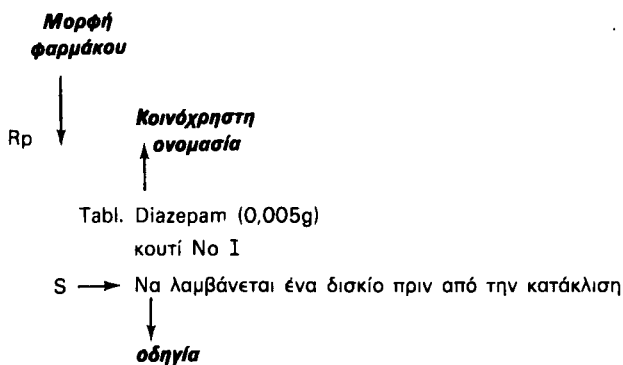
Τα φάρμακα αφού πάρουν τη συγκεκριμένη παρασκευαστική τους μορφή, χορηγούνται στους ασθενείς από τα φαρμακεία όταν ο γιατρός τα ζητήσει με γραπτή εντολή. Η γραπτή αυτή εντολή του γιατρού λέγεται **συνταγή**.

Στη συνταγή, που είναι επίσημο έγγραφο, αναφέρονται το όνομα και η διεύθυνση του γιατρού καθώς και η πόλη και η ημερομηνία της εκδόσεώς της.

Στη συνέχεια αναγράφεται η μορφή του φαρμάκου (π.χ. δισκίο), το όνομα (επίσημο, κοινόχρηστο ή εμπορικό) και η ποσότητα του φαρμάκου. Ακριβώς από κάτω το σύνολο της ποσότητας που θα χορηγήσει ο φαρμακοποιός (π.χ. 2 κουτιά, 10 υπόθετα) και η οδηγία του γιατρού προς τον ασθενή για τη θεραπευτική δόση, το χρόνο και τον τρόπο χορηγήσεως του φαρμάκου (σχ. 1.6).

Γεώργιος Καλογεράκης
Ειδικός Παθολόγος
ΙΑΤΡΕΙΟΝ: Καλλέργη 7
Αθήναι
Τηλ. 13234507

19-7-78



Σχ. 1.6.

Υπόδειγμα συνταγής.

1.7 Ερωτήσεις.

1. Με τι θέματα ασχολείται η Φαρμακολογία;
2. Ποιες είναι οι συγγενικές επιστήμες με τη Φαρμακολογία που ασχολούνται με το φάρμακο;
3. Με την βοήθεια τίνων ουσιών παίρνουν τα φάρμακα την παρασκευαστική τους μορφή;
4. Από ποιες πηγές παραλαμβάνονται τα φάρμακα;
5. Ποια διαφορά υπάρχει μεταξύ των δισκίων και των υποθέτων;
6. Ποιες μορφές φαρμάκων μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα;
7. Τι σημαίνει η χημική ονομασία φαρμάκου καί σε τι διαφέρει από την εμπορική;
8. Τι είναι οι Φαρμακοποιίες;
9. Γιατί δοσολογούνται τα φάρμακα και ποιες κατηγορίες δοσολογίας γνωρίζετε;
10. Έχετε 5 ml υδατικού διαλύματος. Πόσες σταγόνες και πόσα κουταλάκια του γλυκού είναι;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΕΩΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ - ΔΕΣΜΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΧΕΣΗ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΕΩΣ - ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ

2.1 Γενικά.

Παλιότερα η θεραπεία των ασθενειών με φάρμακα ήταν τις πιο πολλές φορές εμπειρική ή στηριζόταν σε υποτυπώδεις παρατηρήσεις των γιατρών.

Με τις προσπάθειες όμως των ερευνητών, τις παρατηρήσεις τους και τα πειράματά τους σε πειραματόζωα, άρχισε να γίνεται κατανοητό το θέμα της δράσεως των φαρμάκων και να δίνεται απάντηση στο βασικό ερώτημα: Πώς δρουν τα φάρμακα;

Έτσι σήμερα γνωρίζουμε ότι η δράση των φαρμάκων οφείλεται:

- α) Στις φυσικοχημικές ιδιότητές τους. Η σόδα π.χ. ανακουφίζει μια στομαχική διαταραχή, που οφείλεται σε υπερέκκριση του γαστρικού υγρού (οξύ) εξ αιτίας ακριβώς της αλκαλικής της φύσεως (βάση).
- β) Στη σύνδεσή τους με ειδικές θέσεις των κυττάρων, **τους υποδοχείς.**

2.2 Θεωρία των υποδοχέων.

Από το τέλος του περασμένου αιώνα πολλοί επιστήμονες είχαν παρατηρήσει ότι τα φάρμακα εμφάνιζαν εκλεκτική δράση, ανάλογα με τη χημική δομή τους. Έτσι π.χ. η κινίνη εξασκεί τη δράση της σε ένα συγκεκριμένο μικροοργανισμό (πλασμώδιο) και όχι σε ένα άλλο μικρόβιο, η μορφίνη επιδρά σε ένα συγκεκριμένο όργανο του οργανισμού και όχι σε ένα άλλο κλπ.

Αυτή η εκλεκτική δράση των φαρμάκων (που όσο πιο εξειδικευμένη είναι τόσο καλύτερο είναι και το φάρμακο) δεν θα πει ότι δεν συνοδεύεται και από άλλες μη εκλεκτικές ενέργειες, τις **ανεπιθύμητες ενέργειες ή παρενέργειες.**

Το 1900 ο *Ehrlich*, ύστερα από σειρά πειραμάτων και παρατηρήσεων, διατύπωσε τη θεωρία των υποδοχέων, που εξηγεί το μηχανισμό της δράσεως των φαρμάκων.

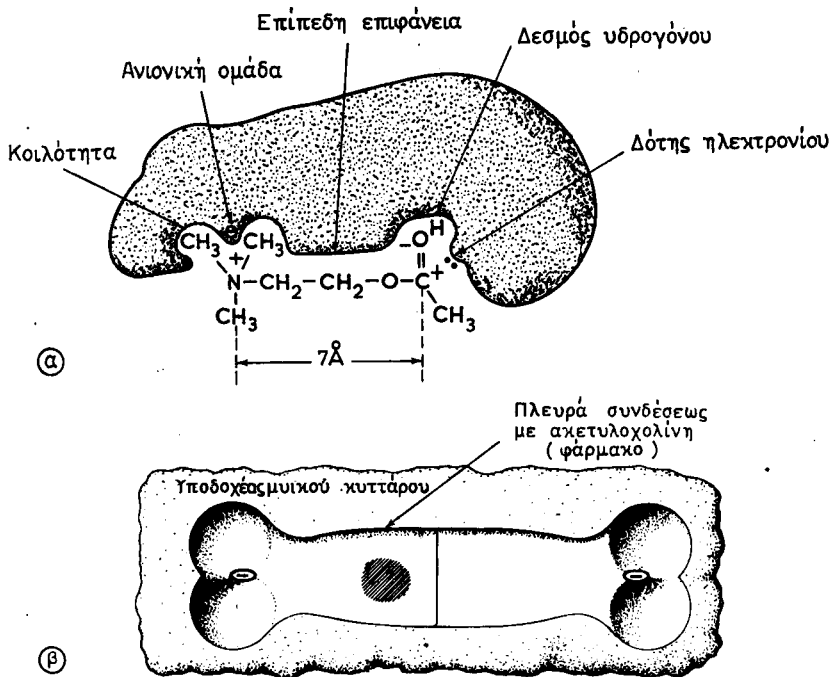
Με τη θεωρία αυτή γίνεται παραδεκτό, ότι πάνω σε ορισμένα κύτταρα μέσα στον οργανισμό υπάρχουν ειδικές θέσεις, με τις οποίες συνδέονται τα φάρμακα, ανάλογα με τη χημική τους δομή. Μετά τη σύνδεση αυτή η συμπεριφορά των κυττάρων αυτών αλλάζει και έτσι εμφανίζεται η δράση των φαρμάκων δηλαδή η **φαρμακολογική ενέργειά τους.**

Οι ειδικές αυτές θέσεις των κυττάρων των ιστών, που έχουν βέβαια τελείως καθορισμένη χημική δομή, λέγονται **υποδοχείς**.

Ο *Ehrlich*, για να καταστήσει πιο κατανοητή αυτή τη θεωρία, παρομοίασε τη σχέση φαρμάκου-υποδοχέα με τη σχέση κλειδιού-κλειδαριάς. Όταν το κλειδί (φάρμακο) ξεκλειδώσει την κλειδαριά (υποδοχέα) εκδηλώνεται η φαρμακολογική ενέργεια. Φυσικά υπάρχουν παρόμοια κλειδιά, που ξεκλειδώνουν την ίδια κλειδαριά και έτσι εξηγείται γιατί φάρμακα με παρόμοια χημική δομή εμφανίζουν παρόμοια δράση, επιφέροντας την ίδια μεταβολή στο βιολογικό υπόστρωμα.

Ύστερα από μερικές δεκαετίες ένας άλλος ερευνητής, ο *Clark*, αφού παρατήρησε ότι πολύ μικρές δόσεις φαρμάκων είναι αρκετές για την εμφάνιση φαρμακολογικού αποτελέσματος, προσπάθησε να διατυπώσει ποσοτικά την αντίδραση φαρμάκου-υποδοχέα. Έτσι αποδείχθηκε ότι στην αντίδραση αυτή ισχύει ο νόμος της δράσεως των μαζών, αφού ο ρυθμός συνδέσεως φαρμάκου-υποδοχέα είναι ανάλογος της συγκεντρώσεως του ελεύθερου φαρμάκου και της συγκεντρώσεως των ελευθέρων υποδοχέων.

Παρ' όλες τις προσπάθειες των ερευνητών οι σημερινές γνώσεις μας για τους υποδοχείς είναι αρκετά φτωχές, γιατί λίγοι υποδοχείς έχουν απομονωθεί και μελετηθεί. Εκείνο, βέβαια, που γνωρίζουμε γι' αυτούς είναι ότι αποτελούν μεγαλομοριακές ενώσεις πρωτεϊνικής φύσεως με εκλεκτικές ικανότητες συνδέσεως με τα φάρμακα σε ορισμένα σημεία των μορίων τους. Τα σημεία αυτά ονομάζονται **ενεργές θέσεις** των υποδοχέων (σχ. 2.2). Η βαθύτερη γνώση των υποδοχέων των φαρμά-



Σχ. 2.2.

Σύνδεση φαρμάκου-υποδοχέα.

- α) Υποθετικό μοντέλλο συνδέσεως της ακετυλοχολίνης (φάρμακο) με τον υποδοχέα της. β) Σχηματική παράσταση υποδοχέα ακετυλοχολίνης σε μυϊκό κύτταρο.

κων θα βοηθήσει στην παρασκευή νέων φαρμάκων που θα παρουσιάζουν ιδιαίτερα εκλεκτική δράση και λιγότερες παρενέργειες.

2.3 Δεσμοί φαρμάκων-υποδοχέων.

Το φάρμακο και ο υποδοχέας διατηρούνται σε κατάσταση συμπλόκου (δηλαδή παραμένουν συνδεδεμένα) με δυνάμεις-**δεσμούς** που αναπτύσσονται μεταξύ τους. Η γνώση των σχηματιζομένων δεσμών είναι απαραίτητη, για να γίνει κατανοητή η αντίδραση μεταξύ φαρμάκου-υποδοχέα.

Στην αρχή πρέπει να γνωρίζουμε το είδος των χημικών ομάδων, που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων και είναι εκτεθειμένες στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Οι ουσίες, που αποτελούν την κυτταρική επιφάνεια, όπως οι πολυσακχαρίτες, έχουν ομάδες φορτισμένες αρνητικά. Οι πρωτεΐνες των κυτταρικών μεμβρανών έχουν στην πλευρά του εξωκυττάρου περιβάλλοντος μονοπολικές αλειφατικές αλυσίδες ατόμων άνθρακα, αρωματικούς δακτυλίους και ομάδες, που μπορούν να σχηματίσουν δεσμούς υδρογόνου, όπως οι υδροξυλικές και αμιδικές ομάδες, αμινομάδες και καρβοξυλομάδες.

Με τις ομάδες αυτές συνδέονται οι κατάλληλες ομάδες φαρμάκων με δεσμούς διαφορετικού τύπου, άλλοτε ισχυρούς και άλλοτε ασθενείς. Τέτοιοι δεσμοί είναι:

α) Ο ομοιοπολικός δεσμός.

Με το δεσμό αυτόν συνδέονται άτομα (C, H, N, O) με κοινό ζεύγος ηλεκτρονίων. Είναι από τους ισχυρότερους δεσμούς και σπάνια διασπάται.

Στη δημιουργία του ισχυρότατου αυτού δεσμού οφείλουν την εκδήλωση των τοξικών τους ενεργειών τα δηλητήρια, αλλά και τα αντιβιοτικά που δρουν επάνω στα μικρόβια.

β) Ο δεσμός ή η γέφυρα υδρογόνου.

Σχηματίζεται όταν ένα άτομο υδρογόνου συνδέεται με δύο ή περισσότερα διαφορετικά άτομα μιας ενώσεως.

Στηρίζεται στην ικανότητα ενός πρωτονίου να δέχεται δύο ηλεκτρόνια που κάθε ένα προέρχεται από δότες ηλεκτρονίων, όπως είναι τα άτομα οξυγόνου και αζώτου. Είναι δεσμός πιο ασθενικός από τον ομοιοπολικό, αλλά πολύ σημαντικός γιατί τόσο το φάρμακο όσο και ο υποδοχέας περιβάλλονται από μόρια νερού και συνδέονται με αυτά με δεσμούς υδρογόνου.

Επίσης στα βιολογικά υποστρώματα οι πιο σημαντικοί δεσμοί υδρογόνου σχηματίζονται ανάμεσα σε άτομα υδρογόνου ομοιοπολικά συνδεδεμένα με οξυγόνο και άζωτο.

Πολλά φάρμακα, όπως αντικαρκινικά, αντιμικροβιακά, αναλγητικά, οφείλουν τη φαρμακολογική τους δράση στην ικανότητά τους να σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου με το βιολογικό υπόστρωμα.

γ) Ο ετεροπολικός δεσμός.

Ιόντα φαρμάκου και υποδοχέα αντίθετα φορτισμένα έλκονται και σχηματίζουν ιονικό δεσμό. Η έλξη αυτή είναι σχετικά ασθενής και εξαρτάται από το pH του μέ-

σου, στο οποίο βρίσκονται το φάρμακο και ο υποδοχέας.

Στην ανάπτυξη αυτού του δεσμού οφείλεται η μικρή χρονικά δράση ορισμένων φαρμάκων, όπως των τοπικών αναισθητικών.

δ) Δυνάμεις Van der Waals.

Δημιουργούνται όταν το φάρμακο και ο υποδοχέας, τη στιγμή της επαφής τους, φορτισθούν αντίθετα και οφείλονται στην έλξη των ηλεκτρονίων ενός ατόμου από τον θετικά φορτισμένο πυρήνα άλλου ατόμου.

Είναι ασθενείς δυνάμεις, αλλά συμβάλουν σημαντικά στη σύνδεση φαρμάκου και υποδοχέα, γιατί ενισχύουν τον ετεροπολικό δεσμό.

2.4 Σχέση δομής-δράσεως.

Έχει αποδειχθεί ότι οι χημικές ουσίες (φάρμακα) που παρουσιάζουν παρόμοιες χημικές ή φυσικοχημικές ιδιότητες, έχουν και παρόμοιες φαρμακολογικές δράσεις.

Παρ' όλα αυτά μικρές μεταβολές στις χημικές δομές πολλών φαρμάκων μπορούν να προκαλέσουν δραματικές αλλαγές στην συμπεριφορά τους.

Π.χ. η *l*-νορεπινεφρίνη και η *d*-νορεπινεφρίνη είναι ορμόνες ακριβώς όμοιες εκτός από το ότι η μία είναι αριστερόστροφη και η άλλη δεξιόστροφη (ισομέρεια - το είδωλο στον καθρέπτη). Παρ' όλη την ομοιότητα τους η *l*-νορεπινεφρίνη είναι 50 φορές πιο δραστική από την *d*-νορεπινεφρίνη.

Επίσης η απλή υποκατάσταση ενός υδρογόνου από ένα υδροξύλιο ή η υποκατάσταση μιας φαινολικής, αλκοολικής ή αμινικής ομάδας του βασικού μορίου ενός φαρμάκου από κάποιαν άλλη ομάδα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση ή και τη μεταβολή της δραστικότητάς του.

Όλες αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα της **χημικής συγγένειας** του φαρμάκου με τον υποδοχέα, που οφείλεται βέβαια στα χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά του υποδοχέα.

2.5 Ανταγωνισμός.

Αυτή η εκλεκτική δράση των φαρμάκων μπορεί να ανασταλεί εκλεκτικά πάλι από άλλα φάρμακα. Δηλαδή υπάρχουν ειδικές ουσίες, που ανταγωνίζονται την ειδική σύνδεση του φαρμάκου με τον υποδοχέα. Αυτό συμβαίνει είτε διώχνοντας το φάρμακο από τον υποδοχέα, είτε δεσμεύοντας από πριν τον υποδοχέα, ώστε να μην είναι ελεύθερος να συνδεθεί με το φάρμακο. Οι χημικές αυτές ουσίες ονομάζονται **ανταγωνιστές** και το φαινόμενο **φαρμακολογικός ανταγωνισμός**.

Τα **φάρμακα-ανταγωνιστές** έχουν παρόμοια χημικά και φυσικά χαρακτηριστικά με τα φάρμακα (**αγωνιστές**) που ανταγωνίζονται. Η ανταγωνιστική τους δράση βασίζεται είτε στη μεγαλύτερη χημική συγγένεια που παρουσιάζουν με τον υποδοχέα, είτε γιατί χορηγούνται σε μεγαλύτερη ποσότητα από το φάρμακο. Στο φαινόμενο του ανταγωνισμού οφείλουν τη δράση τους τα περισσότερα αντίδοτα των δηλητηρίων.

2.6 Ερωτήσεις.

1. Με ποιους μηχανισμούς δρουν τα φάρμακα;
 2. Πού οφείλεται η εκλεκτική δράση των φαρμάκων;
 3. Τι είναι οι υποδοχείς;
 4. Υπάρχει ποσοτική σχέση φαρμάκου-υποδοχέα;
 5. Ποια είναι η φύση των υποδοχέων και με ποια σημεία τους συνδέονται με το φάρμακο;
 6. Πώς διατηρείται η σύνδεση φαρμάκου-υποδοχέα και γιατί;
 7. Ποιος είναι ο ισχυρότερος δεσμός μεταξύ φαρμάκου-υποδοχέα; Να τον περιγράψετε.
 8. Γιατί είναι σημαντική η απομόνωση και η μελέτη της χημικής δομής των φαρμάκων σε σχέση με τη φαρμακολογική τους δράση;
 9. Τι είναι η χημική συγγένεια;
 10. Τι καλείται ανταγωνισμός;
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ - ΔΙΑΝΟΜΗ (ΚΑΤΑΝΟΜΗ) - ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ - ΑΠΟΒΟΛΗ (ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ) ΦΑΡΜΑΚΩΝ

3.1 Γενικά.

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, για να εκδηλωθεί φαρμακολογική ενέργεια, το φάρμακο βασικά, πρέπει να έλθει σε επαφή με τους ειδικούς υποδοχείς του βιολογικού υποστρώματος. Από τη στιγμή όμως που το φάρμακο, με τη συγκεκριμένη παρασκευαστική του μορφή, εισάγεται στον οργανισμό, μέχρι να φθάσει στον τόπο της δράσεώς του και να αρχίσει η φαρμακολογική ενέργεια, μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα.

Στο διάστημα αυτό το φάρμακο εισάγεται στην κυκλοφορία του αίματος και η πορεία αυτή λέγεται **απορρόφηση**. Αφού συμβεί αυτό, μεταφέρεται με την κυκλοφορία στους διάφορους ιστούς και τα όργανα του ζωντανού οργανισμού και έτσι γίνεται η λεγόμενη **διανομή ή κατανομή**.

Στη συνέχεια ο οργανισμός προσπαθεί να εξουδετερώσει την ενέργεια του φαρμάκου. Ένα φάρμακο, αν παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα δραστικό, θα καταλήξει να είναι τοξικό, δηλαδή θα αρχίσουν ανεπιθύμητες φαρμακολογικές ενέργειες. Γι' αυτό ο ανθρώπινος οργανισμός αμυνόμενος προσπαθεί να το εξουδετερώσει και να το αποβάλλει. Η εξουδετέρωση αυτή γίνεται είτε με **αποθήκευση** του φαρμάκου σε διάφορους ιστούς, είτε με το **μεταβολισμό** του, δηλαδή τη χημική μετατροπή του σε ουσίες χωρίς φαρμακολογική ενέργεια (μεταβολικά προϊόντα).

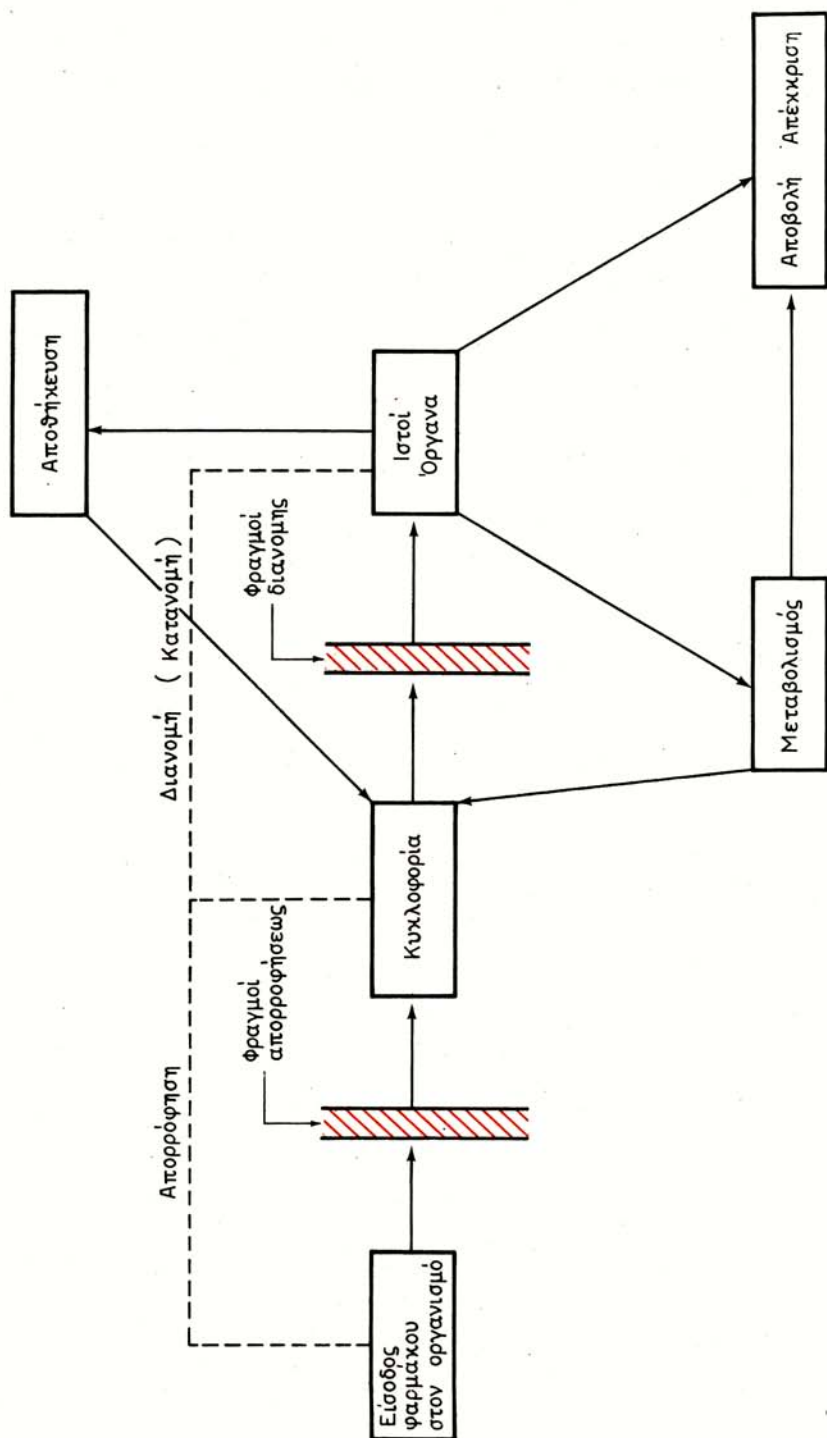
Τέλος το φάρμακο και τα μεταβολικά του προϊόντα αποβάλλονται από τον οργανισμό και η εργασία αυτή λέγεται **αποβολή ή απέκκριση**.

Μια απλή σχηματική παράσταση της πορείας ενός φαρμάκου στον οργανισμό φαίνεται στο σχήμα 3.1.

3.2 Απορρόφηση.

Ας δούμε τώρα ποια είναι τα στάδια της πορείας ενός φαρμάκου μέχρι να απορροφηθεί από τον οργανισμό (δηλαδή να μπει στην κυκλοφορία του αίματος).

Πρώτα απ' όλα, όπως είδαμε, το φάρμακο χορηγείται με μια από τις παρασκευαστικές του μορφές, ως σκεύασμα. Έτσι αρχικά θα πρέπει να απελευθερωθεί η δραστική ουσία (φάρμακο) από τα διάφορα έκδοχα. Στη συνέχεια θα πρέπει το απελευθερωμένο φάρμακο να περάσει τους διάφορους **φραγμούς απορρόφησης**.



Σχ. 3.1.
Πορεία φαρμάκου στον οργανισμό.

σεως, δηλαδή τα εμπόδια που προβάλλει ο οργανισμός, για να προφυλαχθεί από τις εξωτερικές επιδράσεις.

Οι φραγμοί αυτοί είναι το δέρμα και οι διάφοροι βλεννογόνοι(εντέρου, απηυθυσμένου, οφθαλμού κλπ.), τους οποίους συναντά το φάρμακο μόλις εισαχθεί στον οργανισμό, ανάλογα με τον τρόπο που χορηγήθηκε.

Αυτούς τους φραγμούς τους ξεπερνά με διάφορους τρόπους, όπως είναι η **διάχυση**, η **διήθηση**, η **διαπίδυση** κ.ά.

Είναι φανερό ότι όσο ταχύτερα ένα φάρμακο περάσει τους παραπάνω φραγμούς και μπει στην κυκλοφορία, τόσο πιο γρήγορα θα φθάσει στον τόπο της δράσεώς του και θα εκδηλωθεί η φαρμακολογική του ενέργεια.

Η ταχύτητα λοιπόν με την οποία ένα φάρμακο απορροφάται είναι πολύ σημαντική ιδιότητα. Η ταχύτητα απορροφήσεως επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Οι κυριότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι:

α) Η διαλυτότητα.

Κάθε φάρμακο, ανάλογα με τη μορφή και τον τρόπο που χορηγείται, πρέπει να παρουσιάζει ανάλογη υδατοδιαλυτότητα, δηλαδή ικανότητα να διαλύεται στο νερό. Αυτό είναι απαραίτητο γιατί:

- Διευκολύνεται η απελευθέρωση του φαρμάκου από τα έκδοχα και
- Τόσο το περιεχόμενο του στομαχιού και του εντέρου όσο και του αίματος, μέσα στα οποία θα διαλυθεί το φάρμακο, αποτελούνται κυρίως από νερό.

Το ίδιο σημαντική με την **υδατοδιαλυτότητα**, είναι και η **λιποδιαλυτότητα** των φαρμάκων, δηλαδή η ικανότητά τους να διαλύονται σε λιπαρές ουσίες.

Κι αυτό γιατί οι μεμβράνες των κυττάρων των διαφόρων φραγμών από τις οποίες πρέπει να περάσει το φάρμακο, αποτελούνται κυρίως από πρωτεΐνες και λίπη (σχ. 3.2α).

Υπάρχουν βέβαια, όπως φαίνεται και στο σχήμα 3.2α, πόροι και αυλάκια στην επιφάνεια των μεμβρανών, απ' όπου μπορούν να περάσουν τα φάρμακα με μικρό μοριακό βάρος, χωρίς να χρειάζεται να διαλυθούν στις λιπαρές ουσίες. Τα περισσότερα όμως από τα φάρμακα είναι μεγαλομοριακές ενώσεις και δεν χωρούν από τους πόρους αυτούς.

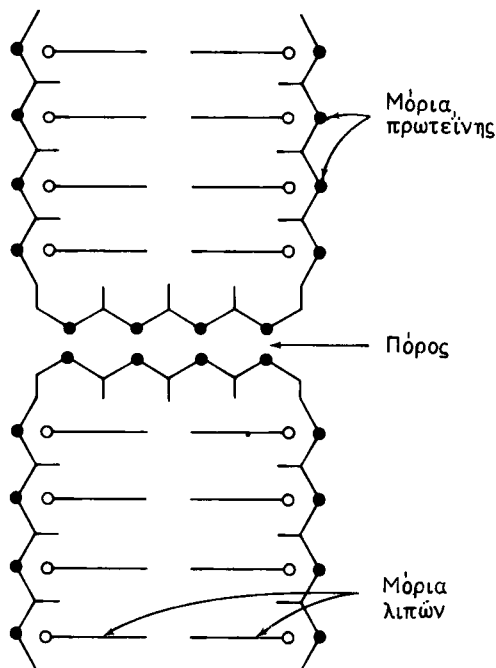
Η διαλυτότητα γενικά των φαρμάκων στο νερό και στα λίπη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως π.χ. είναι:

- Η χημική δομή και οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες.
- Η φύση των εκδόχων, που χρησιμοποιούνται κάθε φορά.
- Η μορφή της χορηγήσεως.
- Ο τρόπος χορηγήσεως.

Μια ειδική επιστήμη, η **Βιοφαρμακευτική**, με γνώμονα όλους αυτούς τους παράγοντες, εξετάζει πώς μπορεί να πραγματοποιείται καλύτερα η απορρόφηση του κάθε φαρμάκου σε σχέση με τη φαρμακολογική του ενέργεια.

β) Ο ιονισμός.

Τα περισσότερα φάρμακα είναι ασθενή οξέα και ασθενείς βάσεις δηλαδή ασθενείς ηλεκτρολύτες, που το πέρασμά τους από τις κυτταρικές μεμβράνες εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητά τους και το βαθμό ιονισμού τους. Γνωρίζουμε γενικά ότι οι



Σχ. 3.2α.

Σχηματική παράσταση μιας ημιπερατής μεμβράνης κυττάρου.

ηλεκτρολύτες εμφανίζουν μαζί ιονισμένη και μη ιονισμένη μορφή. Οι ιονισμένες μορφές διαλύονται στο νερό, ενώ οι μη ιονισμένες, ουδέτερες μορφές, διαλύονται στα λίπη. Επομένως οι μη ιονισμένες μορφές των φαρμάκων περνούν ευκολότερα τις λιπαρές ουσίες των μεμβρανών των κυττάρων.

Ένας από τους βασικούς παράγοντες που επηρεάζουν το βαθμό ιονισμού των φαρμάκων είναι το pH του περιβάλλοντος, στο οποίο και βρίσκονται. Με άλλα λόγια η συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου, αφού, όπως γνωρίζουμε από τη χημεία, το pH είναι ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος αυτής της συγκεντρώσεως. Έτσι το στομάχι έχει $\text{pH} \approx 1$ (πολύ όξινο), το έντερο ≈ 8 (αλκαλικό) και το πλάσμα του αίματος 7,4 (ουδέτερο).

Ο τρόπος με τον οποίο η συγκέντρωση των ιόντων υδρογόνου επηρεάζει το ποσοστό ιονισμού ενός φαρμάκου, φαίνεται από τις παρακάτω αντιδράσεις:



Στην αντίδραση (1) έχουμε ένα φάρμακο που ιονίζεται. Η ιονισμένη του μορφή

είναι η A^- και η μη ιονισμένη του η HA . Οι δύο αυτές μορφές βρίσκονται σε ισορ-

ροπία και ο λόγος των συγκεντρώσεων $\frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$ είναι σταθερός.

Αν δηλαδή αυξηθεί για κάποιο λόγο π.χ. η μορφή HA , η αντίδραση θα προχωρήσει προς τα δεξιά, όπως δείχνει το πάνω βέλος, για να αποκατασταθεί ισορροπία ανάμεσα στις δύο μορφές.

Αν τώρα το φάρμακο αυτό βρεθεί στο στομάχι, που έχει όξινο περιβάλλον, δηλαδή μεγάλη συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου $[H^+]$, θα αυξηθούν πάρα πολύ τα $[H^+]$ στο δεύτερο σκέλος της αντιδράσεως (1).

Το αποτέλεσμα θα είναι να προχωρήσει η αντίδραση προς τα αριστερά (κάτω βέλος) και έτσι να έχουμε μεγαλύτερη ποσότητα από τη μη ιονισμένη μορφή HA .

Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο θα απορροφηθεί ευκολότερα στο στομάχι, αφού, όπως είπαμε παραπάνω, οι μη ιονισμένες μορφές απορροφούνται ευκολότερα.

Το αντίθετο θα συμβεί στην αντίδραση (2). Εδώ η ιονισμένη μορφή του φαρμάκου είναι η BH^+ και η μη ιονισμένη η B . Έτσι, αν το φάρμακο βρίσκεται στο στομάχι, θα αυξηθούν πολύ τα $[H^+]$ στο δεύτερο σκέλος της αντιδράσεως με αποτέλεσμα η αντίδραση να προχωρήσει προς τα αριστερά (κάτω βέλος). Θα έχουμε λοιπόν μεγαλύτερη ποσότητα από την ιονισμένη μορφή BH^+ , που σημαίνει ότι η απορρόφηση του φαρμάκου δεν γίνεται εύκολα στο στομάχι.

Γνωρίζοντας λοιπόν από πριν, πώς ιονίζεται ένα φάρμακο σε υδατικό περιβάλλον, μπορούμε να το κατευθύνουμε κατάλληλα στον οργανισμό (με τις διάφορες παρασκευαστικές μορφές), ώστε να απορροφηθεί γρήγορα και εύκολα.

Το pH στις διάφορες περιοχές του οργανισμού, εκτός από την επίδραση που μπορεί να έχει στον ιονισμό ενός φαρμάκου, μπορεί και να αλλοιώσει χημικά ένα φάρμακο επηρεάζοντας έτσι, τη φαρμακολογική του ενέργεια. Με τις διάφορες παρασκευαστικές μορφές των φαρμάκων φροντίζουμε ακριβώς για την προστασία τους από τέτοιες αλλοιώσεις. Π.χ. τα δισκία με εντερικό περίβλημα, προστατεύουν το φάρμακο από αλλοιώσεις που προκαλεί το όξινο περιβάλλον του στομαχιού.

γ) Οδοί χορηγήσεως.

Ένας από τους βασικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση των φαρμάκων από τον οργανισμό είναι η οδός χορηγήσεώς τους.

Τα φάρμακα γενικά μπορούν να **εφαρμοσθούν τοπικά** ή να **χορηγηθούν συστηματικά**.

Η **τοπική εφαρμογή** έχει συνήθως ως σκοπό, η δράση του φαρμάκου να εμφανισθεί στο σημείο εφαρμογής του, χωρίς να απορροφάται ή να απορροφάται ελάχιστα από τον οργανισμό. Ως παράδειγμα τοπικής εφαρμογής φαρμάκων αναφέρουμε τα σκευάσματα, όπως τις αλοιφές, τα κολλύρια, τους ψεκασμούς της μύτης, τις σταγόνες για τ' αυτιά κ.ά.

Γενικά, όπως είπαμε, η απορρόφηση από τους φραγμούς του δέρματος είναι πολύ μικρή, γιατί το φάρμακο θα πρέπει προηγουμένως να περάσει την κεράτινη στιβάδα και το σμήγμα του δέρματος. Πολύ λίγες είναι οι ουσίες που απορροφούνται από το δέρμα και επομένως δρουν στον οργανισμό, όπως το παραθείο, η νικοτίνη κ.ά.

Η συστηματική χορήγηση περιλαμβάνει τρεις οδούς χορηγήσεως φαρμάκων:

- Από το στόμα (per os)
- Από το απηυθυσμένο.
- Παρεντερικά.

1) Χορήγηση από το στόμα.

Είναι ο κοινότερος τρόπος χορηγήσεως φαρμάκων και ο λιγότερο δυσάρεστος για τον ασθενή. Η απορρόφηση μπορεί να γίνει σε οποιοδήποτε σημείο της γαστροεντερικής επιφάνειας ανάλογα με τη φύση και τη μορφή του χορηγουμένου φαρμάκου.

Η απορρόφηση δεν είναι ιδιαίτερα γρήγορη σε σύγκριση με άλλες οδούς χορηγήσεως. Πραγματοποιείται όμως γρηγορότερα, όταν στα διάφορα σημεία της γαστροεντερικής επιφάνειας (στομάχι, έντερα) δεν υπάρχουν τροφές και το φάρμακο έρχεται αμέσως σε επαφή με τους βλεννογόνους.

Αποφεύγεται η χορήγηση από το στόμα σε ασθενείς με γαστροεντερικές διαταραχές (έλκη, γαστρίτιδες κλπ.).

2) Χορήγηση από το απηυθυσμένο.

Το φάρμακο με τον τρόπο αυτό χορηγείται ως υπόθετο ή με υποκλυσμό (κλύσμα). Χρησιμοποιείται συνήθως ο τρόπος αυτός για ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν εύκολα φάρμακα από το στόμα, όπως π.χ. είναι οι ασθματικοί ασθενείς με αναπνευστικές δυσκολίες. Η απορρόφηση από το απηυθυσμένο γίνεται γρήγορα και εύκολα, γιατί ο βλεννογόνος του ορθού εντέρου έχει μεγάλη απορροφητική ικανότητα και το φάρμακο γρήγορα εισχωρεί στην κυκλοφορία από τις φλέβες της περιοχής.

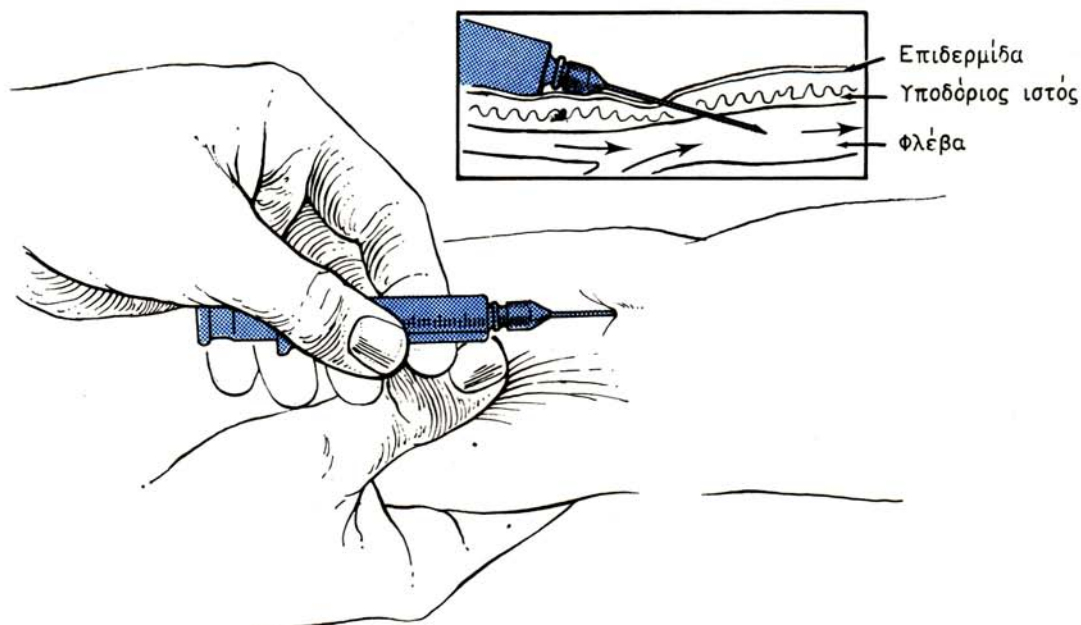
3) Παρεντερική χορήγηση.

Στο είδος αυτό της χορηγήσεως το φάρμακο δεν περνάει από γαστροεντερική επιφάνεια. Η χορήγηση αυτή γίνεται με σύριγγα και βελόνα.

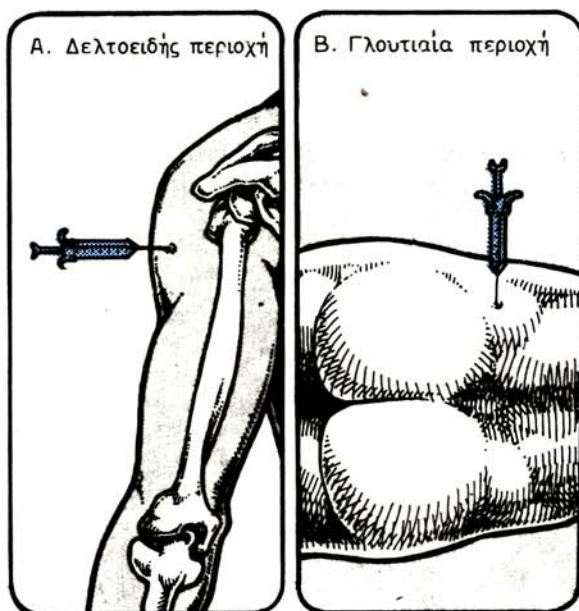
Οι κυριότεροι τρόποι παρεντερικής χορηγήσεως είναι:

— **Ενδοφλέβια χορήγηση.** Ο τρόπος αυτός χορηγήσεως είναι αρκετά κοινός και παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, όπως η γρήγορη απορρόφηση, αφού το φάρμακο εισέρχεται στην κυκλοφορία χωρίς να αναγκάζεται να περάσει από τους φραγμούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ο τρόπος αυτός προτιμάται για φάρμακα που δεν απορροφούνται εύκολα από τη γαστροεντερική επιφάνεια ή που την ερεθίζουν. Έχει όμως και μειονεκτήματα η χορήγηση αυτή, όπως π.χ. οι παρατηρούμενες καμιά φορά εμβολές και η αύξηση της πίεσεως των ασθενών καθώς και η εμφάνιση πυρετού, που οφείλεται σε πυρετογόνες ουσίες επειδή δεν παρασκευάσθηκε σωστά το ενέσιμο διάλυμα. Η ενδοφλέβια ένεση γίνεται συνήθως στην πρόσθια ωλένια φλέβα (σχ. 3.2β).

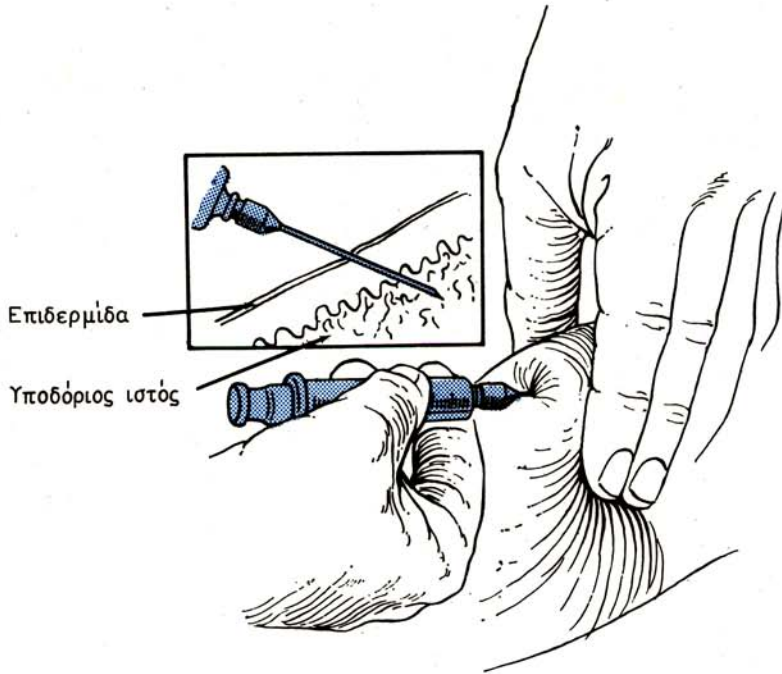
— **Ενδομυϊκή χορήγηση.** Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται ενδομυϊκά είναι σχετικά γρήγορη. Τα συνηθισμένα υδατικά διαλύματα φαρμάκων απορροφούνται μέσα σε 20 έως 30 λεπτά από τη στιγμή που θα γίνει η ένεση. Αντίθετα τα φάρμακα που είναι διαλυμένα σε λάδι αργούν να απορροφηθούν και γε-



Σχ. 3.2β.
Ενδοφλέβια ένεση.



Σχ. 3.2γ.
Ενδομυϊκή ένεση.



Σχ. 3.25.
Υποδόρια ένεση.

νικά η ένεση σ' αυτή την περίπτωση είναι πιο επώδυνη. Η ενδομυϊκή ένεση γίνεται συνήθως στο δελτοειδή μυ ή στην περιοχή των γλουτιαίων μυών (σχ. 3.2γ).

— **Υποδόρια χορήγηση.** Πραγματοποιείται με υποδόρια ένεση του φαρμάκου. Γίνεται στον υποδόριο ιστό κάτω από το δέρμα (σχ. 3.2δ).

Η απορρόφηση με αυτόν τον τρόπο είναι πιο αργή, σε σύγκριση με την ενδομυϊκή χορήγηση, αλλά στην περίπτωση αυτή έχουμε τη δυνατότητα να μεταβάλλουμε την ταχύτητα της απορροφήσεως. Έτσι επιβράδυνση της απορροφήσεως μπορούμε να επιτύχουμε με ακινητοποίηση των άκρων, τοπική ψύξη ή με την τοποθέτηση σφιγκτήρα κοντά στη θέση της ενέσεως. Αντίθετα επιτάχυνση της απορροφήσεως επιτυγχάνεται αν αυξήσουμε τη ροή του αίματος στην περιοχή με τοπική εντριβή.

3.3 Διανομή (κατανομή).

Αφού το φάρμακο εισαχθεί στην κυκλοφορία του αίματος μεταφέρεται σε όλα τα μέρη του οργανισμού με τη βοήθεια των τριχοειδών αγγείων και κατανέμεται στους ιστούς και στα όργανα, ανάλογα με την αιμάτωση του καθενός από αυτά. Όσο πιο πλούσια αιματώνεται μια περιοχή, τόσο και περισσότερο φάρμακο φθάνει σ' αυτήν.

Εύκολα βέβαια γίνεται αντιληπτό ότι με το μοίρασμα αυτό του φαρμάκου στον οργανισμό μόνο ένα μικρό μέρος από την ποσότητα που χορηγήθηκε θα φθάσει στους εξειδικευμένους υποδοχείς για να προκληθεί η φαρμακολογική ενέργεια.

Μετρώνοντας λοιπόν με διάφορους πειραματικούς τρόπους την ποσότητα του φαρμάκου που έχει κατανεμηθεί στα διάφορα όργανα και στους ιστούς, καταλήγουμε σε χρήσιμα συμπεράσματα για τη χρησιμότητα του φαρμάκου, την απαιτούμενη δόση του, την τοξικότητά του κλπ.

Για να μπορέσει το φάρμακο να βγει από την κυκλοφορία και να κατανεμηθεί στα όργανα και τους ιστούς, πρέπει να περάσει τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων και στη συνέχεια τις μεμβράνες των κυττάρων των διαφόρων οργάνων. Θα έχει δηλαδή και εδώ να υπερπηδήσει τους **φραγμούς της διανομής**, που είναι παρόμοιοι με τους φραγμούς απορρόφησης, αφού οι μεμβράνες των κυττάρων έχουν την ίδια σύσταση (λίπη, και πρωτεΐνες).

Τους φραγμούς αυτούς το φάρμακο, ανάλογα με τις φυσικοχημικές του ιδιότητες (διαλυτότητα, pH κ.ά.), τους διαπερνά όπως και στην απορρόφηση, είτε με διάχυση, είτε με διήθηση, είτε με διαπίδυση, είτε ακόμα και με χημική μετατροπή, που γίνεται με διάφορους ενζυματικούς μηχανισμούς.

Εκτός όμως από τους παραπάνω φραγμούς υπάρχουν δύο ειδικοί βιολογικοί φραγμοί, που ελέγχουν αυστηρά την κατανομή των φαρμάκων στον εγκέφαλο και στο έμβρυο (στην περίπτωση που η γυναίκα που παίρνει το φάρμακο είναι έγκυος). Οι φραγμοί αυτοί ονομάζονται αντίστοιχα: **αιματοεγκεφαλικός** και **αιματοπλακουντικός φραγμός**.

Με αυτούς τους ειδικούς φραγμούς ο οργανισμός θέλει να προστατεύσει τα πιο ευαίσθητα σημεία του: τον εγκέφαλο και το έμβρυο (εφ' όσον υπάρχει).

