



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΟΠΤΙΚΗΣ & ΟΠΤΟΜΕΤΡΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΒΙΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ

Σπουδαστής:

ΚΟΥΤΣΙΟΥ ΕΙΡΗΝΑΙΟΣ Α.Μ. 711

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΑΝΔΡΙΚΟΠΟΥΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ

ΑΙΓΙΟ - 2017

Περίληψη

O σκοπός της πτυχιακής εργασίας είναι ο μεταβολισμός και η βιομετατροπή των φαρμάκων στον οφθαλμό στην οποία γίνεται και η αναφορά. Ο μεταβολισμός και η βιομετατροπή των φαρμάκων στον οφθαλμό είναι η ικανότητα όπου ξενοφοβικές ουσίες καθημερινά απορροφούνται στα διάφορα μέρη του σώματος μας για θεραπευτικούς σκοπούς. Ο μηχανισμός δράσης φαρμάκων, η τύχη τους μέσα στον οργανισμό και η αλληλεπίδρασή τους με τους βασικούς μηχανισμούς που διέπουν την ομοιοστασία των κυτταρικών λειτουργιών εξετάζονται, κατά κύριο λόγο, ως εργαλεία για την κατανόηση των βιοχημικών και μοριακών διεργασιών που εμπλέκονται στη δράση τους.

The aim of the dissertation is the metabolism and

biotransformation of the drugs in the eye, which is the reference. The metabolism and bioconversion of drugs to the eye is the ability where xenophobic substances are daily absorbed into the various parts of our body for therapeutic purposes. The mechanism of action of drugs, their fate within the body and their interaction with the basic mechanisms governing homeostasis of cellular functions are predominantly considered as tools for understanding the biochemical and molecular processes involved in their action.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	ii
Πίνακας Περιεχομένων	iii
Κεφάλαιο 1.	1
1. Γενικό μέρος.....	1
1.1 Μονάδες μέτρησης των δραστικών συστατικών	1
1.2 Σκεύασμα-Ιδιοσκεύασμα.....	2
1.3 Γαληνικά σκευάσματα.....	3
1.4 Μορφές φαρμάκων.....	3
1.5 Απορρόφηση - Μεταβολισμός - Απέκκριση φαρμάκων.....	5
1.6 Δράση- Φαρμακοκινητική-Βιοδιαθεσιμότητα.....	6
1.7 Ανεπιθύμητες Δράσεις των Φαρμάκων.....	7
1.8 Εθισμός-Έλξη-Τοξικομανία.....	8
1.9 Ευαισθητοποίηση-Αλλεργία.....	10

Κεφάλαιο 2.	15
2. Αντιγλαυκωματικά φάρμακα.....	15
2.1 Γενικές αρχές μυωτικών-αντιγλαυκωματικών φαρμάκων.....	15
2.2 Ενδείξεις.....	16
2.3 Ανεπιθύμητες δράσεις.....	17
Κεφάλαιο 3.	19
3. Παρασυμπαθητικομιμητικά μυωτικά-αντιγλαυκωματικά.....	19
3.1 Acetylcholine chloride.....	19
3.2 Carbachol.....	19
3.3 Metacholine.....	19
3.4 Pilocarpine.....	20
Κεφάλαιο 4.	21
4. Αντιχολινεστεραστικά παρασυμπαθητικομιμητικά μυωτικά- αντιγλαυκωματικά.....	21

4.1 Physostigmine.....	21
4.2 Demecarium.....	21
4.3 Echothiophate.....	22
4.4 Isoflurophate.....	22
Κεφάλαιο 5..	23
5. Αναστολείς.....	23
5.1 Betaxolol.....	23
5.2 Carteolol.....	23
5.3 Timolol.....	23
Κεφάλαιο 6..	24
6. Υποδοχείς Φαρμάκων και Φαρμακοδυναμική.....	24
6.1 Υποδοχείς.....	24
6.2 Μακρομοριακή φύση των υποδοχέων των φαρμάκων.....	24
6.3 Σχέση δόσης-ανταπόκρισης των φαρμάκων.....	25
6.4 Καμπύλη Συγκέντρωσης-Ανταπόκρισης και Πρόσδεσης με τον υποδοχέα.....	25

6.5 Πως ανακαλύπτονται οι νέοι υποδοχείς.....	26
6.6 Σύζευξη Υποδοχέα-Τελεστή και εφεδρικοί υποδοχείς.....	27
Κεφάλαιο 7..	29
7. Μηχανισμοί και φαρμακολογική.....	29
7.1 Μηχανισμοί μεταγωγής σήματος και φαρμακολογική Δράση.....	29
7.2 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς και λιποδιαλυτοί παράγοντες	30
7.3 Διαμεμβρανικά ένζυμα συμπεριλαμβανομένων και του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών.....	31
7.4 Υποδοχείς Κυτταροκινών.....	32
7.5 Δίαυλοι ιόντων που ρυθμίζονται από το πρόσδεμα.....	33

Κεφάλαιο 8..	35
8. Βιομετατροπή φαρμάκων.....	35
8.1 Γιατί είναι απαραίτητη η βιομετατροπή των φαρμάκων.....	35
8.2 Ρόλος βιομετατροπής στην απομάκρυνση φαρμάκων.....	36
8.3 Που επιτελείται η βιομετατροπή των φαρμάκων.....	37
8.4 Αναστολή του μεταβολισμού των φαρμάκων	37
8.5 Ενζυμική Επαγωγή.....	39
8.6 Έλεγχος παρουσίας μη επαγωγής	41
8.7 Βιοχημεία αντιδράσεων.....	43
8.8 Αναγωγή.....	46
Βιβλιογραφία.....	50

Κεφάλαιο 1

1. Γενικό μέρος

1.1 Μονάδες μέτρησης στα δραστικά συστατικά των φαρμάκων και τα έκδοχα τους

Η ημερήσια δόση του φαρμάκου υπολογίζεται με βάση είτε το βάρος είτε την επιφάνεια του σώματος ή και με το συνδυασμό των δύο αυτών παραμέτρων. Ο αριθμός των δόσεων συνδυάζεται με την ηλικία και με την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική του φαρμάκου στη δεδομένη ηλικία. Η ημερήσια δόση εκφράζεται σε mg/Kg βάρους ή σε mg/m² επιφάνειας σώματος. Σε παχύσαρκα παιδιά, ο υπολογισμός της δόσης γίνεται με βάση το ιδανικό βάρος για την ηλικία και το φύλο του ασθενή όπως αυτό απεικονίζεται στις καμπύλες ανάπτυξης και όχι με το πραγματικό βάρος που οδηγεί σε μεγαλύτερες δόσεις. Πιο αξιόπιστη μέθοδος υπολογισμού της δόσης είναι αυτή που βασίζεται στον υπολογισμό της επιφάνειας του σώματος. Η μέση επιφάνεια σώματος για ενήλικα βάρους 70 Kg είναι περίπου 1.82 m². Για τον υπολογισμό της δόσης φαρμάκου σε παιδιά με βάση την επιφάνεια χρησιμοποιείται ο παρακάτω τύπος.

$$\text{Δόση: } \frac{\text{επιφάνεια σώματος (m}^2\text{)}}{1.8} \times \text{δόση ενήλικα}$$

Για τον προσδιορισμό της επιφάνειας σώματος στα παιδιά, ο παιδίατρος συμβουλεύεται τα ειδικά νομογράμματα σχέσης βάρους, ύψους και επιφάνειας σώματος που υπάρχουν στα παιδιατρικά συγγράμματα. Οι μονάδες βάρους-όγκου που χρησιμοποιούνται περισσότερο στις συνταγές είναι οι υποδιαιρέσεις του κιλού και του λίτρου (gr, mgr, ml). Η μονάδα βάρους – όγκου γράφεται δίπλα στο όνομα του φαρμάκου. Η μονάδα της μάζας είναι το Kg (κilo-χιλιόγραμμα) και τα πολλαπλάσια ή υποπολλαπλάσια του.

Ο τόνος = (t) = 103 Kg

Το κιλό (Kg) = 1000 gr

Το γραμμάριο (gr) = 10⁻³ Kg

Το χιλιοστόγραμμα (mg) = 10⁻⁶ Kg = 10⁻³ gr

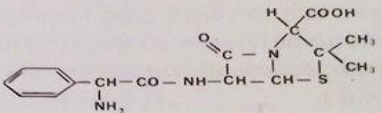
Το μικρογραμμάριο (μg ή γ) = 10⁻⁹ Kg = 10⁻⁶ gr = 10⁻³ mg

Η μονάδα μέτρησης των υγρών είναι το λίτρο (l) του οποίου υποδιαίρεση είναι το ml =103 l. Ενδεικτικά κατά προσέγγιση μπορούμε να δοσολογίσουμε:

- 1 κουταλάκι του καφέ =5 ml
- 1 κουταλάκι του γλυκού =10 ml
- 1 κουταλάκι του φαγητού =15 ml

1.2 Σκεύασμα-Ιδιοσκεύασμα

Τα περισσότερα φάρμακα κυκλοφορούν στο εμπόριο με τη μορφή μιγμάτων δραστικών συστατικών και αδρανών εκδόχων, που ονομάζονται φαρμακοτεχνικά σκευάσματα. Το ίδιο δραστικό συστατικό μπορεί να κυκλοφορεί με πληθώρα παρόμοιων εμπορικών μορφών, που ονομάζονται ιδιοσκευάσματα. Αρκετά συχνά, κάποιο δραστικό συστατικό διατίθεται με πολλά εμπορικά ιδιοσκευάσματα μιας συγκεκριμένης φαρμακοτεχνικής μορφής (π.χ., δισκία), ή πολλών διαφορετικών μορφών (π.χ., δισκία και σιρόπι). Στις περιπτώσεις αυτές, έχει μεγάλη πρακτική σημασία η ομοιότητα της βιοδιαθεσιμότητας όλων των ιδιοσκευασμάτων (βιοϊσοδυναμία). Η φαρμακοτεχνική μορφή, όπως και τα έκδοχα, έχει ως στόχο να καταστήσει το φάρμακο περισσότερο εύληπτο και αποτελεσματικό, δηλαδή να βελτιώσει τις οργανοληπτικές του ιδιότητες.

Συντακτικός χημικός τύπος	
Μοριακός χημικός τύπος	$C_{16}H_{19}O_4N_3$ ή $C_6H_5CH_2CONHC_3H_7O_2NC_2H(CH_3)_2COOH$
Χημική ονομασία	6(d-2-amino-2-pnenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3,2,0] heptane-2-carboxylic acid
Κοινή ονομασία	Ampicillin
Εμπορική ονομασία	Pentrexyl [®] , Penbritin [®] κ.ά.

Εικόνα 1: Συντακτικός χημικός τύπος(βιβ. βασική και κλινική φαρμακολογία)

Με ονομασίες κοινές σε επίπεδο διεθνές χρησιμοποιούνται σε συμφωνία κοινή στην φαρμακολογία, επειδή κυκλοφορούν ουσίες χιλιάδες και θα ήταν η επικοινωνία δύσκολη.

1.3 Γαληνικά σκευάσματα

Γαληνικά είναι τα φάρμακα που παρασκευάζονται από τον ίδιο τον φαρμακοποιό, μέσα στο χώρο του φαρμακείου. Η ονομασία τους προέρχεται από τον σπουδαίο γιατρό της αρχαιότητας, μετά τον Ιπποκράτη, Γαληνό. Παράγονται δε από τις ίδιες πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται και στη βιομηχανική παραγωγή και τα οφέλη τους είναι σημαντικά. Καταρχάς πρόκειται για εξατομικευμένη θεραπεία, αφού είναι δυνατή η συνεργασία μεταξύ φαρμακοποιού και γιατρού, οι οποίοι λαμβάνουν υπόψιν τους τις ανάγκες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά.

Επίσης, εάν ο ασθενής έχει αλλεργία σε κάποιο από τα συστατικά που περιέχονται σε ένα φάρμακο, ο φαρμακοποιός μπορεί και πάλι να προχωρήσει στην παραγωγή του, αντικαθιστώντας τα συστατικά αυτά με άλλα. Αλλά και η δυσάρεστη γεύση ορισμένων φαρμάκων μπορεί να τα καθιστά ανεπιθύμητα σε κάποιους ασθενείς. Ο φαρμακοποιός μπορεί να βελτιώσει τη γεύση, χωρίς να αλλάζει την αποτελεσματικότητά τους. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για παιδιά ή ακόμα και για κατοικίδια ζώα. Σημαντικό είναι επίσης πως μπορεί να γίνει αλλαγή τρόπου χορήγησης του φαρμάκου αν ο ασθενής εμφανίζει δυσκολία στην κατάποση δισκίων ή καψουλών. Τέλος, μερικά φάρμακα, όπως οι κρέμες και οι αλοιφές, μπορούν να παρασκευασθούν με τέτοιο τρόπο ώστε να γίνεται η απορρόφηση τους από το αίμα μέσω του δέρματος.

1.4 Μορφές φαρμάκων

Δισκία (χάπια). Προορίζονται για *per os* λήψη. Εκτός από το δραστικά συστατικά, συχνά επιβάλλεται η παρουσία εκδόχων που αυξάνουν τον όγκο (άμυλο) ή βελτιώνουν τη γεύση (γαλακτοσάκχαρο). Όταν το φάρμακο ερεθίζει το στομάχι, ή αδρανοποιείται από τα γαστρικά υγρά, χρησιμοποιούνται ειδικά έκδοχα επικάλυψης (εντεροδιαλυτό περίβλημα), τα οποία επιτρέπουν τη διάλυση του δισκίου μόνο μέσα στον εντερικό αυλό. Μερικά δισκία προορίζονται για απορρόφηση από το στοματικό βλεννογόνο (υπογλώσσια), ή από το υποδόριο λίπος (μετά από εμφύτευση). Επίσης, υπάρχουν ειδικά δισκία που προορίζονται για τοπική μόνο δράση (κολπικά και οφθαλμικά).

Κάψουλες (καψάκια). Η δραστική ουσία περιέχεται σε ειδικό περίβλημα από ζελατίνη, το οποίο επικαλύπτει τυχόν δυσάρεστη γεύση και επιτρέπει βαθμιαία διάλυση μέσα στα πεπτικά υγρά ή μόνο μέσα στα εντερικά υγρά (εντεροδιαλυτό περίβλημα). Όταν επιδιώκεται παρατεταμένη ενέργεια, το

περιεχόμενο παρασκευάζεται σε μεγαλοκοκκιώδη μορφή.

Υπόθετα. Προορίζονται, συνήθως, για συστηματική απορρόφηση, οπότε τοποθετούνται στο ορθό (σε βάθος 0,5 cm) για απορρόφηση από τις κάτω αιμορροϊδικές φλέβες και αποφυγή του φαινομένου της αρχικής διάβασης. Σπανιότερα, επιδιώκεται τοπική δράση στο ορθό ή στον κόλπο (κολπικά υπόθετα).



Εικόνα 2: Εφαρμογή κολλυρίου στο μάτι (ιστότοπος <http://www.newscity1.net/>)

Εναιωρήματα. Προκύπτουν από αδιάλυτα δραστικά συστατικά και πρέπει να ανακατεύονται καλά, πριν από κάθε χρήση. Συνήθως προορίζονται για εσωτερική λήψη. Απλά διαλύματα. Εφαρμόζονται τοπικά για πλύσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, ή προορίζονται για συστηματική χορήγηση (σιρόπια, κ.ά.).