Για τη σύσταση και τον τρόπο λειτουργίας αυτών των φραγμών ακόμα και σήμερα γνωρίζουμε πολύ λίγα πράγματα.

Πάντως, προτού αποφασισθεί η χορήγηση ενός φαρμάκου, πρέπει πάντα να ελέγχεται σε πειραματόζωα η δυνατότητα που έχει να περάσει από τους φραγμούς αυτούς.

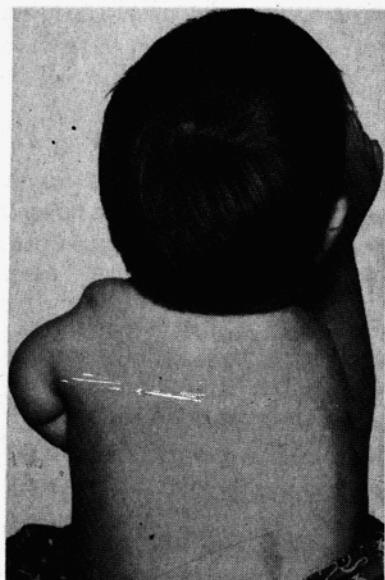
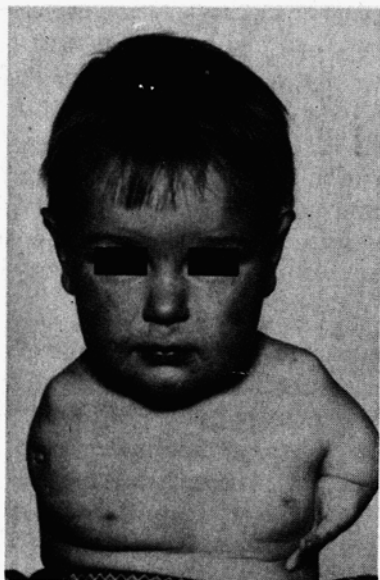
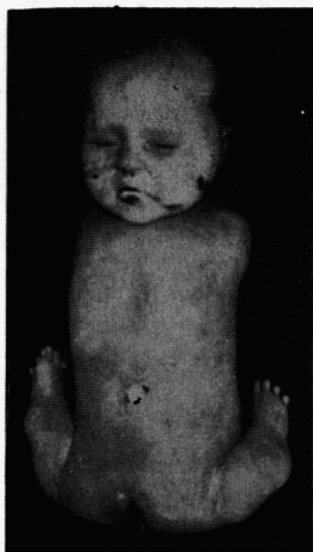
Όλοι θυμούνται την περίπτωση της θαλιδομίδης που χορηγήθηκε, χωρίς να ελεγχθεί, σαν αντιεμετικό κατά τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης και που είχε ως αποτέλεσμα να γεννηθούν τερατόμορφα παιδιά εξ αιτίας της βλάβης που προκαλούσε το φάρμακο αυτό στο έμβρυο (σχ. 3.3).

Στην πορεία της κατανομής, και ενώ το φάρμακο βρίσκεται ακόμη στην κυκλοφορία, υπάρχουν πιθανότητες, ανάλογα με τις φυσικοχημικές ιδιότητές του, να ενωθεί χημικά με πρωτεΐνες του αίματος. Η ένωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αδρανοποίηση του φαρμάκου, επειδή πια δεν μπορεί να φθάσει εύκολα στον τόπο της δράσεώς του.

Φυσικά μπορεί αργότερα το φάρμακο να αποσυνδεθεί από τις πρωτεΐνες και να φθάσει στους διάφορους ιστούς και όργανα.

3.4 Αποθήκευση.

Όπως είπαμε και στην αρχή αυτού του κεφαλαίου, από τη στιγμή που το φάρμακο, όπως και κάθε ξένη ουσία, εισέρχεται στον οργανισμό, αυτός ενεργοποιεί



Σχ. 3.3.

Τερατογόνες ενέργειες της θαλιδομίδης σε νεογέννητα.

διάφορους μηχανισμούς άμυνας για την αδρανοποίηση και την απομάκρυνσή του.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι βασικά τρεις:

- Η αποθήκευση.
- Ο Μεταβολισμός.
- Η αποβολή ή η απέκκριση των φαρμάκων.

Η **αποθήκευση** είναι η πρώτη μορφή αδρανοποίησης των φαρμακολογικών ενεργειών ενός φαρμάκου. Μόλις το φάρμακο φθάσει στους ιστούς, ένα μέρος του τουλάχιστον αποθηκεύεται σε ειδικές θέσεις των ιστών τις αποθήκες, και δεν φθάνει στους υποδοχείς, ώστε να προκληθεί φαρμακολογική ενέργεια. Ένας άλλος τρόπος αποθηκεύσεως του φαρμάκου είναι, όπως είδαμε κατά την πορεία της κατανομής, όταν ένα μέρος του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του αίματος και αδρανοποιείται.

Τόσο όμως από τις αποθήκες των ιστών όσο και από τις πρωτεΐνες του αίματος το φάρμακο μπορεί σε κάποια στιγμή να απελευθερωθεί και με την κυκλοφορία του αίματος να κατανεμηθεί και να δράσει και πάλι.

3.5 Μεταβολισμός.

Κάθε φάρμακο που εισάγεται στον οργανισμό υφίσταται χημικές μετατροπές, δηλαδή **μεταβολίζεται**. Ο οργανισμός επιτυγχάνει τις μετατροπές αυτές με τη βοήθεια **ενζύμων** (βιολογικοί καταλύτες). Οι σπουδαιότερες χημικές μεταβολές που υφίσταται ένα φάρμακο είναι: Οξειδώσεις, Αναγωγές, Υδρολύσεις και Συνθέσεις.

Ο σκοπός αυτών των χημικών μεταβολών είναι, όπως και στην αποθήκευση, η εξουδετέρωση των φαρμακολογικών ενεργειών του φαρμάκου που μεταβολιζόμενο, μετατρέπεται σε αδρανή μεταβολικά προϊόντα που αποβάλλονται στη συνέχεια.

α) Οξειδώσεις.

Πραγματοποιούνται συνήθως στο ήπαρ με τη βοήθεια διαφόρων ενζύμων που υπάρχουν σ' αυτό, όταν το φάρμακο φθάσει εκεί με την κυκλοφορία.

Περιλαμβάνονται αρκετές χημικές αντιδράσεις, όπως απαμινώσεις, απαλκυλίωσεις, υδροξυλιώσεις αρωματικών δακτυλίων και σχηματισμός σουλφοξειδίων.

β) Αναγωγές.

Πραγματοποιούνται και αυτές κυρίως στο ήπαρ με τη βοήθεια αναλόγων ενζύμων και αναφέρονται βασικά σε αναγωγές νιτροομάδων. Πολύ λίγα φάρμακα υφίστανται τέτοιου είδους μετατροπές.

γ) Υδρολύσεις.

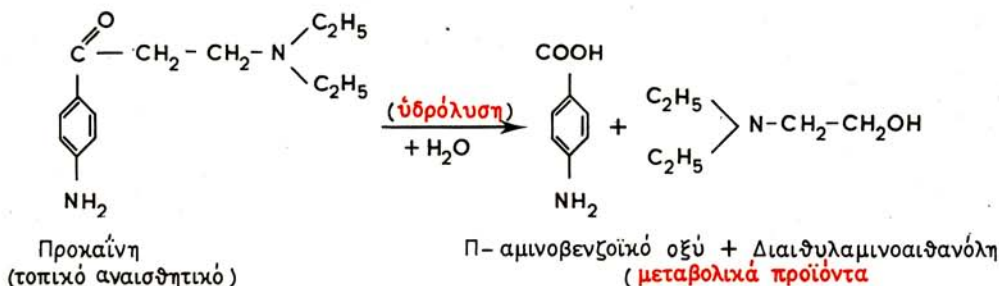
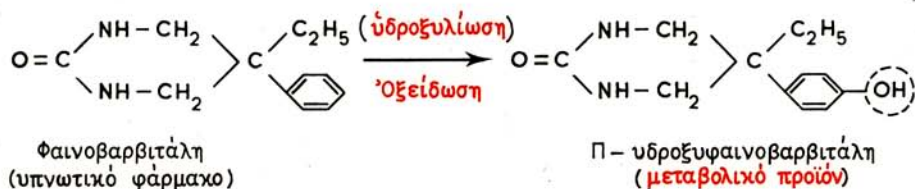
Οι υδρολύσεις γίνονται και αυτές με τη βοήθεια ενζύμων που βρίσκονται στο αίμα, στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς και με τον τρόπο αυτό μεταβολίζονται συνήθως φάρμακα, που ο χημικός τους τύπος είναι π.χ. εστέρες.

δ) Συνθέσεις.

Σε πολλές περιπτώσεις η αδρανοποίηση ενός φαρμάκου προϋποθέτει και συνθετικές αντιδράσεις. Δηλαδή το φάρμακο ενώνεται με κάποιαν από τις ουσίες του οργανισμού, όπως π.χ. το γλυκουρονικό οξύ, διάφορα αμινοξέα, θειικές ρίζες, ακετύλ ή μεθυλ ομάδες κ.ά. Δημιουργείται έτσι μια ιονισμένη υδατοδιαλυτή ένωση χωρίς φαρμακολογική δράση, που απεκκρίνεται εύκολα από τα ούρα.

Τα ένζυμα που μεσολαβούν για να γίνουν οι συνθέσεις αυτές βρίσκονται συνήθως στο ήπαρ και στα νεφρά.

Στα σχήματα 3.5α και 3.5β υπάρχουν παραδείγματα μεταβολισμού φαρμάκων.



Σχ. 3.5α.

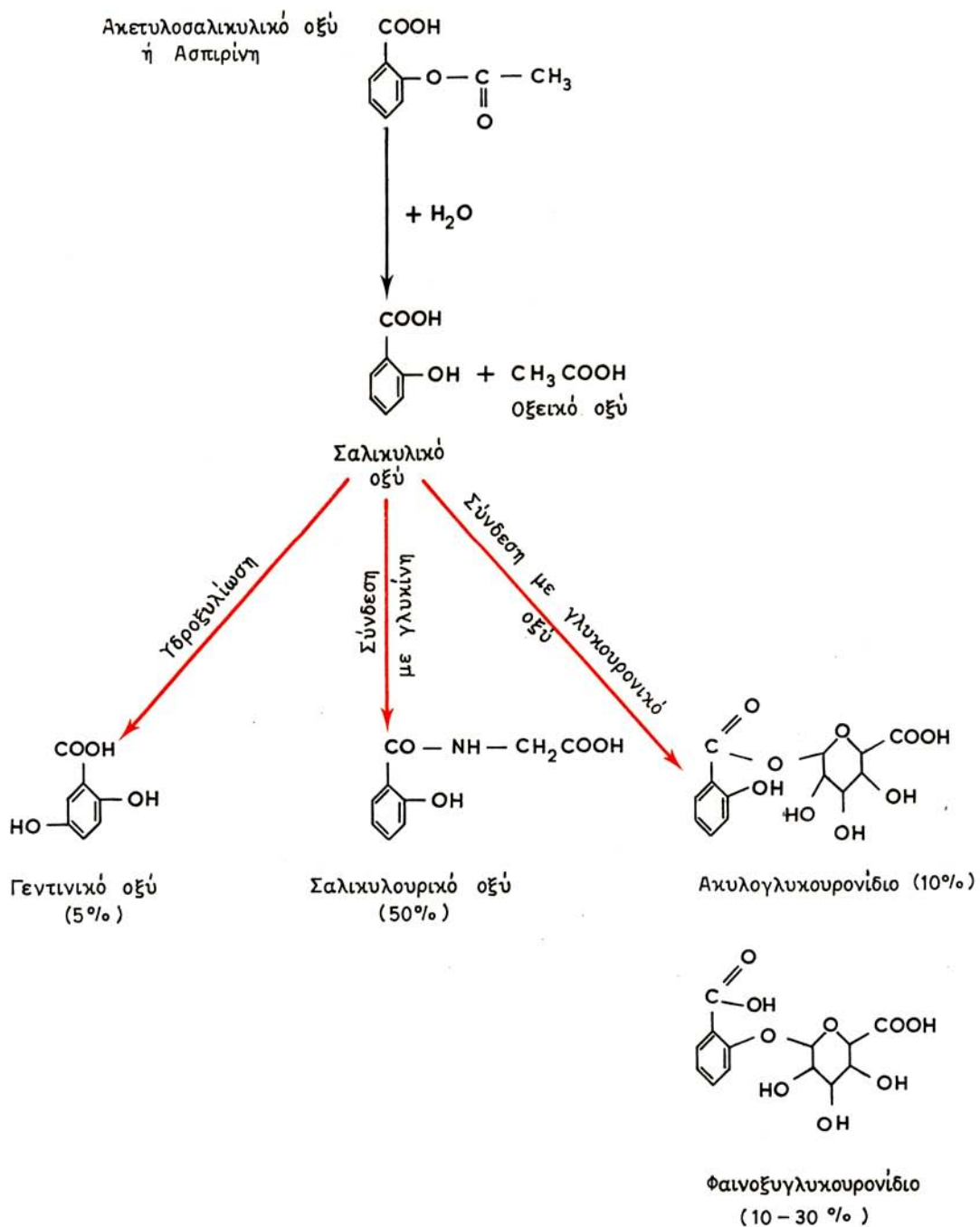
Μεταβολικές αντιδράσεις φαρμάκων.

3.6 Αποβολή (απέκκριση).

Οι κυριότεροι δρόμοι από τους οποίους απομακρύνονται τα φάρμακα και τα μεταβολικά τους προϊόντα από τον οργανισμό είναι τα νεφρά, οι πνεύμονες και ο γαστρεντερικός σωλήνας.

Η αποβολή των φαρμάκων από τα νεφρά γίνεται με δύο τρόπους: Με τη διήθηση του πλάσματος σ' αυτά ή με ενεργητικό πέρασμα των φαρμάκων στους νεφρούς.

Γνωρίζουμε από τη Φυσιολογία ότι το πλάσμα περνώντας από την εσωτερική μεμβράνη της κάψας του *Bowman* αφήνει εκεί όλα τα συστατικά του εκτός από τις πρωτεΐνες του. Στη συνέχεια τα συστατικά αυτά περνούν από τα ουροφόρα σωλη-



Σχ. 3.5β.

Παράδειγμα μεταβολισμού φαρμάκου μέσα στον οργανισμό.

νάρια, όπου γίνεται η διαλογή τους. Δηλαδή μερικά από αυτά με την ενεργητική επαναρρόφηση ξαναγυρίζουν στο αίμα, ενώ άλλα μεταφέρονται στο πρόδρομο και από κει στα ούρα.

Με τη διήθηση λοιπόν αυτή του πλάσματος από τα νεφρά απεκκρίνει ο οργανισμός ένα ποσοστό από τα φάρμακα και τα μεταβολικά προϊόντα τους.

Με το ενεργητικό πέρασμα το φάρμακο περνά από τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων κατ' ευθείαν στο νεφρικό ιστό.

Έτσι το πέρασμα αυτό περιλαμβάνει διεργασίες ανάλογες μ' αυτές που συναντήσαμε στην απορρόφηση και στην κατανομή, αφού το φάρμακο πρέπει να περάσει από κυτταρικές μεμβράνες, δηλαδή από τους γνωστούς φραγμούς.

Από τους πνεύμονες με την εκπνοή απομακρύνονται από τον οργανισμό συνήθως τα αέρια και τα πτητικά υγρά.

Η αποβολή των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα γίνεται με διαδικασία παρόμοια με την απορρόφηση (πέρασμα φραγμών) αφού το φάρμακο θα πρέπει να περάσει ξανά από τα τριχοειδή αγγεία και από τα τοιχώματα των βλεννογόνων του εντέρου.

3.7 Ερωτήσεις.

1. Ποιοι είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν την απορρόφηση ενός φαρμάκου;
2. Η ιονισμένη ή η μη ιονισμένη μορφή ενός φαρμάκου απορροφάται ευκολότερα και γιατί;
3. Σε ποιες περιπτώσεις χορηγούμε ένα φάρμακο ενδοφλέβια;
4. Ποιο είναι το πλεονέκτημα της χορηγήσεως των φαρμάκων από το απηυθυσμένο;
5. Πού οφείλονται οι δυσκολίες απορροφήσεως φαρμάκου από το δέρμα;
6. Με ποιους τρόπους ο οργανισμός αδρανοποιεί τα φάρμακα;
7. Ποιες είναι βασικά οι χημικές μετατροπές που υφίστανται τα φάρμακα μέσα στον οργανισμό;
8. Ποιες μορφές αποθηκεύσεως φαρμάκων στον οργανισμό γνωρίζετε;
9. Με ποιους τρόπους ένα φάρμακο αποβάλλεται από τα νεφρά;
10. Τι κυρίως φάρμακα αποβάλλονται από τους πνεύμονες;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

4.1 Γενικά.

Έχει παρατηρηθεί ότι όταν το ίδιο φάρμακο χορηγηθεί με την ίδια σταθερή δολογία σε μια ομάδα ατόμων, που πάσχουν από την ίδια ασθένεια, δεν έχουμε πάντα το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε διάφορους ατομικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το βάρος, το φύλλο του ατόμου κ.ά. που αναγκάζουν τη φαρμακολογική ενέργεια που προκαλείται από τη σταθερή δόση του φάρμακου να εμφανίζεται διαφορετική από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακολογική ενέργεια αλλά και τη θεραπευτική δράση των φαρμάκων είναι:

- Η ατομική ευαισθησία.
- Η ιδιοσυγκρασία.
- Η υπερευαισθησία.
- Η ηλικία και το βάρος.
- Η συνύπαρξη άλλης ασθένειας.
- Η συνέργεια.
- Η αντοχή.
- Η εξάρτηση.

4.2 Ατομική ευαισθησία.

Ατομική ευαισθησία είναι ένα γενικό βιολογικό φαινόμενο. Ένας πληθυσμός μπορεί να αποτελείται από άτομα με κοινά χαρακτηριστικά ποτέ όμως τελείως ίδια.

Έτσι, όταν χορηγούμε ένα φάρμακο σε διαφορετικά άτομα, πολλές φορές παρατηρούμε διαφορετικές βιολογικές ανταποκρίσεις, που οφείλονται ακριβώς σ' αυτή τη βιολογική ατομική διαφοροποίηση.

Γι' αυτό, όταν πρέπει να καθορίσουμε τη θεραπευτική δόση ενός νέου φαρμάκου, πειραματιζόμαστε σ' ένα πληθυσμό 100 πειραματόζων. Θεωρούμε δε ως **μέση δραστική δόση** του φαρμάκου, που παριστάνεται διεθνώς (ED_{50}), αυτή που προκάλεσε το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα στα μισά τουλάχιστον πειραματόζωα.

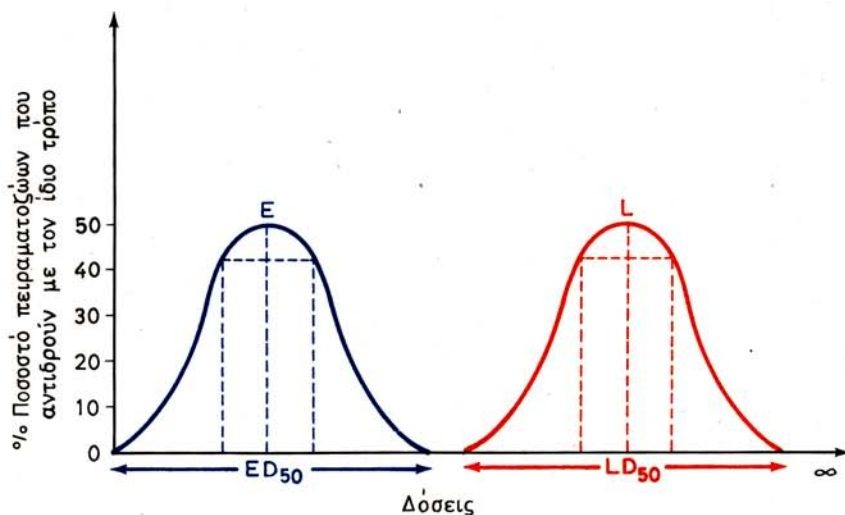
Με τον ίδιο τρόπο προσδιορίζουμε και την **τοξική ή μέση θανατηφόρα δόση** του φαρμάκου που παριστάνεται διεθνώς (LD_{50}). Δηλαδή τη δόση εκείνη, που μπορεί να προκαλέσει λειτουργικές βλάβες (τοξικές ενέργειες) που οδηγούν στο θάνατο τα 50 από τα 100 πειραματόζωα.

Αν λοιπόν χορηγήσουμε σ' ένα ομοιογενή πληθυσμό πειραματοζώων συνεχώς αυξανόμενες δόσεις ενός φαρμάκου και παραστήσουμε γραφικά το εκατοστιαίο ποσοστό των πειραματοζώων, που αντιδρά το ίδιο, είτε σε σχέση με τη θεραπευτική ενέργεια είτε σε σχέση με το ποσοστό θανάτων, θα έχουμε την παράσταση του σχήματος 4.2.

Από το σχήμα φαίνεται ότι γύρω από τις δύο μέσες τιμές ED_{50} και LD_{50} υπάρχουν κατανομημένα τα υπόλοιπα άτομα που εξ αιτίας της διαφορετικής ατομικής ευαισθησίας τους, χρειάζονται είτε μικρότερη είτε μεγαλύτερη δόση για να αντιδράσουν το ίδιο.

Η γνώση των δύο αυτών τιμών (δόσεων) είναι απαραίτητη για κάθε φάρμακο. Για να έχουμε θεραπευτικό αποτέλεσμα χρησιμοποιούμε συνήθως τη μέση δραστική δόση.

Όταν για ένα φάρμακο το ποσό της θεραπευτικής δόσεως πλησιάζει πολύ στο ποσό της τοξικής δόσεως (μέση θανατηφόρα) τότε λέμε ότι το φάρμακο αυτό έχει **μικρό θεραπευτικό πλάτος**. Σ' αυτή την περίπτωση θα πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί στη χορήγηση του φαρμάκου, γιατί μικρή διαφορά στη δόση μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στον οργανισμό του ασθενή.



Σχ. 4.2.

Γραφική παράσταση προσδιορισμού της ED_{50} και LD_{50} .

4.3 Ιδιοσυγκρασία.

Όταν ορισμένα άτομα αντιδρούν σ' ένα φάρμακο ποιοτικά ανώμαλα σε σχέση με τη φαρμακολογική του δράση, δηλαδή το χορηγούμενο φάρμακο δεν εμφανίζει τα αναμενόμενα από τη σύστασή του φαρμακολογικά αποτελέσματα, τότε λέμε ότι τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μια **ιδιοσυγκρασία** στο φάρμακο. Χαρακτηριστικό εί-

ναι το παράδειγμα της χορηγήσεως βαρβιτουρικών, που, ενώ είναι ισχυρά υπνωτικά φάρμακα, διεγείρουν ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς.

Οι ιδιόρρυθμες αυτές αντιδράσεις διαφόρων ασθενών σε ορισμένα φάρμακα δεν είναι ένα φαινόμενο που έχει εξηγηθεί τελείως.

Μπορεί να οφείλονται π.χ. σε κάποια γενετική ανωμαλία του ασθενή. Έτσι, ύστερα από διάφορες μελέτες βρέθηκε ότι άτομα που δεν έχουν εκ γενετής ένα ένζυμο, την γλυκοζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση, εμφανίζουν ιδιοσυγκρασία σε ορισμένα φάρμακα όπως οι σουλφοναμίδες κ.ά.

4.4 Υπερευαισθησία (αλλεργία).

Εκτός από την ιδιοσυγκρασία ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει την ενέργεια ενός φαρμάκου είναι και η **υπερευαισθησία ή αλλεργία**.

Η υπερευαισθησία μοιάζει πολλές φορές με την ιδιοσυγκρασία χωρίς όμως και να πρόκειται για το ίδιο φαινόμενο.

Είναι και αυτή μια ποιοτικά ανώμαλη αντίδραση διαφόρων ασθενών σε σχέση με τη φαρμακολογική ενέργεια ενός φαρμάκου. Έχουμε δηλαδή την εμφάνιση και μιας άλλης ενέργειας (**αλλεργία**) εκτός από αυτή που περιμένουμε.

Πολλές φορές αυτή η άλλη φαρμακολογική ενέργεια είναι πάρα πολύ έντονη και εμφανίζεται τόσο γρήγορα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου που, ή δεν προλαβαίνει να εκδηλωθεί η κανονική φαρμακολογική δράση του, ή καλύπτεται από τα έντονα αποτελέσματα της άλλης αυτής ενέργειας.

Εμφανίζεται σε άτομα που έχουν έρθει σε πρώτη επαφή με το φάρμακο, δηλαδή έχουν ευαισθητοποιηθεί. Η επανάληψη λοιπόν έστω και μιας πολύ μικρής δόσεως του φαρμάκου (που στην προκειμένη περίπτωση λέγεται **αλλεργιογόνο**) μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση, **αντίδραση υπερευαισθησίας**, που μπορεί να είναι από ελαφρά μέχρι και θανατηφόρα.

Το φαινόμενο της υπερευαισθησίας εκδηλώνεται με διάφορες δερματικές αντιδράσεις, όπως κοκκινίλα, κνησμός, εξανθήματα, έκζεμα, αλλά και πολύ σοβαρότερα, όπως με βρογχικό άσθμα ή σοκ (shock) που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Έτσι το φαινόμενο αυτό είναι ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα που επηρεάζει την εφαρμογή των φαρμάκων.

Η αλλεργία μπορεί να εκδηλωθεί σε δευτερόλεπτα από τη στιγμή που θα έρθει σε επαφή ο ασθενής με το **αλλεργιογόνο φάρμακο** ή μετά από ώρες ή και μέρες. Πολλά φάρμακα μπορούν να δράσουν σαν αλλεργιογόνα. Τα κυριότερα απ' αυτά είναι οι πενικιλίνες, τα τοπικά αναισθητικά, οι οροί, τα εμβόλια, τα υδραργυρούχα, η θειαμίνη και η ασπιρίνη. Η υπερευαισθησία όπως και η ιδιοσυγκρασία δεν έχει τελείως εξηγηθεί, έχει όμως μελετηθεί πάρα πολύ. Έτσι φαίνεται ότι τα φάρμακα που παρουσιάζουν αυτό το φαινόμενο έχουν την ιδιότητα να αντιδρούν με πρωτεΐνες του οργανισμού μ' ένα πολύπλοκο μηχανισμό που θα τον μελετήσουμε στη συστηματική φαρμακολογία.

4.5 Συνύπαρξη άλλης ασθένειας.

Ένας άλλος παράγοντας, που επηρεάζει την ενέργεια ενός φαρμάκου που χορηγείται για τη θεραπεία μιας ασθένειας, είναι η συνύπαρξη κάποιας άλλης νοσηρής

καταστάσεως. Έτσι, αν ένας ασθενής π.χ. προσβληθεί από ένα μικρόβιο και συγχρόνως έχει κάποια λειτουργική διαταραχή των νεφρών, χορηγώντας του κάποιο αντιβιοτικό η φαρμακολογική του ενέργεια θα είναι διαφορετική από εκείνη που θα προκαλούσε, αν το φάρμακο αυτό το έπαιρνε ένας ασθενής χωρίς νεφρικές βλάβες. Αυτό συμβαίνει γιατί η αποβολή του φαρμάκου δεν θα γίνει φυσιολογικά, αφού δεν λειτουργούν φυσιολογικά οι νεφροί, με αποτέλεσμα το φάρμακο να επανέρχεται στην κυκλοφορία, να αθροίζεται η ενέργειά του και τελικά να παρουσιαστούν τοξικά φαινόμενα.

Φυσικά τοξικά φαινόμενα μπορεί να εμφανισθούν και αν χορηγήσουμε ένα φάρμακο σε άτομο, που δεν πάσχει από καμιά ασθένεια. Έτσι αν χορηγήσουμε θυροξίνη (ορμόνη) σ' ένα ασθενή που πάσχει από υποθυρεοειδισμό, θα τον ανακουφίσουμε, ενώ αντίθετα σ' ένα φυσιολογικό άτομο το ίδιο φάρμακο μπορεί να προκαλέσει σοβαρότατες αντιδράσεις.

4.6 Η ηλικία και το βάρος.

Έχει παρατηρηθεί ότι οι πολύ νέοι άνθρωποι, όπως και οι πολύ ηλικιωμένοι, είναι πιο ευαίσθητοι στα φάρμακα, από τους ενήλικες.

Η ευαισθησία αυτή των νέων οργανισμών οφείλεται βασικά στην έλλειψη ενζύμων, που όπως είδαμε βοηθούν να μεταβολισθεί το φάρμακο. Τα ένζυμα αυτά, που σχεδόν δεν υπάρχουν στα βρέφη, δημιουργούνται με τον καιρό στα νεαρά άτομα. Το αποτέλεσμα είναι, όταν μερικά φάρμακα χορηγούνται σε πολύ νέα άτομα, να μη μεταβολίζονται και επομένως να μην εξουδετερώνεται η δράση τους, οπότε βέβαια προκαλούνται τοξικές ενέργειες. Το ίδιο ισχύει και για φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη γυναικολογία και που στη μητέρα δεν προκαλούν καμιά ανεπιθύμητη ενέργεια, στο έμβρυο όμως, στο οποίο δεν έχουν σχηματισθεί ακόμη αυτά τα ένζυμα, προκαλούν δραματικές παρενέργειες.

Πρόσφατο είναι το παράδειγμα της χλωραμφενικόλης (αντιβιοτικό) που χορηγήθηκε στις μητέρες και προκάλεσε το **φαιό σύνδρομο** στα βρέφη, δηλαδή κυάνωση, αναπνευστικά προβλήματα μέχρι και θάνατο.

Αντίθετα η ευαισθησία των πολύ ηλικιωμένων στα φάρμακα οφείλεται στο ότι τα βασικά όργανα αδρανοποιήσεως και αποβολής των φαρμάκων, δηλαδή το ήπαρ και τα νεφρά, έχουν αρχίσει εξ αιτίας της ηλικίας να μη λειτουργούν σωστά. Έτσι ο μεταβολισμός και η απέκκριση των φαρμάκων, εμποδίζονται σε κάποιο βαθμό, με αποτέλεσμα να έχουμε εμφάνιση τοξικών ενεργειών.

Εκτός όμως από την ηλικία, σημαντικοί παράγοντες για την ενέργεια του φαρμάκου είναι ιδιαίτερα το βάρος και η επιφάνεια του σώματος. Όπως είδαμε στη διανομή το φάρμακο κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό και πολύ μικρή ποσότητα φθάνει στους υποδοχείς για να εκδηλωθεί η φαρμακολογική του ενέργεια. Εύκολα λοιπόν αντιλαμβάνεται κανείς ότι όσο μεγαλύτερο βάρος έχει ένα άτομο, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου πρέπει να χορηγηθεί για να μπορεί να φθάσει στους υποδοχείς η ποσότητα που είναι απαραίτητη, ώστε να προκληθεί η ενέργεια που αναμένουμε.

Έτσι οι θεραπευτικές δόσεις των φαρμάκων προσδιορίζονται συνήθως για κάθε κιλό βάρους (kg*) του σώματος. Όταν λοιπόν λέμε ότι η δόση ενός φαρμάκου είναι 5 mg/kg* εννοούμε ότι ένα άτομο 60 kg* πρέπει να πάρει $5 \times 60 = 300$ mg

από το φάρμακο, για να έχουμε φαρμακολογική ενέργεια.

Για να καθορίσουμε τις δόσεις των φαρμάκων που χορηγούνται στα παιδιά λαμβάνουμε υπ' όψη την ηλικία, το βάρος και την επιφάνεια του σώματος και υπολογίζουμε τη δόση με τη βοήθεια ειδικών πινάκων.

4.7 Αθροιστική-Δυναμική-Συνέργεια φαρμάκων.

Η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων φαρμάκων στον οργανισμό, μπορεί να επηρεάσει τις φαρμακολογικές τους ενέργειες (πολλές φορές μπορεί να παρουσιάσει και ιδιαίτερα τοξικές αντιδράσεις).

Όταν δύο ή περισσότερα φάρμακα με παρόμοια φαρμακολογική δράση χορηγούνται ταυτόχρονα και προκληθεί αύξηση της εντάσεως της φαρμακολογικής τους ενέργειας, τότε λέμε ότι τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν **συνέργεια**.

Όταν τα δύο ή περισσότερα αυτά φάρμακα, που εμφανίζουν συνέργεια, αθροίζουν απλά τις ενέργειές τους τότε λέμε ότι έχουμε **αθροιστική συνέργεια**, π.χ. αν χορηγήσουμε βαρβιτουρικά (υπνωτικά) και οινόπνευμα η αντίδραση που θα προκληθεί μπορεί να παρασταθεί με την εξίσωση: $1 + 1 \simeq 2$.

Το άθροισμα βέβαια αυτό των ενεργειών μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο, αφού στην πραγματικότητα σημαίνει ότι χορηγούμε το ένα από τα φάρμακα σε πάρα πολύ μεγάλη δόση.

Όταν τα φάρμακα που χορηγούνται ταυτόχρονα δυναμώνουν το ένα τις ενέργειες του άλλου τότε λέμε, ότι έχουμε **δυναμική συνέργεια**, δηλαδή $1 + 1 > 2$.

Η προμεθαζίνη (αντισπασμωδικό φάρμακο) π.χ. αυξάνει τη δράση της μορφίνης και των συγγενικών της ουσιών. Έτσι, αν για κάποιο τυχαίο λόγο πρέπει να χορηγηθεί μορφίνη σ' έναν ασθενή που παίρνει συγχρόνως προμεθαζίνη, η δόση της μορφίνης πρέπει να ελαττωθεί κατά το ένα τέταρτο για να μην έχουμε τοξικές ενέργειες. Τέλος, όπως είδαμε στο κεφάλαιο του ανταγωνισμού, ένα φάρμακο μπορεί να εξουδετερώσει την ενέργεια ενός άλλου φαρμάκου και τότε: $1 + 1 < 2 \rightarrow 0$.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψη στη θεραπευτική αγωγή των ασθενών. Ιδιαίτερα επικίνδυνο είναι όταν οι ίδιοι οι ασθενείς παίρνουν μόνοι τους δύο ή περισσότερα φάρμακα χωρίς να συμβουλευθούν το γιατρό. Όπως είδαμε, το άθροισμα των ενεργειών των φαρμάκων μπορεί να είναι $1 + 1 + 1 \dots = \text{θάνατος ή τίποτα}$. Και στη δεύτερη περίπτωση όμως, αφού δεν θεραπεύεται η ασθένεια, πάλι μπορεί να σημαίνει θάνατο.

4.8 Αντοχή.

Πολλές φορές, τόσο στον άνθρωπο όσο και στα πειραματόζωα, για να έχουμε την ίδια θεραπευτική ενέργεια του φαρμάκου ύστερα από επανειλημμένη χορήγηση του, χρειάζεται να αυξάνουμε συνεχώς την δόση του. Το φαινόμενο αυτό λέγεται αντοχή (ανθεκτικότητα) στο φάρμακο και παρουσιάζεται συνήθως με τα νιτρώδη, τα οπιούχα και το οινόπνευμα. Έτσι ασθενείς που παίρνουν επανειλημμένα νιτρώδη, για τη θεραπεία της στηθάγχης, χρειάζεται να αυξάνουν τη δόση γιατί δημιουργείται αντοχή. Επίσης η αναλγητική δράση της μορφίνης συνεχώς ελαττώνεται με τη χρήση της. Γι' αυτό σε καρκινοπαθείς, που γίνεται χρόνια χορήγηση μορφίνης, αυξάνεται προοδευτικά η δόση της.

Το φαινόμενο της αντοχής μπορεί να εξηγηθεί με δύο τρόπους:

α) Κάποια από τις διεργασίες, που περιγράφονται στο κεφάλαιο 3, μπορεί να μεταβληθεί. Μπορεί π.χ. να ελαττωθεί η απορρόφηση του φαρμάκου από τον οργανισμό, ή στην πορεία της διανομής το φάρμακο να μην περνάει τις μεμβράνες, για να φθάσει στον τόπο δράσεώς του, ή να αυξηθεί ο ρυθμός του μεταβολισμού ή ένα μεγάλο ποσό φαρμάκου να συνδεθεί μέσα στον οργανισμό και να σχηματισθεί κάποια ένωση χωρίς φαρμακολογική δράση.

β) Ο οργανισμός ενεργοποιεί διάφορους μηχανισμούς και ανταγωνίζεται τη δράση του φαρμάκου.

4.9 Εξάρτηση (εθισμός).

Όταν ο ασθενής παρουσιάζει οργανικές ή και ψυχικές μεταβολές, μόλις σταματάει να παίρνει ένα φάρμακο, που έπερνε επανειλημμένα, τότε λέμε ότι ο ασθενής αυτός εμφανίζει εξάρτηση ή εθισμό στο συγκεκριμένο φάρμακο.

Το φαινόμενο της εξαρτήσεως πολλές φορές συνυπάρχει με το φαινόμενο της αντοχής.

Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν εξάρτηση είναι τα οπιούχα, τα βαρβιτουρικά, διάφορα διεγερτικά, το οινόπνευμα κ.ά.

Η εξάρτηση, που μπορεί να εμφανίσουν άτομα στα διάφορα φάρμακα είναι δύο ειδών:

α) Η φυσική ή σωματική εξάρτηση.

β) Η ψυχική εξάρτηση.

Πολλά φάρμακα βέβαια προκαλούν και τα δύο είδη εξαρτήσεως σε ένα άτομο.

α) Φυσική εξάρτηση.

Τα άτομα που εμφανίζουν αυτήν την εξάρτηση, όταν στερηθούν το φάρμακο που την προκαλεί, παρουσιάζουν συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται με το γενικό όρο **σύνδρομο στερήσεως**.

Τα συμπτώματα αυτά εκδηλώνονται με διάφορες παθολογικές διαταραχές στον οργανισμό, όπως τάση για εμετό, επιληπτικές κρίσεις, διέγερση, διαταραχή της κινητικότητας, διαταραχή της θερμορυθμίσεως, παράλυση της αναπνοής κ.ά. Οι παθολογικές αυτές μεταβολές στην περίπτωση της φυσικής εξαρτήσεως δεν έχουν βέβαια εξηγηθεί τελείως. Φαίνεται πάντως ότι ορισμένα φάρμακα, όπως η μορφίνη και τα βαρβιτουρικά, περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στον εγκέφαλο. Οι μεταβολές των υποδοχέων αυτών στη συνέχεια προκαλούν πολλά από τα συμπτώματα του συνδρόμου στερήσεως.

β) Ψυχική εξάρτηση.

Με ορισμένα φάρμακα μπορεί να αναπτυχθεί μόνο ψυχική εξάρτηση του ανθρώπου, δηλαδή ψυχικός εξαναγκασμός για κατάχρηση του φαρμάκου, χωρίς να συνοδεύεται και από οργανικά συμπτώματα. Τέτοια φάρμακα είναι η νικοτίνη και η καφεΐνη. Οι καπνιστές όταν σταματήσουν το κάπνισμα αισθάνονται ψυχικά άσχημα

αλλά δεν παρουσιάζουν σύνδρομο στέρησης. Ένα καθημερινό παράδειγμα εξαρτήσεως και συνδρόμου στέρησης είναι οι **τοξικομανείς**.

Τα ναρκωτικά και τα παραισθησιογόνα φάρμακα προκαλούν όταν χορηγηθούν ευφορία. Η ευφορία αυτή ακριβώς έχει ως αποτέλεσμα την επανειλημμένη λήψη τους, οπότε αναπτύσσεται η αντοχή και η εξάρτηση του ατόμου από αυτά.

Τελικά ο τοξικομανής χρειάζεται όλο και μεγαλύτερη δόση για να προκαλέσει την ίδια ευφορία. Δεν μπορεί όμως και να διακόψει τη χορήγηση ναρκωτικού εξ αιτίας της εξαρτήσεώς του από αυτό και του συνδρόμου στέρησης, που ενδεχόμενα θα εμφανισθεί μόλις διακοπεί η χορήγηση. Έτσι βρίσκεται πάντοτε στη διάθεση των λαθρεμπόρων ναρκωτικών, αφού τα φάρμακα αυτά, επειδή ακριβώς προκαλούν εξάρτηση, απαγορεύεται να κυκλοφορούν ελεύθερα. Μ' αυτό τον τρόπο ο τοξικομανής έχει ως κύρια ασχολία του την προσπάθεια να προμηθευθεί το ναρκωτικό του και έτσι απομακρύνεται από το κοινωνικό πλαίσιο. Στο τέλος, με τις μεγάλες και συχνές δόσεις του ναρκωτικού που παίρνει, εμφανίζει τοξικά φαινόμενα, δηλαδή δηλητηριάζεται ο οργανισμός του και καταλήγει φυσικά στο θάνατο.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας θεωρώντας τους τοξικομανείς ως σοβαρά ασθενείς κάνει ενέργειες σ' όλο τον κόσμο για τη θεραπεία τους και ενημερώνει με τη συνεργασία όλων των κρατών για τα ολέθρια αποτελέσματα της χρήσεως των ναρκωτικών.

Παράλληλα προσπαθεί να βρει τους σωστότερους τρόπους νομοθεσίας για τον αποτελεσματικό έλεγχο της εμπορίας αυτών των ουσιών.

4.10 Ερωτήσεις.

1. Πώς η ατομική ευαισθησία επιδρά στην ενέργεια ενός φαρμάκου;
2. Πώς προσδιορίζεται η μέση δραστική δόση ενός φαρμάκου;
3. Πώς προσδιορίζεται η μέση θανατηφόρα δόση ενός φαρμάκου;
4. Πότε λέμε ότι ένα φάρμακο έχει μικρά θεραπευτικό πλάτος;
5. Τι σημαίνει υπερευαισθησία σ' ένα φάρμακο;
6. Γιατί οι πολύ νέοι οργανισμοί είναι ευαίσθητοι στα φάρμακα;
7. Πόσων ειδών συνέργειες έχουμε;
8. Πώς εξηγείται το φαινόμενο της αντοχής;
9. Τι είναι το σύνδρομο στέρησης;
10. Τι είδους εξάρτηση θα εμφανίσει ένα άτομο στη μορφίνη και τι στην καφεΐνη.

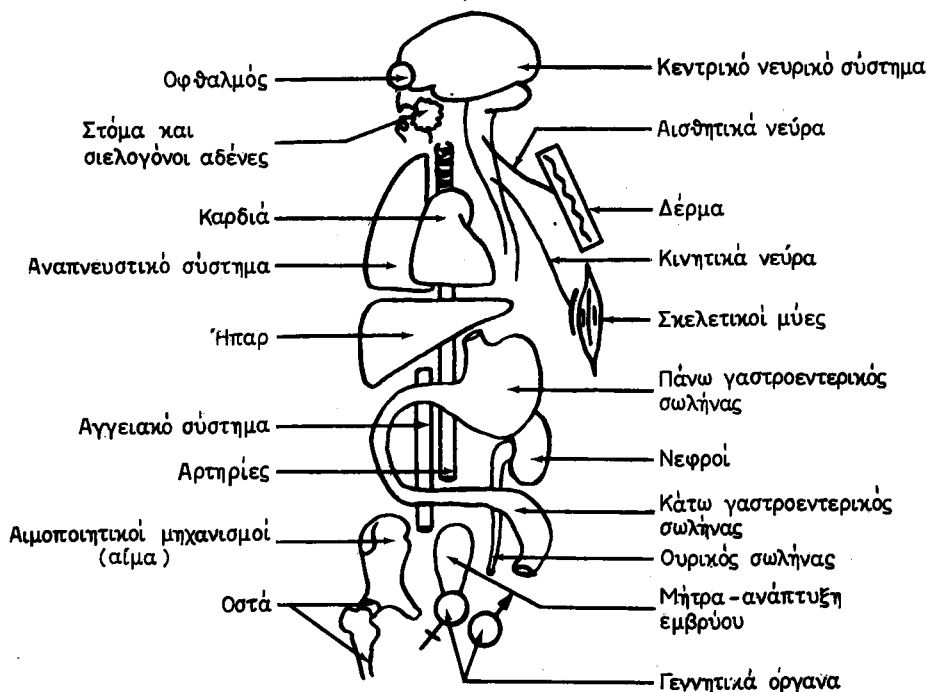
ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Στο μέρος αυτό θα εξετασθούν οι κυριότερες κατηγορίες φαρμάκων, ανάλογα με τη δράση τους στα διάφορα λειτουργικά συστήματα του οργανισμού.

Παράλληλα, σε σχετικά απλή σχηματική παράσταση, θα δίνονται στο τέλος των περισσότερων κατηγοριών οι παρενέργειες (άλλες ενέργειές) τους.

Στο παρακάτω σχήμα παριστάνονται όλα τα λειτουργικά τμήματα του οργανισμού.



Οι περιοχές εκείνες όπου τα φάρμακα ασκούν τις παρενέργειές τους θα είναι χρωματισμένες κόκκινες. Έτσι, αν π.χ. κάποια κατηγορία φαρμάκων προκαλεί σαν παρενέργεια εμετό και διάρροια, το στομάχι και το έντερο θα είναι χρωματισμένα κόκκινα.

Όταν με τη χορήγηση διαφόρων φαρμάκων εμφανίζονται αλλεργικές αντιδράσεις, τότε αυτές θα παριστάνονται στο σχήμα με ένα κεφαλαίο Α.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

5.1 Γενικά.

Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ) καλείται το τμήμα του νευρικού συστήματος που ρυθμίζει **αυτόματα** πλήθος φυσιολογικών λειτουργιών, όπως την πέψη της τροφής, τον καρδιακό ρυθμό, την πίεση του αίματος κλπ. Ρυθμίζει δηλαδή λειτουργίες που δεν μπορούν να επηρεασθούν από την ανθρώπινη θέληση. Νευρώνει επίσης όλα τα περιφερικά όργανα, όπως τα σπλάγχνα, το γαστρεντερικό σωλήνα, το αναπνευστικό σύστημα, την καρδιά, τα αγγεία, το θυροποιογεννητικό, τους μύς του οφθαλμού και διάφορους αδένες. Δεν νευρώνει τους γραμμωτούς μυς.

Όπως είναι γνωστό από τη Φυσιολογία, οι λειτουργίες του ΑΝΣ ελέγχονται από το **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** (ΚΝΣ) και ειδικότερα από τον **υποθάλαμο**. Δηλαδή το ΑΝΣ παίρνει εντολές από το ΚΝΣ και τις μεταφέρει στα περιφερικά όργανα που νευρώνει. Η μεταφορά αυτή γίνεται με ένα σύστημα δύο νευρώνων.

Ο πρώτος νευρώνας, που ξεκινάει από τον υποθάλαμο και συνάπτεται με τον άλλο επάνω στα γάγγλια, λέγεται **προγαγγλιακός νευρώνας**.

Ο δεύτερος νευρώνας, που μεταφέρει την εντολή από το γάγγλιο στο περιφερικό όργανο και συνάπτεται επάνω σ' αυτό, λέγεται **μεταγαγγλιακός νευρώνας**.

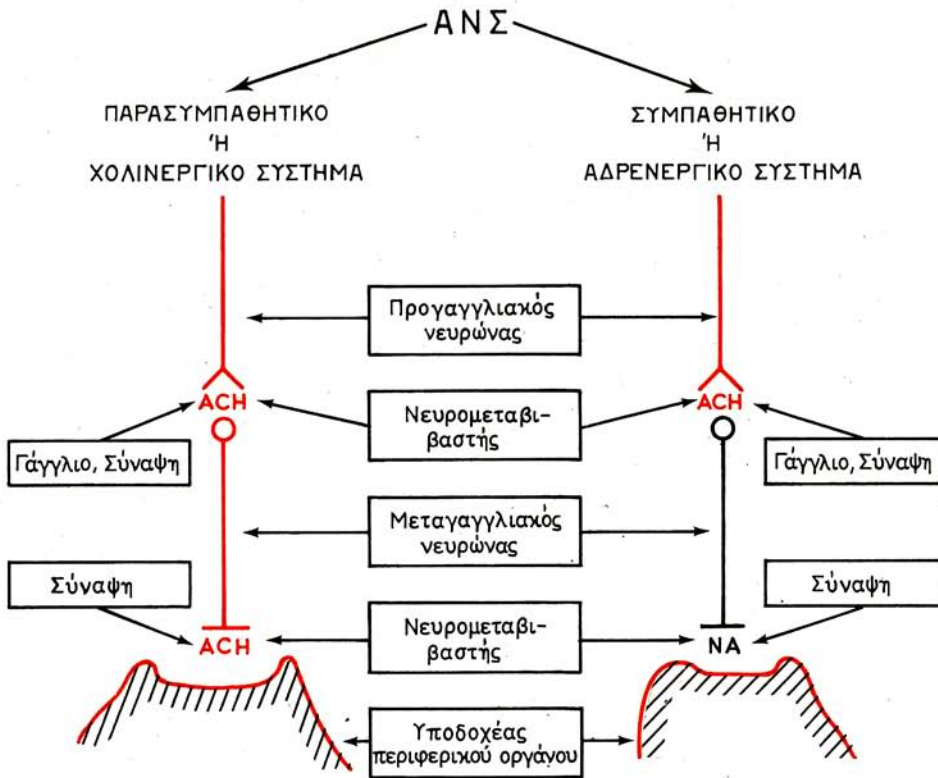
Η μεταφορά αυτή των εντολών-διεγέρσεων του ΚΝΣ με το σύστημα των δύο νευρώνων πραγματοποιείται με χημικές ουσίες: τις **μεταβιβαστικές ουσίες** (νευρο-μεταβιβαστές).

Το ΑΝΣ χωρίζεται σε δύο επί μέρους συστήματα, στο **συμπαθητικό** και στο **παρασυμπαθητικό**. Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού στη σύναψή τους με τα γάγγλια εκκρίνουν την ίδια μεταβιβαστική ουσία, την **ακετυλοχολίνη** (ΑCH). Στη συνέχεια οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του παρασυμπαθητικού, στη σύναψή τους με το περιφερικό όργανο-στόχο, εκκρίνουν πάλι ακετυλοχολίνη, που συνδέεται με τις ειδικές θέσεις-υποδοχείς των κυττάρων του περιφερικού οργάνου και προκαλεί τη βιολογική ενέργεια. Γι' αυτό το παρασυμπαθητικό λέγεται και **χολινεργικό σύστημα**.

Αντίθετα οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού απελευθερώνουν στην τελική σύναψη με το όργανο-στόχο μια άλλη μεταβιβαστική ουσία την **νοραδρεναλίνη** (NA). Γι' αυτό το σύστημα αυτό ονομάζεται και **αδρενεργικό** (σχ. 5.1α).

Ανακεφαλαιώνοντας, θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι βασικές ομοιότητες που υπάρχουν ανάμεσα στο παρασυμπαθητικό ή χολινεργικό σύστημα και το συμπαθητικό ή αδρενεργικό είναι οι εξής:

- 1) Αποτελούνται και τα δύο από σύστημα δύο νευρώνων και δύο συνάψεων.



Σχ. 5.1α.

Σχηματική παράσταση του ΑΝΣ με το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό σύστημα.

2) Οι προγαγγλιακοί νευρώνες και των δύο συστημάτων απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη (ΑΧΗ) στη σύναψή τους επάνω στα γάγγλια.

Αντίθετα, οι βασικές διαφορές τις οποίες παρουσιάζουν είναι οι εξής:

1) Οι μεταγαγγλιακοί νευρώνες του παρασυμπαθητικού απελευθερώνουν ΑΧΗ στη σύναψη με το περιφερικό όργανο-στόχο, ενώ οι μεταγαγγλιακοί του συμπαθητικού απελευθερώνουν ΝΑ.

2) Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του παρασυμπαθητικού έχουν μεγάλο μήκος και συνάπτονται με γάγγλια, τα οποία βρίσκονται κοντά στο περιφερικό όργανο που νευρώνουν.

Οι προγαγγλιακοί νευρώνες του συμπαθητικού αντίθετα έχουν μικρό μήκος και συνάπτονται με γάγγλια που βρίσκονται μακριά από τα περιφερικά όργανα (σχ. 5.1β).

Τα περισσότερα όργανα νευρώνονται και από το παρασυμπαθητικό και από το συμπαθητικό. Σ' αυτές τις περιπτώσεις το ένα σύστημα λειτουργεί διεγερτικά ενώ το άλλο κατασταλτικά (πίνακας 5.1.1).

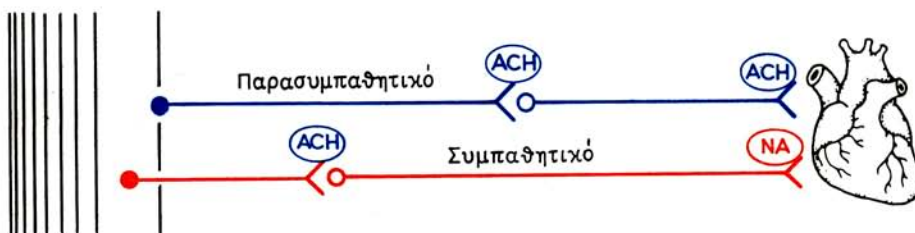
Το όργανο λοιπόν θα βρίσκεται σε καταστολή ή διέγερση ανάλογα με τη δράση του συστήματος που υπερισχύει εκείνη τη στιγμή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1.1.

ΟΡΓΑΝΟ	ΔΡΑΣΕΙΣ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ	ΔΡΑΣΕΙΣ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ
Οφθαλμός	Μύση (ελάττωση της διαμέτρου της κόρης)	Μυδρίαση (αύξηση της διαμέτρου της κόρης)
Καρδιά	Βραδυκαρδία	Ταχυκαρδία
Βρόγχοι	Βρογχοσυστολή	Βρογχοδιαστολή
Γαστρεντερικό σύστημα	Συστολή του μυός	Χάλαση του μυός

Όταν λοιπόν το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό λειτουργούν φυσιολογικά βρίσκεται και ο οργανισμός σε φυσιολογική κατάσταση.

Σε περίπτωση που διαταράσσεται αυτή η φυσιολογική λειτουργία, χρησιμοποιούνται φάρμακα, τα οποία μιμούνται τις δράσεις του ενός ή του άλλου συστήματος, ώστε να επανέλθει η λειτουργική ισορροπία.



Σχ. 5.1β.

Σχηματική παράσταση νευρώσεως λειτουργικού οργάνου από το συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό, όπου φαίνεται η διαφορά του μήκους των νευρώνων στα δύο συστήματα.

5.2 Φάρμακα του Παρασυμπαθητικού.

Και στα γάγγλια και στα τελικά όργανα-στόχους υπάρχουν ειδικοί υποδοχείς, με τους οποίους συνδέονται οι μεταβιβαστικές ουσίες για να δράσουν.

Στο παρασυμπαθητικό, όπως είδαμε, εκκρίνεται ακετυλοχολίνη και στα δύο στάδια, αλλά επειδή η διέγερση στα γάγγλια είναι διαφορετικού τύπου από τη διέγερση στο τελικό όργανο, διακρίνουμε δύο τύπους υποδοχέων.

Οι υποδοχείς της ACH που βρίσκονται επάνω στα γάγγλια ονομάζονται **νικοτινικοί** υποδοχείς, ενώ οι υποδοχείς της ACH, που βρίσκονται στα περιφερικά όργανα, ονομάζονται **μυοσκαρινικοί** υποδοχείς.

Όταν απελευθερώνεται ACH και διεγείρονται οι **νικοτινικοί** υποδοχείς εμφανίζονται οι **νικοτινικές** ενέργειες (όπως αύξηση της πίεσης). Όταν διεγείρονται οι **μυοσκαρινικοί** υποδοχείς εμφανίζονται οι **μυοσκαρινικές** ενέργειες (π.χ. αύξηση εκκρίσεων σιελογόνων και ιδρωτοποιών αδένων, αύξηση περισταλτικών κινήσεων του στομάχου και του εντέρου, σύσπαση της μήτρας και των βρόγχων, βραδυκαρδία και πτώση της πίεσης).

Έτσι τα φάρμακα που δρουν στο παρασυμπαθητικό προκαλούν ορισμένες από τις παραπάνω ενέργειες.

α) Παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα.

Είναι τα φάρμακα εκείνα που προκαλούν στον άνθρωπο ενέργειες όμοιες με τις ενέργειες του παρασυμπαθητικού. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: Στα **άμεσα παρασυμπαθομιμητικά** και στα **έμμεσα παρασυμπαθομιμητικά**.

— Τα **άμεσα παρασυμπαθομιμητικά** ή **χολινεργικά** φάρμακα δρουν άμεσα, μιμούνται δηλαδή τη δράση της ακετυλοχολίνης, όταν αυτή συνδέεται με τους υποδοχείς. Τέτοια φάρμακα είναι η ακετυλοχολίνη, η καρβαχόλη και η πιλοκαρπίνη. Η ακετυλοχολίνη, όταν χορηγείται σαν φάρμακο, καταστρέφεται πολύ γρήγορα από ένα ένζυμο που υπάρχει στον οργανισμό, την **ακετυλοχολινεστεράση**. Έτσι η διάρκεια της δράσεως της είναι πολύ μικρή. Γι' αυτό προτιμάμε τα άλλα φάρμακα της σειράς αυτής, τα οποία μιμούνται τη δράση της ακετυλοχολίνης και δρουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Οι δράσεις τους είναι κυρίως μουσκαρινικές (υπερισχύουν των νικοτινικών) και είναι οι εξής: στο καρδιαγγειακό - βραδυκαρδία, πτώση της πίεσης, στους αδένες - αύξηση των εκκρίσεων, στο γαστρεντερικό - αύξηση των περισταλτικών κινήσεων του στομάχου, γενικά σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και στο μάτι - ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης και μύση (ελάττωση της διαμέτρου της κόρης).

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στο γλαύκωμα (ασθένεια των ματιών, που οφείλεται στην αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης) και στη μετεγχειρητική ατονία της κύστεως και του εντέρου (αφού προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών).

Παρενέργειες των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής είναι, ιδρώτες, επιβάρυνση βρογχικού άσθματος (αν υπάρχει), αύξηση των εκκρίσεων και καρδιακές παθήσεις.

— Τα **έμμεσα παρασυμπαθομιμητικά** ή **αντιχολινεστερασικά** φάρμακα δρουν έμμεσα, δεσμεύουν δηλαδή το ένζυμο, το οποίο όπως είπαμε καταστρέφει την ακετυλοχολίνη κι έτσι της επιτρέπουν να δράσει για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Τέτοια φάρμακα είναι η φυσοστιγμίνη, η προστιγμίνη ή νεοστιγμίνη και το εδροφώνιο.

Φυσικά και τα φάρμακα αυτής της σειράς εμφανίζουν τις δράσεις της ακετυλοχολίνης και επομένως χρησιμοποιούνται στο γλαύκωμα και στη μετεγχειρητική ατονία της κύστεως και του εντέρου, καθώς και στη μυασθένεια (πάθηση των μυών που συνοδεύεται από απότομες παραλύσεις). Οι παρενέργειές τους είναι ανάλογες με αυτές που παρουσιάζουν τα χολινεργικά φάρμακα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα αυτή ανήκουν οι **οργανοφωσφορικοί εστέρες**, που είναι διάφορα εντομοκτόνα, όπως το παραθεό, καθώς και διάφορα πολεμικά αέρια (θανατηφόρα αέρια που χρησιμοποιούνται σε καιρό πολέμου).

Η δράση τους είναι δηλητηριώδης για τον άνθρωπο και οφείλεται στη μακροχρόνια δέσμευση της χολινεστεράσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να φθάσουμε σε δηλητηρίαση από τη μεγάλη και δραστική ελεύθερη ποσότητα της ακετυλοχολίνης.

Τα συμπτώματα αυτής της δηλητηρίασεως είναι κωλικοί, διάρροια, ιδρώτες και πτώση της πίεσης.

Φυσικά οι ουσίες αυτές δεν χρησιμοποιούνται σαν φάρμακα και οι περιπτώσεις δηλητηρίασεως αντιμετωπίζονται με αντιχολινεργικά φάρμακα.

β) Αντιχολινεργικά-αντιμουσκαρινικά φάρμακα.

Ονομάζονται έτσι γιατί αναστέλλουν τις ενέργειες του χολινεργικού συστήμα-

τος και ειδικότερα τις μουσκαρινικές ενέργειες. Δεσμεύουν τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, οπότε η ακετυλοχολίνη δεν μπορεί να συνδεθεί μαζί τους και να δράσει.

Τέτοια φάρμακα είναι η ατροπίνη, η σκοπολαμίνη, η μεθανθελίνη, η προπανθελίνη, η βουτυλοσκοπολαμίνη, η οξυφαινολοπιπενζολάτη, και η νοβατροπίνη.

Η ατροπίνη, το βασικότερο φάρμακο της ομάδας αυτής, είναι αλκαλοειδές και λαμβάνεται από το φυτό *Atropa Belladonna*. Χορηγείται από το στόμα και παρεντερικώς.

Αφού τα φάρμακα της ομάδας αυτής ανταγωνίζονται τις μουσκαρινικές δράσεις της ακετυλοχολίνης, είναι εύκολο να καταλάβουμε τις ενεργειές τους και τις θεραπευτικές τους ενδείξεις. Έτσι: Στο γαστρεντερικό - λύνουν τους σπασμούς (σπασμολυτικά) και προκαλούν αναστολή της κινητικότητας του στομάχου και του εντέρου. Στην καρδιά - προκαλούν ταχυκαρδία. Στο μάτι - αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσεως, μυδρίαση (αύξηση της διαμέτρου της κόρης) και στους βρόγχους - χάλασση. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε κωλικούς του εντέρου, χολής και νεφρών (λύνουν τον σπασμό). Χρησιμοποιούνται επίσης στο βρογχόσπασμο, στο έλκος του στομάχου και στην προαναισθητική αγωγή, επειδή έχουν την ιδιότητα να σταματούν τις εκκρίσεις.

5.3 Φάρμακα του Συμπαθητικού.

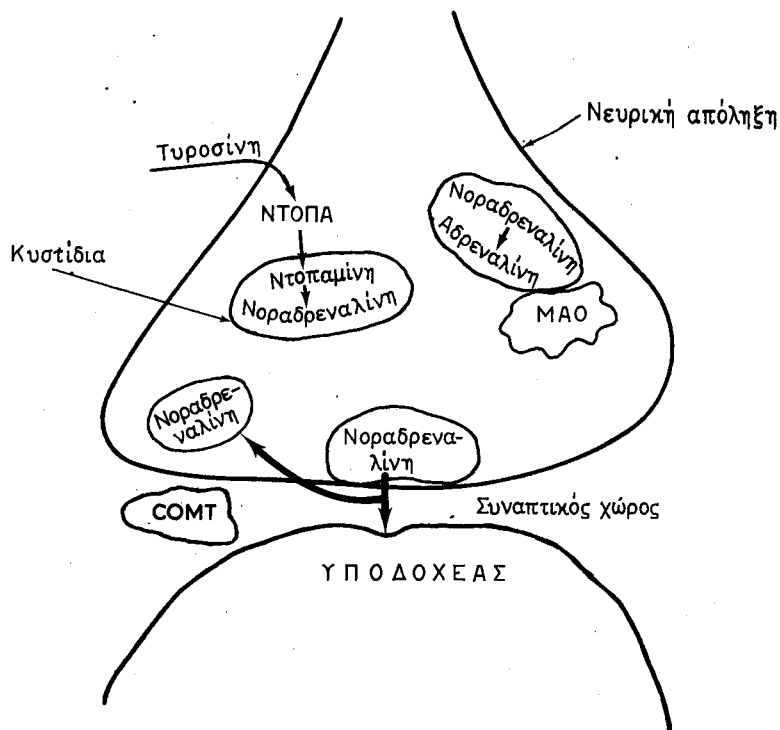
Όπως είδαμε, από την απόληξη του μεταγάνγλιακού νευρώνα του συμπαθητικού απελευθερώνεται μια μεταβιβαστική ουσία, η νοραδρεναλίνη (NA).

Η νοραδρεναλίνη σχηματίζεται μέσα στη νευρική απόληξη από ένα απλό αμινοξύ, την **τυροσίνη**. Μέσα στο κυτταρόπλασμα η τυροσίνη, με τη βοήθεια ενζύμων, μετατρέπεται σε **ντοπα** και κατόπιν σε **ντοπαμίνη**. Στη συνέχεια η ντοπαμίνη εισέρχεται σε μικρούς κυτταρικούς σχηματισμούς-αποθήκες (**κυστίδια**) και με τη βοήθεια άλλου ενζύμου μετατρέπεται σε νοραδρεναλίνη. Η NA μπορεί ακόμα με ενζυματική δράση να μετατραπεί σε **αδρεναλίνη** (A) ή **επινεφρίνη** (E). Οι μεταβιβαστές αυτοί, δηλαδή η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη, μένουν μέσα στα κυστίδια συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες.

Όταν η νοραδρεναλίνη απελευθερωθεί από τις αποθήκες αυτές την περιμένει μέσα στο κυτταρόπλασμα ένα ένζυμο των μιτοχονδρίων του κυτταροπλάσματος, η **μονο-αμινο-οξειδάση** (MAO), η οποία και την καταστρέφει (μεταβολισμός). Η MAO παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του αποθηκευμένου ποσού της νοραδρεναλίνης, αλλά και άλλων νευρομεταβιβαστών στη νευρική απόληξη.

Η απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τα κυστίδια της απολήξεως του συμπαθητικού νευρώνα, μετά τη διέγερσή του, γίνεται με μηχανισμό που δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί. Έτσι, μετά τη διέγερση-εντολή, ένα μέρος της νοραδρεναλίνης περνάει τη σύναψη, συνδέεται με τους υποδοχείς του οργάνου-στόχου και προκαλεί την ενέργειά της. Ένα άλλο μέρος της NA, που βρίσκεται έξω από τη νευρική απόληξη, καταστρέφεται (μεταβολίζεται) από ένα ένζυμο, την **κατεχολαμινού-οξυγονομεθυλοτρανσφεράση** (COMT). Τέλος, ένα μέρος της NA επιστρέφει (ξαναπροσλαμβάνεται) και ξανααποθηκεύεται μέσα στα κυστίδια της νευρικής απολήξεως (σχ. 5.3α).

Η σύνθεση, η απελευθέρωση, αλλά και η επαναπρόσληψη των νευρομεταβιβα-



Σχ. 5.3α.

Νευρική απόληξη μεταγαγγλιακού νευρώνα του συμπαθητικού συστήματος.

στών του συμπαθητικού μπορούν να επηρεασθούν από διάφορες ομάδες φαρμάκων.

Όταν η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη, που ονομάζονται και **κατεχολαμίνες**, απελευθερωθούν μετά τη νευρική διέγερση και συνδεθούν με τους υποδοχείς των οργάνων-στόχων, τότε εκδηλώνονται ενέργειες δύο τύπων, Α και Β.

Η ύπαρξη δύο τύπων ενεργειών των κατεχολαμινών δείχνει ότι υπάρχουν αντίστοιχα και δύο τύποι υποδοχέων, οι α και β. Μερικές από τις Α και Β ενέργειες φαίνονται στον πίνακα 5.3.1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.3.1.
Α και Β ενέργειες κατεχολαμινών

Όργανο	Α ενέργειες	Β ενέργειες
Καρδιά Αγγεία Πίεση Βρόγχοι Οφθαλμός Μεταβολισμός σακχάρου και λιπαρών οξέων	Συστολή Αύξηση Μυδρίαση	Αύξηση εντάσεως συστολής Διαστολή Ελαφρά πτώση Χάλαση Αύξηση σακχάρου και ελευθέρων λιπαρών οξέων

Έτσι η νοραδρεναλίνη εμφανίζει Α ενέργειες, η αδρεναλίνη Α και Β ενέργειες και η ισοπρεναλίνη, μια κατεχολαμίνη που παρασκευάζεται συνθετικά, Β ενέργειες.

Οι κατεχολαμίνες, εκτός από νευρομεταβιβαστές του Συμπαθητικού, είναι και μεταβιβαστικές ουσίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Εκκρίνονται επίσης και από τον μυελό των επινεφριδίων, όπου βρίσκονται αποθηκευμένες σε μεγάλα ποσά.

α) Συμπαθομιμητικά φάρμακα.

Συμπαθομιμητικά είναι τα φάρμακα, τα οποία όταν χορηγηθούν προκαλούν τις ίδιες ενέργειες με τις ενέργειες που παρουσιάζονται κατά τη διέγερση του συμπαθητικού. Τέτοια φάρμακα είναι η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη η ισοπρεναλίνη και η εφεδρίνη.

Η αδρεναλίνη χορηγείται υποδορίως ή ενδομυϊκώς και απαγορεύεται να χορηγηθεί ενδοφλεβίως. Προκαλεί αύξηση της πίεσης, ταχυκαρδία, βρογχοδιαστολή και υπεργλυκαιμία (σχ. 5.3β).



Σχ. 5.3β.

Συμπαθομιμητικά φάρμακα (παραενέργειες).

Θεραπευτικά χρησιμοποιείται στο βρογχικό άσθμα, σε αλλεργικές καταστάσεις και σε καρδιακή ανακοπή.

Η νοραδρεναλίνη προκαλεί αύξηση της πίεσης και γι' αυτό χρησιμοποιείται σε shock που συνοδεύεται από χαμηλή πίεση. Η ισοπρεναλίνη απορροφάται από τον στοματικό βλεννογόνο και προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Χορηγείται στο βρογχικό άσθμα με τη μορφή εισπνοών (sprays).

β) Συμπαθολυτικά φάρμακα ή φάρμακα-αναστολείς των υποδοχέων του συμπαθητικού.

Τα φάρμακα αυτά ανταγωνίζονται τη δράση των κατεχολαμινών, γιατί δε-

σμεύουν τους υποδοχείς του συμπαθητικού και δεν αφήνουν τις κατεχολαμίνες να συνδεθούν με αυτούς και να δράσουν. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

- τους **αναστολείς των α-υποδοχέων**, όπως είναι η φαιντολαμίνη και η φαινοξυβενζαμίνη, οι οποίες προκαλούν πτώση της πίεσεως και χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος (νεόπλασμα του φλοιού των επινεφριδίων), και
- τους **αναστολείς των β-υποδοχέων**, όπως η προπανολόλη η οποία χορηγείται για τη θεραπεία της στηθάγχης.

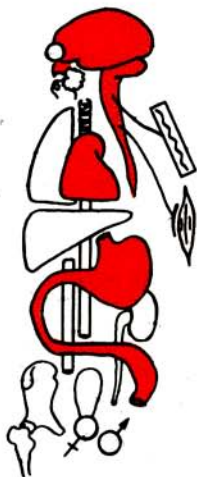
5.4 Αντιυπερτασικά φάρμακα.

Η υπέρταση, δηλαδή η ψηλή πίεση του αίματος, είναι μια από τις συνηθισμένες ασθένειες του σημερινού ανθρώπου. Υπολογίζεται ότι περίπου ένας στους δέκα πάσχουν από ψηλή πίεση. Γι' αυτό και τα αντιυπερτασικά φάρμακα μας ενδιαφέρουν ιδιαίτερα.

Το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα είναι σχεδόν απόλυτα υπεύθυνο για την αρτηριακή πίεση και τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα δρουν σ' αυτό. Υπάρχουν όμως μερικές περιπτώσεις που υπεύθυνο για την υπέρταση θεωρείται το ΚΝΣ. Θα μπορούσαμε να κατατάξουμε γενικά τα αντιυπερτασικά φάρμακα, ανάλογα με τη δράση τους, σε τρεις κατηγορίες:

- 1) Σ' αυτά που δρουν στη μεταγαγγλιακή νευρική απόληξη του συμπαθητικού, από όπου εκκρίνονται οι κατεχολαμίνες. Τέτοια φάρμακα είναι η ρεζερπίνη και η γουανεθιδίνη.
- 2) Σ' αυτά που δρουν στους νικοτινικούς υποδοχείς των γαγγλίων του συμπαθητικού δεσμεύοντάς τους, όπως η μεκαμελαμίνη, το εξαμεθώνιο και το πεντολίνιο και
- 3) Σ' αυτά που δρουν στις αδρενεργικές οδούς του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, όπως είναι η μεθυλντόπα και η κλονιδίνη.

Η ρεζερπίνη ειδικότερα, είναι φάρμακο που λαμβάνεται από το ινδικό φυτό Ra-



Σχ. 5.4.

Ρεζερπίνη (παρενέργειες).

nnolfia Serpentina. Προκαλεί την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης μέσα στο κυτταρόπλασμα της συμπαθητικής απολήξεως. Η νοραδρεναλίνη έτσι καταστρέφεται από τη ΜΑΟ και δεν μπορεί να βγει στο συναπτικό χάσμα και να συνδεθεί με τους υποδοχείς, ώστε να προκληθεί η δράσή της (αύξηση της πίεσεως).

Οι παρενέργειες της ρεζεργίνης εμφανίζονται κυρίως στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (σχ. 5.4). Προκαλεί ελάττωση των ποσών των κατεχολαμινών. Σε μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη. Η ρεζεργίνη, επειδή ακριβώς δρα και στο ΚΝΣ, χρησιμοποιείται και σαν ψυχοφάρμακο. Ελαττώνει το άγχος και προκαλεί καταστολή.

Τα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως και όλα τα φάρμακα, πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με τη σχετική ιατρική παρακολούθηση, γιατί και οι αιτίες της υπερτάσεως και οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι διαφορετικές. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα παρουσιάζουν συνέργεια με άλλα φάρμακα, όπως τα τοπικά αναισθητικά.

5.5 Μυοχαλαρωτικά φάρμακα.

Η μεταβίβαση των εντολών του ΚΝΣ μπορεί να γίνει επίσης μεταξύ ενός νευρικού και ενός μυϊκού κυττάρου. Τότε λέγεται νευρομυϊκή μεταβίβαση. Πρόκειται δηλαδή για τη μεταφορά της διεγέρσεως-εντολής, από την απόληξη του κινητικού νεύρου στις ειδικές περιοχές (τελικές κινητικές πλάκες) του σκελετικού μυός. Αντίθετα με το ΑΝΣ, η νευρομυϊκή μεταβίβαση γίνεται με ένα νευρώνα και μία σύναψη, τη νευρομυϊκή σύναψη, στην οποία απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη (σχ. 5.5α). Αυτή συνδέεται με τους υποδοχείς των μυών και έτσι προκαλείται ενέργεια. Οι υποδοχείς που υπάρχουν στις τελικές κινητικές πλάκες των μυών είναι νικοτινικοί υποδοχείς.

Η μεμβράνη των τελικών κινητικών πλακών των μυών είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη δράση της ακετυλοχολίνης. Όταν λοιπόν απελευθερώνεται ακετυλοχολίνη προκαλείται συστολή του μυός (αναστροφή της ηλεκτρικής διπλοστοιβάδας της μεμβράνης). Το φαινόμενο αυτό λέγεται **εκπόλωση**.

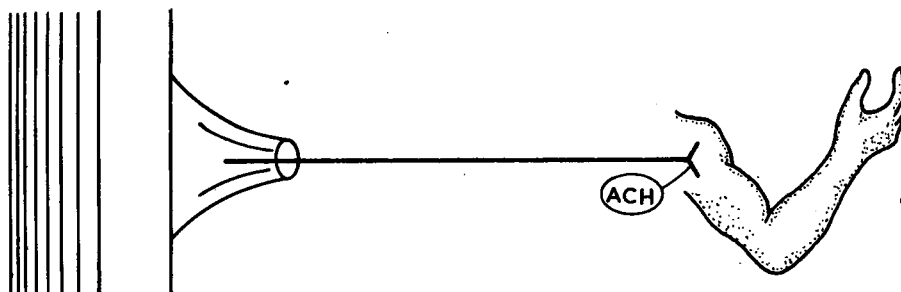
Αφού συνδεθεί η ακετυλοχολίνη με τους νικοτινικούς υποδοχείς των τελικών κινητικών πλακών και προκαλέσει τη διέγερση του μυός (εκπόλωση), καταστρέφεται από ένα ένζυμο που βρίσκεται εκεί, την ακετυλοχολινεστεράση. Έτσι ο μυς επανέρχεται σε κατάσταση ηρεμίας (σχ. 5.5 β).

Είναι δυνατό να αναστέλλουμε τη διέγερση των μυών, και επομένως να προκαλέσουμε μυοχαλάρωση, με δύο τρόπους:

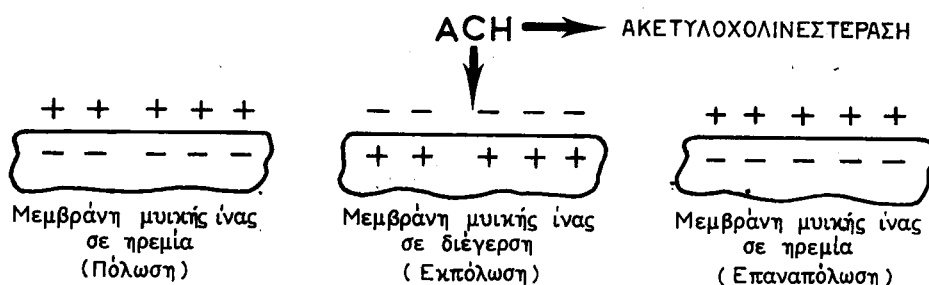
- α) Να εμποδίσουμε την ακετυλοχολίνη να δράσει στους νικοτινικούς υποδοχείς των τελικών κινητικών πλακών, οπότε εμποδίζεται η εκπόλωση της μεμβράνης.
- β) Να προκαλέσουμε μόνιμη εκπόλωση της μεμβράνης, οπότε ο μυς δεν μπορεί πάλι να διεγερθεί.

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα ή νευρομυϊκοί αναστολείς εξασκούν τη δράση τους με ένα από τους δύο τρόπους που αναφέραμε πιο πάνω.

Χρησιμοποιούνται κυρίως στη χειρουργική αναισθησία, στην οποία είναι απαραίτητη η αναστολή της μυϊκής δραστηριότητας.



Σχ. 5.5α.
Νευρομυϊκή μεταβίβαση.



Σχ. 5.5β.
Καταστάσεις ηρεμίας και διεγέρσεως μυϊκής ίνας.

Τα φάρμακα που δρουν με τον πρώτο μηχανισμό είναι η τουβοκουραρίνη και η γαλαμίνη. Η τουβοκουραρίνη ειδικότερα είναι αλκαλοειδές το οποίο προέρχεται από το κουράριο (δηλητήριο φυτών της Νότιας Αμερικής).

Η τουβοκουραρίνη χορηγείται ενδοφλεβίως και προκαλεί παράλυση όλων των σκελετικών μυών. Δεν προκαλεί απώλεια της συνειδήσεως και χρησιμοποιείται στη γενική αναισθησία σε συνδυασμό με άλλα γενικά αναισθητικά φάρμακα.

Σαν βασική παρενέργεια παρουσιάζει αλλεργικές αντιδράσεις και πτώση της πίεσεως, γιατί δεσμεύει συγχρόνως τους νικοτινικούς υποδοχείς των γαγγλίων.

Η γαλαμίνη έχει ασθενέστερη δράση από την τουβοκουραρίνη, αλλά και λιγότερες παρενέργειες.

Στα μυοχαλαρωτικά φάρμακα της δεύτερης κατηγορίας ανήκει η σουκινυλοχολίνη, η οποία δρα γρήγορα, αποβάλλεται εύκολα και έχει μικρή διάρκεια δράσεως.

5.6 Ερωτήσεις.

1. Ποιες είναι οι λειτουργίες του ΑΝΣ και ποια όργανα νευρώνει;
2. Ποιες είναι οι μεταβιστατικές ουσίες των προγαγγλιακών νευρώνων του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού;
3. Τι ομοιότητες και τι διαφορές βρίσκετε μεταξύ του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού συστήματος;
4. Τι είδους υποδοχείς είναι οι υποδοχείς των τελικών οργάνων-στόχων που νευρώνει το παρασυμπαθητικό;

5. Ποιες είναι οι μουσκαρινικές ενέργειες;
 6. Πώς δρουν και πού χρησιμοποιούνται θεραπευτικά τα παρασυμπαθομιμητικά φάρμακα;
 7. Γιατί η ακετυλοχολίνη δεν χρησιμοποιείται ως φάρμακο;
 8. Πώς δρουν τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα;
 9. Πού χρησιμοποιούνται τα παρασυμπαθολυτικά φάρμακα;
 10. Ποιες είναι οι παρενέργειες των παρασυμπαθομιμητικών και των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων;
 11. Πώς ονομάζεται διαφορετικά το συμπαθητικό σύστημα και τι ουσία απελευθερώνει από το μεταγαγγλιακό νευρώνα του;
 12. Αν η νοραδρεναλίνη απελευθερωθεί από τα κυστίδια στο κυτταρόπλασμα της νευρικής απολήξεως τι θα συμβεί;
 13. Τι συμβαίνει στη νοραδρεναλίνη όταν βγει έξω από τη νευρική απόληξη;
 14. Πόσα είδη υποδοχέων και ενεργειών του αδρενεργικού συστήματος αντίστοιχα γνωρίζετε;
 15. Πώς δρα και πού χρησιμοποιείται η ρεζερπίνη;
 16. Ποιες κατηγορίες συμπαθολυτικών φαρμάκων γνωρίζετε και πού χρησιμοποιούνται;
 17. Πώς δρουν τα αντιυπερτασικά φάρμακα;
 18. Τι είναι η νευρομυϊκή μεταβίβαση;
 19. Πώς δρουν τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα;
 20. Πού χρησιμοποιούνται και ποιες παρενέργειες παρουσιάζουν τα μυοχαλαρωτικά;
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

6.1 Γενικά.

Το **Κεντρικό Νευρικό Σύστημα** (ΚΝΣ) δεν είναι μόνο το πολυπλοκότερο σύστημα του οργανισμού, αλλά και το βασικότερο, αφού ρυθμίζει τις ανώτερες ανθρώπινες λειτουργίες, όπως είναι η συμπεριφορά, η συνείδηση, η σκέψη, η μάθηση, η φαντασία, η συγκίνηση, η κρίση κ.ά. Το ΚΝΣ επίσης, με τις εντολές που απευθύνει στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ) και στο ενδοκρινικό σύστημα, επιδρά έμμεσα στις βασικές λειτουργίες που ρυθμίζονται από αυτά, όπως είναι ο καρδιακός ρυθμός, η πίεση του αίματος, η αναπνοή, οι εκκρίσεις, τα ορμονικά επίπεδα, η μυϊκή δραστηριότητα, η θερμοκρασία κ.ά.

Είναι γνωστό από την Ανατομία ότι το ΚΝΣ περιλαμβάνει δύο τμήματα: τον **εγκέφαλο** και το **νωτιαίο μυελό**. Αυτά στον άνθρωπο αποτελούνται από δέκα δισεκατομμύρια αλληλοσυνδεδεμένους νευρώνες, οι οποίοι σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυακής αναπύξεως. Αν στην πορεία της ζωής καταστραφεί οποιοσδήποτε απ' αυτούς τους νευρώνες δεν αντικαθίσταται ποτέ.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι η πολύπλοκη λειτουργία του ΚΝΣ περιλαμβάνει τρεις βασικές πορείες:

- α) Παραλαμβάνει τα ερεθίσματα - πληροφορίες που προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον με τη βοήθεια των αισθητηρίων οργάνων, τα οποία λειτουργούν σαν δέκτες των ερεθισμάτων αυτών.
- β) Μεταφέρει και επεξεργάζεται τις παραπάνω πληροφορίες σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου και
- γ) Μεταφέρει τις επεξεργασμένες πια πληροφορίες στα όργανα-στόχους (μύς, αδένες κ.ά.) σαν εντολές-λειτουργίες.

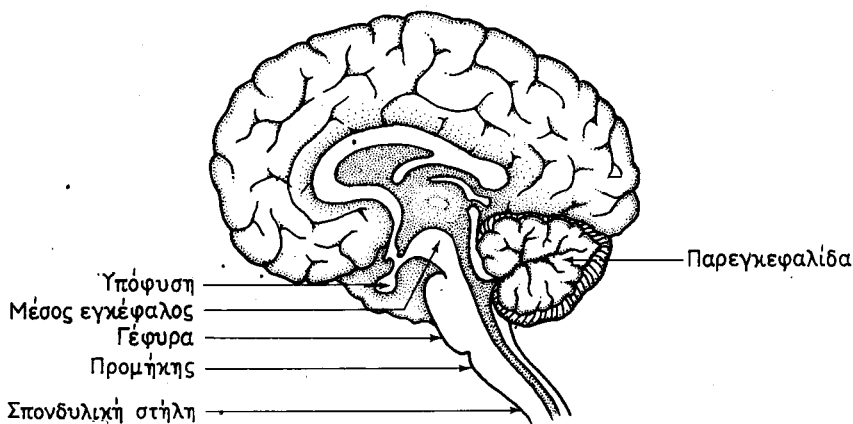
Αν ένα μικρό παιδί π.χ. πλησιάσει για πρώτη φορά το χέρι του στη φωτιά, αμέσως σχεδόν θα το τραβήξει για να μην καεί. Τι συμβαίνει ακριβώς σ' αυτή την περίπτωση; Οι υποδοχείς του θερμού στο δέρμα δέχονται το ερέθισμα. Στη συνέχεια το ερέθισμα μεταφέρεται από τις νευρικές απολήξεις στο νωτιαίο μυελό και από εκεί στο φλοιό του εγκεφάλου που το επεξεργάζεται. Η επεξεργασμένη τώρα πληροφορία (φωτιά = δυσάρεστο αίσθημα) επιστρέφει σαν εντολή προς το χέρι (μύς), με αποτέλεσμα το παιδί να το τραβήξει αμέσως από τη φωτιά. Όλο το γεγονός θα καταγραφεί σε ειδική περιοχή του εγκεφάλου. Ο συνδυασμός, δηλαδή φωτιά = κίνδυνος, θ' αποτυπωθεί στη μνήμη του παιδιού, το οποίο την επόμενη φορά δεν θα ξαναπλησιάσει το χέρι στη φωτιά.

Το ΚΝΣ, εκτός από τις πληροφορίες του εξωτερικού περιβάλλοντος, παραλαμβάνει και επεξεργάζεται μεγάλο αριθμό πληροφοριών από το εσωτερικό περιβάλλον. Έτσι, όπως είπαμε και στην αρχή, ρυθμίζει έμμεσα βασικές λειτουργίες του

ΑΝΣ και του ενδοκρινικού, όπως η θερμοκρασία του σώματος, η οξυγόνωση του αίματος, τα επίπεδα των ορμονών κ.ά. Παίρνοντας δηλαδή πληροφορίες για τις λειτουργίες αυτών των συστημάτων, μπορεί με ειδικούς μηχανισμούς να τις ελέγχει και μ' αυτό τον τρόπο να διατηρεί μια σταθερή ισορροπία.

Καθένα από τα διάφορα τμήματα του εγκεφάλου συμβάλλει σημαντικά σ' όλες αυτές τις λειτουργίες του ΚΝΣ.

Ας θυμηθούμε ξανά αυτά τα τμήματα, μια και τα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ εξασκούν τη δράση τους στις ειδικές αυτές περιοχές του εγκεφάλου (σχ. 6.1α).



Σχ. 6.1α.

Διάφορα τμήματα του εγκεφάλου.

Ξεκινώντας από τη σπονδυλική στήλη και προχωρώντας προς τον εγκέφαλο, συναντάμε τον **προμήκη**. Ένα μεγάλο μέρος της μάζας του αποτελείται από νευρικές οδούς, οι οποίες ξεκινούν από τη σπονδυλική στήλη και φθάνουν σε ανώτερα κέντρα του εγκεφάλου, και αντιθέτως.

Στον προμήκη υπάρχουν συγκεκριμένα κέντρα που ρυθμίζουν ζωτικές λειτουργίες, όπως την αναπνοή, τον καρδιακό ρυθμό, τον αγγειοκινητικό τόνο, τη γαστρεντερική λειτουργία κλπ.

Πάνω από τον προμήκη υπάρχει η **γέφυρα**, από την οποία περνούν πολλές νευρικές οδοί. Σ' αυτήν υπάρχουν διάφορες λειτουργικές περιοχές, αφού εκεί βρίσκεται η αρχή του δικτυωτού σχηματισμού.

Προς τα πίσω και πάνω από τη γέφυρα υπάρχει η **παρεγκεφαλίδα**, η οποία ρυθμίζει την ισορροπία του σώματος. Πάνω ακριβώς από τη γέφυρα βρίσκεται ο **μέσος εγκέφαλος**, μια απ' τις βασικές περιοχές του εγκεφάλου. Στο μέσο εγκέφαλο υπάρχουν ιδιαίτερα πολύπλοκες διασυνδέσεις ανάμεσα στο δικτυωτό σχηματισμό και στο μεταιχμιακό σύστημα, οι οποίες έχουν βασική σημασία για τη συμπεριφορά. Στο τμήμα αυτό του εγκεφάλου βρίσκονται πυρήνες του εξωπυραμιδικού συστήματος, καθώς και πυρήνες οι οποίοι ελέγχουν την κίνηση των ματιών. Απ' αυτό διέρχονται επίσης οπτικές και ακουστικές οδοί.

Στο κέντρο του εγκεφάλου βρίσκεται ο **θάλαμος**, ο οποίος ελέγχει τη δίοδο (ροή) των ερεθισμάτων, ανάμεσα στο φλοιό και στα κατώτερα τμήματα του εγκεφάλου.

Κάτω από το θάλαμο βρίσκεται ο **υποθάλαμος**.

Οι βασικές λειτουργίες του υποθαλάμου είναι:

- α) Ρύθμιση της ισορροπίας του ύδατος, της θερμοκρασίας και της ενέργειας που χρειάζεται ο οργανισμός για τη λειτουργία του.
- β) Έλεγχος της σεξουαλικής λειτουργίας.
- γ) Ρύθμιση της λειτουργίας του ενδοκρινικού συστήματος και του ΑΝΣ. Ο υποθάλαμος εκκρίνει ορισμένες ουσίες (εκλυτικοί ή ανασταλτικοί παράγοντες), οι οποίες με κάποιον ειδικό μηχανισμό μεταφέρονται στην υπόφυση η οποία διεγείρεται και παράγει ορμόνες.
- δ) Ο υποθάλαμος ελέγχει τη συμπεριφορά της οργής και της χαράς. Πειράματα με πειραματόζωα έδειξαν ότι σ' αυτόν βρίσκονται μάλλον τα κέντρα ανταμοιβής και τιμωρίας, τα οποία όταν ερεθισθεί προκαλούν την ανάλογη συμπεριφορά. Όταν δηλαδή ερεθισθείτο κέντρο της ανταμοιβής προκαλείται ευχαρίστηση, ενώ όταν ερεθισθεί το κέντρο της τιμωρίας, οργή και επιθετικότητα.

Ο υποθάλαμος φαίνεται ότι έχει ιδιαίτερη σημασία για τη δράση αρκετών φαρμάκων που δρουν στο ΚΝΣ, όπως τα αντιπυρετικά, τα ανορεξιογόνα και τα διεγερτικά.

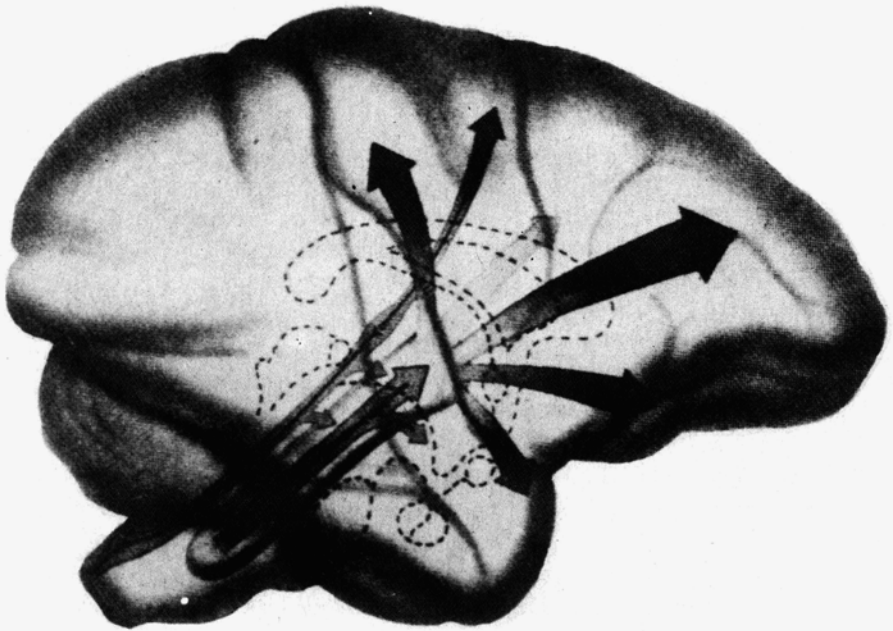
Το **ραβδωτό σώμα** αποτελεί το ανώτερο κέντρο του εγκεφάλου και επηρεάζει τις ακούσιες κινήσεις. Η ασθένεια του Πάρκινσον οφείλεται μάλλον στην ελαττωματική λειτουργία αυτού του κέντρου.

Το **μεταιχμιακό σύστημα** (Limbic-System) συνδέεται μέσω διαφόρων οδών με τον υποθάλαμο, το μέσο εγκέφαλο, το θάλαμο, το ραβδωτό σώμα και το δικτυωτό σχηματισμό.

Στα κατώτερα ζώα εξυπηρετεί βασικά οσφρητικές λειτουργίες και γι' αυτό ονομάζεται και **ρινεγκέφαλος**.

Στα ανώτερα αποτελεί επίσης το σύστημα όπου αναπτύσσονται οι συγκινήσεις, προτυποποιούνται οι συμπεριφορές, αξιολογούνται οι εμπειρίες και επιλέγονται τα σημαντικά γεγονότα για ν' αποτυπωθούν στη μνήμη. Πολλά φάρμακα δρουν σ' αυτή την περιοχή, όπως τα ήπια ηρεμιστικά, τα ψευδαισθησιογόνα και τα διεγερτικά του ΚΝΣ.

Ο **φλοιός** του εγκεφάλου θα μπορούσε να θεωρηθεί σαν έδρα της συνειδήσεως, της συνειδητής αισθήσεως και της εκούσιας συμπεριφοράς. Δέχεται τις αισθητικές οδούς από το θάλαμο, παραλαμβάνει τους αισθητικούς ερεθισμούς, τους συσχετίζει, τους ερμηνεύει και τους μνημονεύει. Ένας νευρικός σχηματισμός δικτυωτής υφής ο οποίος ξεκινά από τη γέφυρα, περνάει από τον υποθάλαμο και συνδέεται με το φλοιό, το νωτιαίο μυελό και τα υπόλοιπα τμήματα του ΚΝΣ είναι ο **δικτυωτός σχηματισμός** (σχ. 6.1β). Αυτός επιδρά στον εγκέφαλο είτε διεγερτικά, οπότε έχουμε εγρήγορση, είτε ανασταλτικά, οπότε έχουμε ύπνο. Τα ερεθίσματα του δικτυωτού σχηματισμού διαβιβάζονται στο φλοιό, στο μεταιχμιακό σύστημα, όπου συντονίζεται η συγκίνηση και η συμπεριφορά, στο Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα και στο νωτιαίο μυελό. Έτσι, όταν ενεργοποιηθεί ο δικτυωτός σχηματισμός, μαζί και με άλλα τμήματα του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται παράλληλα κάνει τον άνθρωπο να συγκινείται (δηλαδή να πεινά, ν' αγαπά, να χαίρεται, να φοβάται, να ζηλεύει, να οργίζεται), να συμπεριφέρεται γενικά, πράγμα που είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της υγείας του. Πάρα πολλά φάρμακα, όπως θα δούμε πιο κάτω, εξασκούν τη δράση τους στο δικτυωτό σχηματισμό.



Σχ. 6.1β.
Δικτυωτός σχηματισμός.

6.2 Νευρομεταβιβαστικές ουσίες του ΚΝΣ.

Όπως στο ΑΝΣ, έτσι και στο ΚΝΣ τα νευρικά κύτταρα επηρεάζουν το ένα το άλλο, ελευθερώνοντας χημικές ουσίες, οι οποίες καλούνται νευρομεταβιβαστές.

Βασικοί νευρομεταβιβαστές του ΚΝΣ είναι: η **ακετυλοχολίνη**, η **νοραδρεναλίνη**, η **ντοπαμίνη**, η **σεροτονίνη** και το **γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ**.

Την ακετυλοχολίνη και τη νοραδρεναλίνη τις μελετήσαμε στο ΑΝΣ.

Η **ντοπαμίνη**, μέχρι το 1959, δεν είχε αναγνωριστεί ως νευρομεταβιβαστική ουσία. Τη θεωρούσαν βέβαια σημαντική αλλά μόνο γιατί ήταν πρόδρομη ουσία στη σύνθεση της νοραδρεναλίνης. Παρατηρήθηκε όμως ότι υπάρχουν τα ντοπαμινεργικά κύτταρα που περιέχουν κυστίδια ντοπαμίνης, τα οποία είναι σημαντικά, αφού η έλλειψή τους δημιουργεί παθολογικές νευρολογικές καταστάσεις (π.χ. νόσο του Πάρκινσον).

Πολλά φάρμακα, όπως τα ναρκωτικά και τα αναλγητικά, αναστέλλουν τη λειτουργία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων.