Βάμματα. Είναι απλά διαλύματα, στα οποία οι δραστικές ουσίες διαλύονται ή εκχυλίζονται μέσα σε αιθανόλη. Ως βάμματα, συνήθως χρησιμοποιούνται τα αντισηπτικά διαλύματα για το δέρμα και τους βλεννογόνους. Τα σύνθετα βάμματα, τα οποία προορίζονται για εσωτερική λήψη, μπορεί να περιέχουν σακχαρόζη και άλλα βελτιωτικά της γεύσης, οπότε ονομάζονται ελιξίρια.

Ενέσιμα διαλύματα. Διατίθενται σε αμπούλες (φύσιγγες), οι οποίες εκτός από τις δραστικές ενώσεις περιέχουν κατάλληλες αποστειρωτικές ή αντιοξειδωτικές ουσίες. Ως έκδοχα χρησιμοποιούνται απεσταγμένο νερό, ισότονα διαλύματα γλυκόζης (5%) ή χλωριούχου νατρίου (0.9%) και φυτικά έλαια (για παρατεταμένη δράση μετά από ενδομυϊκή χορήγηση).

Οφθαλμικά διαλύματα. Είναι διαλύματα στείρα μικροβίων και ισότονα με τα δάκρυα. Διατίθενται σε ειδικά φιαλίδια, για ενστάλαξη στους επιπεφυκότες. Ονομάζονται και κολλύρια.

Αλοιφές. Προκύπτουν από ανάμειξη των δραστικών συστατικών με κατάλληλα ημίρρευστα έκδοχα (βαζελίνη). Όταν τα έκδοχα είναι υδρόφιλες

ουσίες, χαρακτηρίζονται ως κρέμες. Προορίζονται για τοπικές επαλείψεις στο δέρμα, και τους βλεννογόνους.

Εισπνεόμενα. Οι δραστικές ουσίες εισπνέονται, προκειμένου να δράσουν στο αναπνευστικό δένδρο ή να απορροφηθούν για κάποια συστηματική ενέργεια. Ουσίες που δεν είναι πτητικές χορηγούνται μαζί με κάποιο προωθητικό αέριο, με την βοήθεια ειδικού δοσιμετρικού ψεκαστήρα. Ορισμένες συσκευές εισπνοών απελευθερώνουν το δραστικό συστατικό σε στερεή λεπτοκοκκιώδη μορφή. Με τη χρήση ψεκαστήρων και άλλων εισπνευστικών συσκευών είναι δυνατή η εκτόξευση συγκεκριμένης και προκαθοριζόμενης ποσότητας φαρμάκου ('εκνέφωμα'). Όταν ο ασθενής νοσηλεύεται στο Νοσοκομείο με παρατεταμένη δύσπνοια, μπορεί να απαιτηθεί συνεχής χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων με ειδικό ατμιστήρα, είτε μαζί με οξυγόνο είτε μαζί με ατμοσφαιρικό αέρα.

1.5 Απορρόφηση - Μεταβολισμός - Απέκκριση φαρμάκων

Οι μηχανισμοί διέλευσης των μεμβρανών διακρίνονται σε ενεργητικούς και παθητικούς. Στους ενεργητικούς μηχανισμούς ανήκουν η διευκολυνόμενη διάχυση, η ενεργητική μεταφορά και η ενδοκύτωση. Παθητικοί μηχανισμοί είναι η διάχυση και η διήθηση. Διευκολυνόμενη διάχυση: Ο μηχανισμός αυτός αφορά κυρίως υδατάνθρακες ή αμινοξέα, καθώς και φάρμακα που είναι παράγωγα των προηγούμενων.

Ενεργητική μεταφορά: Είναι λειτουργία που απαιτεί ενέργεια, επειδή μπορεί να γίνει αντίθετα προς το πρηνές συγκέντρωσης. Για την πραγματοποίησή της προϋποτίθεται η ύπαρξη λιποδιαλυτού μορίου στη μεμβράνη, το οποίο δρα ως υποδοχέας και ως φορέας για το φάρμακο. Μετά τη μεταφορά στην εσωτερική επιφάνεια του κυττάρου, ο ελεύθερος φορέας ξαναγυρίζει στην εξωτερική επιφάνεια, παραλαμβάνει νέο μόριο φαρμάκου, κ.ο.κ.

Η ενεργητική μεταφορά είναι ιδιαίτερα σημαντικός μηχανισμός για την απορρόφηση υδατοδιαλυτών φαρμάκων στο εντερικό επιθήλιο και για την απέκκρισή τους στη χολή και στα ούρα.

Ενδοκύτωση (πινοκύτωση ή φαγοκύτωση): Είναι μηχανισμοί πολύπλοκοι που απαιτούν ενέργεια. Η συμμετοχή τους στην απορρόφηση, και γενικά στη διακίνηση των φαρμάκων, αμφισβητείται από πολλούς ερευνητές. Φαίνεται ότι διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην απορρόφηση ορισμένων ουσιών και κυρίως των πρωτεϊνικών μορίων. Κατά την απέκκριση, η αντίστοιχη διαδικασία ονομάζεται εξωκύτωση.

Διήθηση: Ο φραγμός των βιολογικών μεμβρανών έχει το χαρακτήρα της βασικής λιπιδικής δομής, όπου συνυπάρχουν πόροι με υδρόφιλο τοίχωμα. Κατά τη διήθηση, οι υδατοδιαλυτές ουσίες περνούν μέσα από αυτούς τους

πόρους, λόγω πρανούς υδροστατικής ή οσμωτικής πίεσης. Τέτοιο παράδειγμα διήθησης αποτελεί το τοίχωμα του νεφρικού σπειράματος, όπου διαπερνούν μεταξύ των άλλων, νερό, ουρία, λευκωματίνη (κατά ένα μέρος), και πολλά φάρμακα. Επισημαίνεται, ότι σε ιστούς με μεγάλη διακίνηση νερού, το νερό μεταφέρεται κυρίως διά μέσου ειδικών πόρων, τις υδροπορίνες.

Ο μεταβολισμός, η εναποθήκευση και η αποβολή είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους τα φάρμακα απομακρύνονται τελικώς από το σημείο όπου δρουν. Η εναποθήκευση φαρμάκων στο λιπώδη ιστό, στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και στα οστά, παίζει σημαντικό ρόλο για την απομάκρυνση και την κυκλοφορία των λιποδιαλυτών ουσιών, των κολλοειδών και των βαρέων μετάλλων, αντίστοιχα.

Η απέκκριση από τους νεφρούς, το χοληφόρο σύστημα, το έντερο και τους πνεύμονες, συμβάλλει στην απομάκρυνση των περισσότερων φαρμάκων. Από τις οδούς που αναφέρθηκαν, η κυριότερη είναι η νεφρική απέκκριση.

1.6 Δράση-Φαρμακοκινητική-Βιοδιαθεσιμότητα

Υπάρχουν πάρα πολλά παραδείγματα αλληλεπιδράσεων, αλλά λίγα από αυτά παρουσιάζουν πρακτικό κλινικό ενδιαφέρον. Συνήθως, είναι εφικτή η αποτροπή κάποιας ανεπιθύμητης εκδήλωσης με την απλή αλλαγή ενός ή περισσότερων από τα ενεχόμενα φάρμακα. Προβλήματα θα εμφανισθούν, όταν πρόκειται για απαραίτητα στον ασθενή φάρμακα που δεν είναι δυνατόν να αντικατασταθούν, χωρίς να επηρεασθεί η θεραπευτική αγωγή. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται κυρίως στα φάρμακα εκείνα που χορηγούνται χρονίως και έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται τοξικότητα ακόμη και με ελάχιστη υπέρβαση των ανώτατων επιτρεπτών επιπέδων στο αίμα (π.χ., τα κουμαρινικά αντιπηκτικά).