Η **σεροτονίνη** ή **5-υδροξυτρυπαμίνη** (5-HT) συντίθεται από ένα αμινοξύ, την τρυπτοφάνη, και καταστρέφεται όπως η νοραδρεναλίνη από την μονοαμινοοξειδάση (MAO). Αύξηση της σεροτονίνης συνδέεται με διάφορες λειτουργίες, όπως ο ύπνος και ο λήθαργος. Τα φάρμακα που ελαττώνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης στο ΚΝΣ, προκαλούν αϋπνία και υπερδιέγερση.

Το **γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ** (GABA) είναι νευρομεταβιβαστική ουσία κατανεμμένη σχεδόν σ' ολόκληρο τον εγκέφαλο και συντίθεται από ένα αμινοξύ, το α-κετο-

γλυκουρικό, με τη βοήθεια μιας βιταμίνης, της B₆. Ρόλος του GABA είναι η μείωση της υπερβολικής νευρικής δραστηριότητας. Θα μπορούσαμε να πούμε, δηλαδή, ότι πρόκειται για ένα ανασταλτικό νευρομεταβιβαστή. Όταν ελαττώνονται τα επίπεδά του, τότε εμφανίζονται σπασμοί (διέγερση).

Οι πολύπλοκες λειτουργίες του ΚΝΣ μπορούν να επηρεασθούν από διάφορα φάρμακα. Διακρίνουμε τις παρακάτω ομάδες φαρμάκων τα οποία δρουν στο ΚΝΣ.

Υπνωτικά, ψυχοφάρμακα, ψευδαισθησιογόνα, αντιεπιληπτικά, γενικά αναισθητικά, τοπικά αναισθητικά, αναλγητικά, διεγερτικά.

6.3 Υπνωτικά φάρμακα.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, όταν ο δικτυωτός σχηματισμός επιδρά στο φλοιό του εγκεφάλου ανασταλτικά, έχουμε ύπνο. Στο στάδιο της εγρήγορης, ο άνθρωπος δέχεται και επεξεργάζεται όλα τα εξωτερικά ερεθίσματα, ενώ στο στάδιο του ύπνου όλα αυτά τα ερεθίσματα παύουν να τον διεγείρουν. Απ' αυτό και μόνο φαίνεται πόσο βασικές είναι οι λειτουργίες της εγρήγορης και του ύπνου για την καθημερινή ζωή του ανθρώπου.

Ο ύπνος είναι μια ενεργητική κατάσταση και όχι ένα απλό σταμάτημα της νευρικής λειτουργίας. Είναι απόλυτα απαραίτητος για τη σωματική και την ψυχική υγεία. Γι' αυτό η έλλειψή του προκαλεί σωματικές και ψυχικές διαταραχές. Ο ύπνος αποτελείται από δύο βασικά στάδια: τον **παράδοξο ύπνο** ή **στάδιο REM** και το **βαθύ ύπνο** ή **στάδιο των αργών κυμάτων**. Κατά το στάδιο του παράδοξου ύπνου ο άνθρωπος ονειρεύεται. Η λειτουργία αυτή είναι απαραίτητη για την ψυχική υγεία, αλλά και για την ανάπτυξη της μαθήσεως. Κατά το στάδιο του ονειρικού ύπνου, ο άνθρωπος ξαναφέρει στη μνήμη του όλες τις πληροφορίες και «ξαναπρογραμματίζει» τη συνείδηση της πραγματικότητας. Κατά το στάδιο του βαθύ ύπνου όλες οι φυσιολογικές λειτουργίες του σώματος αναστέλλονται. Έτσι, η αναπνοή γίνεται πιο αργή και ελαττώνεται η κατανάλωση του οξυγόνου, η πίεση του αίματος και η θερμοκρασία του σώματος. Τα υπνωτικά φάρμακα δεν κάνουν τίποτε άλλο από το να προκαλούν ύπνο, ο οποίος να μοιάζει όσο γίνεται περισσότερο με τον φυσιολογικό.

Πριν χορηγηθούν υπνωτικά φάρμακα πρέπει να γίνεται προσπάθεια να καταπολεμηθεί η αϋπνία με απλούστερους τρόπους, όπως το ζεστό λουτρό, ο περίπατος, το διάβασμα ενός βιβλίου κ.ά. Σε περιπτώσεις όμως που η αϋπνία δεν υποχωρεί χορηγούνται υπνωτικά φάρμακα. Τα υπνωτικά φάρμακα σε μικρές δόσεις προκαλούν μια γενική καταστολή, ελαττώνοντας την ψυχική ένταση και το άγχος, χωρίς να επηρεάζουν το επίπεδο της συνειδήσεως.

Τα υπνωτικά φάρμακα δεν αναστέλλουν τον πόνο, πράγμα που σημαίνει ότι ένας ξαφνικός πόνος θα μας ξυπνήσει, και αν ακόμα θα βρισκόμαστε κάτω από την επίδραση τέτοιων φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες, όπως τα βαρβιτουρικά υπνωτικά, τα μη βαρβιτουρικά υπνωτικά και το οινόπνευμα.

α) Βαρβιτουρικά υπνωτικά.

Τα βαρβιτουρικά είναι τα περισσότερο μελετημένα υπνωτικά φάρμακα. Προέρχονται από το βαρβιτουρικό οξύ, που παρασκευάστηκε το 1864. Το πρώτο υπνωτι-

κό παράγωγο που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπευτική ήταν η βαρβιτάλη, το 1903. Τα βαρβιτουρικά καταστέλλουν πολλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως τη δραστηριότητα των νευρικών και μυικών κυττάρων και την κυτταρική κατανάλωση του οξυγόνου. Η βασική δράση τους εξασκείται στο δικτυωτό σχηματισμό, χωρίς αυτό να έχει απόλυτα διευκρινισθεί.

Τα βαρβιτουρικά χορηγούνται από το στόμα και απορροφούνται εύκολα, εκτός από τη θειοπεντάλη και την εξοβαρβιτάλη που χορηγούνται ενδοφλεβίως. Μεταβολίζονται στο ήπαρ και αποβάλλονται από τα νεφρά. Ο μεταβολισμός και η αποβολή τους εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, όπως η διαλυτότητά τους στο λίπος, η σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες του αίματος, ο βαθμός ιονισμού τους κ.ά.

Είναι φυσικό λοιπόν τα διάφορα βαρβιτουρικά, να διαφέρουν όσον αφορά τη διάρκεια της δράσεώς τους. Χωρίζονται λοιπόν σε: 1) **μεγάλης διάρκειας** (πάνω από 8 ώρες), όπως είναι η φαινοβαρβιτάλη και η βαρβιτόνη. Τα φάρμακα αυτά δεν χρησιμοποιούνται ούτε σαν υπνωτικά, ούτε σαν αντιεπιληπτικά. 2) **μέσης διάρκειας** (κάτω από 8 ώρες) όπως η αμυλοβαρβιτάλη. 3) **μικρής διάρκειας** (4 - 6 ώρες) όπως η πεντοβαρβιτάλη και η σεκοβαρβιτάλη. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής χρησιμοποιούνται βασικά σαν υπνωτικά. 4) **πολύ μικρής διάρκειας** (10 - 20 λεπτά) όπως η θειοπεντάλη και η εξοβαρβιτάλη. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής, δεν χρησιμοποιούνται σαν υπνωτικά, αλλά σαν αναισθητικά, όπως θα δούμε στο κεφάλαιο της γενικής αναισθησίας.

Σε μικρές δόσεις τα βαρβιτουρικά ελαττώνουν την κρίση, τη μνήμη και την επίδεξιότητα. Γι' αυτό και οι ασθενείς που χρησιμοποιούν είναι επικίνδυνο να οδηγούν.

Όταν χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις παραλύουν την αναπνοή και επιφέρουν το θάνατο, γιατί το κέντρο ακριβώς της αναπνοής (προμήκης) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σ' αυτά τα φάρμακα.

Πολλά άτομα που παίρνουν βαρβιτουρικά, παρουσιάζουν το φαινόμενο της ιδιοσυγκρασίας, το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα, αντί για ύπνο να προκαλείται διέγερση και αϋπνία.



Σχ. 6.3.

Βαρβιτουρικά (παρενέργειες).

Υστερα από μακροχρόνια χρήση βαρβιτουρικών ο οργανισμός εμφανίζει άντοχή στα φάρμακα αυτά, οπότε χρειάζεται να αυξηθούν οι δόσεις για να επιτευχθεί θεραπευτική ενέργεια. Το φαινόμενο τυχαίων δηλητηριάσεων, αλλά και συνειδητών αυτοκτονιών με βαρβιτουρικά, είναι πολύ συχνό. Όταν διακοπεί η μακροχρόνια λήψη βαρβιτουρικών, τότε μπορεί να εμφανισθεί σύνδρομο στερήσεως, δηλαδή ψυχική και σωματική εξάρτηση (σχ. 6.3).

Τα βαρβιτουρικά εμφανίζουν επίσης συνέργεια με άλλα φάρμακα που δρουν κατασταλτικά στο ΚΝΣ, όπως είναι το οινόπνευμα. Γι' αυτό και απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση τέτοιων ουσιών.

β) Μη βαρβιτουρικά υπνωτικά.

Τέτοια φάρμακα είναι η ένυδρη χλωράλη, που χρησιμοποιείται σαν υπνωτικό για τα παιδιά αλλά προκαλεί εμετό, η παραλδεύδη, η γλουτεθιμίδη και τα βρωμιούχα, τα οποία δεν χρησιμοποιούνται πια σήμερα, γιατί αθροίζονται στον οργανισμό και προκαλούν τοξικά φαινόμενα.

γ) Οινόπνευμα (αιθυλική αλκοόλη).

Το οινόπνευμα καταστέλλει τις λειτουργίες του ΚΝΣ και προκαλεί ύπνο. Απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα και σε μικρές δόσεις καταστέλλει το άγχος και την ψυχική ένταση. Σε μεγάλες δόσεις όμως προκαλεί ασυνειδησία, αναστέλλει τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες, όπως είναι η μνήμη και η κρίση και ελαττώνει τα αντανάκλαστικά. Γι' αυτό είναι επικίνδυνη η χρήση οιοπνευματωδών ποτών από τους οδηγούς.

Η κατάχρηση οιοπνευματωδών ποτών προκαλεί εθισμό. Το φαινόμενο αυτό καλείται **αλκοολισμός** και αποτελεί σοβαρό κοινωνικό πρόβλημα.

6.4 Ψυχοφάρμακα.

Τα ψυχοφάρμακα είναι φάρμακα που χορηγούνται σε περιπτώσεις ψυχικών διαταραχών, όπως οι ψυχώσεις και οι νευρώσεις. Η ψύχωση είναι σοβαρή ψυχική ασθένεια και χαρακτηρίζεται από σημαντικές διαταραχές όσον αφορά την εκτίμηση της πραγματικότητας (π.χ. σχιζοφρένεια), της σκέψης και του συναισθήματος (π.χ. ενδογενής κατάθλιψη). Η νεύρωση είναι ελαφρότερη περίπτωση και δεν παρουσιάζει τόσο σοβαρές διαταραχές. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη άγχους και διεγέρσεως. Τα ψυχοφάρμακα διαφέρουν στην ποιότητα της φαρμακολογικής τους δράσεως. Κοινό χαρακτηριστικό τους είναι μόνο η μεταβολή που προκαλούν στη νοσηρή ανθρώπινη συμπεριφορά. Η χορήγησή τους είναι ιδιαίτερα δύσκολη, γιατί το ίδιο δύσκολες είναι η διάγνωση και η ταξινόμηση των ψυχικών ασθενειών.

Ανάλογα με τη φαρμακολογική τους ενέργεια τα ψυχοφάρμακα ταξινομούνται σε: α) ηρεμιστικά μεγάλης ενέργειας, β) αντικαταθλιπτικά και γ) απλά ηρεμιστικά.

α) Ηρεμιστικά φάρμακα μεγάλης ενέργειας ή αντιψυχωσικά.

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται βασικά σε ασθενείς που υποφέρουν από ψυχώσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υπερδραστηριότητα και υπερδιεγερσιμότητα. Χρησιμοποιούνται κυρίως στη σχιζοφρένεια και σε διάφορες μανιακές καταστά-

σεις. Καταστέλλουν τα συγκινησιακά ερεθίσματα που προκαλούν τις ψυχικές διαταραχές και έχουν πολύ μικρή δράση στο επίπεδο της συνειδήσεως.

Χωρίζονται, ανάλογα με τη χημική τους προέλευση, σε:

1) **Φαινοθειαζίνες.** Ο τρόπος που δρουν οι φαινοθειαζίνες δεν είναι ακριβώς γνωστός. Φαίνεται πάντως ότι σταματούν τα ερεθίσματα προς το δικτυωτό σχηματισμό. Παράλληλα ελαττώνουν, Κεντρικά και Περιφερικά, τα επίπεδα των κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα την πτώση της πίεσεως. Εμφανίζουν ισχυρή αντιεμετική και ασθενή αντιχολινεργική δράση (ενέργειες παρόμοιες με εκείνες της ατροπίνης). Ελαττώνουν επίσης τη δραστηριότητα του ενδοκρινικού συστήματος γιατί αναστέλλουν τη σωματική ανάπτυξη και προκαλούν στις γυναίκες διακοπή της εμμηνορροίας.

Τα σπουδαιότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η χλωροπρομαζίνη, η θειοριδαζίνη, η τριφλουροπεραζίνη, η θειαθυλπεραζίνη κ.α. Απορροφούνται από το γαστρεντερικό και κατανέμονται στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες, στο ήπαρ, στον σπλήνα και στα νεφρά. Αποβάλλονται βασικά από τα νεφρά. Οι κυριότερες παρενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν με τη χορήγηση φαινοθειαζινών είναι: ίκτερος, αλλεργικές εκδηλώσεις, σπασμοί κ.ά. (σχ. 6.4α).

2) **Βουτυροφαινόνης.** Εμφανίζουν παρόμοιες φαρμακολογικές ενέργειες με τις φαινοθειαζίνες, αλλά μικρότερης χρονικής διάρκειας. Στην ομάδα αυτή ανήκει η αλλοπεριδόλη.

3) **Ρεζεργίνη.** Η ρεζεργίνη, όπως είδαμε και στο ΑΝΣ, απελευθερώνει και καταστρέφει τις κατεχολαμίνες. Με τον ίδιο μηχανισμό εξηγείται και η αντιψυχωσική φαρμακολογική της δράση. Χρησιμοποιείται μόνον όταν δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν οι φαινοθειαζίνες.

4) **Λίθιο** (με τη μορφή ανθρακικού άλατος). Το λίθιο χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στη μανία. Περίπου το 70% των μανιακών ασθενών παρουσιάζουν βελτίωση μετά τη θεραπεία με λίθιο. Ελαττώνει, όπως και οι φαινοθειαζίνες, την υπερδιεγερσιμότητα και την υπερδραστηριότητα, χωρίς να προκαλεί ύπνο ή λήθαργο.

β) Αντικαταθλιπτικά φάρμακα.

Η κατάθλιψη είναι μια φυσιολογική ανθρώπινη αντίδραση στην απώλεια αγαπημένου προσώπου, σε μια κοινωνικοοικονομική καταστροφή και γενικά σε μια δυσάρεστη κατάσταση. Συμβαίνει δηλαδή κάποια μεταβολή της συγκινησιακής στάθμης και της συμπεριφοράς του ανθρώπου, που επανέρχεται όμως στο φυσιολογικό με το πέρασμα του χρόνου. Η φυσική αυτή αντίδραση λέγεται **εξωγενής κατάθλιψη** (γιατί υπάρχει εξωγενές αίτιο). Υπάρχουν όμως περιπτώσεις που εμφανίζεται κατάθλιψη χωρίς να υπάρχει κάποια αιτία (δηλαδή χωρίς να υπάρχει εξωγενές αίτιο). Η κατάσταση τότε είναι πολύ σοβαρή και πρόκειται για ψύχωση, η οποία ονομάζεται **ενδογενής κατάθλιψη**.

Παλιότερα, για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων, όπως και άλλων μορφών ψυχώσεως, χρησιμοποιούσαν το ηλεκτροσόκ, μια μέθοδο επίπονη, δυσάρεστη και με πολλές παρενέργειες. Σήμερα οι ειδικοί προτιμούν τα διάφορα ειδικά φάρμακα, αφήνοντας το ηλεκτροσόκ σαν τελευταία λύση. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα διακρίνονται σε δύο ομάδες:

1) **Αναστολείς της μονο-αμινο-οξειδάσης (ΜΑΟ).** Τα φάρμακα της ομάδας αυτής ονομάζονται έτσι, γιατί αναστέλλουν τη δράση της ΜΑΟ. Επειδή η νοραδρεναλίνη και η σεροτονίνη καταστρέφονται από το ένζυμο αυτό, είναι φυσικό τα φάρμακα που το εξουδετερώνουν, να προκαλούν αύξηση της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης. Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν την αντικαταθλιπτική δράση των φαρμάκων αυτών με την αύξηση της νοραδρεναλίνης που προκαλούν, χωρίς όμως και να το αποδείξουν.

Τα κυριότερα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι η ιπρονιαζίδη, η νιαλαμίδη, η φαινελζίνη, η τρανκυλπρομίνη κ.ά. Χορηγούνται από το στόμα και η απορρόφησή τους είναι ικανοποιητική. Η χρήση τους όμως αποφεύγεται, εξ αιτίας των παρενεργειών που προκαλούν. Κυριότερη από αυτές είναι η ηπατοτοξικότητα. Προκαλούν επίσης υπερτασικές κρίσεις, ελάττωση του σωματικού βάρους, πονοκεφάλους, ανησυχία και σπασμούς (σχ. 6.4 β).



Σχ. 6.4α.

Φαινοθειαζίνες (παρενέργειες).



Σχ. 6.4β.

Αντικαταθλιπτικά αναστολείς της ΜΑΟ (παρενέργειες).

Εμφανίζουν συνέργεια με πολλά φάρμακα, τα οποία επίσης μεταβολίζονται από τη ΜΑΟ, όπως είναι τα βαρβιτουρικά, τα αναλγητικά, το οινόπνευμα, η μορφίνη, η πεθιδίνη κ.ά.

Πολλές τροφές που περιέχουν τυραμίνη (πρόδρομη ουσία των κατεχολαμινών), όπως το τυρί, η μπύρα και το κρασί, όταν χορηγηθούν μαζί με αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν υπερτασική κρίση. Τα φάρμακα αυτά δεν επιτρέπεται να συνδυάζονται με τα αντικαταθλιπτικά της επόμενης ομάδας, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

2) **Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.** Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν τα επίπεδα των κατεχολαμινών, εμποδίζοντας την επαναπρόσληψή τους από τη νευρική απόληξη. Οι φαρμακολογικές τους ενέργειες είναι ανάλογες με τις ενέργειες των φαινοθειαζινών. Εμφανίζουν αντιχολινεργική δράση, προκαλούν δηλαδή ξηροστομία, εφίδρωση, ταχυκαρδία. Προκαλούν επίσης ύπνο, υπόταση και ίκτερο.

Αντιπροσωπευτικότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η ιμιπραμίνη, η αμιτρυπυλίνη, η νοριμιπραμίνη, η νορτρυπυλίνη κ.ά. Απορροφούνται γρήγορα και κατανέμονται στον εγκέφαλο, στο μυοκάρδιο και στα νεφρά.

γ) Απλά ηρεμιστικά ή αγχολυτικά φάρμακα.

Τα απλά ηρεμιστικά φάρμακα καταστέλλουν βασικά τη συγκινησιακή ένταση, το φόβο και το άγχος, χωρίς να προκαλούν ύπνο. Φαίνεται ότι ο τύπος της δράσεώς τους είναι ο δικτυωτός σχηματισμός και είναι πιθανό ότι ελευθερώνουν γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) από τους νευρώνες του ΚΝΣ και έτσι προκαλείται η φαρμακολογική τους ενέργεια. Εκτός από την αγχολυτική τους ενέργεια παρουσιάζουν μυοχαλαρωτική δράση. Τα πιο γνωστά φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η χλωροδιαζεποξίδη, η διαζεπάμη και η μεπροβαμάτη. Χορηγούνται από το στόμα και παρεντερικώς. Σε μεγάλες δόσεις εμφανίζουν διάφορες παρενέργειες, όπως υπνηλία και αλλεργία (σχ. 6.4γ). Πολλοί ασθενείς, επειδή τα φάρμακα αυτά προκαλούν ευφορία, κάνουν κατάχρηση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ψυχική εξάρτηση και σε άλλες τοξικές ενέργειες.



Σχ. 6.4γ.

Απλά ηρεμιστικά (παρενέργειες).

6.5 Ψευδαισθησιογόνα.

Ο όρος ψευδαισθησιογόνα αναφέρεται σε φαρμακευτικές ουσίες που προκαλούν αισθητικές διαταραχές, κυρίως οπτικές και ακουστικές, αλλά και ψυχικές. Οι ασθενείς που παίρνουν τέτοιες ουσίες λένε χαρακτηριστικά ότι ακούν τα χρώματα και βλέπουν τους ήχους. Οι κυριότερες από τις ουσίες αυτές είναι: η διαιθυλαμίδα του λυσεργικού οξέος (LSD), η μεσκαλίνη, η φαινυλουκλιδίνη κ.ά. Το LSD προκαλεί ψευδαισθήσεις που μπορεί να είναι πολύ επικίνδυνες. Οι ασθενείς που το παίρνουν έχουν την ψευδαίσθηση ότι πετούν και μπορεί ακόμα και να αυτοκτονήσουν μέσα στην ευτυχία τους. Επαναφέρει στη μνήμη γεγονότα από το παρελθόν, όπως

εικόνες της παιδικής ηλικίας, και η δράση του διαρκεί γύρω στις 24 ώρες. Η διαδρομή αυτή μέσα στη μνήμη ονομάζεται, από αυτούς που το χρησιμοποιούν, «ταξίδι». Είναι ένα από τα χειρότερα κοινωνικά δηλητήρια, όπως εξ άλλου και όλες οι άλλες ουσίες αυτής της σειράς. Προκαλούν εξάρτηση, ψυχώσεις και άλλες σοβαρές παρενέργειες και η εμπορική τους κυκλοφορία απαγορεύεται αυστηρά.

6.6 Αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Η λέξη **επιληψία** είναι Ελληνική και σημαίνει κάκωση. Ο όρος χρησιμοποιείται διεθνώς και αναφέρεται σε χρόνιες διαταραχές, όπως κρίσεις με παροδική απώλεια της συνειδήσεως και σπασμούς. Υπάρχουν διάφοροι τύποι επιληψίας, όπως η μεγάλη, η μικρή και άλλοι που δεν θα μας απασχολήσουν εδώ. Ο ασθενής που πάσχει από μεγάλη επιληψία χάνει συνήθως τη συνείδησή του, πέφτει στο έδαφος και καταλαμβάνεται από σπασμούς, οι οποίοι συνοδεύονται από απώλεια ούρων και κοπράνων. Η συχνότητα και τα συμπτώματα των επιληπτικών κρίσεων ποικίλουν ανάλογα με την περίπτωση.

Η επιληψία είναι ασθένεια που μπορεί να οφείλεται ή σε τραυματική κάκωση κάποιας περιοχής του εγκεφάλου ή σε κάποια τοπική φλεγμονή που δημιουργεί ερεθίσματα, τα οποία διεγείρουν διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ή, τέλος, σε άγνωστα αίτια.

Η επιληψία σαν ασθένεια, παρόλο που δεν μειώνει τη διάρκεια της ζωής των ασθενών, αποτελεί σοβαρό κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα. Κι' αυτό γιατί οι επιληπτικοί, επειδή η αρρώστια τους είναι χρόνια, αναγκάζονται να βρίσκονται συνεχώς σε θεραπεία.

Με βάση τα παραπάνω, πρέπει να προσελκύουν ιδιαίτερα το ενδιαφέρον μας οι παρενέργειες και η χρόνια τοξικότητα των φαρμάκων, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας. Απαγορεύεται η απότομη διακοπή τους και η αλλαγή τους με άλλα φάρμακα, χωρίς την επίβλεψη γιατρού, γιατί τότε μπορεί να επανέλθουν αμέσως οι επιληπτικές κρίσεις. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, γενικά, δεν θεραπεύουν τη βλάβη, αλλά προφυλάσσουν τον ασθενή από τις επιληπτικές προσβολές.

Ο μηχανισμός της δράσεώς τους δεν είναι γνωστός. Οπωσδήποτε όμως προλαμβάνουν τους σπασμούς και αναστέλλουν τα διεγερτικά ερεθίσματα της αρρώστιας. Χωρίζονται σε:

α) Βαρβιτουρικά μεγάλης διάρκειας, όπως η φαινοβαρβιτάλη, η πριμιδόνη κ.ά. Η αντιεπιληπτική δράση των φαρμάκων αυτών είναι ανεξάρτητη από την ενέργειά τους στο δικτυωτό σχηματισμό. Χορηγούνται από το στόμα και οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους είναι βασικά η υπνωτική δράση τους και οι διαταραχές της συμπεριφοράς (σχ. 6.6α).

β) Υδαντοϊνικά παράγωγα, όπως η διφαινυλιδάντοϊνη. Χορηγούνται βασικά στη μεγάλη επιληψία και εμφανίζουν διάφορες παρενέργειες, όπως υπερτροφία των ούλων, ναυτία, πόνο στο στομάχι και διάφορες αλλεργικές αντιδράσεις (σχ. 6.6β).

γ) Οξάζωλιδινεδιόνες, όπως η τριμεθαδιόνη. Χορηγούνται σε συνδυασμό με βαρβιτουρικά. Οι ασθενείς που παίρνουν τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν φωτοφοβία και βλέπουν τα διάφορα αντικείμενα χιονισμένα (σχ. 6.6γ).



Σχ. 6.6α.

Αντιεπιληπτικά. Βαρβιτουρικά
μεγάλης διάρκειας (παρενέργειες).



Σχ. 6.6β.

Αντιεπιληπτικά. Υδαντοίνες (παρενέργειες).



Σχ. 6.6γ.

Οξαζωλιδινεδιόνες (παρενέργειες).



Σχ. 6.6δ.

Σουκινιμίδια (παρενέργειες).

δ) Σουκινιμίδια όπως η αιθοσουξιμίδη. Χορηγούνται συνήθως σε συνδυασμό με τις οξαζωλιδινεδιόνες. Οι παρενέργειές τους φαίνονται στο σχήμα 6.6δ.

6.7 Γενικά αναισθητικά φάρμακα.

Μέχρι και πριν από 100 χρόνια δεν υπήρχαν φάρμακα που να ανακουφίζουν τους ασθενείς από τους πόνους και την αγωνία της χειρουργικής επεμβάσεως. Η

ανακάλυψη ουσιών που προκαλούν γενική αναισθησία αποτελεί μια από τις πιο ουσιαστικές προσφορές της σύγχρονης ιατρικής. Ο όρος **γενική αναισθησία** χρησιμοποιείται, όταν θέλουμε να περιγράψουμε την κατάσταση, κατά την οποία ο ασθενής έχει απώλεια συνειδήσεως, δεν αντιδρά στα περισσότερα ερεθίσματα και βασικά στον πόνο. Γενική αναισθησία είναι δυνατό να προκληθεί με μεγάλη ποικιλία φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες:

α) Σ' αυτά που χορηγούνται **ενδοφλεβίως**.

β) Σ' αυτά που χορηγούνται με **εισπνοή**.

Τα φάρμακα της δεύτερης κατηγορίας είναι συνήθως αέρια ή πτητικές ουσίες, ουσίες δηλαδή που εξατμίζονται στη θερμοκρασία του δωματίου. Τα περισσότερα από αυτά δεν μεταβολίζονται ή μεταβολίζονται σε πολύ μικρό βαθμό. Απορροφούνται και αποβάλλονται πάντα από τους πνεύμονες.

Για το μηχανισμό της δράσεως των γενικών αναισθητικών έχουν αναπτυχθεί διάφορες θεωρίες, οι οποίες βασίζονται κυρίως στις φυσικοχημικές ιδιότητες. Έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνουν την κατανάλωση του οξυγόνου, αναστέλλουν την απελευθέρωση μεταβιβαστών στις συναπτικές απολήξεις και αναστέλλουν τη λειτουργία του συστήματος της εγρηγόρσεως. Όταν χορηγηθούν στον ασθενή γενικά αναισθητικά, εμφανίζονται τέσσερα διαδοχικά στάδια, με χαρακτηριστική συμπτωματολογία το καθένα, τα οποία ονομάζονται στάδια αναισθησίας και είναι τα εξής:

1ο στάδιο ή στάδιο αναλγησίας: Ο ασθενής χάνει την αίσθηση του πόνου, χωρίς όμως να χάνει και τη συνείδησή του.

2ο στάδιο ή στάδιο διεγέρσεως: Στο τέλος του 1ου σταδίου αρχίζει η απώλεια της συνειδήσεως με παράλληλα φαινόμενα διεγέρσεως. Τα αντανακλαστικά αυξάνονται, δεν ελέγχονται οι κινήσεις, η πίεση ανεβαίνει, και επίσης μπορεί να προκληθεί εμετός. Πρόκειται, φυσικά, για ένα ανεπιθύμητο στάδιο, το οποίο αποφεύγεται με την εφαρμογή της βασικής αναισθησίας, που θα δούμε παρακάτω.

3ο στάδιο ή στάδιο χειρουργικής αναισθησίας. Η διεγερση υποχωρεί, ο σφυγμός επιβραδύνεται, παύουν τα αντανακλαστικά και οι κινήσεις και η αναισθησία γίνεται βαθύτερη.

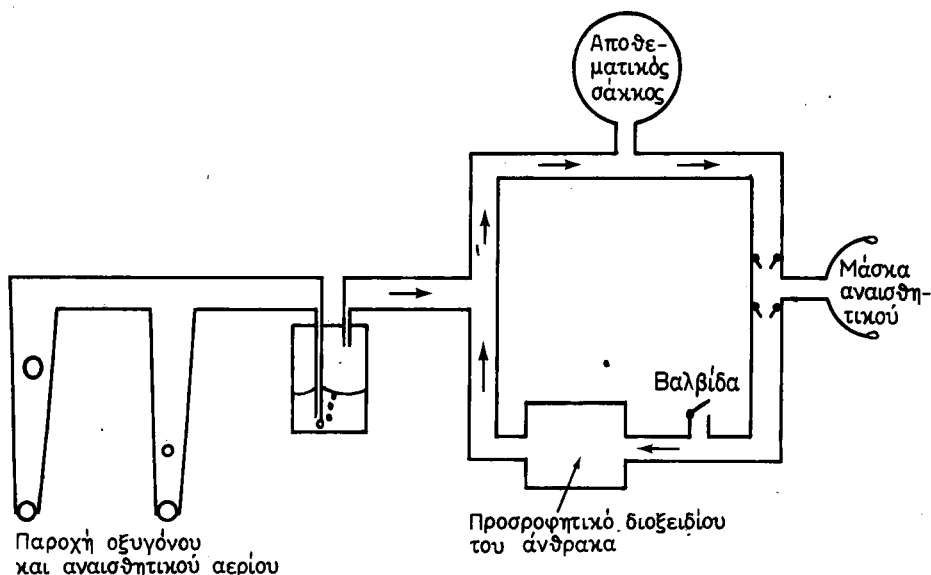
4ο στάδιο ή στάδιο αναπνευστικής παραλύσεως. Επέρχεται αναπνευστική παράλυση και θάνατος. Αυτό βεβαίως είναι στάδιο στο οποίο δεν πρέπει να φτάσει ποτέ ο ασθενής. Γι' αυτό χρειάζεται μεγάλη προσοχή στη δόση του αναισθητικού.

Όταν αποβληθεί το γενικό αναισθητικό από τους πνεύμονες, όλες οι λειτουργίες επανέρχονται στη φυσιολογική τους κατάσταση. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **ανάνηψη**.

Ένα σωστό σύστημα χορηγήσεως αερίων αναισθητικών προϋποθέτει τον καλό εξαερισμό του, τον έλεγχο της χορηγούμενης πυκνότητας του αναισθητικού αερίου, τη συνεχή χορήγηση οξυγόνου και την αποβολή του εκπνεόμενου διοξειδίου του άνθρακα. Υπάρχουν τρία συστήματα χορηγήσεως των αερίων αναισθητικών: το ανοικτό, το ημίκλειστο και το κλειστό.

Με το πρώτο, το αναισθητικό αποβάλλεται στο περιβάλλον. Με το ημίκλειστο, μέρος του εκπνεόμενου αναισθητικού αποβάλλεται στο περιβάλλον, ενώ ένα άλλο

μέρος ξαναχρησιμοποιείται, αφού καθαρισθεί από το CO_2 (με ειδικές προσροφητικές ουσίες που συγκρατούν το εκπνεόμενο CO_2 , όπως η νατράσβεστος). Με το κλειστό σύστημα, που συνηθίζεται περισσότερο γιατί είναι και το πιο φτηνό, όλο το εκπνεόμενο αναισθητικό ξαναχρησιμοποιείται, αφού πρώτα καθαρισθεί τελείως (σχ. 6.7). Ο ασθενής δηλαδή αναπνέει μόνο μέσα από το ειδικό μηχάνημα.



Σχ. 6.7.

Κυκλικό σύστημα χορηγήσεως αερίων αναισθητικών (κλειστό ή ημίκλειστο). Στην περίπτωση ημίκλειστου συστήματος η περίσσεια του αερίου εξέρχεται από τη βαλβίδα.

Τα κυριότερα πτητικά και αναισθητικά αέρια που χρησιμοποιούνται είναι: ο αιθέρας, η αλοξάνη, το χλωροφόρμιο (πολύ τοξικό), το υποξείδιο του αζώτου και το κυκλοπροπάνιο. Τα κυριότερα αναισθητικά που χρησιμοποιούνται ενδοφλεβίως είναι τα βαρβιτουρικά υπερβραχείας ενέργειας, όπως η νατριούχα θειοπεντάλη, την οποία μελετήσαμε στο κεφάλαιο των βαρβιτουρικών. Η διάρκεια της αναισθησίας με βαρβιτουρικά είναι μικρή, γι' αυτό και χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τα αέρια αναισθητικά. Ένα βασικό πλεονέκτημα της χρήσεως του συνδυασμού βαρβιτουρικών και αερίων αναισθητικών, είναι ότι η προηγούμενη χορήγηση βαρβιτουρικών ενδοφλεβίως οδηγεί αμέσως στο 3ο στάδιο της αναισθησίας και έτσι αποφεύγεται η διέγερση. Στη συνέχεια, ο ασθενής διατηρείται στο στάδιο της χειρουργικής αναισθησίας με τα αέρια αναισθητικά. Ο συνδυασμένος αυτός τρόπος αναισθησίας λέγεται **βασική αναισθησία** και εφαρμόζεται στις περισσότερες περιπτώσεις.

Υπάρχουν και νεώτερα αναισθητικά, μη βαρβιτουρικά, που χορηγούνται ενδοφλεβίως, όπως η υδροχλωρική κεταμίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι κίνδυνοι που μπορούν να προέλθουν από τη χορήγηση των γενικών αναισθητικών είναι:

- 1) Ανάφλεξη και έκρηξη των αερίων αναισθητικών (αιθέρας, κυκλοπροπάνιο).

2) Τοπικός ερεθισμός με βήχα και σιελόροια.

3) Καρδιαγγειακές διαταραχές τόσο στο στάδιο της διεγέρσεως (αύξηση της πίεσεως και ταχυκαρδία), όσο και στο στάδιο της χειρουργικής αναισθησίας (πτώση της πίεσεως και αρρυθμίες).

4) Παράλυση της αναπνοής.

5) Ηπατικές βλάβες.

6) Εμετοί και διαταραχές της θερμοκρασίας.

7) Μεταναισθητικό κώμα.

Για να περιορισθούν όλες αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες και για να καλύτερέσουμε τις συνθήκες της γενικής αναισθησίας εφαρμόζεται **προαναισθητική αγωγή**. Χορηγούνται δηλαδή φάρμακα πριν από τη γενική αναισθησία, ώστε να προλαμβάνονται οι παρενέργειες των αναισθητικών και να ελαττώνονται οι απαιτούμενες δόσεις τους. Τέτοια φάρμακα είναι τα ναρκωτικά-αναλγητικά, όπως η μορφίνη, τα οποία ελαττώνουν τον πόνο και την ψυχική διέγερση, οι φαινοθειαζίνες, που ηρεμούν χωρίς όμως να ελαττώνουν τον πόνο, και τα αντιχολινεργικά φάρμακα όπως η ατροπίνη, τα οποία ελαττώνουν τις εκκρίσεις.

6.8 Τοπικά αναισθητικά φάρμακα.

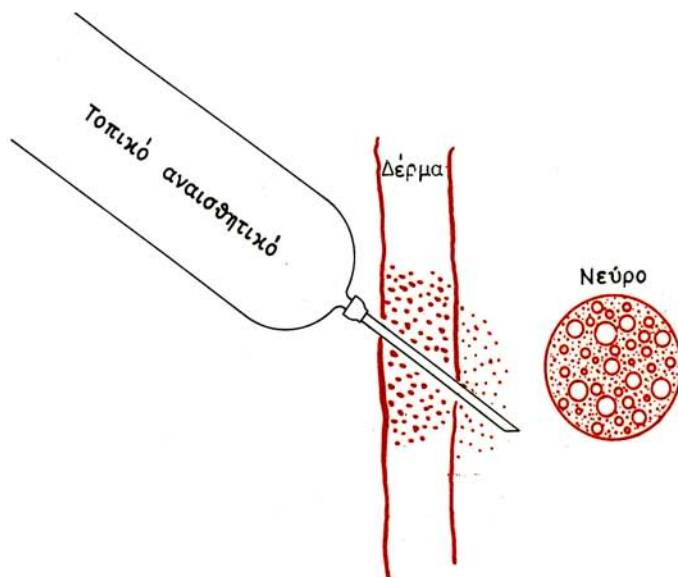
Η γενική αναισθησία δεν είναι απαραίτητη σε απλές χειρουργικές επεμβάσεις. Η απομόνωση, αντίθετα, μιας συγκεκριμένης περιοχής από το αίσθημα του πόνου, βοηθάει ιδιαίτερα σε μια απλή χειρουργική επέμβαση, όπως είναι π.χ. η εξαγωγή ενός χαλασμένου δοντιού.

Τα τοπικά αναισθητικά φάρμακα προκαλούν τοπική αναισθησία, αναστέλλοντας παροδικά τη μετάδοση της διεγέρσεως στους νευρικούς ιστούς. Ένα καλό τοπικό αναισθητικό, όταν εφαρμόζεται, πρέπει να μην ερεθίζει τοπικά, να μη προκαλεί μόνιμη καταστολή στους ιστούς, να μην είναι τοξικό και να μπορεί να χορηγηθεί και έπιφανειακά και με ένεση. Τα τοπικά αναισθητικά εφαρμόζονται με διάφορους τρόπους, ανάλογα με τις ανάγκες της συγκεκριμένης χειρουργικής επεμβάσεως. Έτσι διακρίνονται διάφορα είδη τοπικής αναισθησίας:

α) Επιφανειακή αναισθησία. Σ' αυτή το τοπικό αναισθητικό εφαρμόζεται επάνω στο δέρμα και στους βλεννογόνους, με διάφορες παρασκευαστικές μορφές, αλοιφές, διαλύματα, αεροζόλες. Η αναισθησία αυτή χρησιμοποιείται βασικά στη χειρουργική οφθαλμών, μύτης και αυτιών. Τα κυριότερα τοπικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται για την επιφανειακή αναισθησία είναι η κοκαΐνη (μόνο στην οφθαλμολογία), η βενζοκαΐνη η ξυλοκαΐνη και η διβουκαΐνη.

β) Αναισθησία-με εμπόση. Με τον τρόπο αυτό εμποτίζεται με ένεση μια περιοχή του σώματος, ώστε να αναισθητοποιηθεί η νευρική απόληξη και έτσι να μη μεταφέρεται το ερέθισμα (σχ. 6.8 α). Τα κυριότερα τοπικά αναισθητικά που χρησιμοποιούνται γι' αυτή την αναισθησία είναι η προκαΐνη, η λιδοκαΐνη και η εξυλκαΐνη.

Με τα τοπικά αναισθητικά παραλύουν πρώτα οι αισθητικές ίνες, κατόπιν οι αγγιοκινητικές και τέλος οι κινητικές. Όταν εφαρμόζονται στο δέρμα, παύει πρώτα ο πόνος και στη συνέχεια η αίσθηση του ψυχρού και του θερμού. Στη γλώσσα καταργείται πρώτα η αίσθηση του πικρού και ύστερα του αλμυρού. Προκαλούν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν απορροφηθούν (σχ. 6.8 β). Οι κυριότερες είναι:



Σχ. 6.8α.

Υποδερμική ένεση τοπικού αναισθητικού.



Σχ. 6.8β.

Τοπικά αναισθητικά (παρενέργειες).

- 1) Διέγερση και σπασμοί (δράση στο ΚΝΣ).
- 2) Αλλεργικές αντιδράσεις. Περίπου το 10% των ασθενών ευαισθητοποιούνται μετά τη χρήση τοπικού αναισθητικού.
- 3) Καρδιακή διέγερση (η λιδοκαΐνη και μερικά άλλα).
- 4) Υπόταση (δράση στο κυκλοφοριακό).

5) Ευφορία. Η κοκαΐνη, ψευδαισθησιογόνα ουσία, δημιουργεί εξάρτηση και γι' αυτό χρησιμοποιείται σπάνια και μόνο στην οφθαλμολογία.

6.9 Αναλγητικά (παισίπινα) φάρμακα.

Ο πόνος (άλγος) αποτελεί για τον άνθρωπο το πιο συνηθισμένο και συνάμα το πιο δυσάρεστο αίσθημα. Παράλληλα όμως είναι και απαραίτητος, γιατί διεγείρει και οργανώνει τον ασθενή για άμυνα. Νιώθοντας κάποιο πόνο σε ένα συγκεκριμένο σημείο του σώματός μας, αντιλαμβανόμαστε ότι συμβαίνει κάτι παθολογικό. Τα αλγογόνα ερεθίσματα, εκείνα δηλαδή τα ερεθίσματα που προκαλούν τον πόνο, ξεκινούν από το δέρμα, και γενικά από όπου υπάρχουν αισθητικές απολήξεις, και καταλήγουν σε ειδικούς σχηματισμούς-υποδοχείς στον εγκέφαλο, όπου και συνειδητοποιούνται. Τα αναλγητικά φάρμακα αναστέλλουν γενικά αυτούς τους υποδοχείς των αλγογόνων ερεθισμάτων στις ειδικές περιοχές του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα να μη γίνεται συνειδητός ο πόνος. Δεν προκαλείται όμως απώλεια της συνειδήσεως όπως στην αναισθησία. Η ανταπόκριση στο αίσθημα του πόνου διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο, γι' αυτό και είναι δύσκολη η εκτίμηση της αναλγητικής ενέργειας των φαρμάκων αυτών. Ο πόνος είναι δυνατό να υποχωρήσει πολλές φορές, χωρίς τη χρήση αναλγητικών φαρμάκων, αλλά μόνο με την ψυχική υποβολή.

Τα αναλγητικά φάρμακα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες:

α) Τα ναρκωτικά αναλγητικά, που είναι τα ισχυρότερα, αλλά και τα πιο επικίνδυνα γιατί προκαλούν εξάρτηση και β) τα αντιπυρετικά αναλγητικά, τα οποία εμφανίζουν και αντιπυρετική ενέργεια, δεν προκαλούν εξάρτηση, αλλά δεν είναι ισχυρά όσο τα παυσίπινα της πρώτης κατηγορίας.

α) *Ναρκωτικά αναλγητικά φάρμακα.*

Το πρώτο ναρκωτικό αναλγητικό φάρμακο, γνωστό και από τα κείμενα του Ομήρου, είναι το όπιο (αφίονι). Πρόκειται για τον αποξηραμένο χυμό των κωδείων μιας παπαρούνας, της «μήκωνος της υπνοφόρου» (Papaver Somniferum). Με την εξέλιξη της επιστήμης από το χυμό αυτό απομονώθηκαν καθαρές χημικές ουσίες, τα **αλκαλοειδή του οπίου**, που εμφανίζουν αναλγητικές και άλλες φαρμακολογικές δράσεις. Τα αλκαλοειδή αυτά, ανάλογα με το χημικό τους τύπο, χωρίζονται σε δύο ομάδες: Στην 1η ομάδα (ή ομάδα του φαινανθρενίου) ανήκουν η μορφίνη, η κωδεΐνη και η θηβαΐνη.

Στη 2η ομάδα (ή ομάδα της ισοκινολίνης) ανήκουν η παπαβερίνη, η ναρκωτίνη και η ναρκείνη.

Τα φάρμακα της 1ης ομάδας, με χαρακτηριστικότερο αντιπρόσωπο τη μορφίνη, δρουν στο ΚΝΣ και προκαλούν: 1) Αναλγησία. 2) Ύπνο. 3) Καταστολή του βήχα. 4) Εμετό. Τα παράγωγα της 2ης ομάδας δρουν βασικά στην περιφέρεια. Η παπαβερίνη π.χ. προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών και χορηγείται σαν σπασμολυτικό φάρμακο.

Κύρια δράση της μορφίνης είναι η αναλγησία, δηλαδή η ανακούφιση από τον πόνο. Για την εξήγηση της αναλγητικής δράσεως της μορφίνης έχουν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες. Φαίνεται ότι έχει κάποια σχέση με την παρουσία νοραδρεναλίνης

και σεροτονίνης. Οι ερευνητές ανακάλυψαν τελευταία ειδικούς υποδοχείς των ναρκωτικών φαρμάκων του τύπου της μορφίνης, όπως και ενδογενείς ουσίες που μοιάζουν με τα ναρκωτικά και προκαλούν αναλγησία, τις εγκεφαλίνες. Πάντως καμιά από τις θεωρίες αυτές δεν εξηγεί τελείως το μηχανισμό δράσεως της μορφίνης και των άλλων φαρμάκων αυτού του τύπου. Η μορφίνη παρουσιάζει και άλλες ενέργειες, όπως είναι η υπνωτική, η αντιβηχική και η παράλυση της αναπνοής. Στο γαστρεντερικό σύστημα προκαλεί δυσκοιλιότητα, αυξάνει την έκκριση του υδροχλωρικού οξέος του στομάχου και ελαττώνει τις εκκρίσεις των εντερικών αδένων. Προκαλεί ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, ανάλογα με τη δόση, εμετό και μύση (σχ. 6.9α). Η βασικότερη χρόνια παρενέργεια της μορφίνης και



Σχ. 6.9α.

Ναρκωτικά - Αναλγητικά (παρενέργειες).

των ναρκωτικών αναλγητικών φαρμάκων, είναι ότι μετά από επανειλημμένη χορήγηση και μικρών ακόμα δόσεων, εμφανίζεται το φαινόμενο της ανοχής και της σωματικής και ψυχικής εξαρτήσεως. Όταν διακοπεί η χορήγηση των φαρμάκων αυτών εμφανίζεται το σύνδρομο της στερήσεως, με όλα τα σοβαρά και δυσάρεστα επακόλουθα που περιγράφηκαν στο τέταρτο κεφάλαιο. Η φωσφορική κωδεΐνη εμφανίζει τις ίδιες δράσεις με τη μορφίνη, αλλά έχει ασθενέστερη αναλγητική και ισχυρότερη αντιβηχική ενέργεια. Είναι λιγότερο τοξική από τη μορφίνη και χρησιμοποιείται βασικά σαν αντιβηχικό φάρμακο, με τη μορφή των σιροπίων. Η ηρωίνη δεν έχει απομονωθεί από το όπιο, αλλά παρασκευάζεται από τη μορφίνη, με μια απλή χημική αντίδραση. Η δράση της είναι τρεις φορές ισχυρότερη από τη δράση της μορφίνης. Απαγορεύεται η χρήση της εξ αιτίας των φοβερών παρενεργειών που προκαλεί.

Άλλα ναρκωτικά αναλγητικά είναι: Η ηεθιδίνη, το βασικότερο αναλγητικό φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά τη μορφίνη για την ανακούφιση ισχυρών πόνων. Είναι λιγότερο τοξική από τη μορφίνη, προκαλεί λιγότερο ύπνο και απαιτούνται μεγάλες δόσεις για να προκληθεί παράλυση του κέντρου της αναπνοής. Ύστερα από επανειλημμένη χορήγηση προκαλεί και αυτή εξάρτηση.

Η μεθαδόνη είναι αναλγητικό, αλλά όχι υπνωτικό φάρμακο. Προκαλεί εξάρτηση, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό, γι' αυτό και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μορφινομανίας. Αντικαθίσταται, δηλαδή, η εξάρτηση από τη μορφίνη, με τη μεθαδόνη.