Η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου μπορεί να περιορίζεται από την παρουσία ενός άλλου φαρμάκου ή κάποιας άλλης χημικής ουσίας γενικότερα. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως ανταγωνισμός. Ο ανταγωνισμός που αναπτύσσεται μεταξύ αγωνιστών και ανταγωνιστών για τον ίδιο υποδοχέα ονομάζεται φαρμακολογικός (ή βιολογικός, ή συναγωνιστικός), όταν οι δύο ουσίες ανταγωνίζονται για την κατάληψη του ενεργού κέντρου του υποδοχέα. Υπάρχει ακόμη και ο μη-συναγωνιστικός ανταγωνισμός, όταν η πρόσδεση του ανταγωνιστή γίνεται εκτός ενεργού κέντρου, αλλά προκαλεί αλλοστερικές μεταβολές στο μόριο του υποδοχέα που αποκλείουν τη σύνδεση του αγωνιστή στο ενεργό κέντρο. Εκτός από φαρμακολογικός, ο ανταγωνισμός δύο φαρμάκων μπορεί επίσης να είναι: Χημικός, όταν ένα φάρμακο αντιδρά χημικώς με ένα άλλο στο σημείο εφαρμογής ή απορρόφησης, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η βιοδιαθεσιμότητα του ενός ή και των δύο (π.χ. σίδηρος και τετρακυκλίνες). Φυσιολογικός, όταν η φαρμακολογική ενέργεια του ενός αναιρεί την ενέργεια του άλλου, ό-πως συμβαίνει π.χ. με τη νοραδρεναλίνη (αγγειοσύσπαση) και την ισταμίνη (αγγειοδιαστολή). Συνήθως πρόκειται για

φάρμακα που επενεργούν μέσω υποδοχέων, όμως οι υποδοχείς αυτοί είναι εντελώς διαφορετικοί μεταξύ τους.

1.7 Ανεπιθύμητες Δράσεις των Φαρμάκων

Από τις αρχές της η Φαρμακολογία έχει ακολουθήσει μια λίγο πολύ πειραματική και εμπειρική προσέγγιση στη θεραπεία ασθενειών. Η μεγάλη ποικιλομορφία ανάμεσα στα άτομα στην απόκριση σε οποιοδήποτε φάρμακο ήταν πάντοτε ένα αναπόφευκτο κομμάτι της φαρμακοθεραπείας. Η απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή ποικίλλει ανάμεσα στα άτομα, ανάλογα με τη γενετική τους σύσταση, την ηλικία, το φύλο, συνοδές νόσους, περιβαλλοντικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της διαίτας και του τρόπου ζωής (π.χ., το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ), καθώς και με παράγοντες που σχετίζονται με τα φάρμακα, όπως φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Όταν ένα φάρμακο χορηγείται σε ένα άτομο για να αντιμετωπιστεί μια νόσος, υπάρχουν οι ακόλουθες πιθανότητες: α) φυσιολογική δράση του φαρμάκου, β) αυξημένη δράση του φαρμάκου, γ) καθόλου ή υποθεραπευτική δράση του φαρμάκου και δ) ανεπιθύμητες δράσεις, οι οποίες, συνήθως, αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Για αιώνες, αυτό το φάσμα των ενεργειών θεωρείται ως δεδομένο από όλους τους εμπλεκόμενους (γιατρούς και ασθενείς).

Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν να αποφευχθούν εάν ληφθούν υπόψη φαρμακογενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις φαρμακοκινητικές ή/και τις φαρμακοδυναμικές πτυχές της δράσης του φαρμάκου στον ασθενή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες νοσοκομειακής περίθαλψης, οι οποίες σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να καταλήξουν σε θάνατο. Ο μεγάλος αρνητικός αντίκτυπος των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αποδειχτεί σε πολλές μελέτες, όπως, π.χ., ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες κοστίζουν στις ΗΠΑ σχεδόν 100 εκατομμύρια δολάρια και αποτελούν την αιτία περισσότερων από 100.000 θανάτων ετησίως, και ότι περισσότερο από 7% όλων των εισαγωγών στο νοσοκομείο στο Ηνωμένο Βασίλειο και τη Σουηδία οφείλεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια μελέτη από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών των ΗΠΑ (US Centers for Disease Control and Prevention - CDC), αναφέρει ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν ποσοστό 6,7% όλων των επισκέψεων σε τμήματα επειγόντων περιστατικών στις ΗΠΑ που οδήγησαν σε νοσηλεία. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε μια μεγάλη έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο, η οποία δείχνει ότι 6,5% από 18.820 εισαγωγές σε δύο μεγάλα γενικά νοσοκομεία της Αγγλίας για μια περίοδο 6 μηνών ήταν άμεσο αποτέλεσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρόμοια συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αναφερθεί, επίσης, σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες, όπως Γερμανία, Γαλλία και

Ισπανία.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι αντιδράσεις τύπου Α, εξαρτώνται δηλαδή από τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα. Τόσο φαρμακοκινητικοί όσο και φαρμακοδυναμικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στη σχέση ανάμεσα στην αρχική δόση του φαρμάκου και το τελικό βιολογικό αποτέλεσμα ή αποτελέσματα. Γενετικοί πολυμορφισμοί στα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα, σε μεταφορείς ή σε φαρμακολογικούς στόχους των φαρμάκων συνιστούν τη γενετική αιτία των διαφορετικών αποκρίσεων των ατόμων στα φάρμακα που παρατηρούνται στην κλινική πράξη. Επιπρόσθετα, πρέπει να θυμόμαστε ότι οι διαφορετικές αποκρίσεις στα φάρμακα μπορεί να σχετίζονται όχι μόνο με φαρμακογενετικούς πολυμορφισμούς, αλλά, επίσης, με μη γενετικούς παράγοντες, όπως η επίδραση της παρουσίας άλλων φαρμάκων ή παθοφυσιολογικών καταστάσεων.

Η συνεισφορά της γενετικής ποικιλομορφίας στις ανεπιθύμητες ενέργειες εκτιμάται ότι είναι σημαντική, αλλά παραμένει σε μεγάλο βαθμό υποτιμημένη. Άμεσες ενδείξεις για τη συμμετοχή της φαρμακογονιδιωματικής ως καθοριστικού παράγοντα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψαν το 2001, όταν ερευνητές ανέλυσαν τα δεδομένα για τα 27 πιο συχνά απαντώμενα φάρμακα στις μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες και έδειξαν ότι 59% (16/27) αυτών μεταβολίζονται στον οργανισμό από τουλάχιστον ένα ένζυμο που έχει κάποιο ποικιλόμορφο αλληλόμορφο που προκαλεί φτωχό μεταβολισμό. Έδειξαν, επίσης, ότι το 69% των φαρμάκων αυτών (11/16) μεταβολίζονται από το CYP2D6 (κυρίως αντικαταθλιπτικά και β-αναστολείς). Εντούτοις, μόνο για ποσοστό 7-22% τυχαία επιλεγμένων φαρμάκων είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται από ένζυμα με γενετική ποικιλομορφία. Τα δεδομένα αυτά είναι αξιοσημείωτα, ωστόσο, δεν έχουν επιβεβαιωθεί ακόμη με μεγάλες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες.

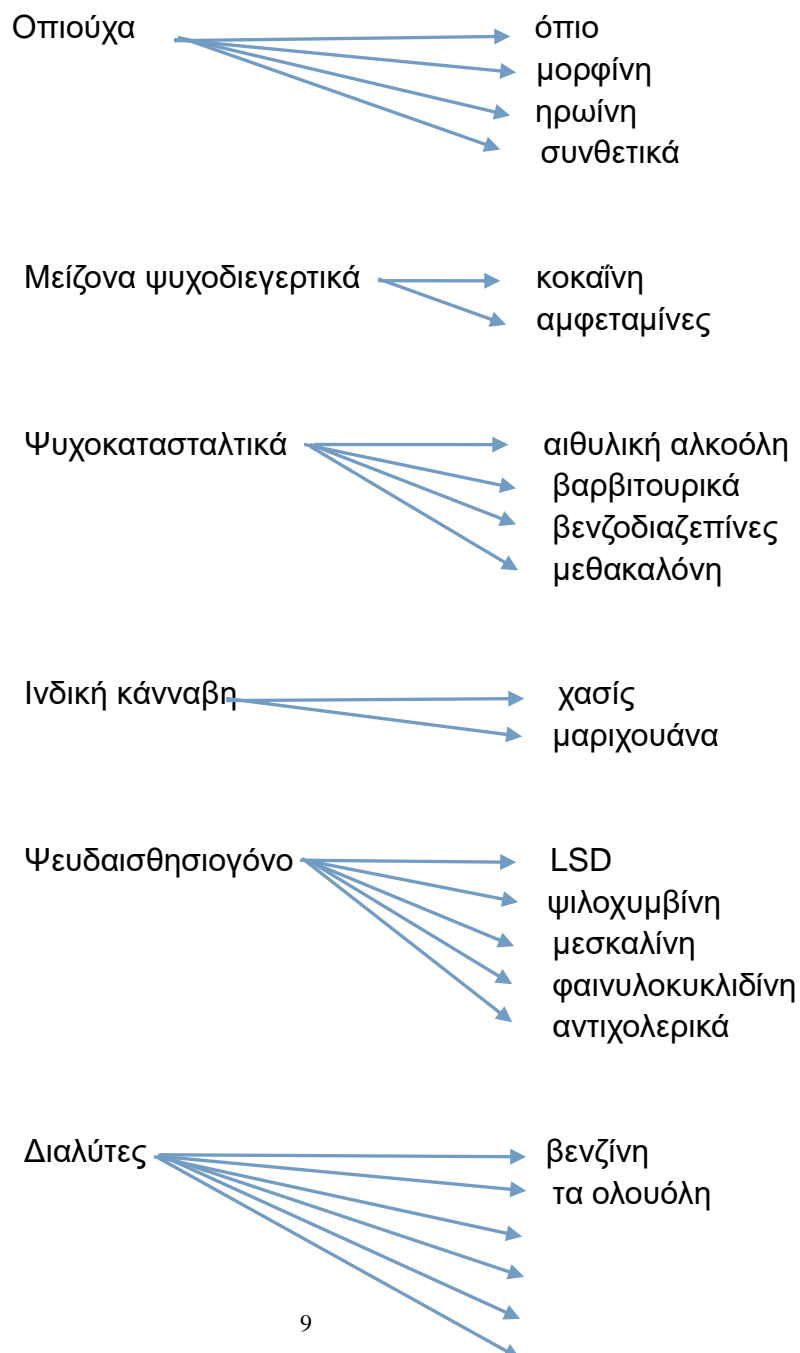
1.8 Εθισμός-Έλξη-Τοξικομανία

Το φαινόμενο αυτό, που παλιότερα ονομαζόταν «εθισμός», χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ελάττωση της ενέργειας ενός φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Δηλαδή, για να έχουμε την επιθυμητή ενέργεια του φαρμάκου στην αρχική της ένταση, πρέπει να αυξάνουμε συνεχώς τη δόση του, με κίνδυνο να εμφανιστούν τοξικές ενέργειες. Αντοχή αναπτύσσεται κυρίως για τα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. (όπως είναι η αιθυλική αλκοόλη και οι βενζοδιαζεπίνες) και τα οπιούχα. Όταν ο οργανισμός παρουσιάζει αντοχή σε ένα φάρμακο, το φαινόμενο αυτό επεκτείνεται και σε άλλα χημικώς συγγενή φάρμακα (διασταυρούμενη αντοχή). Για ορισμένα φάρμακα, πιστεύεται πως η αντοχή οφείλεται στην επαγωγή των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα τον ταχύτερο μεταβολισμό και απομάκρυνσή τους (αιθυλική αλκοόλη, βαρβιτουρικά, κ.ά.).

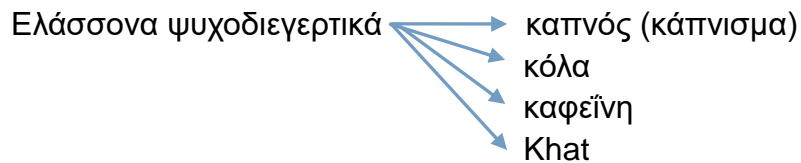
Στην περίπτωση των οπιούχων, πιστεύεται ότι η μακρόχρονη χορήγησή

τους οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης των ενδογενών οπιοειδών ολιγοπεπτιδίων (εγκεφαλίνες, ενδορφίνες, δυνορφίνες), τα οποία δρουν στους ίδιους υποδοχείς. Έτσι, γίνεται αναγκαία η συνεχής αύξηση των εξωγενών οπιούχων, προκειμένου να καλυφθεί η μείωση των ενδογενών οπιοειδών. Η θεωρία αυτή εξηγεί και το σύνδρομο στέρησης μετά από διακοπή των οπιούχων, το οποίο αποδίδεται στην παρουσία μειωμένων επιπέδων ενδογενών οπιοειδών.

Για την αποφυγή ανάπτυξης ανοχής, πρέπει ένα φάρμακο να δίνεται κατά διαλείμματα (διακεκομμένη χορήγηση) και να συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που ασκούν παραπλήσιες ενέργειες. Η ανάπτυξη ανοχής συνδυάζεται πολύ συχνά με παράλληλη ανάπτυξη φυσικής και ψυχικής εξάρτησης, που περιγράφονται στα σχετικά με τη φαρμακευτική εξάρτηση.



ακετόνη
τριχλωραιθυλένιο
αιθέρας
υποξείδιο αζώτου



Πίνακας 1. Κατηγορίες δραστικών ουσιών

Πολλά φάρμακα δεν δρουν απ' ευθείας στα κύτταρα-στόχους, αλλά έμμεσα, προκαλώντας την απελευθέρωση διαφόρων βιολογικώς δραστικών ενδογενών ουσιών, οι οποίες δρουν ως τελικοί αγωνιστές και συνδέονται με υποδοχείς για να εμφανίσουν κάποια συγκεκριμένη ενέργεια. Οι εφεδρείες των ενδογενών ουσιών αποκαθίστανται στα μεσοδιαστήματα χορήγησης του φαρμάκου. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή πολύ συχνά, η φαρμακολογική ενέργεια δεν εμφανίζεται, επειδή δεν προλαβαίνει να αθροιστεί το απαιτούμενο ποσό της ενδογενούς ουσίας.

Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ταχυφυλαξία και αποτελεί μια μορφή αντοχής που εγκαθίσταται ταχύτατα. Η αμφεταμίνη, π.χ., οφείλει τις συμπαθητικομιμητικές της ιδιότητες στην ενδογενή απελευθέρωση νοραδρεναλίνης. Συχνές δόσεις αμφεταμίνης εξασθενίζουν προοδευτικά σε δραστηριότητα, επειδή εξαντλούνται τα συναπτικά αποθέματα νοραδρεναλίνης.

1.9 Ευαισθητοποίηση-Αλλεργία

Για την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων σε ένα φάρμακο, πρέπει προηγουμένως ο οργανισμός να ευαισθητοποιηθεί στο συγκεκριμένο φάρμακο ή σε κάποιον μεταβολίτη του. Η ξένη ουσία δρα ως αντιγόνο, το οποίο προκαλεί τη σύνθεση IgE αντισωμάτων από τα πλασματοκύτταρα. Όταν το αλλεργιογόνο φάρμακο έχει πρωτεϊνική φύση, ο μηχανισμός ευαισθητοποίησης είναι προφανής. Προκειμένου για μη πρωτεϊνικά μόρια, η

ευαισθητοποίηση του οργανισμού απαιτεί προηγούμενη σύνδεσή τους με ενδογενείς πρωτεΐνες, οι οποίες υφίστανται στερεοχημική μετατροπή (μετουσίωση) και δεν αναγνωρίζονται πλέον από το ανοσολογικό σύστημα ως φυσιολογικές πρωτεΐνες του οργανισμού. Στην περίπτωση αυτή, η φαρμακευτική ουσία λειτουργεί ως «απτίνη» (haptēn), επειδή «άπτεται» και μετουσιώνει το ενδογενές πρωτεϊνικό μόριο.