Η υδροχλωρική προποξυφαίνη και η πενταζοκίνη είναι ισχυρά αναλγητικά φάρμακα και δεν προκαλούν εθισμό. Η ναλορφίνη είναι αναλγητικό υπνωτικό, το οποίο εμποδίζει την παράλυση του κέντρου της αναπνοής που προκαλείται με τη μορφίνη. Γι' αυτό χρησιμοποιείται σαν αντίδοτο σε περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης με μορφίνη.

β) Αναλγητικά - Αντιπυρετικά φάρμακα.

Υπάρχει μεγάλος αριθμός φαρμάκων που προκαλούν αναλγησία χωρίς να είναι υπνωτικά. Δεν προκαλούν δηλαδή εξάρτηση.

Τα φάρμακα αυτά, εκτός από την αναλγητική τους δράση, παρουσιάζουν συγχρόνως και άλλες δράσεις, όπως αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη.

1) **Αναλγητική δράση:** Εμφανίζουν ασθενέστερη αναλγητική δράση από τα οπιούχα και ανακουφίζουν πόνους, όπως τον πονοκέφαλο, τους ρευματικούς πόνους, τους πόνους της δυσμηνόρροιας, και τους πόνους των μυών, όχι όμως τους σπλαχνικούς πόνους. Δρουν Κεντρικά, αλλά και Περιφερικά. Η αναλγησία που προκαλούν προέρχεται πιθανότατα από μια τοπική αντιφλεγμονώδη δράση στην περιοχή από την οποία ξεκινά ο πόνος.

2) **Αντιπυρετική δράση:** Πυρετός είναι η αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο ($36,6^{\circ}\text{C}$). Αίτια του πυρετού είναι οι διάφορες λοιμώξεις, η αφυδάτωση, καθώς και οι πυρετογόνες ουσίες (τοξίνες που εκκρίνονται από μικρόβια). Τα αντιπυρετικά φάρμακα χαμηλώνουν την υψηλή θερμοκρασία, αλλά δεν ελαττώνουν τη φυσιολογική θερμοκρασία του σώματος. Φαίνεται πως δρουν Κεντρικά και ειδικότερα στο θερμορυθμιστικό κέντρο που βρίσκεται στον υπόθαλαμο. Ωπιοσδήποτε, παράλληλα με τη χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων χορηγούνται και φάρμακα που καταπολεμούν το αίτιο που προκάλεσε τον πυρετό όπως αντιβιοτικά κλπ.

3) **Αντιφλεγμονώδη δράση:** Είναι μια χαρακτηριστική αναλγητική δράση των φαρμάκων αυτών στους πόνους των αρθρώσεων και τις ρευματικές ασθένειες. Ο μηχανισμός της δράσεως δεν έχει εξηγηθεί, αλλά έχουν αναπτυχθεί σχετικά διάφορες θεωρίες. Μια από αυτές είναι ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν τη φλεγμονή (τοπικός ερεθισμός) που προκαλείται από διάφορες ενδογενείς ουσίες, όπως οι προσταγλανδίνες, οι βραδυκινίνες και η ισταμίνη.

Τα αναλγητικά αντιπυρετικά φάρμακα χωρίζονται, ανάλογα με το χημικό τους τύπο, σε τρεις ομάδες:

α) **Ομάδα των σαλικυλικών.** Τα φάρμακα της ομάδας αυτής δρουν αναλγητικά, αντιπυρετικά, παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση και βοηθούν στην αποβολή του ουρικού οξέος. Χρησιμοποιούνται για ανακούφιση ρευματικών πόνων, τοπικά σαν αλοιφές όπως το σαλικυλικό μέθυλιο, και από το στόμα, όπως η ασπιρίνη, το σαλικυλικό νάτριο, το γεντισικό νάτριο κ.ά. Απορροφούνται περισσότερο από το στομάχι και λιγότερο από το έντερο. Μεταβολίζονται βασικά στο ήπαρ. Περνάνε τον αιματοπλακουντιακό φραγμό. Εμφανίζουν διάφορες παρενέργειες, όπως τοπι-

κό ερεθισμό του στομάχου, ναυτία, εμετό και διάφορες αλλεργικές αντιδράσεις (σχ. 6.9β και 6.9γ).

β) **Ομάδα της ανιλίνης.** Σ' αυτή ανήκουν η φαινακετίνη και η παρακεταμόλη. Χορηγούνται από το στόμα σαν αντιπυρετικά, αναλγητικά. Είναι αρκετά τοξικά, γιατί προκαλούν ασθένειες του αίματος, όπως η αναιμία και η μεθαιμοσφαιριναιμία (σχ. 6.9δ).



Σχ. 6.9β.



Σχ. 6.9γ.

Σαλικυλικά - οξεία δηλητηρίαση (παρενέργειες). Σαλικυλικά - χρόνια δηλητηρίαση (παρενέργειες).



Σχ. 6.9δ.

Φαινακετίνη (παρενέργειες).



Σχ. 6.9ε.

Φαινυλβουταζόνη (παρενέργειες).

γ) **Ομάδα της πυραζολόνης.** Τα κυριότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η φαινυλβουταζόνη, η διπυρόνη, η ινδομεθακίνη και η οξυφαινυλβουταζόνη. Εξ αιτίας της μεγάλης τοξικότητας που παρουσιάζουν, χρησιμοποιούνται μόνο σαν

αντιφλεγμονώδη, αντιρευματικά και, όχι σαν αναλγητικά και αντιπυρετικά. Προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές, αλλοιώσεις του αίματος (άκοκκιοκυτταραιμία) και βλάβες στο ήπαρ και στα νεφρά (σχ. 6.9ε).

6.10 Διεγερτικά (του ΚΝΣ) φάρμακα ή Ψυχοδιεγερτικά.

Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα φάρμακα που διεγείρουν το ΚΝΣ. Ονομάζονται διεγερτικά και δρουν σ' ένα ή περισσότερα επίπεδα του ΚΝΣ, όπως στο φλοιό, στο μέσο εγκέφαλο, στον προμήκη και στο νωτιαίο μυελό. Η χρήση τους στη θεραπευτική είναι τα τελευταία χρόνια πολύ μικρή, είτε γιατί παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες, είτε γιατί δεν είναι όσο πρέπει δραστικά. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα φάρμακα της ομάδας αυτής χρησιμοποιούνται σήμερα κυρίως στη ναρκοληψία (ακατανίκητη τάση για ύπνο), στην υπερκινητικότητα, στη θεραπεία της επιληψίας, αλλά πάντα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Χρησιμοποιούνται επίσης σαν ανανηπτικά ή αναληπτικά, για την αντιμετώπιση δηλαδή αναπνευστικής παραλύσεως, η οποία προήλθε από κάποια φαρμακευτική δηλητηρίαση. Χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες.

α) **Ξανθίνες.** Σ' αυτές υπάγονται η καφεΐνη, η θεοφυλλίνη και η θεοβρωμίνη, που προέρχονται από διάφορα φυτά, όπως ο καφές, το τσάι και το κακάο. Ένα φλυτζάνι καφέ ή τσάι περιέχει περίπου 100-150 mg καφεΐνης (περίπου η θεραπευτική δόση). Απορροφούνται από το έντερο και αποβάλλονται από τα νεφρά με τα ούρα.

Το ΚΝΣ διεγείρει κυρίως η καφεΐνη και λιγότερο οι άλλες δύο. Η δράση της εξασκεύεται στο φλοιό. Έτσι, όταν πίνουμε καφέ, αυξάνεται η πνευματική δραστηριότητα και ελαττώνεται το αίσθημα της κοπώσεως. Παράλληλα διεγείρονται τα αγγεία της καρδιάς και των βρόγχων και αυξάνεται η διούρηση.

Η καφεΐνη χορηγείται σε κεφαλαλγίες, ημικρανίες και σε δηλητηριάσεις με υπνωτικά ή ναρκωτικά φάρμακα. Σε μεγάλες δόσεις ερεθίζει το στομάχι και προκαλεί αύπνία και ταχυκαρδία. Η θεοφυλλίνη χορηγείται ενδοφλεβίως ή με μορφή υπόθετου, σε καρδιακές παθήσεις και στο βρογχικό άσθμα. Η θεοβρωμίνη χορηγείται ως διουρητικό. Επειδή οι ξανθίνες γενικά αυξάνουν την έκκριση υδροχλωρικού οξέος του στομάχου είναι καλό να αποφεύγεται η χορήγησή τους σε ασθενείς που πάσχουν από έλκος.

β) **Αμφεταμίνη και παράγωγα.** Η αμφεταμίνη είναι φάρμακο διεγερτικό του ΚΝΣ, που αυξάνει την έκκριση της νοραδρεναλίνης, Κεντρικά και στο συμπαθητικό. Η αμφεταμίνη και τα παράγωγά της είναι από τα πιο ισχυρά και τα πιο επικίνδυνα διεγερτικά του ΚΝΣ. Προκαλεί υπερκινητικότητα, αύπνία και σπασμούς. Αυξάνει τις πνευματικές και φυσικές δραστηριότητες, αλλά μετά από μακροχρόνια χρήση μπορεί να προκαλέσει ψύχωση του τύπου της σχιζοφρένειας.

Χρησιμοποιήθηκε πολύ ως ανορεξιογόνο, ελαττώνει τη διάρκεια του ύπνου και η Κεντρική δράση της εξασκεύεται στο φλοιό και στο δικτυωτό σχηματισμό. Μια περιέργη δράση της αμφεταμίνης, που αξιοποιείται στη θεραπευτική, είναι ότι μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμη σε μερικές περιπτώσεις υπερκινητικότητας και μικρής επιληψίας, κυρίως στα παιδιά. Γι' αυτό συνδυάζεται πολλές φορές με βαρβιτουρικά για τη θεραπεία της επιληψίας.

γ) **Αναλγητικά ή ανανηπτικά φάρμακα.** Το περισσότερο μελετημένο φάρμακο της ομάδας αυτής είναι η πενταμεθυλενοτετραζόλη ή καρδιαζόλη. Διεγείρει το ΚΝΣ, γιατί ανταγωνίζεται τη δράση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, το οποίο, όπως είδαμε, θεωρείται ανασταλτικός μεταβιβαστής του ΚΝΣ. Δεν έχει ιδιαίτερη θεραπευτική εφαρμογή. Επειδή διεγείρει τα κέντρα του προμήκη (ερεθίζει δηλαδή την αναπνοή) χρησιμοποιείται ως αναλγητικό σε περιπτώσεις πνιγμού, ηλεκτροπληξίας κ.ά.

Η πικροτοξίνη, ένα άλλο αναλγητικό φάρμακο χρησιμοποιείται σπάνια. Χορηγείται βασικά σε περιπτώσεις δηλητηριάσεως με βαρβιτουρικά και μορφίνη, επειδή διεγείρει τα κέντρα της αναπνοής που βρίσκονται στον προμήκη. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση αθροίζεται στον οργανισμό και προκαλεί σπασμούς. Άλλα αναλγητικά φάρμακα είναι η νικεταμίδη ή κοραμίνη, η λοβελίνη, η μινθόλη κ.ά.

6.11 Ερωτήσεις.

1. Από ποια μέρη αποτελείται το ΚΝΣ και τι λειτουργίες ρυθμίζει;
2. Ποιες είναι οι βασικές πορείες της λειτουργίας του ΚΝΣ;
3. Ποια λειτουργικά κέντρα βρίσκονται στον προμήκη;
4. Ποιες βασικές λειτουργίες ρυθμίζει ο υποθάλαμος;
5. Τι γνωρίζετε για το δικτυωτό σχηματισμό;
6. Ποιοι είναι οι νευρομεταβιβαστές του ΚΝΣ;
7. Γιατί ο ύπνος είναι απαραίτητος για την ψυχική και σωματική υγεία του ανθρώπου;
8. Ποιες είναι οι παρενέργειες των βαρβιτουρικών υπνωτικών φαρμάκων;
9. Σε ποιες κατηγορίες χωρίζονται τα βαρβιτουρικά;
10. Ποιες είναι οι δράσεις του οιοπνεύματος;
11. Τι είναι τα ψυχοφάρμακα και ποιες κατηγορίες τους γνωρίζετε;
12. Ποιες είναι οι φαρμακολογικές ενέργειες των ηρεμιστικών μεγάλης διάρκειας και πού χρησιμοποιούνται;
13. Ποιες ομάδες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων γνωρίζετε και πώς δρουν;
14. Ποιες είναι οι παρενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων της ομάδας των αναστολέων της ΜΑΟ;
15. Με ποιες ουσίες και φάρμακα παρουσιάζουν συνέργεια οι αναστολείς της ΜΑΟ;
16. Τι γνωρίζετε για τα απλά ηρεμιστικά φάρμακα (ενέργειες, παρενέργειες);
17. Τι προκαλούν τα ψευδαισθησιογόνα και γιατί είναι κοινωνικά δηλητήρια.
18. Τι συστήματα χορήγησης αερίων αναισθητικών γνωρίζετε. Περιγράψτε την κλειστή μέθοδο.
19. Τι είναι η βασική αναισθησία και τι η προαναισθητική αγωγή;
20. Ποια είναι τα στάδια της γενικής αναισθησίας;
21. Ποιες είναι οι παρενέργειες των γενικών αναισθητικών;
22. Τι είναι η τοπική αναισθησία και πού χρησιμοποιείται;
23. Ποιες είναι οι παρενέργειες των τοπικών αναισθητικών;
24. Ποιες κατηγορίες αντιεπιληπτικών φαρμάκων γνωρίζετε;
25. Ποιες είναι οι παρενέργειες που παρουσιάζονται μετά από μακροχρόνια λήψη αντιεπιληπτικών βαρβιτουρικών και υδαντοϊνικών παραγώγων;
26. Πόσα είδη τοπικής αναισθησίας γνωρίζετε;
27. Τι κατηγορίες αναλγητικών φαρμάκων γνωρίζετε και ποια θεωρούνται τα πιο ισχυρά;
28. Ποιες είναι οι παρενέργειες της μορφίνης μετά από μακροχρόνια χορήγηση.
29. Πού χρησιμοποιείται θεραπευτικά η κωδεΐνη;
30. Ποιες από τις ομάδες των αντιπυρετικών αναλγητικών χρησιμοποιούνται κυρίως σε ρευματικές παθήσεις;
31. Ποιες είναι οι παρενέργειες των σαλικυλικών φαρμάκων;
32. Πού χρησιμοποιούνται τα αναλγητικά ή ανανηπτικά φάρμακα;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

7.1 Γενικά.

Οι λειτουργίες του οργανισμού ρυθμίζονται από δύο βασικά συστήματα: το νευρικό και το **ενδοκρινικό**. Το ενδοκρινικό σύστημα ελέγχει μερικές λειτουργίες του οργανισμού, με χημικές ουσίες που εκκρίνει: τις **ορμόνες**. Η έκκριση των ορμονών σε ορισμένες ποσότητες με ορισμένο ρυθμό, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού, ρυθμίζει βασικές λειτουργίες του, όπως την αύξηση του σώματος, τη διαφορετική μορφή των δύο φύλων, την ικανότητα αναπαραγωγής κ.ά.

Οι ορμόνες παρασκευάζονται και εκκρίνονται από ομάδες ειδικευμένων κυττάρων, που βρίσκονται σε ιστούς και όργανα και ονομάζονται **αδένες του ενδοκρινικού συστήματος ή ενδοκρινείς αδένες**.

Οι ενδοκρινείς αδένες είναι: α) **η υπόφυση**, β) **ο θυρεοειδής**, γ) **οι παραθυρεοειδείς**, δ) **το πάγκρεας**, ε) **τα επινεφρίδια**, στ) **οι όρχεις** και ζ) **οι ωοθήκες**.

Μετά την έκκρισή τους οι ορμόνες μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας στα διάφορα σήμειά του οργανισμού, όπου εξασκούν τη δράση τους. Εκεί η δράση των ορμονών εξασκείται σε ειδικές θέσεις των κυττάρων.

Ο οργανισμός για να εκτελέσει τις διάφορες λειτουργίες του έχει ανάγκη από ορισμένη ποσότητα ορμονών κάθε τόσο. Τα ποσά των ορμονών που εκκρίνονται κάθε φορά από τους διάφορους ενδοκρινείς αδένες, ρυθμίζονται με εντολές, που απευθύνει στους αδένες το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, αλλά και με ειδικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς.

Οι εντολές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος απευθύνονται στους αδένες έμμεσα ή άμεσα, κυρίως με την έκκριση χημικών ουσιών, που λέγονται **εκλυτικοί παράγοντες** (RF). Το νευρικό και το ενδοκρινικό σύστημα συνεργάζονται αρμονικά, ώστε να υπάρχει στο εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού μια φυσιολογική σταθερότητα.

Οι διαταραχές στην αρμονική αυτή συνεργασία έχουν σαν αποτέλεσμα την έκκριση των ορμονών, σε μικρότερες ή μεγαλύτερες ποσότητες από το φυσιολογικό. Τότε μιλάμε για **ορμονικές διαταραχές**, οι οποίες είναι παθολογικές καταστάσεις (ασθένειες) και θεραπεύονται με τη βοήθεια διαφόρων φαρμάκων.

Οι ορμόνες κατατάσσονται χημικά σε τρεις κατηγορίες: α) τα πεπτίδια (το μόριό τους αποτελείται από διάφορα αμινοξέα), β) τα στεροειδή και γ) τις αμίνες.

Οι περισσότερες ορμόνες έχουν απομονωθεί από τον οργανισμό του ανθρώπου και άλλων ζώων και έχει μελετηθεί ο χημικός τους τύπος. Έτσι μπορούμε να

συνθέτομε αρκετές από αυτές στα εργαστήρια και να τις χρησιμοποιούμε ως φάρμακα.

Στο σχήμα 7.1 παριστάνονται σχηματικά οι ενδοκρινείς αδένες του ανθρώπου, με τις ορμόνες που εκκρίνουν, καθώς και οι εκλυτικοί παράγοντες του νευρικού συστήματος που προκαλούν την έκκρισή τους.

7.2 Υπόφυση.

Ο αδένας της υποφύσεως, με τις ορμόνες που εκκρίνει, ρυθμίζει τη λειτουργία άλλων αδένων του ενδοκρινικού συστήματος.

Ο αδένας της υποφύσεως αποτελεί επίσης το σύνδεσμο ανάμεσα στο ΚΝΣ και το ενδοκρινικό σύστημα. Οι εντολές του ΚΝΣ επιδρούν με τους εκλυτικούς παράγοντες στην υπόφυση και μέσω αυτής σε άλλους αδένες.

Η υπόφυση βρίσκεται κάτω από τον υποθάλαμο, ο οποίος είναι, όπως αναφέραμε, μια περιοχή του εγκεφάλου που ασχολείται με τη ρύθμιση ζωτικών λειτουργιών του οργανισμού.

Ο αδένας της υποφύσεως αποτελείται από δύο ξεχωριστούς αδένες: τον **πρόσθιο λοβό** και τον μικρότερο **οπίσθιο λοβό**, ο οποίος έχει νευρική προέλευση και γι' αυτό λέγεται και νευροϋπόφυση.

α) Πρόσθιος λοβός.

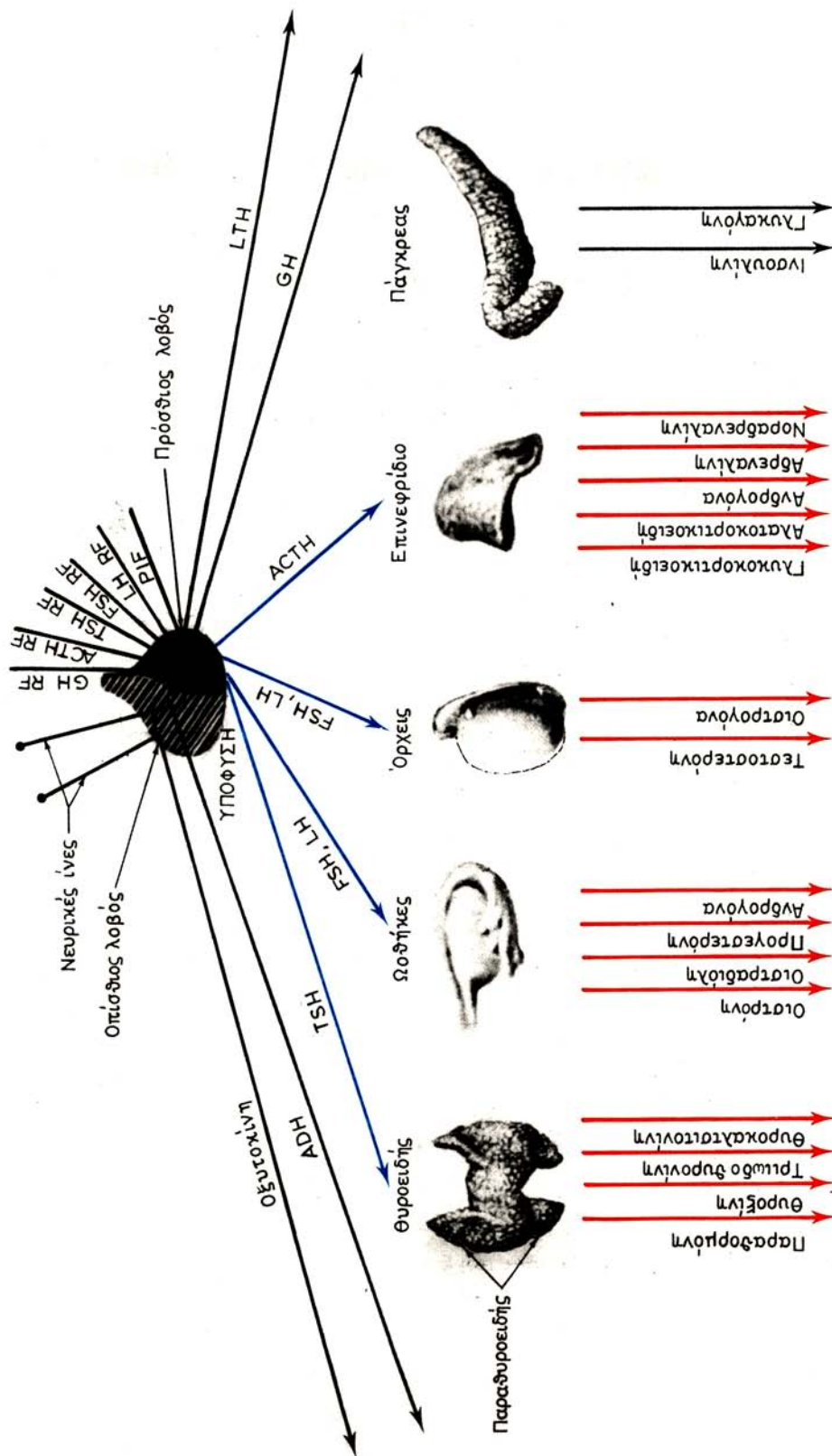
Ο πρόσθιος λοβός της υποφύσεως εκκρίνει έξι ορμόνες: **την αδρενοκορτικοτρόπο** ορμόνη (ACTH) την **θυρεοειδοτρόπο** ορμόνη (TSH) την **αυξητική ορμόνη** (GH) και τις τρεις **γοναδοτρόπους ορμόνες** ή **γοναδοτροπίνες**, δηλαδή τη **θυλακιοτρόπο ορμόνη** (FSH), την **ωχρινοτρόπο ορμόνη** (LH) και την **προλακτίνη** (LTH). (Στις παρενθέσεις αναγράφονται τα διεθνή σύμβολα των ορμονών).

— **Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH)** ασκεί τη δράση της στο φλοιό των επινεφριδίων και προκαλεί την έκκριση άλλων ορμονών, όπως είναι τα γλυκοκορτικοειδή. Το ρόλο των ορμονών αυτών θα συζητήσουμε παρακάτω, στο ειδικό κεφάλαιο. Η ACTH έχει απομονωθεί σε καθαρή μορφή από χοίρους και βόδια, αλλά σήμερα δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερα στην θεραπευτική.

Ο ρυθμός εκκρίσεως της ACTH από την υπόφυση ρυθμίζεται από τη συγκέντρωση των γλυκοκορτικοειδών στο αίμα και από τον αντίστοιχο εκλυτικό παράγοντα ACTH-RF (που εκλύεται από τον υποθάλαμο).

— **Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH)** επιδρά στο θυρεοειδή αδένα και ελέγχει την έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών. Η έκκριση της ελέγχεται από τον αντίστοιχο εκλυτικό παράγοντα (TSH-RF) του υποθαλάμου. Έχει απομονωθεί σε καθαρή μορφή από τα βόδια και δεν χρησιμοποιείται και αυτή αφού έχει έμμεσο ρόλο και μπορούν να θεραπευτούν ασθένειες του θυρεοειδούς με τις ίδιες τις θυρεοειδικές ορμόνες, όπως θα δούμε παρακάτω.

— **Η αυξητική ορμόνη (GH)** προκαλεί αύξηση όλων των ιστών του οργανισμού με τη δράση που εξασκεί στο μεταβολισμό των κυριότερων συστατικών του. Ιδιαίτερα ευνοεί την ανάπτυξη του μήκους των οστών. Όταν εκκρίνεται σε ποσότητα μεγαλύτερη από τη φυσιολογική δημιουργεί γιγαντισμό, ενώ αντίθετα όταν εκκρίνεται σε ποσά μικρότερα από το φυσιολογικό, νανισμό. Η έκκρισή της ρυθμίζεται από τον αντίστοιχο εκλυτικό παράγοντα GH-RF του υποθαλάμου. Έχει απο-



Σχ. 7.1.

Σχηματική παράσταση του ενδοκρινικού συστήματος του ανθρώπου.

ADH Πιτρεσσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη. GH Αυξητική ορμόνη. ACTH Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη. TSH Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη. FSH Θυλακιοτρόπος ορμόνη. LH Ωχρινότροπος ορμόνη. LTH Προλακτίνη. RF Εκλυτικός παράγοντας προλακτίνης.

μονωθεί σε καθαρή μορφή από ανθρώπινες υποφύσεις και από υποφύσεις διαφόρων ζώων. Χρησιμοποιείται ως φάρμακο μόνο στις περιπτώσεις υποφυσιακού νανισμού και δεν κυκλοφορεί ελεύθερα στο εμπόριο. Για τις ειδικές αυτές περιπτώσεις διατίθεται από τα διάφορα επιστημονικά ιδρύματα που την παρασκευάζουν.

— **Οι γοναδοτρόποι ορμόνες** σχετίζονται στενά με τις γεννητικές ορμόνες και τη λειτουργία τους. Γι' αυτό θα εξετασθούν στο αντίστοιχο κεφάλαιο. Πάντως η έκκριση και αυτών των ορμονών ρυθμίζεται από τους αντίστοιχους εκλυτικούς παράγοντες FSH-RF, LH-RF, PIF του υποθαλάμου.

β) Οπίσθιος λοβός.

Ο οπίσθιος λοβός της υποφύσεως εκκρίνει δύο ορμόνες, την **οξυτοκίνη** και την **πινρεσσίνη** (γνωστή και σαν αντιδιουρητική ορμόνη: ADH). Οι ορμόνες αυτές παράγονται στον υποθάλαμο και μεταφέρονται στην υπόφυση μέσα από νευρικές ίνες που συνδέουν την υπόφυση με τον υποθάλαμο. Στη συνέχεια, με κάποιο πολύπλοκο μηχανισμό, οι ορμόνες ελευθερώνονται από την υπόφυση.

— **Η οξυτοκίνη ή ικυτοκίνη** προκαλεί: α) απελευθέρωση του γάλατος από τις κυψελίδες του μαστού κατά την περίοδο του θηλασμού και β) συσπάσεις της μήτρας. Οι συσπάσεις αυτές επαναφέρουν τη μήτρα στο φυσιολογικό της μέγεθος μετά τον τοκετό. Η μήτρα της γυναίκας είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην οξυτοκίνη, τις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Έτσι μπορούμε να προκαλέσουμε τον τοκετό, όταν αυτός καθυστερεί, με ενδοφλέβια χορήγηση οξυτοκίνης. Η χορήγηση όμως της ορμόνης σ' αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, γιατί μπορεί να προκληθούν στη μήτρα τετανικοί σπασμοί, οι οποίοι είναι πολύ επικίνδυνοι για το έμβρυο.

— **Η αντιδιουρητική ορμόνη ADH** εξασκεί τη δράση της στα αθροιστικά σωληνάρια των νεφρών.

Βοηθά, συγκεκριμένα στην παθητική επαναρρόφηση του νερού, με αποτέλεσμα να μειώνεται η διούρηση (δηλαδή η ποσότητα των ούρων).

Όταν η ορμόνη αυτή εκκρίνεται σε ποσά μικρότερα από το φυσιολογικό προκαλείται μια σοβαρή ασθένεια, ο **άποιος διαβήτης**, τον οποίο χαρακτηρίζει αποβολή μεγάλων ποσοτήτων ούρων από τον οργανισμό. Έτσι, μια από τις κυριότερες χρήσεις της ADH είναι η χορήγησή της ενδομυϊκώς ή υποδορίως, για τη θεραπεία του άποιου διαβήτη. Η σπουδαιότερη παρενέργεια, που είναι δυνατό να εμφανισθεί από τη χορήγηση της αντιδιουρητικής ορμόνης, είναι συσπάσεις των στεφανιαίων αρτηριών (σχ. 7.2).

7.3 Θυρεοειδής.

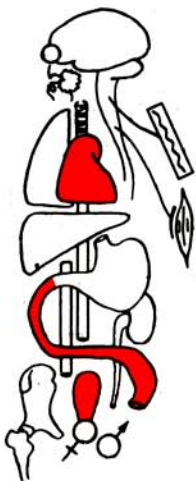
Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται στο πρόσθιο τοίχωμα του λάρυγγα. Έχει την ειδική ικανότητα να μαζεύει το ιώδιο που εισέρχεται στον οργανισμό με τις τροφές και να το χρησιμοποιεί σαν πρώτη ύλη για την παρασκευή ορμονών. Ο θυρεοειδής παρασκευάζει τρεις ορμόνες: τη **θυροξίνη (T_4)**, την **τριϊώδοθυρονίνη (T_3)** και τη **θυροκαλσιτονίνη**. Η τελευταία, επειδή συνεργάζεται στενά με την ορμόνη των παραθυρεοειδών αδένων, θα εξετασθεί μαζί της παρακάτω. Η απελευθέρωση των θυρεοειδικών ορμονών από το θυρεοειδή ελέγχεται από τη θυρεοειδοτρόπο

ορμόνη (TSH) την οποία εκκρίνει η υπόφυση (σχ. 7.1), Όταν απελευθερωθούν οι ορμόνες εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος.

Η σπουδαιότερη δράση των ορμονών αυτών στον οργανισμό, είναι η αύξηση της καταναλώσεως οξυγόνου από τους ιστούς. Επηρεάζουν επίσης τη σύνθεση των λευκωμάτων, τη σύνθεση των λιπών και την απορρόφηση του σακχάρου στο έντερο.

Όταν παράγεται στον οργανισμό ποσότητα θυρεοειδικών ορμονών λιγότερη από το κανονικό εμφανίζεται μια σοβαρή ασθένεια, ο **υποθυρεοειδισμός** (μυξοίδημα). Αυτός εκδηλώνεται με υπνηλία, διαταραχές της μνήμης, κατακράτηση νερού, αναστολή της αναπτύξεως στα παιδιά κ.ά.

Η θεραπεία του υποθυρεοειδισμού γίνεται με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών, στην ποσότητα που τις παράγει ο θυρεοειδής. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οι ορμόνες χορηγούνται με τη μορφή δισκίων.



Σχ. 7.2.

Αντιδιουρητική ορμόνη (παρενέργειες).



Σχ. 7.3.

Θειοκαρβαμίδια (παρενέργειες).

Όταν, αντιθέτως, παράγονται από το θυρεοειδή ποσότητες θυρεοειδικών ορμονών μεγαλύτερες από το κανονικό, παρουσιάζεται μια άλλη σοβαρή ασθένεια, ο **υπερθυρεοειδισμός** (εξώφθαλμη βρογχοκίλη). Η θεραπεία της είναι δυνατό να γίνει με τρεις τρόπους: α) αφαίρεση ενός τμήματος του θυρεοειδούς με εγχείρηση, β) μερική καταστροφή του θυρεοειδούς με ραδιενεργό ιώδιο, γ) με φάρμακα, τα οποία παρεμποδίζουν τη σύνθεση των ορμονών στο θυρεοειδή. Σπουδαιότερα από τα φάρμακα αυτά είναι τα θειοκαρβαμίδια, όπως η προπυλθειουρακίλη, η μεθυλθειουρακίλη, η μεθιμαζόλη και η καρβιμαζόλη. Τα φάρμακα αυτά μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες (σχήμα 7.3) όπως λευκοπενία, και αλλεργικές αντιδράσεις, γι' αυτό και πρέπει να χορηγούνται με μεγάλη προσοχή. Απαγορεύεται επίσης η χορήγησή τους σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, επειδή μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο έμβρυο και το βρέφος.

7.4 Παραθυρεοειδείς.

Οι παραθυρεοειδείς αδένες, που βρίσκονται πίσω από το θυρεοειδή, εκκρίνουν την **παραθορμόνη**. Η ορμόνη αυτή, μαζί με τη βιταμίνη D και τη θυροκαλσιτονίνη (η οποία εκκρίνεται από το θυρεοειδή) ρυθμίζουν τη συγκέντρωση του ασβεστίου στο αίμα και στα οστά. Το ασβέστιο, όπως είναι γνωστό, είναι στοιχείο απαραίτητο για τη διαμόρφωση των οστών. Έτσι λοιπόν η δράση των ορμονών αυτών έχει μεγάλη σημασία για τη σωστή διαμόρφωση των οστών.

Όταν οι παραθυρεοειδείς παράγουν ποσότητες ορμόνης μικρότερες από το κανονικό εμφανίζεται η ασθένεια του **υποπαραθυρεοειδισμού** που θεραπεύεται με χορήγηση αλάτων ασβεστίου και βιταμίνης D.

7.5 Πάγκρεας.

Το πάγκρεας εκκρίνει δύο ορμόνες, την **ινσουλίνη** και τη **γλυκαγόνη**, οι οποίες ρυθμίζουν τη συγκέντρωση του σακχάρου στο αίμα.

Το σάκχαρο είναι ένα από τα βασικότερα υλικά για την παραγωγή ενέργειας στον οργανισμό. Η ενέργεια π.χ. για τη λειτουργία των μυών, όπως και η ενέργεια που απαιτείται για τις κυτταρικές λειτουργίες των νευρώνων του νευρικού συστήματος, προέρχονται κυρίως από την καύση του σακχάρου. Από τις δύο αυτές ορμόνες, που εκκρίνει το πάγκρεας, η ινσουλίνη ελαττώνει τη συγκέντρωση του σακχάρου στο αίμα, ενώ η γλυκαγόνη την αυξάνει. Η ινσουλίνη προκαλεί ελάττωση του σακχάρου στο αίμα, είτε διευκολύνοντας την απορρόφησή του από τα μυικά και λιπώδη κύτταρα (οπότε αυτό απομακρύνεται από την κυκλοφορία), είτε εμποδίζοντας, σε κάποιο στάδιο, τη σύνθεσή του στον οργανισμό. Η γλυκαγόνη αντιθέτως επιταχύνει το ρυθμό της συνθέσεως του σακχάρου στον οργανισμό, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωσή του στο αίμα.

Οι δύο αυτές ορμόνες συνεργάζονται στενά στους φυσιολογικούς οργανισμούς, ώστε να διατηρείται σταθερή η συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα. Όταν αυξάνεται η συγκέντρωση σακχάρου στο αίμα ενεργοποιείται η απελευθέρωση της ινσουλίνης, ενώ παράλληλα παρεμποδίζεται η απελευθέρωση της γλυκαγόνης με αποτέλεσμα να διατηρείται έτσι σταθερή η συγκέντρωσή του. Όταν όμως διαταραχθεί αυτή η συνεργασία των ορμονών παρουσιάζονται διάφορες ασθένειες. Ελάττωση της συγκεντρώσεως του σακχάρου στο αίμα προκαλεί μια ασθένεια την **υπογλυκαιμία**, ενώ αύξησή της προκαλεί την **υπεργλυκαιμία**.

Επειδή η ινσουλίνη είναι απαραίτητη για τη σωστή χρησιμοποίηση του σακχάρου από τον οργανισμό, η ελαττωματική παραγωγή της (**σακχαρώδης διαβήτης**) έχει σαν αποτέλεσμα βαρύτατες διαταραχές του μεταβολισμού και των λειτουργιών γενικά του οργανισμού.

Η υπογλυκαιμία αντιμετωπίζεται σχετικά εύκολα, με τη χορήγηση μικρών ποσοτήτων σακχάρου (λαμβάνονται δηλαδή τροφές που περιέχουν ζάχαρη). Ο σακχαρώδης διαβήτης αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση ινσουλίνης και άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Η ινσουλίνη, παρασκευάζεται από ζωικά εκχυλίσματα και οι δόσεις της υπολογίζονται σε διεθνείς μονάδες δραστηριότητας (μία μονάδα δραστηριότητας ισοδυναμεί με κατανάλωση 1,5 g περίπου σακχάρου από τον οργανισμό). Χορηγείται κυ-

ρίως υποδορίως και όχι από το στόμα, γιατί καταστρέφεται από τα ένζυμα της πέψης.

Τα διάφορα σκευάσματα ινσουλίνης που κυκλοφορούν στο εμπόριο, διακρίνονται σε ταχείας, μέσης και βραδείας δράσεως, ανάλογα: α) με το χρόνο που αρχίζει η δράση τους μετά τη χορήγηση και β) με τη διάρκειά της. Ένα σκεύασμα ινσουλίνης ταχείας δράσεως μπορεί ν' αρχίσει τη δράση του 5 λεπτά μετά τη χορήγηση και να τη διατηρήσει επί 7 ώρες περίπου, ένα σκεύασμα βραδείας δράσεως μπορεί ν' αρχίσει τη δράση του 2 ώρες μετά τη χορήγηση και να τη διατηρήσει 24-36 ώρες περίπου. Η κρυσταλλική ινσουλίνη (που μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλεβίως), η ψευδαργυρούχα άμορφη ινσουλίνη, η πρωταμινική ψευδαργυρούχα ινσουλίνη κ.ά., είναι μερικά από τα σκευάσματα ινσουλίνης που κυκλοφορούν.

Κυριότερη παρενέργεια που μπορεί να παρουσιασθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας των διαβητικών με ινσουλίνη, είναι οι υπογλυκαιμικές κρίσεις. Ο ασθενής μπορεί τότε να πέσει σε κώμα και υπάρχει κίνδυνος θανάτου. Οι κρίσεις αυτές προκαλούνται συνήθως με τη χορήγηση μεγάλων δόσεων ινσουλίνης, ή σε περίπτωση που οι δόσεις δεν κατανεμηθούν σωστά σύμφωνα με το χρόνο δράσεως του σκευάσματος. Άλλες παρενέργειες που είναι δυνατό να παρουσιασθούν κατά την ινσουλινοθεραπεία, είναι αλλεργικές αντιδράσεις, αντοχή, παροδική πρεσβυπία κ.ά. Όπως αναφέραμε ήδη, για τη θεραπεία του διαβήτη χρησιμοποιούνται εκτός από την ινσουλίνη και άλλα φάρμακα όπως η τολβουταμίδη, η χλωροπροπαμίδη, η τολαζαμίδη κ.ά. Με τη δράση των φαρμάκων αυτών διεγείρεται ο οργανισμός και εκκρίνει ινσουλίνη. Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν τα εξής βασικά πλεονεκτήματα σε σχέση με τη χορήγηση της ινσουλίνης: α) μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα και β) οι παρενέργειες που παρουσιάζουν είναι πολύ ελαφρό-



Σχ. 7.5.

Αντιδιαβητικά φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα (παρενέργειες).

τερης μορφής από εκείνες της ινσουλίνης. Μερικές από τις παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι: γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, εμετός, διάρροια), δερματικές εκδηλώσεις (φαγούρα, κοκκινίλες) και υπογλυκαιμικές κρίσεις, ελαφρότερης όμως μορφής από αυτές που μπορεί να προκαλέσει η χορήγηση της ινσουλίνης (σχ. 7.5).

7.6 Επινεφρίδια.

Τα επινεφρίδια βρίσκονται επάνω στους νεφρούς και αποτελούνται από δύο ξεχωριστά τμήματα-αδένες: α) το μυελό των επινεφριδίων και β) το φλοιό των επινεφριδίων, ο οποίος περιβάλλει το μυελό.

Από το μυελό των επινεφριδίων εκκρίνονται δύο ουσίες, οι οποίες είναι χημικά αμίνες: η αδρεναλίνη (επινεφρίνη) και η νοραδρεναλίνη (νορεπινεφρίνη), που καλούνται με ένα όνομα **κατεχολαμίνες**. Τις ουσίες αυτές, τη δράση τους και τη σημασία τους για τις λειτουργίες του οργανισμού, εξετάσαμε στα κεφάλαια του νευρικού συστήματος. Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε κυρίως με τις ορμόνες τις οποίες εκκρίνει ο φλοιός των επινεφριδίων.

Ο φλοιός των επινεφριδίων εκκρίνει μεγάλο αριθμό ορμονών που ανήκουν χημικά στην ομάδα των στεροειδών και χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με τη δράση τους: α) **τα γλυκοκορτικοειδή**, β) **τα αλατοκορτικοειδή** και γ) **τα επινεφριδιακά ανδρογόνα**.

Η τρίτη από τις κατηγορίες αυτές θα μελετηθεί στο κεφάλαιο των γεννητικών ορμονών.

Από το φλοιό των επινεφριδίων εκκρίνονται πολλά γλυκοκορτικοειδή. Σε μεγαλύτερη ποσότητα εκκρίνεται η **κορτιζόλη** (υδροκορτιζόνη).

Η έκκριση των γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια είναι, όπως αναφέραμε σε προηγούμενο κεφάλαιο, αποτέλεσμα της διεγέρσεως που προκαλεί η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) την οποία εκκρίνει η υπόφυση.

Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν πολλές οργανικές λειτουργίες: Ενισχύοντας τη δράση των κατεχολαμινών, βοηθούν στη διατήρηση της πίεσεως του αίματος σε φυσιολογικά όρια. Αυξάνουν τη συγκέντρωση του σακχάρου στο αίμα, προκαλούν αύξηση της συνθέσεως του στο ήπαρ και κινητοποιούν τα λιπαρά οξέα. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι ορμόνες εντελώς απαραίτητες στον οργανισμό γι' αυτό και η αφαίρεση των επινεφριδίων που τα εκκρίνουν οδηγεί στο θάνατο.

Η παραγωγή γλυκοκορτικοειδών σε μικρότερη ποσότητα από τη φυσιολογική έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της **νόσου του Addison**. Κυριότερα συμπτώματα της νόσου αυτής είναι η μελανοδερμία (σκοτεινό χρώμα του δέρματος), το αδυνάτισμα των ασθενών, γαστρεντερικές διαταραχές (ανορεξία) και μυϊκή αδυναμία.

Η νόσος υποχωρεί με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών.

Η παραγωγή γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια σε μεγαλύτερη ποσότητα από τη φυσιολογική προκαλεί μιαν άλλη νόσο, η οποία είναι γνωστή σαν **σύνδρομο του Cushing**. Για να καταπολεμηθεί η νόσος αυτή χορηγούνται στους ασθενείς φάρμακα τα οποία εμποδίζουν τη σύνθεση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια. Η αμφενόνη Β, η αμινογλουτεθιμίδη και η μετυραπόνη είναι μερικά από τα φάρμακα αυτά. Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν παρενέργειες, κυρίως γαστρεντερικές διαταραχές και βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος, γι' αυτό και η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

Έχει παρατηρηθεί ότι τα γλυκοκορτικοειδή δρουν και σαν αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όταν χορηγηθούν σε φαρμακολογικές δόσεις, δηλαδή σε πολύ μεγαλύτερη ποσότητα από αυτή που εκκρίνει φυσιολογικά ο οργανισμός. Γι' αυτό διάφορες φλεγμονές όπως οι ρευματισμοί κ.ά. υποχωρούν πολύ με τη χορήγηση γλυκο-

κορτικοειδών. Άλλα φάρμακα που χορηγούνται για το σκοπό αυτό εκτός από τις φυσικές και συνθετικές ορμόνες, είναι και η πρεδνιζολόνη, η δεξαμεθαζόνη, η τριαμσινολόνη κ.ά.

Παρά τα θεαματικά αποτελέσματα που παρουσιάζονται κατά τη θεραπεία των ασθενειών αυτών με τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, αυτή πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, γιατί προκαλεί παρενέργειες. Σπουδαιότερες παρενέργειες από μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών σε μεγάλες δόσεις, είναι οστεοπόρωση, πεπτικά έλκη, ψυχικές διαταραχές, μεταφορά λίπους από τα άκρα στο πρόσωπο, κατακράτηση νατρίου, αύξηση του σακχάρου στο αίμα, αναστολή της σωματικής αναπτύξεως στα παιδιά, αναζωπύρωση παλαιών φλεγμονών και σύνδρομο του Cushing.

Η **αλδοστερόνη** είναι το κυριότερο **αλατοκορτικοειδές** που εκκρίνει ο φλοιός των επινεφριδίων. Προκαλεί κατακράτηση νατρίου από τα νεφρόνια του νεφρού, ενεργοποιώντας την επαναρρόφησή του από το σπειροειδές σωληνάριο. Όταν η παραγωγή αλδοστερόνης από τα επινεφρίδια είναι μικρότερη από το φυσιολογικό όριο, παρουσιάζονται παθολογικές καταστάσεις, όπως **υπονατραιμία** και **υπεрка-λαιμία**. Οι καταστάσεις αυτές αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση αλδοστερόνης ή οξικής φθοριοκορτιζόνης ενδομυϊκώς. Η τελευταία αυτή είναι δυνατό να χορηγηθεί και από το στόμα με τη μορφή δισκίων. Όταν η παραγωγή αλδοστερόνης είναι μεγαλύτερη από τα φυσιολογικά όρια, χορηγείται σε μεγάλες δόσεις, σπειρονολακτόνη, ένα φάρμακο που ανταγωνίζεται τη δράση της

7.7 Όρχεις.

Στους όρχεις παρασκευάζονται τα **σπερματοζωάρια**, τα γεννητικά δηλαδή κύτταρα του ανδρός. Η λειτουργία της συνθέσεως των σπερματοζωαρίων ονομάζεται **σπερματογένεση** και αρχίζει στην ηλικία των 10-13 ετών. Στη σπερματογένεση επιδρούν άμεσα ή έμμεσα δύο από τις γοναδοτροπίνες που εκκρίνει η υπόφυση, η θυλακιοτρόπος (FSH) και η ωχρινοτρόπος (LH), όπως επίσης και η βασικότερη ορμόνη που εκκρίνεται από τους όρχεις η **τεστοστερόνη**.

Η FSH επιδρά άμεσα στη σπερματογένεση, ελέγχοντας βασικό σημείο της οδού συνθέσεως των σπερματοζωαρίων, ενώ η LH επιδρά έμμεσα, ελέγχοντας ακριβώς την έκκριση της τεστοστερόνης, η οποία θεωρείται απαραίτητη για τη σπερματογένεση. Οι όρχεις εκτός από την τεστοστερόνη εκκρίνουν σε μικρότερη ποσότητα και **Δ4-ανδροστενδιόνη**, καθώς επίσης και πολύ μικρή ποσότητα οιστρογόνων που, όπως θα δούμε, είναι γυναικείες ορμόνες.

Η τεστοστερόνη και τα επινεφριδιακά ανδρογόνα **Δ4-ανδροστενδιόνη**, **δευδροεπιανδροστερόνη**, και **11-υδρόξυ-Δ4-ανδροστενδιόνη** αποτελούν τις ανδρικές ορμόνες και καλούνται με ένα όνομα **ανδρογόνα**.

Τα ανδρογόνα ελέγχουν όλα τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του άνδρα. Ευνοούν την ανάπτυξη των γεννητικών οργάνων κατά την εφηβεία, διεγείρουν την ανάπτυξη τριχών του ανδρικού σώματος, βοηθούν την ανάπτυξη των μυων και ενισχύουν την αύξηση του σκελετού.

Η βαθιά χροιά της ανδρικής φωνής οφείλεται επίσης στα ανδρογόνα, τα οποία δημιουργούν χαρακτηριστική μορφολογία του ανδρικού λάρυγγα. Τα ανδρογόνα

ευνοούν με άλλα λόγια την ανάπτυξη πολλών ιστών και οργάνων του ανθρώπινου οργανισμού. Γι' αυτό θεωρούνται ισχυρά **αναβολικά** φάρμακα. Αναβολισμός καλείται η δυνατότητα του ανθρώπινου οργανισμού να κατασκευάζει ζωντανό ιστό από τις θρεπτικές ουσίες που του προσφέρει το περιβάλλον. Οι αναβολικές λειτουργίες του οργανισμού είναι πιο έντονες κατά τη μικρή ηλικία. Όσο προχωρεί η ηλικία όμως οι λειτουργίες αυτές ατονούν. Τα ανδρογόνα λοιπόν χορηγούνται ως αναβολικά φάρμακα σε ηλικιωμένα άτομα, γιατί επιφέρουν γενική τόνωση του οργανισμού. Η αναβολική δράση των ανδρογόνων οφείλεται βασικά στην ιδιότητα που έχουν να ευνοούν τη σύνθεση λευκωμάτων στα κύτταρα και να εμποδίζουν την αποσύνθεση των αμινοξέων.

Τα ανδρογόνα χορηγούνται επίσης σε περιπτώσεις υπολειτουργίας των όρχεων. Οι παρενέργειες που παρουσιάζουν στον ανδρικό οργανισμό είναι ασήμαντες. Στο γυναικείο, οργανισμό όμως, μεγάλες ή επανειλημμένες δόσεις ανδρογόνων μπορεί να προκαλέσουν ανδρισμό (βαθαίνει δηλαδή ο τόνος της φωνής, εμφανίζεται υπερτρίχωση κ.α).

Η τεστοστερόνη χορηγείται παρεντερικώς. Επειδή όμως η χορήγησή της είναι επώδυνη και η απορρόφησή της ασταθής, έχουν παρασκευασθεί συνθετικά ανδρογόνα, με δράση ανάλογη προς εκείνη των φυσικών ανδρογόνων, τα οποία δεν παρουσιάζουν τις παραπάνω δυσκολίες. Συνθετικά ανδρογόνα φάρμακα είναι: η μεθυλτεστοστερόνη, η μεθυλανδροστενδιόλη, η φθοριοξυμεστερόνη, η νανδρολόνη, η μετελόνη, η οξυμεστερόνη κ.ά.



Σχ. 7.7.
Ανδρογόνα (παρενέργειες).

7.8 Ωοθήκες.

Η σπουδαιότερη λειτουργία των ωοθηκών της γυναίκας είναι η ωρίμανση και η απελευθέρωση του ωαρίου. Η λειτουργία αυτή είναι κυκλική, διαρκεί 28 μέρες και λέγεται **γεννητικός ή ωοθηκικός κύκλος**.

Ο γεννητικός κύκλος ελέγχεται από ορμόνες τις οποίες εκκρίνουν οι ωοθήκες και η υπόφυση. Η έναρξη της λειτουργίας των ωοθηκών κατά την εφηβική ηλικία και η κανονική κυκλική λειτουργία τους ρυθμίζονται συγκεκριμένα από τις δύο υποφυσιακές γοναδοτροπίνες, FSH και LH. Η FSH επιδρά στην ωρίμανση των ωοθυλακίων και την αύξηση του όγκου τους, πράγμα το οποίο επιφέρει, φυσικά, και αύξηση του μεγέθους των ωοθηκών. Η LH ελέγχει την απελευθέρωση του ωαρίου, τη δημιουργία του ωχρού σωματίου, και την έκκριση των ορμονών των ωοθηκών, που είναι τα **οιστρογόνα (οιστραδιόλη και οιστρον)** και η **προγεστερόνη**. Η έκκριση των οιστρογόνων ελέγχεται και από την FSH. Από τις ωοθήκες εκκρίνεται επίσης πολύ μικρή ποσότητα ανδρογόνων, κυρίως Δ4-ανδροστενδιόνη και δεϋδροεπιανδροστερόνη.

Τα **οιστρογόνα** επιδρούν κυρίως στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας (προκαλούν την ανάπτυξη της μήτρας). Παράλληλα ελέγχουν την ανάπτυξη όλων των μορφολογικών χαρακτηριστικών της γυναίκας. Προκαλούν δηλαδή την ανάπτυξη των μαστών, την τριχοφυΐα της μασχάλης και του εφηβαίου και την κατανομή του λίπους στο γυναικείο σώμα. Η **προγεστερόνη** δρα κυρίως στο ενδομήτριο και το ετοιμάζει να δεχθεί το ωάριο. Η προγεστερόνη προκαλεί επίσης ανάπτυξη των κυψελίδων των μαστών.

Οι ορμόνες των ωοθηκών και τα συνθετικά παράγωγά τους χορηγούνται ως φάρμακα στις εξής περιπτώσεις: α) όταν η έκκριση αυτών των ορμονών από τις ωοθήκες είναι ανεπαρκής, β) όταν καθυστερεί η έναρξη της λειτουργίας των ωοθηκών στην εφηβική ηλικία και γ) όταν είναι ανάγκη να ανασταλεί η παραγωγή γοναδοτροπινών (FSH και LH) από την υπόφυση.

Από τις ορμόνες των ωοθηκών, η φυσική οιστραδιόλη και η προγεστερόνη δεν χορηγούνται ως φάρμακα από το στόμα, γιατί τις καταστρέφει το ήπαρ, αλλά μόνο παρεντερικώς. Ακριβώς εξ αιτίας της δυσκολίας αυτής έχουν παρασκευασθεί πολλά συνθετικά παράγωγά τους τα οποία είναι δυνατό να χορηγηθούν από το στόμα. Η διενοιστρόλη, η έξοιστρόλη, η εθινυλοιστραδιόλη, η μεστρανόλη, η μεδροξυπρογεστερόνη, η μεγεστερόλη, η χλωρομαδινόνη κ.ά. ανήκουν σ' αυτά τα συνθετικά παράγωγα. Οι παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσουν αυτά τα παράγωγα, είναι συνήθως διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (σχ. 7.8α). Όταν όμως χρησιμοποιούνται χωρίς διακοπή και για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγίες, ευαισθησία στους μαστούς και αύξηση του βλεννογόνου της μήτρας.

Για τον έλεγχο και τον περιορισμό των γεννήσεων έχει αρχίσει τα τελευταία χρόνια η χρήση των αντισυλληπτικών φαρμάκων. Τα αντισυλληπτικά δεν είναι τίποτε άλλο από μίγμα των συνθετικών παραγώγων οιστρογόνων και προγεστερόνης. Τα αντισυλληπτικά εμποδίζουν την ωρίμανση του ωαρίου, βασικά με την ανασταλτική δράση που εξασκούν στην έκκριση των γοναδοτροπινών της υποφύσεως.

Οι κυριότερες παρενέργειες μετά από μακροχρόνια χορήγησή τους είναι ο ίκτερος και οι εμβολές (σχ. 7.8β). Μπορεί να εμφανισθούν και παρενέργειες μικρότερης σημασίας όπως ναυτία, τάση προς εμετό, ίλιγγοι, ζάλες, πόνος στους μαστούς, αύξηση του βάρους του σώματος κ.ά.



Σχ. 7.8α.

Οιστρογόνα (παρενέργειες).



Σχ. 7.8β.

Αντισυλληπτικά (παρενέργειες).

7.9 Θηλασμός.

Με τη γονιμοποίηση του ωαρίου αρχίζει η εγκυμοσύνη και παράλληλα η ετοιμασία του στήθους για το θηλασμό του βρέφους που θα γεννηθεί. Σ' αυτή την ετοιμασία συμβάλλουν πολλές ορμόνες. Όπως είδαμε, στην αρχή της εφηβείας τα οιστρογόνα προκαλούν ανάπτυξη των μαστών. Η προγεστερόνη επιφέρει στη συνέχεια ανάπτυξη των γαλακτοφόρων αδένων. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη προετοιμάζουν το στήθος για την έκκριση του γάλατος. Η προλακτίνη (LTH), η οποία είναι η τρίτη γοναδοτροπίνη της υποφύσεως, προκαλεί τη σύνθεση του γάλατος με το οποίο γεμίζουν οι κυψελίδες των μαστών. Τέλος μόλις το βρέφος αρχίζει να θηλάζει, εκκρίνεται η οξυτοκίνη (ορμόνη του οπίσθιου λοβού της υποφύσεως). Με τη δράση της οξυτοκίνης αρχίζει να ελευθερώνεται το γάλα, μισό λεπτό μετά τον πρώτο θηλασμό.

Διάφορα φάρμακα, όταν χορηγηθούν κατά την περίοδο του θηλασμού, περνώντας με το γάλα στον οργανισμό του βρέφους, (αιματομαζικός φραγμός) μπορεί να του προκαλέσουν βλάβες. Άλλα φάρμακα πάλι μπορεί να επιφέρουν διακοπή της εκκρίσεως του γάλατος.

Γι' αυτό κατά την περίοδο του θηλασμού πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση φαρμάκων, όπως τα βαρβιτουρικά, τα αντιμυοκαρινικά, τα αντιπηκτικά, το ιώδιο, τα αντιθυρεοειδικά, τα οιστρογόνα, τα αντιβιοτικά, η αλκοόλη, η μορφίνη κ.ά.

7.10 Ερωτήσεις.

1. Ποιες ορμόνες εκκρίνει ο πρόσθιος λοβός της υποφύσεως;
2. Σε ποιες περιπτώσεις χορηγείται η αυξητική ορμόνη;
3. Πώς θεραπεύεται ο άποιος διαβήτης;
4. Πώς θεραπεύεται ο υπερθυρεοειδισμός;
5. Ποιες είναι οι παρενέργειες των υπερθυρεοειδικών φαρμάκων;

6. Με ποιο τρόπο χορηγείται η ινσουλίνη και γιατί;
 7. Τι παρενέργειες παρουσιάζονται ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση ινσουλίνης;
 8. Ποια πλεονεκτήματα παρουσιάζει η χορήγηση άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων σε σχέση με τη χορήγηση ινσουλίνης;
 9. Ποιες ορμόνες εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων;
 10. Ποιες παρενέργειες παρουσιάζονται μετά από μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών;
 11. Πώς επιδρά η FSH στη σπερματογένεση;
 12. Σε ποιες περιπτώσεις χορηγούνται τα ανδρογόνα;
 13. Πώς δρουν οι υποφυσικές ορμόνες στη λειτουργία των ωοθηκών;
 15. Ποιες είναι οι παρενέργειες των αντισυλληπτικών;
 16. Ποιες κατηγορίες φαρμάκων γνωρίζετε, των οποίων η χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται κατά την περίοδο του θηλασμού;
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

8.1 Γενικά.

Όπως γνωρίζουμε από τη Φυσιολογία, η καρδιά λειτουργεί σαν μια αντλία και στέλνει με τον καρδιακό παλμό το αίμα σε όλα τα σημεία του οργανισμού.

Για να πραγματοποιήσει η καρδιά τον παλμό της, διεγείρεται πρώτα από ερεθίσματα που της απευθύνει ο φλεβόκομβος. Το αίμα εξωθείται από την καρδιά με τις συστολές του μυοκαρδίου, το οποίο αποτελείται από μυϊκό ιστό και είναι μια από τις στιβάδες των τοιχωμάτων της καρδιάς. Τέλος η καρδιά, όπως κάθε όργανο του οργανισμού, νευρώνεται από το νευρικό σύστημα. Οι λειτουργίες της διεγείρονται από το συμπαθητικό και αναστέλλονται από το παρασυμπαθητικό. Η καρδιά, σύμφωνα με τα παραπάνω, μπορεί να παρουσιάσει βλάβες οι οποίες να οφείλονται: α) στο ρυθμό της λειτουργίας της και τη διαδικασία διεγέρσεώς της (βραδυκαρδία, ταχυκαρδία, αρρυθμίες) και β) στην ένταση της συστολής του μυοκαρδίου (από την οποία εξαρτάται ο σωστός καταμερισμός αίματος στα διάφορα σημεία του οργανισμού). Τρεις κατηγορίες φαρμάκων ασκούν δράση στην καρδιά: α) Τα καρδιοτονωτικά, β) τα αντιαρρυθμικά και γ) τα αντιστηθαγχικά.

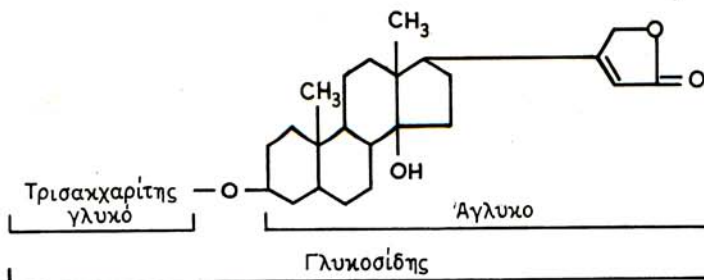
8.2 Καρδιοτονωτικά φάρμακα.

Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν βασικά την ένταση της συστολής του μυοκαρδίου (θετική ινότροπη δράση). Γι' αυτό χορηγούνται σε ασθενείς με εξασθενημένη καρδιά, σε ασθενείς δηλαδή των οποίων η καρδιά δεν στέλνει με κάθε παλμό στην περιφέρεια αρκετή ποσότητα αίματος. Η ανωμαλία αυτή έχει ως αποτέλεσμα να μη γίνεται καλή αιμάτωση του οργανισμού. Παράλληλα τα φάρμακα αυτά προκαλούν βραδυκαρδία και αύξηση της καρδιακής παύλας. Φάρμακα που ασκούν τις παραπάνω δράσεις είναι κυρίως οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες, όπως η διγιτοξίνη, η λανατοσίδα C, η διγοξίνη, η ουαμπαΐνη (strophanthin G) και η σκιλλαρένη A.

Τα τρία πρώτα από αυτά προέρχονται από διάφορα είδη του φυτού της δακτυλιδίας. Τα φύλλα του φυτού αυτού ξεραμένα και κονιοποιημένα, πρωτοχρησιμοποιήθηκαν ως καρδιοτονωτικά φάρμακα.

Η ουαμπαΐνη απομονώθηκε από το φυτό *Strophanthus Gratus* και η σκιλλαρένη A από το φυτό *Scilla Maritima*.

Η ονομασία γλυκοσίδες οφείλεται στη χημική δομή τους: Αποτελούνται από ένα στεροειδές (άγλυκο) ενωμένο με ένα ή περισσότερα μόρια σακχάρου (γλυκό) (σχ. 8.2α).



Σχ. 8.2α.
Καρδιοτονωτικός γλυκοσίδης.



Σχ. 8.2β.
Καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες (παρενέργειες).

Οι διάφοροι γλυκοσίδες εμφανίζουν διαφορετικό βαθμό απορρόφησης, διάρκεια δράσεως, διαλυτότητα και μέγεθος δραστηριότητας.

Ανάλογα με τη διάρκεια της δράσεως και τη δραστηριότητα επιλέγεται ο γλυκοσίδης που πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε κάθε περίπτωση. Ο βαθμός απορρόφησης καθορίζει τον τρόπο χορηγήσεώς του (ενδοφλεβίως ή από το στόμα). Η χορήγηση των γλυκοσιδών ως καρδιοτονωτικών φαρμάκων πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή, γιατί εμφανίζουν σοβαρές παρενέργειες (σχ. 8.2β). Οι γλυκοσίδες έχουν πρώτα απ' όλα την ιδιότητα, επειδή απεκκρίνονται με πολύ αργό ρυθμό, να αθροίζονται στον οργανισμό. Οι ασθενείς που παίρνουν αυτά τα φάρμακα, τα παίρνουν συνήθως όλη τους τη ζωή, γι' αυτό και εύκολα μπορεί να προκληθεί δηλητηρίαση από τις μεγάλες ποσότητες φαρμάκου, οι οποίες αθροίζονται στον οργανισμό. Η δηλητηρίαση αυτή καλείται **δακτυλιδισμός** και εκδηλώνεται με βλάβες της καρδιακής λειτουργίας, κυρίως με αρρυθμίες, που τελικά μπορεί να οδηγήσουν στο θάνατο. Άλλες παρενέργειες, λιγότερο σοβαρές, που είναι δυνατό να

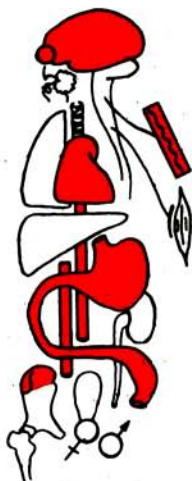
προκαλέσουν τα φάρμακα αυτά, είναι γαστροεντερικές διαταραχές (ανορεξία, ναυτία, εμετοί), νευρολογικές διαταραχές (πονοκέφαλοι, ίλιγγος, κατάθλιψη, παραλήρημα κ.ά.) και οπτικές διαταραχές (αμβλυωπία, ανωμαλίες στο διαχωρισμό χρωμάτων κ.ά.).

Σε περιπτώσεις που η χρήση καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών παρουσιάζει σοβαρές παρενέργειες, πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Αφού η φυσιολογική λειτουργία και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου εξαρτώνται από το συμπαθητικό σύστημα, θα μπορούσαν να έχουν επίδραση στην εξασθενημένη καρδιά και φάρμακα του συμπαθητικού. Πραγματικά, αν χορηγηθεί στις περιπτώσεις αυτές μια κατεχολαμίνη, με Β διεγερτικές κυρίως ιδιότητες (η καρδιά έχει μόνο β-υποδοχείς), η λειτουργία της καρδιάς παρουσιάζει αισθητή βελτίωση. Αποφεύγεται όμως η θεραπεία με τέτοια φάρμακα, γιατί αυτά καταστρέφονται σύντομα μετά τη χορήγηση και δεν είναι δυνατό να ασκήσουν αποτελεσματική θεραπευτική ενέργεια. Χορηγούνται μόνο σε περιπτώσεις μεγάλης ανάγκης.

8.3 Αντιαρρυθμικά φάρμακα.

Η δράση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων στη καρδιά είναι γενικά κατασταλτική. Η χρήση τους προκαλεί βραδυκαρδία και γι' αυτό αυξάνουν την καρδιακή παύλα (ανερέθιστη περίοδος), ελαττώνουν επίσης την ένταση συστολής του μυοκαρδίου (αρνητική ινότροπη δράση). Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε ασθενείς που πάσχουν από αρρυθμίες, ταχυκαρδία, και γενικά καρδιακή υπερδιέγερση.

Στα αντιαρρυθμικά φάρμακα συγκαταλέγονται η κινιδίνη, που απομονώθηκε από το φυτό *Cinchona Officinalis*, η προκαϊναμίδη, η λιδοκαΐνη, η οποία χρησιμοποιείται και ως τοπικό αναισθητικό. Τα φάρμακα αυτά διαφέρουν, ως προς την απορρόφηση, την έναρξη δράσεως, τη διάρκεια δράσεως και την αποβολή τους από τον οργανισμό. Ανάλογα λοιπόν με την κάθε περίπτωση, μπορεί να χορηγηθεί το



Σχ. 8.3 α.

Κινιδίνη (παρενέργειες).



Σχ. 8.3β.

Προκαϊναμίδη (παρενέργειες).

κατάλληλο από τα φάρμακα αυτά, κυρίως παρεντερικώς αλλά και από το στόμα (κινιδίνη). Οι παρενέργειες που μπορεί να παρουσιάσουν είναι αρκετές και σοβαρές, γι' αυτό και η χρήση τους πρέπει να γίνεται με προσοχή (σχήματα 8.3α και 8.3β). Μερικά από αυτά, όπως η κινιδίνη, έχουν αθροιστική ενέργεια και υπάρχει φόβος δηλητηριάσεων. Τα περισσότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις, ίλιγγο, κώφωση, διανοητική σύγχυση, ναυτία, εμετό και κυρίως ανωμαλίες του καρδιακού ρυθμού, οι οποίες μπορεί να είναι και μοιραίες για τον ασθενή. Επειδή, όπως αναφέραμε, η φυσιολογική λειτουργία του μυοκαρδίου εξαρτάται και από το συμπαθητικό, και επειδή οι αρρυθμικές ασθένειες μπορεί να οφείλονται σε υπερδιεγερσιμότητα του συμπαθητικού, φάρμακα που δεσμεύουν τους β-υποδοχείς στην καρδιά, όπως η προπρανολόλη, εμφανίζουν αντιαρρυθμική δράση.

8.4 Αντιστηθαγχικά φάρμακα.

Η στηθάγχη είναι μια ασθένεια της καρδιάς που εκδηλώνεται κυρίως με ισχυρούς πόνους στο στήθος. Οφείλεται στην απαίτηση του μυοκαρδίου να καταναλώνει για τη λειτουργία του μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου από τη φυσιολογική. Αυτό συμβαίνει είτε γιατί απελευθερώνονται μεγάλες ποσότητες κατεχολαμινών (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη), οι οποίες αυξάνουν σημαντικά τη λειτουργία του μυοκαρδίου, είτε γιατί το μυοκάρδιο έχει αποκτήσει υπερβολική ευαισθησία ακόμα και στη φυσιολογική έκκριση των κατεχολαμινών αυτών. Επίσης είναι δυνατό να οφείλεται και σε στένωση των στεφανιαίων αρτηριών λόγω αρτηριοσκληρώσεως ή λόγω συσπάσεώς τους από τις ενέργειες του συμπαθητικού.

Η θεραπεία της στηθάγχης είναι δυνατό να γίνει με δυο τρόπους: α) με αύξηση της ποσότητας οξυγόνου που φθάνει στο μυοκάρδιο και β) με ελάττωση της δραστηρικής ενέργειας των κατεχολαμινών, η οποία προκαλεί μείωση της απαιτήσεως του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Με τον πρώτο τρόπο δρουν τα **νιτρώδη**, που παραλύουν τις λείες μυϊκές ίνες, με αποτέλεσμα να διαστέλλονται οι στεφανιαίες και έτσι να φθάνει με κάθε παλμό περισσότερο αίμα (το οποίο είναι ο φορέας του οξυγόνου στον οργανισμό) στο μυοκάρδιο.



Σχ. 8.4.
Νιτρώδη (παρενέργειες).

Οι κυριότερες παρενέργειες από τη χορήγηση νιτρωδών είναι πονοκέφαλοι, πτώση της πίεσεως του αίματος, γλαύκωμα, καθώς και η δημιουργία εξαρτήσεως (εθισμός) των ασθενών από αυτά (σχ. 8.4). Σπουδαιότερα νιτρώδη είναι:

- α) η νιτρογλυκερίνη η οποία χορηγείται με τη μορφή υπογλωσσίων δισκίων. Η δράση της αρχίζει 2 λεπτά μετά τη χορηγήσή της και διαρκεί 20-30 λεπτά.
- β) το νιτρώδες αμύλιο. Είναι πτητικό υγρό και χορηγείται σε κάψουλες που σπάζει ο ασθενής και εισπνέει το περιεχόμενό τους. Η δράση του αρχίζει λίγα δευτερολέπτα μετά τη χορήγηση και διαρκεί περίπου 10 λεπτά.
- γ) η τετρανιτρική ερυθρόλη κ.ά.

Με το δεύτερο τρόπο δρουν οι διάφοροι αναστολείς των β-υποδοχέων, με αποτέλεσμα, όπως αναφέραμε στο κεφάλαιο για το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα να εμποδίζεται η δράση των κατεχολαμινών και έτσι να μειώνεται η λειτουργία του μυοκαρδίου. Η μείωση της λειτουργίας του μυοκαρδίου επιφέρει, φυσικά, και τη μείωση της απαιτήσεώς του σε οξυγόνο.

8.5 Ερωτήσεις.

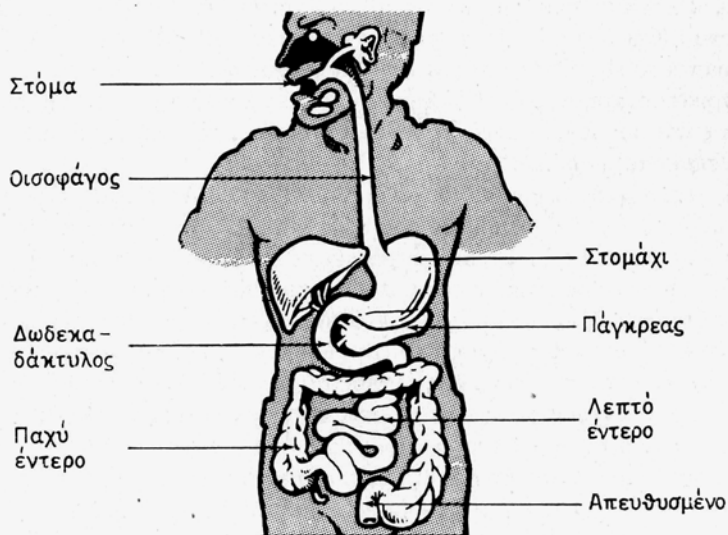
1. Με ποιο τρόπο χορηγούνται οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες;
2. Πώς δρουν οι καρδιοτονωτικοί γλυκοσίδες;
3. Ποιες είναι οι παρενέργειες των καρδιοτονωτικών γλυκοσιδών;
4. Πώς θα δράσει μια κατεχολαμίνη με Β διεγερτικές ιδιότητες σε εξασθενημένη καρδιά, και γιατί;
5. Τι είναι ο δακτυλιδισμός;
6. Ποιες είναι οι παρενέργειες των αντιαρρυθμικών φαρμάκων;
7. Πώς μπορεί να αυξηθεί η παροχή οξυγόνου στην καρδιά;
8. Ποιες είναι οι παρενέργειες των αντιστηθαγχικών φαρμάκων;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

9.1 Γενικά.

Στο πεπτικό σύστημα ανήκει ο γαστροεντερικός σωλήνας, ο οποίος αρχίζει από το **στόμα**, συνεχίζεται με το **φάρυγγα**, τον **οισοφάγο**, το **στομάχι**, το **λεπτό έντερο**, το **παχύ έντερο** και τελειώνει στο **απευθυσμένο** (σχ. 9.1). Στον πεπτικό σωλήνα γίνεται η πέψη των τροφών και η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Τα συστατικά των τροφών (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες) διασπώνται μέσα στα διάφορα τμήματα του πεπτικού συστήματος σε μικρότερες ενώσεις, ώστε ο οργανισμός να μπορεί να τις απορροφήσει και να τις χρησιμοποιήσει για τις ανάγκες του. Ο οργανισμός πραγματοποιεί τις διασπάσεις αυτές με χημικές ουσίες (ένζυμα και πεπτικά υγρά). Οι ουσίες αυτές εκκρίνονται από μια στιβάδα, που βρίσκεται στο εσωτερικό τοίχωμα του πεπτικού σωλήνα.



Σχ. 9.1.
Το πεπτικό σύστημα.

Στο στομάχι εκκρίνεται το **γαστρικό υγρό**, που αποτελείται κυρίως από ένζυμα και υδροχλωρικό οξύ, και στα έντερα το **εντερικό υγρό**, που αποτελείται κυρίως από ένζυμα και όξινο ανθρακικό νάτριο.

Η ανακίνηση και η μετακίνηση των τροφών στον πεπτικό σωλήνα πραγματοποιείται με τη συστολή των λείων μυικών ινών, οι οποίες αποτελούν την εξωτερική στιβάδα του τοιχώματος του πεπτικού σωλήνα.

Το πεπτικό σύστημα, όπως είναι γνωστό, νευρώνεται από το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα. Το παρασυμπαθητικό διεγείρει την έκκριση των πεπτικών υγρών και προκαλεί συστολή των λείων μυικών ινών, ενώ, αντιθέτως, το συμπαθητικό προκαλεί αναστολή των εκκρίσεων και χάλαση των λείων μυικών ινών. Πολλά φάρμακα λοιπόν, που εξετάσαμε στο ΑΝΣ, ασκούν τη δράση τους στο πεπτικό σύστημα. Τα χολινεργικά φάρμακα π.χ. μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καθαρτικά, αφού αυξάνουν τις συστολές των λείων μυικών ινών, με αποτέλεσμα τη μετακίνηση των κοπράνων. Αντιθέτως τα αντιχολινεργικά φάρμακα χαλαρώνουν το έντερο και προκαλούν δυσκοιλιότητα. Διακρίνομε διάφορες κατηγορίες φαρμάκων του πεπτικού συστήματος, ανάλογα με την περιοχή στην οποία εξασκούν τη δράση τους.

9.2 Φάρμακα που δρουν στο στομάχι.

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα εμετικά φάρμακα, τα αντιεμετικά φάρμακα, τα αντιόξινα φάρμακα και εκείνα που υποβοηθούν την πέψη.

α) Εμετικά φάρμακα.

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται όταν είναι ανάγκη να αδειάσει το στομάχι από το περιεχόμενό του, όπως στις περιπτώσεις δηλητηριάσεων. Στις περιπτώσεις αυτές είναι, φυσικά, προτιμότερες οι πλύσεις του στομάχου, που γίνονται στα νοσοκομεία. Η δράση των εμετικών φαρμάκων ασκείται τοπικά, με ερεθισμό του βλεννογόνου (θειικός χαλκός) ή ασκείται Κεντρικά, και μάλιστα στον προμήκη, όπου βρίσκεται το κέντρο του εμετού. Η απορροφήνιση είναι ένα φάρμακο, το οποίο δρα Κεντρικά και χρησιμοποιείται βασικά ως εμετικό. Χορηγείται υποδοριώς ή ενδοφλεβίως και προκαλεί εμετό σε λίγα λεπτά μετά τη χορήγησή του.

β) Αντιεμετικά φάρμακα.

Η τάση για εμετό παρουσιάζεται σαν σύμπτωμα πολλών ασθενειών και διαταραχών των διαφόρων λειτουργιών του οργανισμού. Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων επίσης προκαλεί, ανάμεσα στις άλλες παρενέργειες, και τάση για εμετό. Η χορήγηση λοιπόν αντιεμετικών φαρμάκων είναι πολύ συνηθισμένη, παρ' όλο που τις περισσότερες φορές η τάση για εμετό είναι οξεία και η χορήγηση των φαρμάκων αυτών είναι και αδύνατη και περιττή. Η δράση των αντιεμετικών φαρμάκων ασκείται βασικά στον προμήκη, όπου βρίσκεται το κέντρο του εμετού. Πολλά φάρμακα που χορηγούνται ως αντιεμετικά μελετήθηκαν ή θα μελετηθούν σε άλλα κεφάλαια, στα οποία περιγράφεται η κύρια δράση που ασκούν στον οργανισμό. Τέτοια φάρμακα είναι οι φαινοθειαζίνες και τα αντιισταμινικά. Ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται βασικά ως αντιεμετικό και χορηγείται από το στόμα ή παρεντερικώς είναι η διφαινιδόλη. Εμφανίζει πολλές παρενέργειες, όπως ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμό και επιδείνωση του γλαυκώματος. Η τριμεθοβενζαμίδα, ένα άλλο αντιεμετικό, χαρακτηρίζεται από μεγάλη διάρκεια δράσεως και περιορισμένες παρενέργειες. Όταν η τάση για εμετό είναι δευτερεύουσα εκδήλωση ενός ήπιου γαστρικού ερεθισμού, πολύ κοινό και αποτελεσματικό αντιεμετικό φάρμακο είναι το ζεστό τσάι.

γ) Αντιόξινα φάρμακα.

Τα αντιόξινα φάρμακα χορηγούνται κυρίως σε περίπτωση πεπτικού έλκους (πληγή του στομάχου), υπερχλωρυδρίας (μεγάλη ποσότητα υδροχλωρικού οξέος), και γενικά ερεθισμών του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Παρ' όλο που η αιτία ή οι αιτίες που προκαλούν τα πεπτικά έλκη είναι ακόμα άγνωστες, πιστεύεται γενικά ότι το γαστρικό υγρό τα ερεθίζει. Έτσι, κάθε προσπάθεια που έχει σκοπό την ελάττωση της πεπτικής δραστηριότητας (όπως η χορήγηση αντιοξίνων φαρμάκων) θεωρείται πολύτιμη.

Τα αντιόξινα φάρμακα δρουν τοπικά και εξ αιτίας των χημικών τους ιδιοτήτων (ασθενείς βάσεις) ελαττώνουν την οξύτητα του γαστρικού υγρού. Συγκεκριμένα, αντιδρούν με το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου και σχηματίζοντας άλατα προκαλούν αύξηση του pH (μείωση της οξύτητας). Αυτό βέβαια έχει ως αποτέλεσμα την ανακούφιση των ασθενών από τους πόνους, χωρίς όμως και να επέρχεται θεραπεία του έλκους. Η αύξηση του pH είναι σύντομη και παροδική, αφού το στομάχι εκκρίνει νέο γαστρικό υγρό, το οποίο εξουδετερώνει το φάρμακο. Γι' αυτό η διάρκεια της δράσεως των αντιοξίνων φαρμάκων είναι γενικά μικρή. Για να παραταθεί η ενέργεια των φαρμάκων αυτών και να ελαττωθούν οι επίμονοι και ενοχλητικοί πόνοι των ελκών, χορηγούνται σε συνδυασμό με σπασμολυτικά φάρμακα, που ε-ξετάσθηκαν στο ΑΝΣ και, όπως είπαμε, αναστέλλουν τις εκκρίσεις.



Σχ. 9.2.

Αντιόξινα (παρενέργειες).

Το διττανθρακικό νάτριο (σόδα) είναι αντιόξινο φάρμακο, που χρησιμοποιείται πολύ συχνά. Ανακουφίζει από τους πόνους, έχει βραχεία ενέργεια και απορροφάται από το έντερο. Η απορρόφησή του από το έντερο αποτελεί και το κυριότερο μειονέκτημά του. Η επανειλημμένη χορήγηση του μπορεί να προκαλέσει συστηματική αλκάλωση, η οποία παρεμποδίζει την αποβολή άλλων ουσιών από τα ούρα. Η χορήγηση του διττανθρακικού νατρίου πρέπει να αποφεύγεται, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις ασθενών με υπέρταση, καρδιακές ανεπάρκειες και νεφρικές διαταραχές.

Τα άλατα και τα υδροξείδια του αργιλίου και του μαγνησίου είναι αντιόξινα φάρμακα, που δεν εμφανίζουν το μειονέκτημα του διττανθρακικού νατρίου και απορροφούνται ελάχιστα από τον πεπτικό σωλήνα. Χορηγούνται από το στόμα με τη μορφή δισκίων, που ο ασθενής τα μασά, ή εναιωρημάτων. Το υδροξείδιο και τα άλατα του αργιλίου προκαλούν ως κύρια παρενέργεια δυσκοιλιότητα, ενώ τα παράγωγα του μαγνησίου είναι ελαφρά καθαρτικά (σχ. 9.2.). Για να αποφεύγονται οι

παρενέργειες αυτές χορηγείται συνήθως συνδυασμός ενώσεων αργιλίου και μαγνησίου, οπότε οι παρενέργειες του ενός εξουδετερώνονται από τις παρενέργειες του άλλου.

δ) Φάρμακα που υποβοηθούν την πέψη.

Στην ομάδα αυτή υπάγονται ορισμένα ένζυμα, όπως η πεψίνη, που χορηγούνται κυρίως με τη μορφή καψακίων, για να υποβοηθήσουν την πέψη σε περιπτώσεις ελαττωμένης εκκρίσεως γαστρικού υγρού.

9.3 Φάρμακα που δρουν στο έντερο.

Στην κατηγορία αυτή των φαρμάκων υπάγονται τα **καθαρτικά** φάρμακα, που προκαλούν κένωση του εντέρου από τα κόπρανα, και τα **αντιδιαρροϊκά** φάρμακα.

α) Καθαρτικά φάρμακα.

Τα καθαρτικά φάρμακα χωρίζονται, ανάλογα με το μηχανισμό της δράσεώς τους, σε τρεις ομάδες:

- Σ' αυτά που **αυξάνουν τον όγκο** του εντερικού περιεχομένου.
- Στα **ερεθιστικά**.
- Στα **ολισθηρά** ή **γλισχραντικά** καθαρτικά.

Τα καθαρτικά που δρουν αυξάνοντας τον όγκο του εντερικού περιεχομένου είναι ουσίες, οι οποίες δεν απορροφούνται. Ευνοούν την κατακράτηση νερού στο έντερο, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο όγκος του περιεχομένου του και να διευκολύνεται η αφόδευση. Σπουδαιότερα φάρμακα αυτής της ομάδας είναι το θειικό μαγνήσιο, η μεθυλοκυτταρίνη κ.ά. Σε μεγάλες δόσεις υπάρχει κίνδυνος να προκαλέσουν εντερική απόφραξη (είλεός). Τα ερεθιστικά καθαρτικά προκαλούν συστολή των λείων μυικών ινών (δράση παρασυμπαθητικού), με αποτέλεσμα να αυξάνεται η κινητικότητα του εντέρου. Σπουδαιότερα από αυτά είναι οι ανθρακινόνες, το κικινέλαιο, η φαινολοφθαλείνη, η δισακοδύλη κ.ά. Τα γλισχραντικά καθαρτικά, τέλος, καθιστούν το έντερο ολισθηρό και μαλακώνουν την κοπρανώδη μάζα, διευκολύνοντας έτσι την αφόδευση, κυρίως σε περιπτώσεις που αυτή είναι επώδυνη (αιμορροΐδες). Η υγρή παραφίνη, τα υπόθετα γλυκερίνης και το διοκτυλοσουλφοσυκινικό νάτριο είναι τα αντιπροσωπευτικότερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας.

β) Αντιδιαρροϊκά φάρμακα.

Η διάρροια είναι σύμπτωμα που χαρακτηρίζεται από το γρήγορο και συχνό πέραςμα της κοπρανώδους μάζας σε υδαρή κατάσταση μέσα από το έντερο. Επειδή με τη διάρροια μεγάλες ποσότητες νερού και ηλεκτρολυτών εγκαταλείπουν τον οργανισμό, πρέπει, παράλληλα με τη θεραπεία της, να χορηγούνται νερό και ηλεκτρολύτες για την αναπλήρωσή τους. Διάρροια μπορεί να προκληθεί από διάφορες αιτίες, όπως τροφική ή άλλη δηλητηρίαση, από φάρμακα κ.ά. Διάφορα απορροφητικά φάρμακα, όπως ο καολίνης, ο άνθρακας κ.ά. χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της διάρροιας. Αξιόλογα αντιδιαρροϊκά φάρμακα θεωρούνται και τα οπιούχα (λαύδανο), γιατί ελαττώνουν την κινητικότητα του εντέρου. Αρκετά αντιχολινεργικά φάρμακα, τέλος, εμφανίζουν αντιδιαρροϊκή δράση. Ένας καλός τρόπος αντιμετώπισης της διάρροιας είναι η συνδυασμένη χορήγηση απορροφητικών και οπιούχων. Παράλληλα με την αντιμετώπιση της διάρροιας πρέπει να αναζητηθεί η αιτία που την προκάλεσε και να ακολουθηθεί ειδική θεραπεία.

9.4 Ερωτήσεις.

1. Ποια φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν συστολή των λείων μυικών ινών του πεπτικού συστήματος;
 2. Ποιες κατηγορίες φαρμάκων προκαλούν αναστολή των εκκρίσεων στο πεπτικό σύστημα;
 3. Πώς δρουν τα εμετικά φάρμακα;
 4. Ποιες είναι οι παρενέργειες της διφαινιδόλης;
 5. Ποιος είναι ο καλύτερος συνδυασμός αντιοξίνων φαρμάκων και γιατί;
 6. Ποια είναι τα μειονεκτήματα της χορηγήσεως διπτανθρακικού νατρίου;
 7. Σε ποιες κατηγορίες χωρίζονται τα καθαρτικά φάρμακα;
 8. Πώς δρουν τα ερεθιστικά καθαρτικά;
 9. Ποιος είναι ο καλύτερος συνδυασμός αντιδιαρροϊκής θεραπείας;
 10. Γιατί τα αντιχολινεργικά φάρμακα εμφανίζουν αντιδιαρροϊκή δράση;
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

10.1 Γενικά.

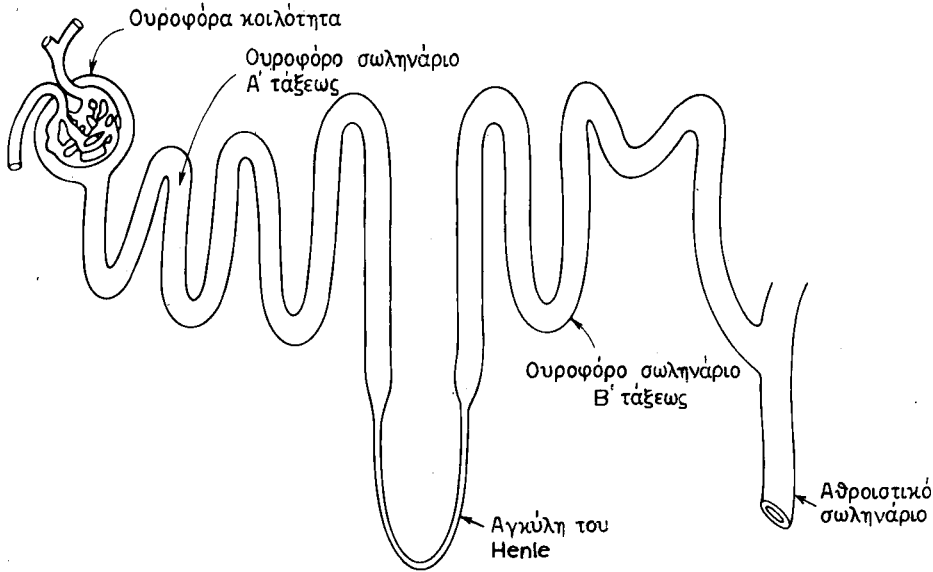
Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα φάρμακα που προκαλούν ελάττωση του ποσού των ούρων, η οποία είναι αναγκαία σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις (άποιος διαβήτης), και εκείνα που προκαλούν αύξηση του ποσού των ούρων (διουρητικά φάρμακα).

Από τις δύο αυτές κατηγορίες φαρμάκων, η πρώτη εξετάσθηκε στο ενδοκρινικό σύστημα με τη μελέτη της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH), η οποία θεωρείται και το βασικότερο φάρμακο για τη θεραπεία του άποιου διαβήτη.

Έτσι λοιπόν στο κεφάλαιο αυτό θα μελετήσουμε τις διάφορες κατηγορίες των διουρητικών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική, κυρίως για την αντιμετώπιση οιδημάτων (πρηξίματα), που προέρχονται από διάφορες αιτίες (καρδιακές συμφορήσεις, ηπατικές ή νεφρικές ασθένειες, εγκυμοσύνη κ.ά).

10.2 Διουρητικά φάρμακα.

Όπως είναι γνωστό από τη φυσιολογία του νεφρού, το αίμα, περνώντας από την κάψα του Bowman, αφήνει στην ουροφόρο κοιλότητα το πρόουρο. Το πρόουρο, συνεχίζοντας τη διαδρομή του από τα άλλα τμήματα του νεφρονίου (σχ. 10.2α), χάνει ένα μεγάλο μέρος από την ποσότητα του, που επιστρέφει στο αίμα με την ενεργητική επαναρρόφηση. Τελικά μόνο ένα μικρό ποσό από το πρόουρο καταλήγει να γίνει ούρα, και αποβάλλεται από τον οργανισμό. Ο βασικός τρόπος λοιπόν για να αυξηθεί το ποσό των ούρων είναι να εμποδισθεί, με κάποιο τρόπο και σε κάποιο ποσοστό, η επαναρρόφηση του προούρου. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως με τη χορήγηση διουρητικών φαρμάκων, που εμποδίζουν με διάφορους μηχανισμούς την επαναρρόφηση του νατρίου, το οποίο είναι συστατικό του προούρου. Έτσι το νερό, που ακολουθεί εξ αιτίας οσμωτικών φαινομένων το νάτριο στο πέρασμά του από το αίμα στα ουροφόρα σωληνάκια και αντιθέτως, εμποδίζεται να ξαναγυρίσει στο αίμα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ποσό των ούρων. Η επαναρρόφηση του νατρίου στις διάφορες περιοχές του νεφρονίου γίνεται με πολύπλοκους μηχανισμούς. Τα διουρητικά φάρμακα αναστέλλουν ακριβώς τη λειτουργία αυτών των μηχανισμών. Ανάλογα με τον τρόπο της δράσεώς τους χωρίζονται στις ακόλουθες κατηγορίες:



Σχ. 10.2α.
Τα μέρη του νεφρονίου.

α) Ενώσεις του υδραργύρου.

Είναι οργανικές ενώσεις του υδραργύρου, που εξυπηρετούν στη μεταφορά του ιόντος υδραργύρου στον τόπο της δράσεώς του. Το ιόν του υδραργύρου ελευθερώνεται από τις ενώσεις αυτές σε όξινο περιβάλλον.

Γι' αυτό το λόγο δεν επιτρέπεται η χορήγηση των φαρμάκων αυτών από το στόμα, γιατί στο όξινο περιβάλλον του στομάχου θα ελευθερωθούν ιόντα υδραργύρου, που είναι τοξικά. Χορηγούνται λοιπόν μόνο παρεντερικώς, και αφού εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος, φθάνουν στο νεφρό, όπου διηθούνται. Εκεί, επειδή το περιβάλλον είναι σχετικά όξινο, ελευθερώνονται τα ιόντα υδραργύρου και ασκούν τη δράση τους. Η δράση τους αυτή ασκείται στα ουροφόρα σωληνάρια Α' τάξεως.

Είναι τοξικές ουσίες και γι' αυτό η χρήση τους σήμερα είναι πολύ περιορισμένη. Η χορήγησή τους μπορεί να προκαλέσει κυρίως νεφρικές βλάβες (σχ. 10.2β), και γενικά συμπτώματα δηλητηριάσεως με υδράργυρο. Στην κατηγορία αυτή φάρμακων ανήκουν η μερσαλύλη, η μελαλλουρίδη, η μερκουροφυλλίνη, η μερκαπτομερίνη κ.ά.

β) Αναστολείς της καρβονικής ανυδράσης.

Για να λειτουργήσει ο μηχανισμός επαναροφήσεως του νατρίου απαιτείται η παρουσία ιόντων υδρογόνου, καλίου κ.ά. Η καρβονική ανυδράση είναι ένζυμο απαραίτητο για την παραγωγή των ιόντων υδρογόνου. Τα φάρμακα λοιπόν της ομάδας αυτής, αναστέλλοντας τη δράση αυτού του ενζύμου, εμποδίζουν έμμεσα την

επαναρρόφηση του νατρίου στα ουροφόρα σωληνάρια Α' και Β' τάξεως. Το βασικό πλεονέκτημα της χρήσεως των φαρμάκων αυτών σε σχέση με τα διουρητικά του υδραργύρου είναι, ότι αυτά χορηγούνται από το στόμα και δεν είναι τόσο τοξικά. Σαν παρενέργειες εμφανίζουν πυρετό, αλλεργικές αντιδράσεις στο δέρμα κ.ά. Φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η ακεταζολαμίδη και η διχλωρφαιναμίδη.



Σχ. 10.2β.
Ενώσεις υδραργύρου (παρενέργειες).



Σχ. 10.2γ.
Θειαζίδες (παρενέργειες).

γ) Θειαζίδες.

Η δημιουργία της ομάδας αυτής των διουρητικών φαρμάκων ήταν αποτέλεσμα ερευνών για την ανακάλυψη και άλλων αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης. Παρ' όλα αυτά η αναστολή που ασκούν στην καρβονική ανυδράση είναι πολύ μικρή και ο κύριος τρόπος με τον οποίο τα φάρμακα αυτά ασκούν τη διουρητική τους δράση δεν έχει πλήρως εξακριβωθεί.

Πάντως εμποδίζουν την επαναρρόφηση του νατρίου στα ουροφόρα σωληνάρια Α' τάξεως και στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Εκτός από τη θεραπευτική τους αξία σε περιπτώσεις οιδημάτων, εμφανίζουν αξιόλογη θεραπευτική ενέργεια και εναντίον της υπερτάσεως. Η ενέργειά τους αυτή είναι μάλλον συνέπεια της διουρητικής τους δράσεως (ελάττωση του όγκου του αίματος). Χορηγούνται από το στόμα με τη μορφή δισκίων και εμφανίζουν ως κύριες παρενέργειες υποκαλιαιμία και παρεμπόδιση της αποβολής του ουρικού οξέος (σχ. 10.2γ). Προκαλούν επίσης αύξηση του σακχάρου του αίματος. Κυριότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η χλωροθειαζίδη, η υδροχλωροθειαζίδη, η τριχλωρμεθειαζίδη, η μεθυχλωροθειαζίδη, η πολυθειαζίδη, η βενζοθειαζίδη κ.ά.

δ) Υψηλής ενέργειας διουρητικά.

Στην ομάδα αυτή υπάγονται η φρουσεμίδη και το αιθακρυνικό οξύ, που εμφανί-

ζουν εντονότερη διουρητική δράση απ' όλα τα διουρητικά φάρμακα. Ό τρόπος της δράσεώς τους δεν έχει τελείως εξακριβωθεί. Φαίνεται όμως ότι αναστέλλουν την επαναρρόφηση του νατρίου και του χλωρίου στα ουροφόρα σωληνάκια Α' τάξεως και στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle. Χορηγούνται συνήθως από το στόμα, απορροφούνται από το έντερο και αποβάλλονται κυρίως από τα νεφρά. Απαγορεύεται η χορήγησή τους σε έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, γιατί μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο έμβρυο και στο βρέφος.