Το ποσό του αλλεργιογόνου δεν φαίνεται να έχει σημασία, δεδομένου ότι ευαισθητοποίηση και αλλεργική αντίδραση μπορούν να συμβούν και με απειροελάχιστα ίχνη μιας ουσίας. Πολλές ουσίες με παρόμοια χημική δομή εκδηλώνουν αντιδράσεις «διασταυρούμενης αλλεργίας», οπότε ο τρόπος ευαισθητοποίησης του ατόμου δεν είναι προφανής. Η διασταυρούμενη αλλεργία υποδηλώνει ότι φάρμακα που δρουν ως απτίνες προκαλούν σύνθεση όχι πολύ ειδικών αντισωμάτων, τουλάχιστον όσον αφορά στην απτίνη αυτή καθαυτή. Νέα επαφή του οργανισμού με την ίδια ή κάποια παρόμοια ουσία καταλήγει στη δημιουργία του συμπλέγματος αντιγόνου-αντισώματος, το οποίο αντιδρά με διάφορους ιστούς και κύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση από τα μαστοκύτταρα και τα βασεόφιλα λευκοκύτταρα ιστικών ορμονών του τύπου της ισταμίνης, της σεροτονίνης, της βραδυκινίνης κ.ά. (χημική ανοσία). Άλλοτε πάλι, το αντιγόνο ευαισθητοποιεί τα μικρά λεμφοκύτταρα (κυτταρική ανοσία), τα οποία συμμετέχουν στις αλλεργικές αντιδράσεις όψιμου τύπου (επιβραδυνόμενη ή όψιμη αλλεργία).

Η εμφάνιση φαρμακευτικής αλλεργίας δεν είναι πολύ συχνή. Η πενικιλίνη, ένα από τα συνηθέστερα αλλεργιογόνα φάρμακα, προκαλεί αλλεργία σε ποσοστό 5-10% των περιπτώσεων που χρησιμοποιείται. Η ασπιρίνη, παρά την πολύ ευρεία χρήση της, προκαλεί αλλεργία μόνο σε ποσοστό 0.2%.

Μια αλλεργική αντίδραση ποικίλλει από ασήμαντα δερματικά φαινόμενα (κνίδωση) και πυρετό, μέχρι θανατηφόρα κυκλοφορική καταπληξία (shock). Από άποψη κλινικής πορείας, τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν αμέσως (οξεία αντίδραση) ή μετά από αρκετές ημέρες (όψιμη αντίδραση). Η σοβαρότερη μορφή οξείας αντίδρασης ονομάζεται «αναφυλαξία» και χαρακτηρίζεται από εντονότατο βρογχόσπασμο, οίδημα των αναπνευστικών βλεννογόνων και πτώση της αρτηριακής πίεσης (αναφυλακτικό shock).

Οι όψιμες αλλεργικές αντιδράσεις εμφανίζονται κυρίως με επίμονα δερματικά εξανθήματα, αρθραλγίες, πυρετό και διαταραχές της αιμοποίησης, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν ορισμένα μόνο είδη εμμόρφων συστατικών του αίματος (θρομβοπενική πορφύρα, ακοκκιοκυτταραιμία) ή όλα τα κύτταρα (απλαστική αναιμία). Πολύ σοβαρή εκδήλωση είναι η εκτεταμένη απώλεια των επιφανειακών στιβάδων του δέρματος (τοξική επιδερμική νεκρόλυση ή νόσος του Lyell).

Συμβολισμός	Λέξη ή φράση	Σημασία
a	ante	πρίν
a, ab	a,ab	από
aa	ana	για καθένα
ad tetr. Vic φορές	ad tetriam vicem	τρεις
ad us. exter	ad usum externum	για εξωτερική χρήση
alt. hor.	Alternis horis	κάθε ώρα
b.i.d	bis in dio	δυσ φορές την ημέρα
chart	charta	χαρτί
collyr.	collyrium	οφθαλμικό διάλυμα
c.	cum	μαζί

extr.	extractum	εκχύλισμα
f., ft	fiat	κάνε
gtt.	gutta, guttae	σταγόνα, σταγόνες
guttat.	guttatim	σταγόνα - σταγόνα
inj.	injectio	ένεση
M.	misce	ανάμιξε
no.	numero	αριθμός
O.D.	oculo dextra	στο δεξί μάτι
O.S	oculo sinistro	στο αριστερό μάτι
O.U	oculo utro	σε κάθε μάτι
omn. hor	omni hora	κάθε φορά
per os.	per os	από το στόμα

pro dos	pro dose	για μια δόση
pro us. ext.	pro uso externo	για χρήση εξωτερική
q.s.	quantum satis	σε ποσότητα που να φτάνη
solv.	solve	διάλυσε
S.V.R.	spritus vini	οινόπνευμα
tantum	tantum	μόνο
t.i.d	ter in die	τρεις φορές την ημέρα
tr.	tinctura	βάμμα
ung.	Unguentum	αλοιφή
vas vitr	vas vitreum	γυάλινο δοχείο

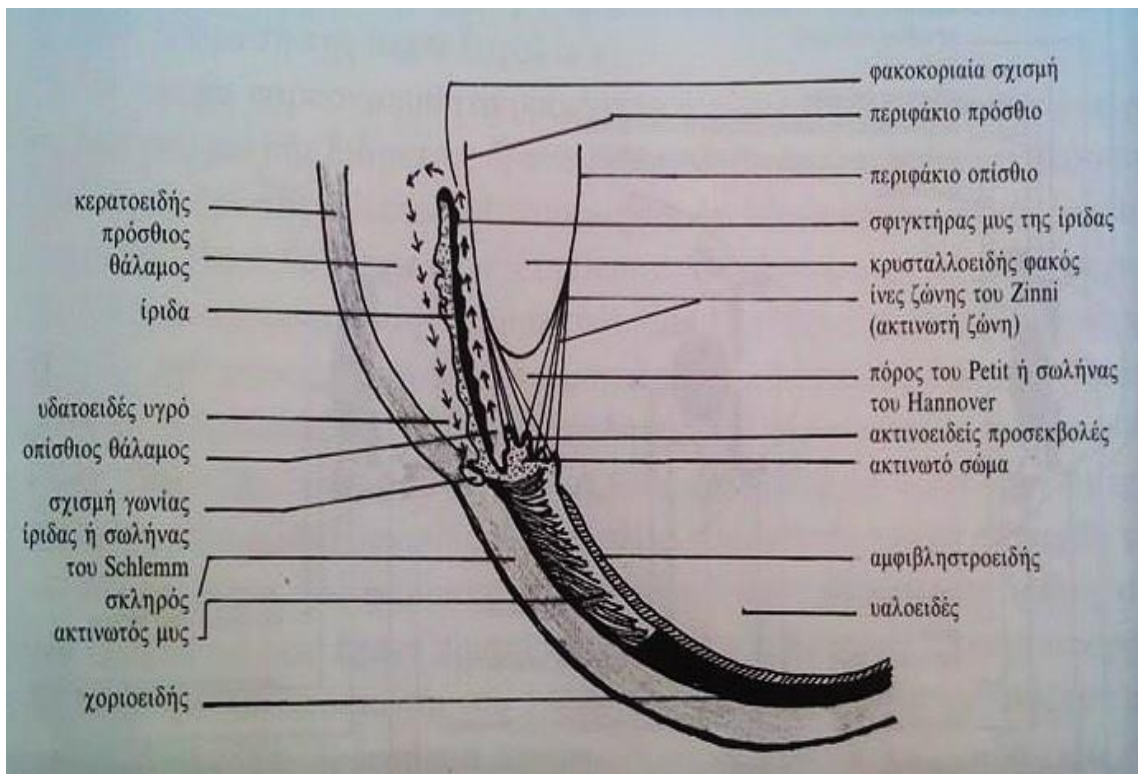
Πίνακας 2. Συνηθισμένη ορολογία στην οφθαλμική συντομογραφία

Κεφάλαιο 2

Αντιγλαυκωματικά φάρμακα

2.1 Γενικές αρχές μυωτικών-αντιγλαυκωματικών φαρμάκων

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα στο γλαύκωμα είναι ευτυχώς πολύ αποτελεσματικά στο να ελέγχουν την ενδοφθάλμια πίεση και οι περισσότεροι ασθενείς ρυθμίζονται απλά με την καθημερινή χρήση ενός ή περισσότερων κολλυρίων, μία ή δύο φορές την ημέρα. Ο μηχανισμός δράσης τους διαφέρει ανάλογα με την κατηγορία του φαρμάκου, με αποτέλεσμα να μπορούν να χορηγηθούν συνδυαστικά, επιτυγχάνοντας ακόμα μεγαλύτερη ελάττωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Αν υπολογίσει κανένας ότι, ένα ποσοστό της τάξης του 5% των ατόμων ηλικίας 65-79 χρόνων παρουσιάζει γλαύκωμα, που ανεβαίνει στο 14% του πληθυσμού για τα άτομα ηλικίας 80 χρόνων και άνω, και εάν σ' αυτά τα ποσοστά προστεθούν και οι περιπτώσεις με πρωτοπαθή γλαυκώματα ή δευτεροπαθή τραυματικά και άλλα, καταλαβαίνει τη σημασία της ευρείας χρήσης των μυωτικών φαρμάκων απ' την έποψη της αντιγλαυκωματικής τους δράσης, αλλά και γενικότερα όπως θα δούμε, αφού κι απ' την άποψη της αμιγούς μυωτικής δράσης δεν υπολείπονται σε χρήση.



Εικόνα 3: Οδός παραγωγής και αποχέτευσης υδατοειδούς υγρού (βιβλίο οφθαλμική φαρμακολογία σ.χ 18)

Τα γλαυκώματα αποτελούν μία «οικογένεια» παθήσεων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από προοδευτική οπτική νευροπάθεια με συνοδό απώλεια οπτικού πεδίου. Η οπτική νευροπάθεια αντιπροσωπεύει μία βαθμιαία απώλεια των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς (RGC)^{1,2} με την επακόλουθη κοίλανση της κεφαλής του οπτικού νεύρου, ως αποτέλεσμα της απώλειας των γαγγλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς εντός του οπτικού δίσκου. Στον τομέα μας για το γλαύκωμα η θεραπευτική εγχειρητική δεν αποτελείται. Ανάλογα η ίριδα σε πια γωνιακή κατάσταση βρίσκεται στο πρόσθιο θάλαμο, όπου το υδατοειδούς υγρό αποχετεύεται και όπως πρέπει να αναφέρουμε, σε ανοικτής γωνίας γλαυκώματος διακρίνεται το πρωτοπαθές γλαύκωμα, έχοντας χαρακτηριζόμενο την ανταπόκριση και την χρονιότητα του σε μια φαρμακοθεραπεία ανάλογη.

Για το κακώθες και το οξύ της έλευσης όπου διακρίνεται σε κλειστής γωνίας γλαύκωμα. Το φαρμακευτικό γλαύκωμα στο οποίο είναι στο γλαύκωμα το δευτεροπαθές με παραγώγων και κορτιζόνης μακροχρόνιας χρήσης πρέπει να αναφερθεί το φάρμακο. Επίσης η πρόσκληση σύσπασης των μειωτικών σε χρήση και η χρήση του σφιγκτήρα της ίριδας καθώς σώματος του ακτινωτού με την χαλάρωση συνεπάγεται κατά των ινών ζωτικής ακινωτής του Zinni έχοντας βέβαια για τον φακό κυρτοτηκίν του αύξηση, όπως και στον σωλήνα του Schlemm διεγείρεται με την πιο εύκολη σε αποτέλεσμα της μύωσης πίεσης ενδοφθάλμιας και παροχέτευσης του υδατοειδούς υγρού.

2.2 Ενδείξεις

Στα βασικές ενδείξεις εφαρμογής των παρασυμπαθητικομιμητικών φαρμάκων είναι το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας, αλλά και το δευτεροπαθές γλαύκωμα που δεν συνοδεύεται από φλεγμονώδεις εξεργασίες. Ωστόσο, η acetylcholine δεν χρησιμοποιείται πρακτικά σαν αντιγλαυκωματικό, επειδή έχει πολύ μικρό χρόνο δράσης. Όπως θα δούμε τις λιγότερες ανεπιθύμητες δράσεις τις έχει η carbachol όπου η ανταπόκριση του αρρώστου δεν είναι καλή.

Αν δεν είναι καλή τότε εναλλάσσουμε τα φάρμακα, όπως σε μερικές περιπτώσεις διακόπτουμε τη θεραπεία για μικρό χρονικό/ διάστημα και χορηγούμε διουρητικό (acetazolamide) και επανερχόμαστε στην τοπική θεραπεία ή ακόμα όπως θα δούμε παρακάτω, τα χορηγούμε σε συνδυασμό με acetazolamide, epinephrin ή και timolol. Στην οφθαλμική χειρουργική τα φάρμακα αυτά χορηγούνται μετεγχειρητικά για να ελέγξουν το γλαύκωμα, στην

κυκλοδιάλυση για να διατηρήσουν ανοικτή τη γωνία του ματιού, αλλά και στην αφαίρεση του φακού σε καταρράκτη δίνονται τοπικά όπως η pilocarpine ή ενδοφθάλμια όπως η carbachol, για να προκαλέσουν μύση σε επεμβάσεις του προσθίου θαλάμου (περιφερική ιριδεκτομή, χειρουργική ή με laser, κερατοπλαστική ή πριν μια γωνιοτομή), για να προστατευθεί ο φακός απ' τους χειρισμούς. Ειδικότερα στην ιριδεκτομή, η εφαρμογή acetylcholine εμφανίζει μικρότερο κίνδυνο πρόπτωσης της ίριδας, ενώ στην αφαίρεση του φακού χρησιμοποιείται μόνον μετά την αφαίρεσή του, μετεγχειρητικά. Άλλες ενδείξεις εφαρμογής των αποτελούν οι διαγνωστικές παρεμβάσεις, για να αναιρέσουν τη δράση μυδριασικών που χρησιμοποιήθηκαν για να γίνει οφθαλμοσκόπηση γλαυκωματικών αρρώστων ή για την αποφυγή σπασμού κλπ.

Η δράση ωστόσο των μυωτικών είναι μικρή σε μυδρίαση που προκλήθηκε από παρασυμπαθητικολυτικά όπως η homatropine ή η tropicamide. Ακόμα, χρησιμοποιούνται στη διόρθωση και θεραπεία του συγκλίνοντα στραβισμού, ιδιαίτερα τα μακράς διάρκειας δράσης αντιχολινεστερασικά. Σε γλαύκωμα κλειστής γωνίας εφαρμόζεται η pilocarpine ή η carbachol, ιδιαίτερα σε διουρητικά ανασταλικά της καρβονικής ανάδρασης (acetazolamide) ή υπερωσμωτικά (mannitol). Θα πρέπει όμως να σημειωθεί εδώ πως, τόσο σε οξύ, όσο και σε χρόνια γλαύκωμα κλειστής γωνίας απαγορεύεται η χρήση μακράς διάρκειας δράσης αντιχολινεστερασικών. Τα συμπαθητικολυτικά μυωτικά όπως οι β-αποκλειστές χρησιμοποιούνται το ίδιο τοπικά στο χρόνια γλαύκωμα της ανοικτής γωνίας και γενικά σε καταστάσεις αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης, ιδιαίτερα σε όσους εμφανίζουν ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση, όπως η betaxolol, για τους γνωστούς λόγους που αναφέρθηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο. Σε πολλές μάλιστα περιπτώσεις προτιμώνται, γιατί δεν εμφανίζουν σπασμό προσαρμογής ή μείωση της όρασης, ιδιαίτερα την νύχτα, από το ότι ακριβώς δεν προκαλούν σύσπαση της κόρης. Για τον ίδιο λόγο όμως σε γλαύκωμα κλειστής γωνίας πρέπει να συχορηγούνται μ' ένα παρασυμπαθητικομιμητικό, για να μειώνεται η ενδοφθάλμια πίεση. Ακόμα, επειδή αυξάνουν την κυκλοφορία του αίματος στον αμφιβληστροειδή, μπορούν να προφυλάξουν από ενδεχόμενες μειώσεις των οπτικών πεδίων.