ε) Σπιρονολακτόνη.

Η σπιρονολακτόνη, την οποία αναφέραμε ήδη στα φάρμακα του ενδοκρινικού συστήματος, ανταγωνίζεται τη δράση της αλδοστερόνης. Αναστέλλει την επαναρρόφηση του νατρίου, μόνο όταν υπάρχει αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης. Ανάλογα δρα και η **τριαμτερένη**, ένα άλλο διουρητικό φάρμακο, της οποίας όμως η δράση είναι ανεξάρτητη από την παρουσία αλδοστερόνης. Και τα δύο είναι ασθενή διουρητικά φάρμακα και χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα ισχυρότερα. Χορηγούνται από το στόμα με τη μορφή δισκίων.

10.3 Ερωτήσεις.

1. Γιατί οι διουρητικές ενώσεις υδραργύρου δεν χορηγούνται από το στόμα;
2. Ποιες είναι οι παρενέργειες των διουρητικών ενώσεων υδραργύρου;
3. Ποιος είναι ο μηχανισμός της δράσεως των διουρητικών αναστολέων της καρβονικής ανυδράσης;
4. Σε ποια σημεία του νεφρονίου ασκούν τη δράση τους οι θειαζίδες;
5. Ποιες είναι οι παρενέργειες των θειαζιδών;
6. Ποια είναι τα ισχυρότερα διουρητικά φάρμακα και σε ποιες περιπτώσεις απαγορεύεται η χρήση τους;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΔΕΚΑΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

11.1 Γενικά.

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετασθούν οι κατηγορίες εκείνες των φαρμάκων, που χορηγούνται για τη θεραπεία ορισμένων ασθενειών του αίματος.

11.2 Αντιαναιμικά φάρμακα.

Όπως είναι γνωστό, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που είναι βασικό συστατικό του αίματος, παράγονται στον ερυθρό μυελό των οστών. Η σπουδαιότητά τους στηρίζεται στο ότι περιέχουν την αιμοσφαιρίνη, μιαν ουσία με πρωτεϊνική σύσταση, που μεταφέρει το οξυγόνο από τους πνεύμονες στα κύτταρα του οργανισμού. Η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 120 μέρες. Αυτό σημαίνει ότι ο ερυθρός μυελός των οστών παράγει συνεχώς ερυθρά αιμοσφαίρια. Η φυσιολογική παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων προϋποθέτει:

α) Επάρκεια συστατικών, που θεωρούνται απαραίτητα για την παραγωγή τους. Τα συστατικά αυτά περιέχονται στις τροφές που εισάγονται κάθε τόσο στον οργανισμό, και είναι ο σίδηρος, διάφορες πρωτεΐνες, η βιταμίνη B_{12} , η βιταμίνη C και το φολικό ή φυλλικό οξύ.

β) Δυνατότητα φυσιολογικής απορροφήσεως των συστατικών αυτών από τον πεπτικό σωλήνα.

γ) Φυσιολογική δραστηριότητα του ερυθρού μυελού των οστών και

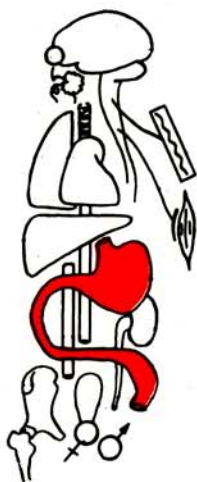
δ) Ικανότητα του ήπατος να αποθηκεύει ορισμένες ουσίες, απαραίτητες για τους μηχανισμούς παραγωγής τους (σίδηρο και βιταμίνη B_{12}).

Η ανεπάρκεια ή ελαττωματική παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και η απώλεια αίματος, που παρατηρείται συνήθως σε περιπτώσεις ακατασχέτων αιμορραγιών, οδηγούν σε σοβαρές παθολογικές καταστάσεις: τις **αναιμίες**. Οι αναιμίες αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση των απαραίτητων συστατικών για τη σωστή παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή ακόμα, σε ειδικές περιπτώσεις, και με μετάγγιση αίματος. Είναι βέβαια σημαντικό για τη θεραπεία των διαφόρων αναιμικών καταστάσεων να διαγνωσθεί το αίτιο της αναιμίας, ώστε να χορηγηθεί το κατάλληλο φάρμακο, π.χ. αν μια μορφή αναιμίας οφείλεται σε έλλειψη σιδήρου, δεν μπορεί να θεραπευθεί με χορήγηση βιταμίνης B_{12} .

Ο **σίδηρος** είναι στοιχείο που περιέχεται στο μόριο της αιμοσφαιρίνης και είναι απαραίτητος για την παρασκευή της. Πολλές τροφές είναι πλούσιες σε σίδηρο (συκώτι, αυγά, φρούτα κ.ά.), και η ημερήσια απαίτηση του οργανισμού σε σίδηρο είναι

σχετικά μικρή (1 mg). Παρ' όλα αυτά πολύ συχνά εμφανίζονται αναιμίες που οφείλονται σε έλλειψη σιδήρου. Αυτό συμβαίνει μετά από αιμορραγίες, οπότε παρατηρείται μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οπότε οι ανάγκες σε σίδηρο είναι αυξημένες, ή γιατί απουσιάζουν για πολύ καιρό από τη διατροφή των αναιμικών ατόμων ουσίες που περιέχουν σίδηρο.

Στις παθολογικές καταστάσεις ο σίδηρος χορηγείται από το στόμα (δισκία, σιρόπια) ή παρεντερικώς, με τη μορφή θειικού σιδήρου, γλυκονικού σιδήρου, φουμαρικού σιδήρου, σιδήρου με δεξτράνη και σιδήρου με σορβιτόλη. Οι κυριότερες παρενέργειες (σχ. 11.2) που εμφανίζονται μετά από χορήγηση σιδήρου από το στόμα είναι γαστροεντερικές ενοχλήσεις (ανορεξία, διάρροια), πονοκέφαλοι κ.ά.



Σχ. 11.2.

Σίδηρος (χορήγηση από το στόμα) (παρενέργειες).

Διάφορα είδη αναιμιών οφείλονται σε έλλειψη **βιταμίνης B₁₂**. Η κακοήθης αναιμία π.χ. οφείλεται στην ανικανότητα του πεπτικού σωλήνα να απορροφήσει τη βιταμίνη B₁₂, που περιέχεται σε αρκετές τροφές. Στις περιπτώσεις αυτές η βιταμίνη B₁₂ χορηγείται κυρίως παρεντερικώς και δεν εμφανίζει παρενέργειες. Τέλος το **φολικό ή φυλλικό οξύ**, μια βιταμίνη του συμπλέγματος B, θεωρείται απαραίτητο για τη φυσιολογική παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης είναι απαραίτητος παράγοντας για την ανάπτυξη διαφόρων μικροοργανισμών. Η έλλειψή του οδηγεί στην παρεμπόδιση της αναπτύξεως ιστών, όπου η παραγωγή νέων κυττάρων είναι γρήγορη, όπως συμβαίνει με τον ερυθρό μυελό των οστών. Χορηγείται σε περιπτώσεις μεγαλοβλαστικών αναιμιών, από το στόμα (δισκία, σιρόπια) και παρεντερικώς, σε συνδυασμό συνήθως με βιταμίνη B₁₂.

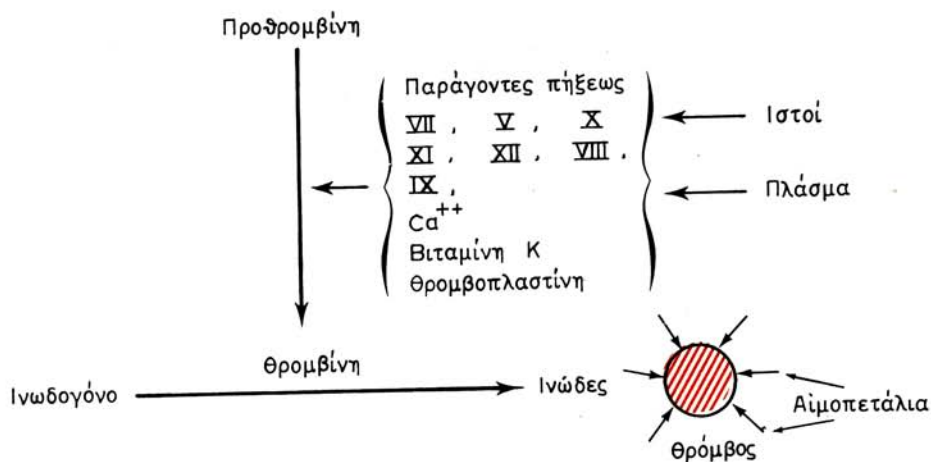
11.3 Αντιπηκτικά φάρμακα.

Η μετατροπή του αίματος από υγρή σε στερεά κατάσταση (πήξη) είναι φυσιολογικό φαινόμενο, μόνον όταν πραγματοποιείται έξω από τα αγγεία. Όταν όμως πραγματοποιείται μέσα σ' αυτά, εμφανίζονται παθολογικές καταστάσεις, όπως εί-

ναι οι θρομβώσεις, οι εμβολές κ.ά. Η χρήση φαρμάκων που εμποδίζουν την πήξη του αίματος είναι πολύτιμη και απαραίτητη για την πρόληψη αυτών των παθολογικών καταστάσεων.

Για να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο αυτά τα φάρμακα ασκούν τη δράση τους στο μηχανισμό της πήξεως του αίματος, πρέπει να περιγράψουμε περιληπτικά το μηχανισμό αυτό.

Η δημιουργία του θρόμβου οφείλεται στο **ινώδες**, το οποίο σχηματίζει ένα πυκνό και στερεό πλέγμα, πάνω στο οποίο κολλάνε τα αιμοπετάλια. Το ινώδες παράγεται από μια πρωτεΐνη, που υπάρχει στο πλάσμα του αίματος και λέγεται **ινωδογόνο**. Η μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες γίνεται με τη βοήθεια ενός ενζύμου, της **θρομβίνης**, που βρίσκεται στο πλάσμα με μια μορφή όχι δραστική, την **προθρομβίνη**. Για να μετατραπεί η προθρομβίνη σε θρομβίνη γίνονται πολλές και πολύπλοκες χημικές αντιδράσεις, στις οποίες παίρνουν μέρος αρκετές ουσίες, οι οποίες προέρχονται από το πλάσμα και τους γύρω ιστούς. Τέτοιες ουσίες είναι το **ασβέστιο**, η **θρομβοπλασίνη**, που είναι ένζυμο των ιστών, η **βιταμίνη Κ** και οι **παράγοντες της πήξεως** (VII, IX, XI, XII κ.ά.). Ο μηχανισμός της πήξεως του αίματος απεικονίζεται περιληπτικά στο σχήμα 11.3α.



Σχ. 11.3α.
Μηχανισμός της πήξεως του αίματος.

Τα αντιπηπητικά φάρμακα διακρίνονται, ανάλογα με τον τρόπο της δράσεώς τους, σε δύο κατηγορίες: α) σ' αυτά που ασκούν τη δράση τους αναστέλλοντας σε κάποιο σημείο το μηχανισμό της πήξεως και β) σ' αυτά που αναστέλλουν το σχηματισμό διαφόρων απαραίτητων παραγόντων, οι οποίοι συμμετέχουν στις αντιδράσεις της πήξεως.

α) Αναστολείς του μηχανισμού πήξεως.

Στην κατηγορία αυτή ανήκει η **ηπαρίνη**, η οποία ανακαλύφθηκε το 1916 και αποτελεί συστατικό πολλών κύτταρων του οργανισμού. Η δράση της στο μηχανισμό της πήξεως ασκείται με τρεις τρόπους:

- 1) εμποδίζει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη.
- 2) Ανταγωνίζεται τη δράση της θρομβίνης στο ινωδογόνο, εμποδίζοντας το σχηματισμό ινώδους.
- 3) Ελαττώνει τη συγκολλητική ικανότητα των αιμοπεταλίων.

Η ηπαρίνη χορηγείται σε περιπτώσεις θρομβώσεων και εμβολών. Η δράση της έχει σύντομη διάρκεια και εμφανίζεται πολύ γρήγορα μετά τη χορήγηση. Δεν χορηγείται από το στόμα, αλλά μόνο παρεντερικώς. Δεν περνάει τον αιματοπλακουντιακό φραγμό και δεν βρίσκεται στο γάλα γυναικών που θηλάζουν. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται με τα ούρα. Εμφανίζει χαμηλή τοξικότητα και η βασική παρενέργεια της (σχ. 11.3β) είναι αιμορραγίες.



Σχ. 11.3β.
Ηπαρίνη (παρενέργειες).

β) Αναστολείς σχηματισμού παραγόντων πήξεως ή αντιπηκτικά φάρμακα, που χορηγούνται από το στόμα.

Η παραγωγή αρκετών ουσιών που μετέχουν στο μηχανισμό της πήξεως (προθρομβίνη, παράγοντες VII, IX και X) γίνεται στο ήπαρ, με τη βοήθεια της βιταμίνης Κ. Φαίνεται ότι τα φάρμακα της ομάδας αυτής μειώνουν την παραγωγή των ουσιών αυτών στο ήπαρ και προκαλούν αποδιοργάνωση του μηχανισμού της πήξεως. Είναι συνθετικά παράγωγα της κουμαρίνης και της ινδανεδιόλης. Τα σπουδαιότερα από αυτά είναι το δισκουμοξικό αιθύλιο, η φαινινδιόνη, η ασενοκουμαρίνη, η διφαιναδιόνη κ.ά. Χορηγούνται σε περιπτώσεις που χρειάζεται χρόνια αντιπηκτική θεραπεία, όπως οι θρομβοφλεβίτιδες, το έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά. Η δράση τους έχει παρατεταμένη διάρκεια και αρχίζει αρκετό χρόνο μετά τη χορήγησή τους. Η αντιμετώπιση τοξικών φαινομένων με τέτοια φάρμακα είναι δύσκολη, γιατί ο παράγοντας της πήξεως, που η παραγωγή του έχει ανασταλεί, χρειάζεται αρκετό διάστημα για να ξαναπαραχθεί μετά τη διακοπή των φαρμάκων. Χορηγούνται από το στόμα, μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από τα νεφρά με τα ούρα.

Εμφανίζουν διάφορες παρενέργειες (σχ. 11.3γ), όπως αιμορραγίες, γαστροεντερικές και δερματικές διαταραχές, ηπατίτιδα, νεφροπάθειες κ.ά.



Σχ. 11.3γ.

Αντιπηκτικά παράγωγα κουμαρίνης (παρενέργειες).

11.4 Ερωτήσεις.

1. Με ποιες παρασκευαστικές μορφές χορηγείται ο σίδηρος, για τη θεραπεία αναιμιών;
2. Πού οφείλονται κυρίως οι αναιμίες από έλλειψη βιταμίνης B₁₂;
3. Ποιες βασικές ουσίες συμμετέχουν στο σχηματισμό του θρόμβου;
4. Ποια πλεονεκτήματα παρουσιάζει η χορήγηση ηπαρίνης σε σχέση με άλλα αντιπηκτικά φάρμακα;
5. Ποιες είναι οι παρενέργειες των αντιπηκτικών παραγώγων της ομάδας της κουμαρίνης;
6. Σε ποια σημεία του μηχανισμού πήξης ασκεί τη δράση της η ηπαρίνη;
7. Πώς δρουν τα αντιπηκτικά φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΩΔΕΚΑΤΟ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

12.1 Γενικά.

Ο άνθρωπος οργανισμός ενεργοποιεί διάφορους μηχανισμούς άμυνας για να μπορεί να αντιμετωπίζει τους ξένους παράγοντες που εισβάλλουν σ' αυτόν. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι διάφορα ξένα σώματα, όπως π.χ. τα μολυσματικά, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί* (όπως μικρόβια και ιοί). κ.ά.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι:

- α) Η αντίδραση της φλεγμονής.
- β) Ο ανοσολογικός μηχανισμός.

12.2 Φλεγμονή.

Η αντίδραση της φλεγμονής εμφανίζεται όταν από κάποια αιτία προκληθεί τοπικό ερέθισμα, π.χ. από μικροοργανισμούς, ξένα σώματα κλπ.

Αμέσως μετά το τοπικό ερέθισμα εμφανίζεται στο σημείο της βλάβης ερυθρότητα, οίδημα, θερμότητα και προκαλείται πόνος. Τα συμπτώματα αυτά φαίνεται πως οφείλονται στην απελευθέρωση ορισμένων ουσιών από τον οργανισμό, όπως είναι η **ισταμίνη**, η **σεροτονίνη** **Κ' οι προσταγλανδίνες**, οι οποίες έχουν σκοπό την εξουδετέρωσή της βλάβης.

Για την ανακούφιση των επωδύνων συμπτωμάτων της φλεγμονής χορηγούνται ή εφαρμόζονται τοπικά διάφορα φάρμακα.

Τα φάρμακα αυτά φαίνεται ότι δρουν αναστέλλοντας ορισμένες από τις ουσίες που εκλύονται κατά την αντίδραση της φλεγμονής (π.χ. προσταγλανδίνες), χωρίς να έχει εξηγηθεί ακριβώς ο μηχανισμός της δράσεώς τους.

Πολλά από τα αναφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η ασπιρίνη, το σαλικυλικό νάτριο, η φαινυλοβουταζόνη, η ινδομεθακίνη και τα κορτικοστεροειδή, έχουν μελετηθεί σε προηγούμενα κεφάλαια.

* Υπάρχει ένα πλήθος μικροοργανισμών που δεν είναι παθογόνοι και με τους οποίους ο άνθρωπος συζεί αρμονικά, όπως το πλήθος των μικροοργανισμών, που αποτελεί τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα των κοιλοτήτων του σώματος (εντέρου, κόλπου κλπ.).

12.3 Ανοσολογικός μηχανισμός.

Ο δεύτερος προστατευτικός μηχανισμός του οργανισμού, ο ανοσολογικός μηχανισμός, θα μπορούσε να περιγραφεί ως μία σειρά από πολύπλοκες βιολογικές διεργασίες. Οι διεργασίες αυτές έχουν, φυσικά σκοπό την εξουδετέρωση του ξένου παράγοντα που μπήκε στον οργανισμό και τη δημιουργία ανοσίας, δηλαδή την ανοχή του οργανισμού στην καινούργια εισβολή του συγκεκριμένου παράγοντα.

Φορέας του ανοσολογικού μηχανισμού είναι το θυμολεμφοαιμοποιητικό σύστημα, κύτταρα του οποίου βρίσκονται κυρίως στο θύμο αδένα, τους λεμφαδένες, το σπλήνα και το μυελό των οστών (λεμφοκύτταρα).

Όταν το ξένο σώμα εισέλθει στον οργανισμό, κινητοποιείται για την εξουδετέρωση του ο ανοσολογικός μηχανισμός από τα **αντιγόνα**, τα οποία είναι παράγοντες λευκωματικής φύσεως του ξένου σώματος. Η κινητοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού από τον οργανισμό πραγματοποιείται με δύο τρόπους: Ή παράγονται τα **αντισώματα**, ουσίες πρωτεϊνικής φύσεως, αντίστοιχες των αντιγόνων, οπότε έχουμε την καλούμενη **χυμική ανοσία**, ή δημιουργούνται ειδικά κύτταρα (ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα), τα οποία έρχονται σε επαφή με το ξένο σώμα και προσπαθούν να το καταστρέψουν. Το φαινόμενο αυτό καλείται **κυτταρική ανοσία**.

Στην περίπτωση της χυμικής ανοσίας επιτυγχάνεται η εξουδετέρωση του αντιγόνου με τη σύνδεσή του με το αντίστοιχο αντίσωμα που δημιούργησε ο οργανισμός. Η σύνδεση αυτή οδηγεί στην αδρανοποίηση και την καταστροφή του ξένου σώματος.

Στην περίπτωση της κυτταρικής ανοσίας, τα «εκτελεστικά» μικρά λεμφοκύτταρα, που είναι προικισμένα με κυτταρολυτικές ικανότητες, καταστρέφουν τον ξένο προς τον οργανισμό αντιγονικό παράγοντα.

Η κινητοποίηση του ανοσολογικού μηχανισμού, δηλαδή η εξουδετέρωση του ξένου προς τον οργανισμό αντιγονικού παράγοντα, έχει πολλές φορές δυσάρεστες συνέπειες για τον ίδιο τον οργανισμό, με αποτέλεσμα να προκαλούνται βλάβες στους ιστούς του. Φαίνεται ότι οι ανοσολογικές αυτές βλάβες οφείλονται στην απελευθέρωση των ουσιών που προκαλούν και την αντίδραση της φλεγμονής, όπως είναι η ισταμίνη, σεροτονίνη και οι προσταγλανδίνες.

Οι ανοσολογικές αυτές βλάβες λέγονται **αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας**. Το αντιγόνο που προκαλεί τις βλάβες αυτές λέγεται **αλλεργιογόνο**.

12.4 Οροί και εμβόλια.

Ο άνθρωπος μπορεί να αποκτήσει ανοσία απέναντι σε ένα παθογόνο μικροοργανισμό και με τεχνητούς τρόπους.

Οι τεχνητοί αυτοί τρόποι μπορεί να είναι παθητικοί ή ενεργητικοί.

Η **παθητική ανοσία** επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ορού, που περιέχει έτοιμα αντισώματα προς το παθογόνο αντιγόνο και έχει μικρή χρονική προφυλακτική ενέργεια.

Η **ενεργητική ανοσία** επιτυγχάνεται με τα εμβόλια, τα οποία αποτελούνται είτε από τους ίδιους τους μικροοργανισμούς αδρανοποιημένους, είτε από τις τοξίνες τους (ουσίες που εκκρίνονται από αυτούς). Δρουν προκαλώντας τον ανοσολογικό

μηχανισμό να δημιουργήσει αντισώματα, έτσι ώστε ο οργανισμός να είναι έτοιμος στην οποιαδήποτε εισβολή του συγκεκριμένου μικροοργανισμού.

12.5 Ερωτήσεις.

1. Ποιοι είναι οι μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού;
 2. Τι είναι η αντίδραση της φλεγμονής;
 3. Τι είναι ο ανοσολογικός μηχανισμός;
 4. Τι είναι χυμική και τι κυτταρική ανοσία;
 5. Τι γνωρίζετε για τις αλλεργικές αντιδράσεις;
 6. Τι είναι παθητική και τι ενεργητική ανοσία;
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΝΤΙΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΕΡΟΤΟΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

13.1 Ισταμίνη.

Η ισταμίνη είναι μία αμίνη του οργανισμού, μεγάλα ποσά της οποίας βρίσκονται κατανεμημένα στους πνεύμονες, στο δέρμα, στο έντερο και στο στομάχι, σε περιοχές δηλαδή που έρχονται κυρίως σε άμεση επαφή με τους παθογόνους μικροοργανισμούς.

Ένα μέρος της ισταμίνης συνδεδεμένο με ηπαρίνη βρίσκεται αποθηκευμένο μέσα σε ειδικούς κυτταρικούς σχηματισμούς, στα **ιστιοκύτταρα**.

Στον εγκέφαλο, και ειδικά στον υποθάλαμο, υπάρχει ισταμίνη, την οποία πολλοί ερευνητές θεωρούν, όπως και τη σεροτονίνη, μεταβιβαστική ουσία.

Ορισμένες ουσίες, όπως η μορφίνη, το κουράριο, η ατροπίνη και δηλητήρια φιδιών, προκαλούν την απελευθέρωση ισταμίνης από τα ιστιοκύτταρα. Ισταμίνη απελευθερώνεται επίσης στις περιπτώσεις αλλεργικών αντιδράσεων, αφού το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος διεγείρει τα ιστιοκύτταρα, όπου βρίσκεται αποθηκευμένη. Ακόμη απελευθερώνεται στην πορεία της φλεγμονής, μετά από διάφορες μηχανικές κακώσεις, μικροβιακές μολύνσεις κλπ.

Όταν για κάποια από τις παραπάνω αιτίες απελευθερωθεί ισταμίνη προκαλεί διαστολές των αρτηριολίων και των μικρών φλεβών και συστολή των φλεβών. Γι' αυτό παρατηρείται ερυθρότητα του προσώπου και του τραχήλου.

Στα εγκεφαλικά αγγεία προκαλεί διαστολή, που συνοδεύεται από έντονο πονοκέφαλο. Στο δέρμα προκαλεί την τριπλή αντίδραση, που χαρακτηρίζεται από: α) υποκυανέρυθρη περιοχή, β) περιορισμένο οίδημα και γ) ερυθρά άλω. Η αντίδραση αυτή είναι αποτέλεσμα του τοπικού ερεθισμού των αγγείων.

Έχει αποδειχθεί ότι η ισταμίνη εξασκεί τη δράση της σε δύο είδη υποδοχέων: τους H_1 που βρίσκονται στα αγγεία (διαστολή, αύξηση της διαπερατότητάς τους), και στους H_2 που βρίσκονται στην καρδιά και στο στομάχι (αύξηση της εκκρίσεως του γαστρικού υγρού).

Η ισταμίνη, παρ' όλη τη σπουδαιότητά της, δεν χρησιμοποιείται στη θεραπευτική παρά μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις και κυρίως για διαγνωστικούς σκοπούς, όπως για να διαπιστωθεί η ικανότητα του στομάχου να εκκρίνει υδροχλωρικό οξύ.

13.2 Αντιισταμινικά φάρμακα.

Η σημασία της ισταμίνης, τόσο στην αλλεργία όσο και στη φλεγμονή, οδήγησε τους ερευνητές στην ανακάλυψη φαρμάκων που ανταγωνίζονται την δράση της,

με αποτέλεσμα να ανακουφίζουν κοινές αλλεργικές καταστάσεις και φλεγμονές. Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται αντιισταμινικά.

Τα αντιισταμινικά φάρμακα ανταγωνίζονται όλες τις ενέργειες της ισταμίνης, εκτός από τη δράση της στην αύξηση της εκκρίσεως του στομάχου. Στο δέρμα αναστέλλουν την τριπλή αντίδραση, γιατί συνδέονται με τους υποδοχείς της, πριν αυτή προλάβει να τους διεγείρει. Τα φάρμακα αυτά δρουν συμπτωματικά, δηλαδή ανακουφίζουν χωρίς να καταπολεμούν το αίτιο που προκάλεσε την αλλεργία.

Τα κυριότερα από τα φάρμακα αυτά είναι η χλωροφαινιραμίνη, η χλωροκυκλιζίνη, η κυπροεπταδίνη, η προμεθαζίνη, η τριπενιλαμίνη, η πυρυλαμίνη, η ανταζολίνη και η μεταπυριλένη.

Απορροφούνται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Χορηγούνται από το στόμα ή παρεντερικώς και εφαρμόζονται και τοπικώς.

Χρησιμοποιούνται για να ανακουφίσουν κοινές αλλεργικές καταστάσεις που οφείλονται στην έκλυση ισταμίνης όπως είναι η ουρτικάρια, η αλλεργική ρινίτιδα, επιπεφυκίτιδα, αλλεργικά εξανθήματα του δέρματος και αλλεργικό shock.

Μερικά από αυτά χρησιμοποιούνται επίσης ως αντιεμετικά και για την αντιμετώπιση ορισμένων συμπτωμάτων της νόσου του Parkinson. Βασικές παρενέργειές τους είναι η ζάλη, η υπνηλία, ξηρότητα του στόματος, των βρόγχων και της μύτης (σχ. 13.2).



Σχ. 13.2.
Αντιισταμινικά (παρενέργειες).

Όταν χορηγούνται αντιισταμινικά φάρμακα απαγορεύεται η σύγχρονη χορήγηση βαρβιτουρικών και οινοπνευματωδών ποτών.

Η θεραπευτική τους ενέργεια διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο, και σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην εμφανίσουν δραστηριότητα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στις αλλεργικές καταστάσεις και στη φλεγμονή, εκτός από την ισταμίνη απελευθερώνονται και άλλες ουσίες, όπως η σεροτονίνη, προσταγλανδίνες κλπ.

13.3 Σεροτονίνη.

Η σεροτονίνη, που αναφέρθηκε ως μεταβιβαστική ουσία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, είναι μία βιογενής αμίνη. Βρίσκεται αποθηκευμένη σε ειδικούς κυτταρικούς σχηματισμούς σε διάφορους ιστούς, όπως στο ΚΝΣ, στο έντερο, στα αιμοπετάλια και σε διάφορους παθολογικούς ιστούς, όπως το καρκινοειδές του εντέρου.

Είναι επίσης πολύ διαδεδομένη στο φυσικό και ζωικό βασίλειο. Περιέχεται σε μεγάλα ποσά στις μπανάνες, στις φράουλες, στα καρύδια, στο χταπόδι, σε διάφορα έντομα κλπ.

Διεγείρει τις λείες μυϊκές ίνες με αποτέλεσμα να αυξάνει η κινητικότητα του εντέρου (διάρροια) και να προκαλείται βρογχόσπασμος. Προκαλεί ταχυκαρδία και αγγειοδιαστολή (ερυθρότητα προσώπου). Μερικές μορφές ημικρανίας μπορεί να οφείλονται στην απελευθέρωση σεροτονίνης.

13.4 Αντισεροτονικά φάρμακα.

Τα αντισεροτονικά φάρμακα ανταγωνίζονται γενικά τις δράσεις της σεροτονίνης.

Τα κυριότερα από αυτά είναι η φαινοξυβενζαμίνη και η μεθυσεργίδη, που χορηγείται κυρίως για την αντιμετώπιση ημικρανιών και παρουσιάζει πολλές παρενέργειες.

Η κυπροεπαδίνη, που είναι αντισταμινικό φάρμακο, εμφανίζει και ισχυρή αντισεροτονική δράση. Αυξάνει το αίσθημα της ορέξεως με μηχανισμό που δεν έχει εξηγηθεί και χορηγείται γι' αυτό ως ορεξιογόνο φάρμακο.

13.5 Ερωτήσεις.

1. Σε ποιες περιπτώσεις απελευθερώνεται η ισταμίνη;
2. Τι προκαλεί κατά την απελευθέρωσή της στο δέρμα;
3. Πού χρησιμοποιείται η ισταμίνη;
4. Πού χρησιμοποιούνται τα αντισταμινικά φάρμακα;
5. Ποιες είναι οι παρενέργειες των αντισταμινικών και με ποιες άλλες ουσίες απαγορεύεται η σύγχρονη χορήγησή τους;
6. Σε ποιους ιστούς βρίσκεται η σεροτονίνη;
7. Ποιες οι ενέργειες της σεροτονίνης;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ - ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

14.1 Γενικά.

Τα αντιμικροβιακά χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπήκαν στην υπηρεσία της θεραπευτικής το 1935 από τον Domag ο οποίος παρατήρησε ότι μία ερυθρά χρωστική είχε αντιμικροβιακή δράση. Επίσης ο Paul Ehrlich, ο ερευνητής που, όπως είναι γνωστό, διατύπωσε την θεωρία των υποδοχέων στις αρχές του αιώνα, χρησιμοποίησε τη σαλβαρσάνη (αντιμικροβιακό φάρμακο) για τη θεραπεία της σύφιλης.

Ο όρος «χημειοθεραπευτικά» οφείλεται στο ότι τα πρώτα αντιμικροβιακά φάρμακα παρασκευάστηκαν με καθαρά χημικές μεθόδους. Πέρασαν πολλά χρόνια για να ανακαλυφθούν τα αντιβιοτικά, ουσίες που προέρχονται από μικροοργανισμούς, και καταστρέφουν άλλους μικροοργανισμούς (κόκκους, βακτηρίδια, μύκητες κλπ.) ή αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.

Το πρώτο αντιβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε στην θεραπευτική ήταν η πενικιλλίνη (1940). Ο Fleming, το 1929, ανακοίνωσε ότι μια ουσία, που προέρχεται από ένα μικροοργανισμό, το μύκητα *penicillium notatum*, αναστέλλει την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων.

Από τότε πολλά χρήσιμα αντιβιοτικά έχουν απομονωθεί από διάφορους μικροοργανισμούς και από τις πιο απίθανες πηγές π.χ. οι κεφαλοσπορίνες απομονώθηκαν για πρώτη φορά από ένα μύκητα, ο οποίος βρέθηκε σε έναν οχετό στη Σαρδηνία.

Η ικανότητα των αντιμικροβιακών φαρμάκων να αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών ή να τους εξοντώνουν, χωρίς να καταστρέφουν τα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού, οφείλεται στο ότι παρεμβαίνουν σε διάφορες λειτουργίες (π.χ. μεταβολικές) των μικροοργανισμών, που δεν πραγματοποιούνται στον άνθρωπο.

Διαιρούνται συνήθως σε δύο κατηγορίες:

- α) στα μικροβιοκτόνα, δηλ. αυτά που θανατώνουν τους μικροοργανισμούς και
- β) στα μικροβιοστατικά, δηλ. αυτά που αναστέλλουν την ανάπτυξή τους.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα ασκούν την δράση τους με ένα από τους παρακάτω τρόπους:

1. Αναστολή της παραγωγής του φολικού οξέος. Τα μικρόβια, σε αντίθεση με τον άνθρωπο, συνθέτουν φολικό οξύ (βιταμίνη), που είναι απαραίτητο για την ανάπτυξή τους.

Οι σουλφοναμίδες (χημικά αντιμικροβιακά φάρμακα), των οποίων η χημική δομή μοιάζει με τη χημική δομή του π — αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA), απαραίτητου

συστατικού για τη σύνθεση του φολικού οξέος, ενσωματώνονται στο μόριο του φολικού οξέος αντί του PABA. Το παράγωγο που σχηματίζεται είναι αδρανές, με αποτέλεσμα τα μικρόβια να μην μπορούν να πολλαπλασιασθούν.

2. Αναστολή της συνθέσεως του κυτταρικού τοιχώματος.

Το μικροβιακό κυτταρικό τοίχωμα συντίθεται από διάφορα αμινοξέα, νουκλεοτίδια και μουκονουκλεοτίδια. Διάφορα αντιβιοτικά δρουν αναστέλλοντας την περίπλοκη αυτή κυτταρική σύνθεση, με αποτέλεσμα να θανατώνουν τους μικροοργανισμούς.

3. Αναστολή της πρωτεϊνικής συνθέσεως.

Τα μικροβιακά κύτταρα, όπως και τα άλλα κύτταρα, κατασκευάζουν πρωτεΐνες από διάφορα αμινοξέα στα κυτταροπλασματικά τους ριβοσώματα. Μία ουσία πρωτεϊνικής φύσεως, το αγγελιοφόρο RNA, καθορίζει τη σειρά, με την οποία τα διάφορα αμινοξέα συνδέονται για να σχηματίσουν την πρωτεΐνη, ενώ μία άλλη ουσία, ο μεταφορέας RNA, μεταφέρει τα κατάλληλα αμινοξέα, εκεί που χρειάζονται.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα έχουν την ικανότητα να διαταράζουν αυτή τη διεργασία με πολλούς τρόπους. Έτσι η πρωτεΐνη που σχηματίζεται τελικά περιέχει αμινοξέα λάθος τοποθετημένα, δεν μπορεί να εκπληρώσει τον προορισμό της και το μικρόβιο σταματάει να αναπτύσσεται.

Πολλές φορές τα μικρόβια, παρ' όλη την παρουσία των αντιμικροβιακών φαρμάκων εξακολουθούν να αναπτύσσονται. Το φαινόμενο αυτό καλείται αντίσταση του μικροβίου στα φάρμακα αυτά. Οφείλεται δε σε διάφορους λόγους:

Το φάρμακο μπορεί να αδρανοποιηθεί από ορισμένα ένζυμα, που εκκρίνουν οι μικροοργανισμοί. Π.χ. διάφορα μικρόβια αναπτύσσουν αντίσταση στην πενικιλλίνη, επειδή παράγουν ένα ένζυμο, την πενικιλινάση, που είναι βιολογικός ανταγωνιστής της πενικιλίνης και την εξουδετερώνει.

Ο μικροοργανισμός επίσης κατά τον πολλαπλασιασμό του μπορεί να αλλάξει ορισμένες από τις ιδιότητές του (μετάλλαξη), πράγμα που έχει ως αποτέλεσμα να γίνει ανθεκτικός στη δράση των φαρμάκων (δημιουργία ανθεκτικών στελεχών).

Η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών μπορεί να επέλθει μετά από μακροχρόνια χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Ακόμα ορισμένα μικρόβια, που αποτελούν την φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπινου οργανισμού, μπορεί να μεταλλαχθούν και να εισέλθουν στην κυκλοφορία, δημιουργώντας παθολογικές καταστάσεις. Αυτό συμβαίνει όταν η φυσιολογική αυτή χλωρίδα καταστραφεί για διάφορους λόγους. Το φαινόμενο αυτό λέγεται **υπερμόλυνση**.

Η αλόγιστη, λοιπόν, χρήση αντιβιοτικών δημιουργεί ανθεκτικά στελέχη μικροβίων με κίνδυνο να φθάσουμε κάποτε στο σημείο να μην διαθέτουμε φάρμακα για την εξουδετέρωσή τους.

Για να επιτευχθεί σωστό θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων πρέπει τα φάρμακα αυτά:

- α) Να μην είναι τοξικά.
- β) Να μην καταστρέφονται από τα διάφορα ένζυμα.
- γ) Να μην αποβάλλονται γρήγορα και να παραμένουν δραστικά για αρκετό χρό-

νο, ώστε να εμποδίζεται η ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών (χωρίς να προκαλούνται ανωμαλίες στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού).

δ) Να μην προσβάλλουν τη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του οργανισμού.

Όταν ένα αντιβιοτικό αναστέλλει ταυτόχρονα την ανάπτυξη πολλών ειδών μικροοργανισμών, τότε το αντιβιοτικό είναι γνωστό ως αντιβιοτικό **ευρέος φάσματος**. Αντιθέτως, υπάρχουν τα **στενού φάσματος αντιβιοτικά**, που περιορίζουν την ανάπτυξη μικρού αριθμού ειδών μικροβίων.

Η εκλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού για την αντιμετώπιση ορισμένης λοιμώξεως, πρέπει να στηρίζεται στη μικροβιολογική εξέταση και στα ειδικά **αντιβιογράμματα**, που είναι ο εργαστηριακός έλεγχος της ειδικής ευαισθησίας του μικροοργανισμού στα αντιβιοτικά.

14.2 Σουλφοναμίδες.

Τα φάρμακα αυτά είναι τα παλαιότερα αντιμικροβιακά που παρασκευάστηκαν συνθετικά και κυριάρχησαν στη θεραπευτική μέχρι την ανακάλυψη της πενικιλίνης και των άλλων αντιβιοτικών.

Οι σουλφοναμίδες που χρησιμοποιούνται συνήθως, είναι η σουλφαδιαζίνη, η σουλφαμεραζίνη, η σουλφαμεθαζίνη, που απορροφώνται πολύ γρήγορα, και οι σουλφισοξαζόλη και σουλφασομιδίνη που δεν απορροφώνται εύκολα. Οι τελευταίες, επειδή ακριβώς είναι δυσαπορρόφητες, χρησιμοποιούνται για τοπική χημειοθεραπεία του γαστρεντερικού σωλήνα.

Κατανέμονται σε όλους τους ιστούς και τα υγρά του σώματος και διαπερνούν όλους τους φραγμούς, αποβάλλονται δε από τα ούρα. Επειδή οι περισσότερες σουλφοναμίδες και τα μεταβολικά τους παράγωγα είναι δυσδιάλυτα στα ούρα, υπάρχει κίνδυνος αποφράξεως των ουροφόρων οδών (αιματουρία και πόνος).



Σχ. 14.2.

Σουλφοναμίδες (παρενέργειες).

Οι σουλφοναμίδες εξασκούν αντιμικροβιακή δράση, κυρίως εναντίον μικροοργανισμών, που έχουν ανάγκη το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (PABA) για να αναπτυχθούν.

Χρησιμοποιούνται εναντίον του μηνιγγιτιδιοκόκκου της μηνιγγίτιδας και για την θεραπεία λοιμώξεων των ουροφόρων οδών και του γαστρεντερικού σωλήνα.

Οι κυριότερες παρενέργειες των σουλφοναμιδών οφείλονται στην ανάπτυξη υπερευαισθησίας, κυρίως μετά από τοπική χρήση. Τα χαρακτηριστικά της αλλεργικής αυτής αντιδράσεως είναι δερματίτιδα, πυρετός, αναιμίες και λευκοπενία (μικρός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) (σχ. 14.2).

14.3 Αντιβιοτικά.

α) Πενικιλίνες.

Οι πενικιλίνες είναι αντιβιοτικά που απομονώθηκαν από διάφορους μήκυτες του είδους *penicillium notatum* και *penicillium chrysogenum*, οι οποίοι αναπτύσσονται συχνά στα φρούτα και στο ψωμί.

Οι διάφορες πενικιλίνες, γνωστές ως πενικιλίνες F,G, K,O,V και X, έχουν παρόμοια χημική δομή και δράση. Από αυτές περισσότερο χρησιμοποιείται η G, γιατί είναι και η πιο δραστική. Είναι οργανικά οξέα με λευκό ή κίτρινο χρώμα, σταθερές σε ξηρά μορφή, αλλά ασταθείς σε διαλύματα. Γι' αυτό πρέπει πάντα στα σκευάσματα των πενικιλινών να σημειώνεται η ημερομηνία λήξεως της δράσεώς τους.

Οι πενικιλίνες διασπώνται, όπως ήδη αναφέρθηκε, από ένζυμα διάφόρων μικροβίων, τις πενικιλινάσες και αδρανοποιούνται. Διασπώνται επίσης και από τα διάφορα οξέα, οπότε καταστρέφονται εύκολα από το γαστρικό υγρό. Γι' αυτό χορηγούνται συνήθως μαζί με αντιόξινα φάρμακα, όπως το ανθρακικό ασβέστιο.

Οι πενικιλίνες κατανέμονται εύκολα σε όλους τους ιστούς. Εξάιρεση αποτελεί ο εγκέφαλος, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, ο μυελός των οστών και ο οφθαλμός. Σε περίπτωση όμως φλεγμονής των μηνίγγων, κατανέμονται εύκολα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

Το μεγαλύτερο ποσοστό τους αποβάλλεται γρήγορα από τα νεφρά. Μετά από μια ενδομυϊκή ένεση υδατικού διαλύματος πενικιλίνης, το φάρμακο εμφανίζεται στα ούρα σέ 10 λεπτά, και το μεγαλύτερο μέρος του έχει αποβληθεί από τον οργανισμό σε δύο ώρες. Για να επιβραδυνθεί ο χρόνος της δράσεώς τους χορηγούνται με τη μορφή διαφόρων αλάτων, όπως είναι η προκαϊνούχος και βενζαθινική πενικιλίνη. Μια ουσία που αναστέλλει την απέκκρισή τους είναι η προβενεσίδη.

Οι πενικιλίνες δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση του μικροβιακού κυτταρικού τοιχώματος και θανατώνουν τα μικρόβια (μικροβιοκτόνα).

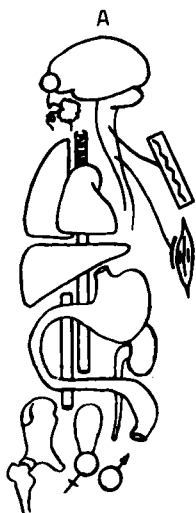
Είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, δρουν εναντίον gram θετικών μικροοργανισμών, των σταφυλοκόκκων, στρεπτοκόκκων, του διπλόκοκκου της πνευμονίας, του βακίλλου του άνθρακα, του κλωστηριδίου του τετάνου και εναντίον gram αρνητικών μικροοργανισμών όπως η ναισέρια της γονόρροιας.

Γενικά οι πενικιλίνες δεν είναι τοξικές για τον άνθρωπο και τα άλλα θηλαστικά. Τοξικότητα εμφανίζουν μόνο όταν έλθουν σε άμεση επαφή με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Έτσι, όταν σε κάποια νευροχειρουργική επέμβαση εγκεφάλου εφαρ-

μοσθεί τοπικά πενικιλίνη, εμφανίζονται πονοκέφαλοι, μυϊκός τρόμος, σπασμοί και κυάνωση.

Μετά από παρατεταμένη και αλόγιστη χρήση πενικιλλινών δημιουργούνται ανθεκτικά στελέχη μικροβίων.

Η κυριότερη παρενέργεια των πενικιλλινών είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να εμφανισθούν αμέσως μετά τη χορήγησή τους ή μετά από λίγες ώρες ή ακόμα και μετά από μέρες (σχ. 14.3α).



Σχ. 14.3α.
Πενικιλίνες(παρενέργειες).

Οι πιο επικίνδυνες αλλεργικές αντιδράσεις είναι αυτές που εμφανίζονται αμέσως μετά τη χορήγηση. Χαρακτηρίζονται από τοπική αντίδραση στο σημείο της ενέσεως, ουρτικάρια, κνησμό, πυρετό, άσθμα, πολυαρθρίτιδα, αναφυλακτικό shock και μερικές φορές θάνατο. Γι' αυτό πριν από τη χορήγηση πενικιλίνης πρέπει να γίνεται έλεγχος με μικρή ποσότητα πενικιλίνης, που ενίεται υποδερμικώς και ελέγχεται η εμφάνιση ή μη αλλεργικής αντιδράσεως.

Οι ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις αντιμετωπίζονται συνήθως με τη χορήγηση αντιισταμινικών. Σε σοβαρότερες όμως περιπτώσεις, όπως το αναφυλακτικό shock χορηγείται αμέσως αδρεναλίνη και υδροκορτιζόνη.

β) Ημισυνθετικές και συνθετικές πενικιλίνες.

Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί ικανοποιητική μέθοδος παρασκευής συνθετικής πενικιλίνης. Παρασκευάσθηκαν όμως παρόμοιες με αυτήν ουσίες, με μεθόδους ημισυνθετικές ή συνθετικές. Οι ημισυνθετικές πενικιλίνες είναι σκευάσματα, τα οποία έχουν ως βάση της δομής τους μία ουσία, που παραλαμβάνεται από φυσική πηγή (π.χ. καλλιέργεια μικροβίων) και στην οποία έχει προστεθεί με χημική μέθοδο ένα τμήμα του μορίου. Οι συνθετικές παρασκευάσθηκαν με χημικές μεθόδους.

Η δημιουργία των φαρμάκων αυτών οφείλεται στην ανάγκη να ελαττωθούν όσο γίνεται τα μειονεκτήματα της χορηγήσεως των φυσικών πενικιλλινών. Τα

πλεονεκτημάτά τους σε σχέση με τις φυσικές πενικιλίνες, είναι ότι δεν καταστρέφονται από τις πενικιλινάσες, δεν διασπώνται από το γαστρικό υγρό και δεν προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, τουλάχιστον στον βαθμό που τις προκαλούν οι φυσικές πενικιλίνες. Είναι ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσεως από τις πενικιλίνες.

Οι πιο γνωστές είναι η μεθικιλίνη, η εξακιλλίνη, η κλοξακιλλίνη, η φαινεθικιλίνη και η αμπικιλίνη. Όλες σχεδόν χορηγούνται και από το στόμα και παρεντερικώς. Η αμπικιλίνη έχει το πιο ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα.

γ) Στρεπτομυκίνη.

Αρκετά αντιβιοτικά έχουν απομονωθεί από διάφορα είδη στρεπτομυκήτων, τα οποία βρέθηκαν στο έδαφος. Λίγα όμως από αυτά χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική, επειδή είναι πολύ τοξικά και μπορεί να προκαλέσουν κώφωση.

Η στρεπτομυκίνη, που είναι ένα από αυτά, θεωρείται από τότε που ανακαλύφθηκε πολύ σημαντικό φάρμακο κατά της φυματιώσεως.

Δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα, γι' αυτό και χορηγείται παρεντερικώς. Διανέμεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και αποβάλλεται από τα νεφρά.

Η αντιμικροβιακή της δράση στηρίζεται στην ικανότητά της να αναστέλλει το σχηματισμό των πρωτεϊνών των μικροβιακών κυττάρων. Μερικές φορές συνδυάζεται με πενικιλίνη για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Χρησιμοποιείται, όπως αναφέρθηκε, κυρίως για τη θεραπεία της φυματιώσεως, σε συνδυασμό με άλλα αντιφυματικά φάρμακα, όπως το ΠΑΣ και η ισονιαζίδη. Εμφανίζει όμως δραστηριότητα και εναντίον μικροοργανισμών, που ανθίστανται στην πενικιλίνη. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση δημιουργούνται ανθεκτικά στελέχη μικροβίων, με αποτέλεσμα να πάψει να είναι δραστική. Προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που εκδηλώνονται με πυρετό, εξανθήματα και άλλες αλλεργικές εκδηλώσεις. Η χρήση της πρέπει να είναι περιορισμένη και με σύγχρονη ιατρική παρακολούθηση, γιατί όπως ήδη αναφέρθηκε, σε μεγάλες δόσεις προκαλεί κώφωση (σχ. 14.3β).

Η συνδυασμένη χορήγηση στρεπτομυκίνης και άλλων αντιμικροβιακών φαρμάκων με παρόμοια δράση επιβραδύνει τη δημιουργία ανθεκτικών στελεχών.

Τέτοια αντιμικροβιακά φάρμακα είναι η νεομυκίνη, η καναμυκίνη, η παρομυκίνη, η γενταμυκίνη και η φραμυκετίνη. Εμφανίζουν παρόμοιες παρενέργειες με τη στρεπτομυκίνη και χρησιμοποιούνται κυρίως για τοπική χημιοθεραπεία στο δέρμα και στον γαστρεντερικό σωλήνα, επειδή δεν απορροφούνται. Η γενταμυκίνη, ιδιαίτερα είναι δραστική σε διάφορες ουρολοιμώξεις, που οφείλονται στην ψευδομονάδα την αεριογόνο. Επίσης σταφυλόκοκκοι, που είναι ανθεκτικοί σε άλλα αντιβιοτικά, είναι συχνά ευαίσθητοι στη γενταμυκίνη.

δ) Κεφαλοσπορίνες.

Ο βασικός πυρήνας του μορίου των κεφαλοσπορινών μοιάζει με τον αντίστοιχο πυρήνα των πενικιλινών. Η αρχική ουσία, που απομονώθηκε και λέγεται κεφαλοσπορίνη C, εμφανίζει μέτρια αντιμικροβιακή ικανότητα. Η χημική όμως υποκατάσταση ενός τμήματος του μορίου της βελτίωσε την αντιμικροβιακή της δράση και έτσι σήμερα υπάρχουν τρία ημισυνθετικά παράγωγά της στην υπηρεσία της θερα-

πευτικής, η κεφαλοθίνη, η κεφαλοριδίνη και η κεφαλεξίνη. Είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, δραστικά εναντίον του στελέχους σταφυλοκόκκου που είναι ανθεκτικός στις πενικιλίνες, του κολοβακτηριδίου, του πρωτέα και της κλεμπσιέλλας. Δρουν καταστρέφοντας το κυτταρικό τοίχωμα των μικροβίων.

Χορηγούνται με ικανοποιητικά αποτελέσματα σε λοιμώξεις του αναπνευστικού, του ουροποιητικού, του γαστρεντερικού συστήματος και του δέρματος.

Το μεγάλο πλεονέκτημά τους είναι ότι δεν καταστρέφονται από τις πενικιλινάσες.

Οι κυριότερες παρενέργειές τους είναι δερματικές αλλεργικές εκδηλώσεις, θρομβοφλεβίτιδες μετά από ενδοφλέβια ένεση και πόνος μετά από από ενδομυϊκή ένεση (σχ. 14.3γ).



Σχ. 14.3β.

Στρεπτομυκίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3γ.

Κεφαλοσπορίνες (παρενέργειες).

ε) Χλωραμφενικόλη.

Η χλωραμφενικόλη απομονώθηκε αρχικά από ένα στέλεχος του στρεπτομύκητα *venezuelae*, αλλά σήμερα παρασκευάζεται συνθετικά.

Απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα, διανέμεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και αποβάλλεται από τα νεφρά.

Είναι αντιβιοτικό ευρέος φάσματος, δρα εναντίον gram θετικών μικροοργανισμών και εξασκεί τη δράση της αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβιακών κυττάρων (μικροβιοστατικό).

Θεωρείται το κυριότερο αντιβιοτικό για την καταπολέμηση του τυφοειδούς πυρετού και για τη θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ρικέτσιες (είδος μικροβίων).

Κυκλοφορεί με διάφορες παρασκευαστικές μορφές, όπως καψάκια, αλοιφές, ενέσιμα και οφθαλμικά διαλύματα.

Περνάει τον αιματοπλακουντιακό φραγμό. Στα νεογνά προκαλεί το καλούμενο φαιό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από υποθερμία, κυάνωση και διάταση της κοιλιάς. Επειδή παρουσιάζει πολλές και επικίνδυνες παρενέργειες, όπως απλαστική αναιμία, ναυτία, διάρροια και καταστροφή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, η χρήση της πρέπει να γίνεται με πολύ προσοχή (σχ. 14.3δ).



Σχ. 14.3δ.

Χλωραμφενικόλη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3ε.

Κυκλοσερίνη (παρενέργειες).

στ) Κυκλοσερίνη.

Δρα εναντίον θετικών και αρνητικών κατά gram μικροβίων. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης μαζί με άλλα αντιφυματικά φάρμακα, όπως η ισονιαζίδη. Προκαλεί σοβαρότατες παρενέργειες στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, όπως υπνηλία, διανοητική σύγχυση και επιληπτικές προσβολές (σχ. 14.3ε).

ζ) Τετρακυκλίνες.

Το πρώτο από τα παράγωγα αυτής της ομάδας, η χλωροτετρακυκλίνη, χρησιμοποιήθηκε στη θεραπευτική το 1948.

Παραλαμβάνεται από ένα είδος στρεπτομύκητα και μικρές αλλαγές στο μόριό της έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία παραγώγων που χρησιμοποιούνται ευρύτατα, την τετρακυκλίνη και την οξυτετρακυκλίνη.

Είναι δραστικές σε μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών και ασκούν μικροβιοστατική δράση (αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση).

Δεν πρέπει να συνδυάζεται η χορήγησή της με άλλα μικροβιοκτόνα αντιβιοτικά π.χ. με πενικιλίνη.

Χορηγούνται για τη θεραπεία της χρόνιας βρογχίτιδας και σπανίων λοιμώξεων, όπως ο άνθρακας, το τράχωμα, η αεριογόνος γάγγραινα, ο τύφος, η χολέρα, οι αμμοβιβάσεις, κ.ά.

Οι τετρακυκλίνες απορροφούνται με βραδύ ρυθμό. Αυτός είναι βασικά και ο λόγος που εμφανίζουν ως κύρια παρενέργεια διάρροια.

Προκαλούν επίσης καταστροφή της φυσιολογικής μικροβιακής χλωρίδας, όπως και την ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών.

Σε παιδιά κάτω των 7 ετών και σε έγκυες δεν πρέπει να χορηγούνται τετρακυκλίνες, γιατί ευνοούν την εναπόθεση ασβεστίου στα οστά και στα δόντια και προκαλούν κιτρίνισμα στη δεύτερη οδοντοφυΐα (σχ. 14.3στ).



Σχ. 14.3στ.
Τετρακυκλίνες (παρενέργειες).

η) Ερυθρομυκίνη.

Η ερυθρομυκίνη παραλαμβάνεται από το στρεπτομύκητα erythreus και έχει φάσμα ενέργειας παρόμοιο με της πενικιλίνης. Γι' αυτό χρησιμοποιείται ιδιαίτερα σε άτομα που παρουσιάζουν ευαισθησία στην πενικιλίνη, καθώς και εναντίον μικροβίων που είναι ανθεκτικά σ' αυτήν. Κυκλοφορεί με τη μορφή δισκίων, σταγόνων, εναιωρημάτων και ενέσεων. Η διάρροια είναι μια από τις πιο κοινές παρενέργειές της και οφείλεται μάλλον στην καταστροφή της εντερικής χλωρίδας, που προκαλεί η χρήση του αντιβιοτικού αυτού. Θεωρείται επίσης τοξική για το ήπαρ. Ένα άλλο αντιβιοτικό με παρόμοιο φάσμα ενέργειας όπως της ερυθρομυκίνης, είναι η ολεανδομυκίνη (σχ. 14.3ζ).

θ) Βακιτρακίνη και πολυμυξίνες.

Η βακιτρακίνη ανακαλύφθηκε σε μια καλλιέργεια βακίλλου, που απομονώθηκε από μολυσμένη πληγή παιδιού. Είναι δραστική στον αιμολυτικό σταφυλόκοκκο και κυρίως σε gram θετικούς κόκκους.

Δεν απορροφάται από το στόμα, και γι' αυτό χορηγείται παρεντερικώς. Η βακιτρακίνη χρησιμοποιείται κυρίως για διάφορες δερματικές μολύνσεις, σε συνδυα-



Σχ. 14.3ζ.

Ερυθρομυκίνη και ολεανδομυκίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3η.

Βακιτρακίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3θ.

Πολυμυξίνη (παρενέργειες).

σμό με νεομυκίνη και πολυμυξίνη (σχ. 14.3η)

Οι πολυμυξίνες χρησιμοποιούνται κυρίως σε λοιμώξεις, που προκαλούνται από την ψευδομονάδα την αεριογόνο. Είναι λιγότερο τοξικές από τη βακιτρακίνη και χρησιμοποιούνται, όπως και αυτή, για τοπική εφαρμογή στο δέρμα, στα μάτια και στ' αυτιά (σχ. 14.3θ).

ι) Αντιβιοτικά για ανθεκτικά στην πενικιλίνη μικρόβια.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, ένα από τα βασικά προβλήματα που αντιμετωπίζονται με τη χρήση των πενικιλλινών και των παραγώγων τους είναι η δημιουργία ανθεκτικών στελεχών των μικροβίων. Έτσι, πολλά από τα νεώτερα αντιβιοτικά που παρασκευάστηκαν τα τελευταία χρόνια έχουν ως σκοπό την καταπολέμηση αυτών των στελεχών του σταφυλοκόκκου, ο οποίος είναι ιδιαίτερα ενοχλητικός.

Τέτοια αντιβιοτικά είναι η νοβοβοικίνη, η λινκομυκίνη, η κλυνταμυκίνη και η βανκομυκίνη. Χορηγούνται από το στόμα, πλην της βανκομυκίνης, που χορηγείται ενδοφλεβίως.

ια) Αντιμυκητιασικά αντιβιοτικά.

Οι μύκητες είναι μικροοργανισμοί που προκαλούν ασθένειες του δέρματος των βλεννογόνων και των ιστών. Πολύ συνηθισμένες μορφές μυκητιάσεως είναι οι καντιντιάσεις, που προκαλούνται από τον μύκητα *candida albicans* (ονυχίες, περιονυχίες, στοματίτιδα κλπ.), κυρίως όταν καταστραφεί η φυσιολογική χλωρίδα του οργανισμού από τη συχνή χορήγηση άλλων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Οι μυκητιάσεις απαιτούν μακροχρόνια θεραπεία, τοπική ή γενική, και δεν είναι καθόλου σπάνια η ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών των μυκήτων. Αν και μερικά αντιβακτηριακά αντιβιοτικά, όπως οι τετρακυκλίνες, έχουν και αντιμυκητιασική δράση, σπάνια χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό, μια και υπάρχουν φάρμακα με ειδική δράση στους μύκητες. Τα κυριότερα φάρμακα της ομάδας αυτής είναι η νυστατίνη, η αμφοτερικίνη και η γκριζεοφουλβίνη. Η νυστατίνη χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία τοπικών λοιμώξεων επειδή δεν απορροφάται ούτε από το στόμα ούτε παρεντερικώς (σχ. 14.3 ι).

Η αμφοτερικίνη εφαρμόζεται τοπικά, αλλά χορηγείται και ενδοφλεβίως. Είναι ιδιαίτερα τοξική. Προκαλεί βλάβες στα νεφρά, πυρετό, αναιμία, και τοπικά θρομβοφλεβίτιδα (σχ. 14.3ια).



Σχ. 14.3ι.
Νυστατίνη (παρενέργειες).



Σχ. 14.3ια.
Αμφοτερικίνη (παρενέργειες).

Η γκριζεοφουλβίνη είναι δραστική κυρίως στα δερματόφυτα (είδος μυκήτων) των νυχιών και πολλές φορές η θεραπεία τέτοιων καταστάσεων είναι ιδιαίτερα μακροχρόνια. Ο μεταβολισμός της γίνεται στο ήπαρ και ο ρυθμός του αυξάνει από την παρουσία φαινοβαρβιτάλης, με αποτέλεσμα να εξουδετερώνεται γρήγορα η δράση της. Γι' αυτό ασθενείς που παίρνουν βαρβιτουρικά για μεγάλο διάστημα, όπως π.χ. σε περιπτώσεις επιληψίας, χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις γκριζεοφουλβίνης για την αντιμετώπιση παθολογικών καταστάσεων (σχ. 14.3ιβ).



Σχ. 14.3ιβ.

Γκριζεοφουλβίνη (παρενέργειες).

14.4 Φάρμακα κατά των ιών.

Οι ιοί είναι παθογόνοι μικροοργανισμοί, που αναπτύσσονται μόνο μέσα στα ζωντανά κύτταρα. Εισέρχονται στα κύτταρα του οργανισμού και πολλαπλασιάζονται διαφοροποιώντας τις φυσιολογικές λειτουργίες τους. Το σώμα τους αποτελείται βασικά από νουκλεϊνικό οξύ (DNA - RNA), το οποίο καλύπτεται από πρωτεϊνικό περίβλημα. Μετά την ωρίμανσή τους μέσα στο κύτταρο (πολλαπλασιασμός του ιού, τροποποίηση του μεταβολισμού του κυττάρου, εμφάνιση της νόσου) βγαίνουν απ' αυτό. Στη συνέχεια το κύτταρο ή επανέρχεται στη φυσική του κατάσταση ή καταστρέφεται.

Η δημιουργία καταλλήλων φαρμάκων κατά των ιών παρουσιάζει μεγάλες δυσκολίες, ακριβώς επειδή οι ιοί πολλαπλασιάζονται μέσα στα ζωντανά κύτταρα. Τα φάρμακα, λοιπόν πρέπει αφ' ενός να αναστέλλουν την αναπαραγωγή του ιού και αφ' ετέρου να μην επηρεάζουν τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων. Άλλη βασική δυσκολία στη χημειοθεραπεία των ιώσεων αποτελεί το γεγονός, ότι η νόσος εμφανίζεται τις περισσότερες φορές μετά τον πολλαπλασιασμό των ιών. Για όλα αυτά είναι προτιμότερο να χορηγούνται φάρμακα για την προφύλαξη του οργανισμού από τους ιούς, παρά για την καταπολέμηση της ήδη εγκαταστημένης ασθένειας.

Τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα κατά των ιώσεων είναι η αμανταδίνη, η ιωδοδεσοξουριδίνη (IDR), το κυτοσινοαραβινοσίδιο, οι θειοσεμικαρβαζόνες και η ιντερφερόνη. Η αμανταδίνη φαίνεται ότι εμποδίζει την είσοδο των ιών στο κύτταρο, και ειδικότερα των ιών της παρωτίτιδας, της ιλαράς, της ερυθράς και της γρίπης του τύπου Α. Χρησιμοποιείται προφυλακτικώς και εμφανίζει ανεπιθύμητες ενέργειες από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (σχ. 14.4). Η ιωδοδεσοξουριδίνη (IDR) και το κυτοσινοαραβινοσίδιο εφαρμόζονται τοπικά με τη μορφή κολλυρίων και αλοιφών, για τη θεραπεία του απλού έρπητα.



Σχ. 14.4.
Αμανταδίνη (πάρενέργειες).

Τα περισσότερα από τα φάρμακα αυτά βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και η χρήση τους δεν είναι διαδεδομένη.

14.5 Ανθελνοσιακά φάρμακα.

Το πλασμώδιο της ελονοσίας (Laveran 1880) ανήκει στην τάξη των σποροζώων, τα οποία μεταδίδονται στον άνθρωπο από τα δήγματα θηλυκών ανωφελών κουνουπιών.

Όταν τα σπορόζωα αυτά εισέλθουν στον οργανισμό, εξελίσσονται (διαιρούνται, πολλαπλασιάζονται) με αποτέλεσμα κάποια μορφή τους (μεροζωΐδια) να εγκατασταθεί και να παρασιτήσει μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Σε περιοδικά χρονικά διαστήματα τα ερυθρά αιμοσφαίρια σπάζουν και από μέσα βγαίνουν τα μεροζωΐδια. Τότε εκδηλώνονται τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ελονοσίας, που είναι το ρίγος και ο πυρετός.

Ο καλύτερος τρόπος για την προφύλαξη του πληθυσμού από τη μετάδοση της ενοχλητικής αυτής ασθένειας, είναι η καταστροφή των ανωφελών κουνουπιών με εντομοκτόνα και άλλα μέσα.

Για τη θεραπεία όμως της ελονοσίας χορηγούνται τα ανθελνοσιακά χημειοθε-

ραπευτικά φάρμακα, που με κάποιο τρόπο επιδρούν σε ένα ή περισσότερα σημεία του κύκλου της εξελίξεως του πλασμωδίου, αναστέλλοντας την ανάπτυξή του.

Τέτοια φάρμακα είναι η κινίνη, η προγουανίνη, η πυριμεθαμίνη, η πριμακίνη, η χλωροκίνη και η αμοδιακίνη.

Ορισμένα από αυτά αναστέλλουν την ανάπτυξη των πλασμωδίων πριν από την είσοδό τους στα ερυθρά αιμοσφαίρια, οπότε είναι δυνατό να προληφθεί και η εξέλιξη της ασθένειας. Άλλα ανακουφίζουν τους ασθενείς από τα κλινικά συμπτώματα της νόσου. Γενικά, μετά από πλήρη θεραπεία με ανθελονοσιακά φάρμακα, ο οργανισμός αποκτά ανοσία στο στέλεχος του πλασμωδίου, που προκάλεσε την έλνοση.

Η κινίνη, το πιο γνωστό ανθελονοσιακό φάρμακο, είναι αλκαλοειδές που απομονώθηκε από το φλοιό της κίνας. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο φλοιός της κίνας χρησιμοποιήθηκε ως ανθελονοσιακό φάρμακο εμπειρικά από το 17ο αιώνα.

Η κινίνη χορηγείται είτε από το στόμα είτε ενδοφλεβίως. Προκαλεί τοπική αναισθητική, αναλγητική και αντιπυρετική ενέργεια.

Στις συνηθισμένες θεραπευτικές δόσεις δεν προκαλεί σημαντικές παρενέργειες, εκτός από ζάλη, κεφαλαλγίες, βούισμα των αυτιών και φωτοφοβία. Σε μεγάλες δόσεις όμως μπορεί να προκαλέσει απώλεια της συνειδήσεως, κώμα και το θάνατο (σχ. 14.5).



Σχ. 14.5.
Κινίνη (παρενέργειες).

Η χλωροκίνη, η πριμακίνη και η αμοδιακίνη, που είναι συνθετικά ανθελονοσιακά φάρμακα, δεν προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά όμως από μακροχρόνια χορήγηση προκαλούν αμφιβληστροειδοπάθεια, λευκοπενία και χρώση των νυχιών. Συνδυασμένη χορήγηση πριμακίνης και χλωροκίνης οδηγεί σε ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα.

14.6 Χημειοθεραπευτικά του «καρκίνου».

Ο καρκίνος, όπως είναι γνωστό, αποτελεί το σοβαρότερο πρόβλημα της θεραπευτικής, αφού δεν έχει βρεθεί μέχρι σήμερα ριζικός τρόπος για την αντιμετώπισή του.

Σε μερικά όμως είδη καρκίνου, και αφού γίνει έγκαιρα η διάγνυσή του, επιτυγχάνονται ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα με τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χειρουργικές επεμβάσεις.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη «χημειοθεραπεία» του καρκίνου είναι κυρίως τα αλκυλιούντα φάρμακα. Ονομάζονται έτσι γιατί παραχωρούν ομάδες αλκυλίων στις πρωτεΐνες ή στα πυρηνικά οξέα ζώντων κυττάρων, με αποτέλεσμα την ανατροπή της φυσιολογικής τους λειτουργίας.

Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν μία εκλεκτική δράση σε κύτταρα που πολλαπλασιάζονται με πολύ έντονο ρυθμό (όπως είναι τα νεοπλασματικά κύτταρα) και έτσι διακόπτουν τον πολλαπλασιασμό τους.

Σήμερα χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική οι αζωθυπιρίτες, όπως η μεχλωραιθαμίνη, η τριμουσίνη, η κυκλοφωσφαμίδα, η χλωραμβουκίλη και οι αιθυλενιμίνες, όπως η τριαιθυλενεμιλαμίνη, η τριαιθυλενοφωσφοραμίδα, η τριαιθυλενεθειοφωσφοραμίδα και η βουσουλφάνη.

Εμφανίζουν ικανοποιητικά θεραπευτικά αποτελέσματα σε ορισμένα είδη καρκίνου, όπως η λεμφική λευχαιμία, οι νεοπλασίες μαστών, ωοθηκών και πνευμόνων.

Τα φάρμακα αυτά παρουσιάζουν δυστυχώς πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μερικές φορές μπορεί να είναι και ιδιαίτερα επικίνδυνες: Καταστέλλουν τον ανοσολογικό μηχανισμό και οι άνθρωποι που χρησιμοποιούν τέτοια φάρμακα είναι ιδιαίτερα ευπαθείς σε μικροβιακές προσβολές. Αναστέλλουν την παραγωγή των ερυθρών συστατικών του αίματος, των σπερματοζωαρίων και των ωαρίων. Λόγω της χημικής ομοιότητας τους με την ακετυλοχολίνη, εμφανίζουν και χολινεργική δράση.

Επίσης διεγείρουν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και προκαλούν ναυτία, εμετό, ζαλάδα αλλά και παράλυση όταν λαμβάνονται σε μεγάλες δόσεις.

Ακριβώς επειδή παρουσιάζουν τόσες πολλές παρενέργειες, πρέπει να χορηγούνται περιοδικά και με σύγχρονο εργαστηριακό έλεγχο.

14.7 Ερωτήσεις.

1. Πώς ασκουν την δράση τους τα αντιμικροβιακά φάρμακα;
2. Τι καλείται αντίσταση ενός μικροοργανισμού σε ένα αντιμικροβιακό φάρμακο και πού οφείλεται;
3. Τι είναι υπερμόλυνση;
4. Τι ιδιότητες πρέπει να έχει ένα καλό αντιμικροβιακό φάρμακο;
5. Πώς δρουν οι σουλφοναμίδες;
6. Ποιες είναι οι παρενέργειες των σουλφοναμιδών;
7. Ποια είναι η κυριότερη παρενέργεια των πενικιλινών;
8. Ποια είναι τα πλεονεκτήματα των ημισυνθετικών και συνθετικών πενικιλινών;
9. Πού χρησιμοποιείται κυρίως η στρεπτομυκίνη και ποια η βασική της παρενέργεια;
10. Πού χορηγούνται οι κεφαλοσπορίνες;
11. Ποια είναι η κυριότερη δράση της χλωραμφενικόλης και ποιες οι παρενέργειές της;
12. Γιατί δεν πρέπει να χορηγούνται οι τετρακυκλίνες σε μικρά παιδιά και σε έγκυες;
13. Πού χρησιμοποιούνται τα αντιμυκητιασικά αντιβιοτικά;

14. Πώς δρουν τα φάρμακα κατά των ιών;
 15. Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κινίνης;
 16. Πώς δρουν τα αλκυλιοϋντα φάρμακα και ποιες είναι οι βασικές τους παρενέργειες;
-

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ — ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

15.1 Γενικά.

Τα αντισηπτικά και απολυμαντικά φάρμακα εφαρμόζονται τοπικά, για να καταστρέψουν ή να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη διαφόρων μικροοργανισμών. Χρησιμοποιούνται επίσης για την απολύμανση και αντισηψία διαφόρων οργάνων ή και χώρων (υγιεινή σπιτιών και νοσοκομείων). Εφαρμόζονται σχεδόν ελεύθερα στους περισσότερους ιστούς του οργανισμού, με διάφορες παρασκευαστικές μορφές, όπως πλύσεις για τα μάτια και το στόμα, αεροζόλες για το λαιμό και τη μύτη, κολπικές πλύσεις, αντισηπτικά του δέρματος (αλοιφές, διαλύματα), σαπούνια κλπ.

Τα αντισηπτικά, παρ' όλων ότι η θεραπευτική σημασία τους έχει μειωθεί από τότε που μπήκαν στην υπηρεσία της θεραπευτικής τα αντιβιοτικά, εξακολουθούν να κατέχουν σημαντική θέση στη θεραπεία τοπικών φλεγμονών. Ασκούν τη δράση τους με ποικιλία μηχανισμών, από τους οποίους άλλοι έχουν μελετηθεί και διευκρινισθεί, και άλλοι όχι. Πολλά από αυτά κατακρημνίζουν τις πρωτεΐνες και προκαλούν καταστροφή των μικροοργανισμών (αφού αυτοί έχουν πρωτεϊνική σύσταση). Άλλα καταστρέφουν τη φυσιολογική διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης. Άλλα πάλι καταστρέφουν απ' ευθείας τους ενζυματικούς μηχανισμούς των κυττάρων των μικροοργανισμών. Η κατάταξή τους σε ομάδες, ανάλογα με τη φαρμακολογική τους δράση, είναι αρκετά δύσκολη. Γι' αυτό, εκτός από τα φυσικά μέσα αντισηψίας, θα εξετασθούν σε ομάδες, σύμφωνα με τη χημική τους σύσταση.

15.2 Φυσικά μέσα αντισηψίας.

Τα φυσικά μέσα αντισηψίας είναι βασικά η θέρμανση και η υπεριώδης ακτινοβολία, που χρησιμοποιούνται για την αντισηψία και απολύμανση διαφόρων σκευών και χώρων. Η πιο απλή και σημαντική μέθοδος για την καταστροφή μικροοργανισμών στα σκεύη και όργανα κλινικής χρήσεως είναι ο κορεσμένος ατμός, σε πίεση 2 ατμοσφαιρών και θερμοκρασία 120°C. Η ακτινοβολία που εμφανίζει τη μεγαλύτερη αντιβακτηριακή δράση είναι εκείνη η οποία έχει μήκος κύματος 2700 Å και καταστρέφει, κυρίως, τους αρνητικούς κατά gram μικροοργανισμούς. Μολονότι η υπεριώδης ακτινοβολία θεωρείται πολύ δαπανηρή μέθοδος αντισηψίας, χρησιμοποιείται πολλές φορές ως παραπέτασμα γύρω από την κλίνη ορισμένων ασθενών.

15.3 Χημικά μέσα αντισηψίας.

α) Οξέα.

Το βορικό οξύ σε διάλυμα 5% θεωρείται ένα ήπιο αντισηπτικό, το οποίο δεν ερεθίζει το δέρμα και τις ευαίσθητες επιφάνειες. Χρησιμοποιείται και σαν αλοιφή, με περιεκτικότητα 10% σε βορικό οξύ. Το βενζοϊκό οξύ ένα ασθενές, άγευστο, μη τοξικό βακτηριοστατικό μέσο, που χρησιμοποιείται σε μεγάλη κλίμακα ως προφυλακτικό τροφών και ποτών, σε συγκέντρωση 0,1%. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις απ' αυτήν μπορούν να εφαρμοσθούν τοπικά στο δέρμα, για τη θεραπεία λειχήνων και δερματικών φλογώσεων. Το αμυγδαλικό οξύ είναι αντισηπτικό και αντιφλεγμονώδες του ουροποιητικού συστήματος. Χορηγείται από το στόμα σε δόσεις 8-12 g την ημέρα. Τέλος το σαλικυλικό οξύ είναι ασθενές αντισηπτικό και αντιμυκητιασικό μέσο, που χρησιμοποιείται συνήθως ως κερατολυτικό (καταστρέφει τους κάλους).

β) Επιφανειακά ενεργά αντισηπτικά.

Τα αντισηπτικά της ομάδας αυτής δρουν όπως τα σαπούνια, ελαττώνοντας την επιφανειακή τάση, που τείνει να διαχωρίσει δύο φάσεις, το ρύπο (βρώμα) και το νερό. Χωρίζονται σε ανιονικά και κατιονικά. Στα ανιονικά περιλαμβάνονται τα κοινά σαπούνια, τα οποία είναι δραστικά στους θετικούς κατά gram μικροοργανισμούς, αλλά όχι στους αρνητικούς. Φαίνεται ότι η αντισηπτική τους δράση οφείλεται στην εκδίωξη των μικροοργανισμών, που έχουν εισχωρήσει στο δέρμα. Τα κατιονικά ασκούν δράση σε όλους τους τύπους των μικροβίων. Η δράση τους μειώνεται σε υψηλό pH ή με την παρουσία σαπουνιων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το βενζαλκόνιο, το βενζεθνίο, το κητυλοτριμεθυλαμμώνιο κ.ά. Χρησιμοποιούνται σε αραιά διαλύματα (1:20.000).

γ) Φαινολικά παράγωγα.

Η φαινόλη εισήχθη στη θεραπευτική ως αντισηπτικό από τον Lister, το 1860. Εξ αιτίας της πρωτοπορίας της χρήσεώς της, έχει επικρατήσει να γίνεται η σύγκριση της ισχύος ενός αντισηπτικού με την αντισηπτική ισχύ της φαινόλης. Η φαινόλη έχει σχετικά αδύνατη αντισηπτική δράση και είναι πολύ τοξική στους ιστούς. Ένας μεγάλος αριθμός φαινολικών παραγώγων χρησιμοποιούνται σήμερα ως αντισηπτικά. Τέτοια είναι η κρεσόλη, που έχει ισχυρότερη αντισηπτική δράση από τη φαινόλη και την ίδια περίπου τοξικότητα, η θυμόλη και η εξαλρεζορκινόλη, που χρησιμοποιούνται κυρίως σαν αντιελμινθικά, και η εξαχλωροφαίνη, που ασκεί σημαντική αντισηπτική δράση σε gram αρνητικούς και μερικούς gram θετικούς μικροοργανισμούς.

δ) Αλκοόλες.

Οι κυριότερες αλκοόλες που χρησιμοποιούνται ως αντισηπτικά είναι η αιθυλική αλκοόλη και η ισοπροπυλαλκοόλη. Η αιθυλική αλκοόλη χρησιμοποιείται πολύ συχνά για τον καθαρισμό και την αντισηψία του δέρματος, πριν από παρεντερική χορήγηση. Τη μεγαλύτερη αντισηπτική της δράση εμφανίζει σε διαλύματα 70% σε νερό. Η ισοπροπυλική αλκοόλη εμφανίζει αντισηπτική δράση σε διαλύματα από 30 έως 90% σε νερό.

ε) Αλογόνα.

Απ' αυτά χρησιμοποιούνται σαν αντισηπτικά κυρίως το ιώδιο και το χλώριο. Το ιώδιο εμφανίζει αντισηπτικές ιδιότητες μόνο στη στοιχειακή του μορφή. Ασκεί τοπικό ερεθισμό στους ιστούς και χρωματίζει το δέρμα. Η πιο ικανοποιητική αντισηψία με ιώδιο επιτυγχάνεται με διάλυμα 2%, σε αιθυλική αλκοόλη 50% (βάμμα ιωδίου). Το χλώριο είναι αποτελεσματικό αντισηπτικό και ασκεί τη δράση του εξουδετερώνοντας τη δράση των ενζύμων, που μετέχουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Χρησιμοποιείται σε αραιά διαλύματα (2:1.000.000), για την αντισηψία του πόσιμου νερού. Διάλυμα 5% υποχλωριώδους νατρίου χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό τραυμάτων. Το διάλυμα αυτό ελευθερώνει χλώριο, το οποίο αποστειρώνει τους ιστούς και διαλύει τους θρόμβους. Πολλές οργανικές ενώσεις ελευθερώνουν επίσης χλώριο και χρησιμοποιούνται σαν αντισηπτικά, όπως η χλωραμίνη Τ, η χαλαζόνη, κ.ά.

στ) Οξειδωτικά μέσα.

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε διάλυμα 3% (οξυζενέ) είναι ένα αντισηπτικό, που χρησιμοποιείται πολύ για τον καθαρισμό τραυμάτων. Όταν έρθει σε επαφή με τους ιστούς, ελευθερώνει οξυγόνο, το οποίο διαλύει μηχανικά το πύο και τους καταστραμμένους ιστούς. Συγχρόνως καταστρέφει και τα βακτηρίδια. Το υπερμαγγανικό κάλι δρα με ανάλογο τρόπο, αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα ότι χρωματίζει το δέρμα και ερεθίζει τις βλεννογόνες μεμβράνες. Το υπερβορικό νάτριο, που δρα με παρόμοιο τρόπο, χρησιμοποιείται σε διάλυμα 2% για πλύσεις του στόματος.

ζ) Βαριά μέταλλα.

Ο χλωριούχος υδράργυρος αναστέλλει τη δράση διαφόρων ενζύμων και χρησιμοποιείται, παρά τη μεγάλη τοξικότητά του ως αποστειρωτικό των χειρών, σε διάλυμα 1:2000. Η εφαρμογή του πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά και μόνο σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει καμιά δερματική πληγή. Σε αντίθετη περίπτωση, μπορεί να απορροφηθεί από τον οργανισμό και να προκαλέσει τοξικές βλάβες. Η θειομεροσάλη είναι ένα οργανικό σύμπλοκο του υδραργύρου, που χρησιμοποιείται για αντισηψία του δέρματος σε διαλύματα 1:1000, αλλά μπορεί να εμφανίσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Ο νιτρικός άργυρος, τέλος, χρησιμοποιείται πολύ για την προφύλαξη των βρεφών από γονόκοκκο σε διάλυμα 1%, με τη μορφή κολλυρίου.

15.4 Ερωτήσεις.

1. Με ποιους μηχανισμούς δρουν κυρίως τα αντισηπτικά φάρμακα;
2. Ποιες είναι οι καλύτερες συνθήκες για αντισηψία και απολύμανση με θέρμανση;
3. Ποιοι μικροοργανισμοί καταστρέφονται κυρίως με την υπεριώδη ακτινοβολία;
4. Ποιες είναι οι αντισηπτικές χρήσεις του αμυγδαλικού οξέος;
5. Πώς μπορούμε να προφυλάγουμε τις τροφές από τους μικροοργανισμούς;
6. Πόσες κατηγορίες επιφανειακώς ενεργών αντισηπτικών γνωρίζετε και τι μικροοργανισμούς καταστρέφει η καθεμία από αυτές;
7. Σε ποιους μικροοργανισμούς ασκεί τη δράση της η εξαχλωροφαίνη;
8. Ποιες αλκοόλες χρησιμοποιούνται ως αντισηπτικά και με ποιες μορφές;
9. Ποια αλογόνα έχουν αντισηπτικές ιδιότητες και με ποια μορφή;
10. Πώς δρα αντισηπτικά το υπεροξείδιο του υδρογόνου;
11. Σε ποιες περιπτώσεις και με ποια μορφή εφαρμόζεται ως αντισηπτικό το υπερβορικό νάτριο;
12. Σε ποιες περιπτώσεις και με ποια μορφή εφαρμόζεται ως αντισηπτικό ο νιτρικός άργυρος;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΚΤΟ

BITAMINES

16.1 Γενικά.

Οι βιταμίνες είναι ουσίες απαραίτητες για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού. Δεν συντίθενται μέσα στον οργανισμό, αλλά παραλαμβάνονται από τις διάφορες τροφές. Η συνηθισμένη καθημερινή τροφή περιέχει αρκετές ποσότητες βιταμινών για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Έτσι οι βιταμίνες χαρακτηρίζονται ως συστατικά του διατολογίου του ανθρώπου και όχι ως φάρμακα. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται θεραπευτικώς. Αυτό συμβαίνει:

α) Όταν εξ αιτίας κακής διατροφής, μερικές βιταμίνες δεν επαρκούν για τις ανάγκες του οργανισμού.

β) Όταν διαταραχθούν οι λειτουργίες του πεπτικού συστήματος και γίνει δύσκολη η απορρόφηση των βιταμινών από το γαστρεντερικό σωλήνα.

γ) Όταν οι ανάγκες του οργανισμού σε ορισμένες βιταμίνες είναι πολύ αυξημένες, όπως συμβαίνει στα παιδιά, κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης κλπ.

Οι βιταμίνες χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: Σ' αυτές που διαλύονται στο λίπος (Α, D, E, K) και σ' αυτές που διαλύονται στο νερό (βιταμίνες του συμπλέγματος Β και βιταμίνη C).

16.2 Βιταμίνες που διαλύονται στο λίπος.

α) Βιταμίνη Α.

Η βιταμίνη αυτή μετέχει στο μηχανισμό της όρασεως και παίζει σημαντικό ρόλο στην οπτική ικανότητα. Σε περιπτώσεις ελλείψεώς της εμφανίζονται διάφορες διαταραχές στην όραση και στον οφθαλμό, που μπορεί να οδηγήσουν σε τύφλωση.

Η βιταμίνη Α χορηγείται σε καψάκια ή διάλυμα από το στόμα.

Η λήψη μεγάλων δόσεων βιταμινών Α οδηγεί σε υπερβιταμίνωση, που συνοδεύεται από σοβαρές παρενέργειες, όπως ηπατικές διαταραχές, απώλεια τριχώσεως, ανορεξία, πονοκέφαλο κλπ.

β) Βιταμίνη D.

Η βιταμίνη D ευνοεί τη διαλυτοποίηση του ασβεστίου και διευκολύνει την απορρόφησή του, καθώς και την απορρόφηση του φωσφόρου από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Η έλλειψή της προκαλεί ραχίτιδες στα παιδιά και οστεομαλάκυνση στους ενήλι-

κες. Χορηγείται από το στόμα σε καψάκια και σε διάλυμα. Μεγάλες δόσεις βιταμίνης D προκαλούν ανορεξία, εμετούς και υπερασβεσταιμία.

γ) Βιταμίνη E.

Η βιταμίνη E έχει αντιοξειδωτική δράση στον οργανισμό. Προστατεύει από οξειδώσεις τη βιταμίνη A και βοηθά την απορρόφησή της. Σε έλλειψή της παρατηρείται καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Χορηγείται με τη μορφή καψακίων και ενέσεων.

δ) Βιταμίνη K.

Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη K μετέχει στο μηχανισμό της πήξης του αίματος. Σε περιπτώσεις ανεπάρκειας σε βιταμίνη K εμφανίζονται αιμορραγίες. Απαγορεύεται η χορήγηση της κατά τις τελευταίες μέρες της εγκυμοσύνης, γιατί μπορεί να προκαλέσει πυρηνικό ίκτερο στα νεογνά. Χορηγείται κυρίως παρεντερικώς.

16.3 Βιταμίνες που διαλύονται στο νερό.

α) Βιταμίνη B₁, ή θειαμίνη ή ανευρίνη.

Είναι απαραίτητη για τη διάσπαση του σακχάρου που, όπως είναι γνωστό, αποτελεί την κυριότερη πηγή ενέργειας για το ζωντανό οργανισμό. Η έλλειψή της προκαλεί την ασθένεια beri-beri, που χαρακτηρίζεται από αδυναμία των μυών, πνευματικές διαταραχές, πολυνευρίτιδες, ανορεξία και ατονία του εντέρου. Χορηγείται με τη μορφή δισκίων, ενέσεων και σιροπίων, σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες στα πολυβιταμινούχα σκευάσματα.

β) Βιταμίνη B₂, ή Ριβοφλαβίνη.

Η ριβοφλαβίνη συμμετέχει στις κυτταρικές μεταβολικές αναπνευστικές διεργασίες ως συστατικό διαφόρων ενζύμων. Κατά την έλλειψή της παρουσιάζονται διαταραχές των βλεννογόνων του στόματος και της μύτης, οπτικές διαταραχές, κερατίτιδα, αναιμία και γλωσσίτιδα. Χορηγείται σε δισκία, ενέσεις και σιρόπια μαζί με άλλες βιταμίνες στα πολυβιταμινούχα σκευάσματα.

γ) Βιταμίνη B₆, ή πυριδοξίνη.

Είναι απαραίτητη, όπως αναφέρθηκε ήδη, για τη σύνθεση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA), ανασταλτικού νευρομεταβιβαστή του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Η έλλειψή της προκαλεί υπερδιεγερσιμότητα και σπασμούς. Χορηγείται σε δισκία, σιρόπια ή ενέσεις, μόνη της ή μαζί με άλλες βιταμίνες.

δ) Νιασίνη ή νικοτινικό οξύ ή παράγοντας PP.

Αυτή η βιταμίνη του συμπλέγματος B αποτελεί συστατικό δύο σπουδαίων συνενζύμων, που ως μεταφορείς υδρογόνου παίρνουν μέρος στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, που γίνονται στα κύτταρα. Η έλλειψή της προκαλεί μία ασθένεια, γνωστή ως πελλάγρα, που χαρακτηρίζεται από δερματικές, γαστρεντερικές και ψυ-

χικές διαταραχές. Χορηγείται σε δισκία και ενέσεις, συνήθως σε συνδυασμό με άλλες βιταμίνες.

ε) Παντοθενικό οξύ ή βιταμίνη B₅.

Είναι και αυτό συστατικό ενός σημαντικού για τον οργανισμό συνενζύμου. Στον άνθρωπο δεν έχει παρατηρηθεί έλλειψη του παντοθενικού. Περιέχεται στα πολυβιταμινούχα σκευάσματα.

στ) Βιταμίνη B₁₂ ή κυανοκοβολαμίνη.

Συμμετέχει ως συνένζυμο σε αντιδράσεις αναγωγής και ισομερειώσεως. Η παρουσία της είναι απαραίτητη για το αιμοποιητικό σύστημα. Σε έλλειψή της οφείλονται διαταραχές του αιμοποιητικού (αναιμίες), του πεπτικού και του νευρικού συστήματος. Χορηγείται σε δισκία, σιρόπια και ενέσεις, μόνη ή μαζί με άλλες βιταμίνες.

ζ) Φολικό οξύ ή Φυλλικό οξύ.

Θεωρείται, όπως αναφέρθηκε ήδη, απαραίτητος παράγοντας για την παραγωγή των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων. Έλλειψή του προκαλεί αναιμίες. Χορηγείται από το στόμα με τη μορφή δισκίων, σιροπίων και παρεντερικών.

η) Βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ.

Ο ρόλος της είναι σημαντικός στη σύνθεση του κολλαγόνου, το οποίο είναι συστατικό του συνδετικού ιστού και των οστών.

Είναι σημαντικός παράγοντας επίσης, για τη διατήρηση της ακεραιότητας των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων και των αιμοσφαιρίων.

Έλλειψή της προκαλεί ασθένεια γνωστή από πολύ παλιά ως σκορβούτο, η οποία χαρακτηρίζεται από βλάβες του συνδετικού ιστού, των αιμοφόρων αγγείων και των συστατικών των οστών.

Χορηγείται σε δισκία και ενέσεις.

16.4 Ερωτήσεις.

1. Σε ποιες περιπτώσεις χορηγούνται οι βιταμίνες ως φάρμακα;
2. Σε ποιες κατηγορίες χωρίζονται οι βιταμίνες και ποιες βιταμίνες περιέχονται σε κάθε μια από τις κατηγορίες αυτές;
3. Ποιες είναι οι παρενέργειες της βιταμίνης A;
4. Ποιες είναι οι παρενέργειες της βιταμίνης D;
5. Ποια είναι η σημασία της βιταμίνης K για τον οργανισμό;
6. Τι διαταραχές παρουσιάζονται σε έλλειψη βιταμίνης B₆ και γιατί;
7. Ποιων βιταμινών η έλλειψη προκαλεί αναιμίες;

Η σχηματικές παραστάσεις των παρενεργειών καθώς και ορισμένα άλλα σχήματα ελήφθησαν από τα βιβλία:

α) Essentials of Pharmacology, John A. Bevan.

β) Nursing Pharmacology, Alvin K. Swonger.

γ) Πειραματική Φαρμακολογία, Διονυσίου Δ. Βαρώνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

ΓΕΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΟ – ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ – ΜΟΡΦΕΣ – ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ – ΔΟΣΕΙΣ – ΣΥΝΤΑΓΗ

1.1	Φάρμακο	5
1.2	Προέλευση των φαρμάκων	5
1.3	Μορφές φαρμάκων – Σκευάσματα	5
1.4	Ονομασίες φαρμάκων	9
1.5	Δόσεις φαρμάκων	9
1.6	Συνταγή	11
1.7	Ερωτήσεις	12

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΕΩΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΘΕΩΡΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ – ΔΕΣΜΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΧΕΣΗ ΔΟΜΗΣ – ΔΡΑΣΕΩΣ – ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΣ

2.1	Γενικά	13
2.2	Θεωρία των υποδοχέων	13
2.3	Δεσμοί φαρμάκων - υποδοχέων	15
2.4	Σχέση δομής – δράσεως	16
2.5	Ανταγωνισμός	16
2.6	Ερωτήσεις	17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ – ΔΙΑΝΟΜΗ (ΚΑΤΑΝΟΜΗ) – ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΑΠΟΒΟΛΗ (ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ) ΦΑΡΜΑΚΩΝ

3.1	Γενικά	18
3.2	Απορρόφηση	18
3.3	Διανομή (κατανομή)	25
3.4	Αποθήκευση	26
3.5	Μεταβολισμός	28
3.6	Αποβολή (απέκκριση)	29
3.7	Ερωτήσεις	31

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΕΝΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

4.1	Γενικά	32
4.2	Ατομική ευαισθησία	32
4.3	Ιδιοσυγκρασία	33
4.4	Υπερευαισθησία (αλλεργία)	34
4.5	Συνύπαρξη άλλης ασθένειας	34
4.6	Η ηλικία και το βάρος	35
4.7	Αθροιστική – Δυναμική – Συνέργεια φαρμάκων	36
4.8	Αντοχή	36
4.9	Εξάρτηση (εθισμός)	37
4.10	Ερωτήσεις	38

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

5.1	Γενικά	40
5.2	Φάρμακα του Παρασυμπαθητικού	42
5.3	Φάρμακα του Συμπαθητικού	44
5.4	Αντιυπερτασικά φάρμακα	47
5.5	Μυοχαλαρωτικά φάρμακα	48
5.6	Ερωτήσεις	49

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

6.1	Φάρμακα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος	51
6.2	Νευρομεταβιβαστικές ουσίες του ΚΝΣ	54
6.3	Υπνωτικά φάρμακα	55
6.4	Ψυχοφάρμακα	57
6.5	Ψευδαισθησιογόνα	60
6.6	Αντιεπιληπτικά φάρμακα	61
6.7	Γενικά αναισθητικά φάρμακα	62
6.8	Τοπικά αναισθητικά φάρμακα	65
6.9	Αναλγητικά (παισιπόνα) φάρμακα	67
6.10	Διεγερτικά (του ΚΝΣ) φάρμακα ή Ψυχοδιεγερτικά	71
6.11	Ερωτήσεις	72

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

7.1	Γενικά	73
7.2	Υπόφυση	74
7.3	Θυρεοειδής	76
7.4	Παραθυρεοειδής	78
7.5	Πάγκρεας	78
7.6	Επινεφρίδια	80

7.7	Όρχεις	81
7.8	Ωοθήκες	82
7.9	Θηλασμός	84
7.10	Ερωτήσεις	84

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΩΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

8.1	Γενικά	86
8.2	Καρδιοτονωτικά φάρμακα	86
8.3	Ανταρρυθμικά φάρμακα	88
8.4	Αντιστηθαγγικά φάρμακα	89
8.5	Ερωτήσεις	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΑΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

9.1	Γενικά	91
9.2	Φάρμακα που δρουν στο στομάχι	92
9.3	Φάρμακα που δρουν στο έντερο	94
9.4	Ερωτήσεις	95

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

10.1	Γενικά	96
10.2	Διουρητικά φάρμακα	96

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΝΔΕΚΑΤΟ

ΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

11.1	Γενικά	100
11.2	Αντιαναιμικά φάρμακα	100
11.3	Αντιπηκτικά φάρμακα	101
11.4	Ερωτήσεις	104

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΩΔΕΚΑΤΟ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

12.1	Γενικά	105
12.2	Φλεγμονή	105
12.3	Ανοσολογικός μηχανισμός	105
12.4	Οροί και εμβόλια	106
12.5	Ερωτήσεις	107

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΡΙΤΟ

ΑΝΤΙΣΤΑΜΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΕΡΟΤΟΝΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

13.1	Ισταμίνη	108
13.2	Αντισταμινικά φάρμακα	108
13.3	Σεροτονίνη	110

13.4	Αντισεροτονικά φάρμακα	110
13.5	Ερωτήσεις	110

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ – ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

14.1	Γενικά	111
14.2	Σουλφοναμίδες	113
14.3	Αντιβιοτικά	114
14.4	Φάρμακα κατά των ιών	122
14.5	Ανθελονοσιακά φάρμακα	123
14.6	Χημειοθεραπευτικά του «καρκίνου»	125
14.7	Ερωτήσεις	125

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΑ – ΑΠΟΛΥΜΑΝΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

15.1	Γενικά	127
15.2	Φυσικά μέσα αντισηψίας	127
15.3	Χημικά μέσα αντισηψίας	128
15.4	Ερωτήσεις	129

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΚΑΤΟ ΕΚΤΟ

ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ

16.1	Γενικά	130
16.2	Βιταμίνες που διαλύονται στο λίπος	130
16.3	Βιταμίνες που διαλύονται στο νερό	131
16.4	Ερωτήσεις	132