2.3 Ανεπιθύμητες δράσεις

Οι τοπικές αντιδράσεις απ' την εφαρμογή τους στο μάτι των φαρμάκων αυτών, όπως συμβαίνει και μ' όλα τα φάρμακα που χορηγούνται τοπικά, δεν αποκλείει την εμφάνιση αλλεργικών αντιδράσεων όπως επιπεφυκίτιδα, δερματίτιδα ή και κερατίτιδα πιο συχνής στους μυωπικούς και ιδιαίτερα απ' τη χρήση physostigmine. Οι αλλεργικές αυτές αντιδράσεις μπορούν να μειωθούν ή να εξαλειφθούν, αντικαθιστώντας το φάρμακο μ' ένα άλλο της ίδιας κατηγορίας. Η μακροχρόνια χρήση μυωτικών φαρμάκων και πιο πολύ της

κατηγορίας των αντιχολινεστερασικών, μπορεί να προκαλέσει υπεραϊμία του προσθίου ματιού, του επιπεφυκότα και της ίριδας απ' την αύξηση της αγγειο-διαστολής, γι' αυτό και χρειάζεται προσοχή κατά τις οφθαλμικές επεμβάσεις, επειδή μπορεί απ' τη χρήση τους να εμφανισθεί αιμορραγία (υφαίμα), ενώ ακόμα μπορεί να προκληθεί υπερτροφία του επιπεφυκότα (σπανιότερα απ' την isoflurophate και συχνότερα απ' την pilocarpine) ή και αποχρωματισμός των βλεφάρων σε μαύρους, απ' την χρήση physostigmine.

Διαταραχές της όρασης, ιδιαίτερα σε ασθενή φωτισμό, πόνος από σπασμό στο μάτι που περνάει με τα σαλικυλικά, φωτοφοβία ή παροδική μυωπία είναι συχνά, που όμως μπορούν να αναιρεθούν απ' την τοπική εφαρμογή timol ή epinephrine, αφού προηγηθεί γωνιοσκόπηση, για να εξακριβωθεί αν πραγματικά υπάρχει ανοικτή γωνία. Πρόσθετα, συχνή είναι η εμφάνιση κεφαλαλγίας ή δακρύρροιας, από στένωση του δακρυϊκού πόρου. Τα αντιχολινεστερασικά, όταν χορηγούνται για μακροχρόνιο διάστημα και πιο πολύ βέβαια τα μακράς διάρκειας δράσης, μπορούν να προκαλέσουν ιρίτιδα ή ιριδοκυκλίτιδα ή και κύστεις της ίριδας. Η χορήγηση τοπικών διαλυμάτων phenylephrin 2,5-10% προφυλάσσει απ' την εμφάνιση των τελευταίων. Σε άτομα πάλι ηλικίας πάνω απ' τα 60 χρόνια μπορεί να εμφανισθεί καταρράκτης, αλλά και σε μικρότερης ηλικίας γλαυκωματικούς, απ' τη χρήση αντιχολινεστερασικών πάνω από 6 μήνες, όπως μπορεί να εμφανισθεί ακόμα και προδιάθεση για αποκόλληση, απ' όλα, αλλά και ναυτία και έμετοι και σιαλόρροια, πάντοτε πιο συχνά, όπως είναι αυτονόητο, απ' τα μακρής δράσης αντιχολινεστερασικά.

Η απορρόφηση των φαρμάκων μπορεί να δώσει γενικότερες ανεπιθύμητες δράσεις όπως βρογχόσπασμο, ρινορραγίες, ιλίγγους, τρόμο, παραισθησίες, υπόταση, βραδυκαρδία, αρρυθμίες, αταξία, συγχυτικές καταστάσεις, εγκεφαλικό ή συγκοπή, ενώ σε άτομα που υποβάλλονται σε γενική θεραπεία, για παράδειγμα με β-αποκλειστές, μπορεί να επαυξηθεί το αποτέλεσμα της τοπικής τους εφαρμογής στο μάτι, από αθροιστική συνέργεια κατά τη χρήση τους.

Κεφάλαιο 3

Παρασυμπαθητικομιμητικά μυωτικά αντιγλαυκωματικά

3.1 Acetylcholine chloride

Η ακετυλοχολίνη (acetylcholine) χρησιμοποιείται στη χειρουργική προσθίου θαλάμου του ματιού, σαν ουσία που προκαλεί μύση. Στην οφθαλμική χειρουργική χρησιμοποιείται στην περιφερική ιριδεκτομή, στην αφαίρεση του φακού σε καταρράκτη, στην περιφερική ιριδεκτομή και στην κερατοπλαστική, σε ένεση ενδοφθάλμιας δίνοντας το σε δόση 0,5-2 ml διαλύματος 1% που αντιστοιχεί σε 5-20 mg ουσίας δραστικής και με pH 5-6-8.

3.2 Carbachol

Φαρμακολογικά και χημικά μοιάζει στην acetylcholine. Μετά την τοπική της εφαρμογή, προκαλεί μύση μέσα σε 10-20' λεπτά και η ενδοφθάλμια πίεση πέφτει το μέγιστο σε 4 ώρες και διαρκεί περίπου 8 ώρες, ενώ τα μεγαλύτερης πυκνότητας διαλύματα (3%) εμφανίζουν μακρύτερη διάρκεια δράσης. Σε δόση 0,5 ml χορηγείται εξοφθάλμια στον πρόσθιο θάλαμο σε διαλύματος 0,01% ενώ τα διαλύματα 0,75%-3% σε δόση τοπικά χορηγούνται 1-2 σταγόνες ανά 4-8 ώρες. Υγραντικό και συντηρητικό περιέχουν τα τελευταία σε benzalkonium chloride και το pH του βρίσκεται περίπου στο 5 μέχρι 7 και του διαλύματος του ενέσιμου 6,5-7,5.

3.3 Metacholine

Η Metacholine ανήκει σε δράση μακράς διάρκειας στα άμεσα περασυμπαθητικομιμητικά και βρίσκει μικρή εφαρμογή όπου γίνεται με την βοήθεια της η διάγνωση του βρογχικού άσθματος. Δεν χρησιμοποιείται για οφθαλμολογικές εφαρμογές.

3.4 Pilocarpine

Η πιλοκαρπίνη (pilocarpine) είναι ένας χολινεργικός παρασυμπαθομιμητικός παράγοντας με ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών ιδιοτήτων, με προεξάρχουσα μουσκαρινική δράση. Η πιλοκαρπίνη στην κατάλληλη δοσολογία, είναι δυνατόν να αυξήσει την έκκριση των εξωκρινών αδένων όπως ιδρωτοποιών, σιελογόνων, δακρυϊκών, γαστρικών, παγκρεατικών και εντερικών, καθώς επίσης και από τα βλεννώδη κύτταρα της αναπνευστικής οδού. Επίσης είναι δυνατόν να προκαλέσει σμηγματόρροια. Η πιλοκαρπίνη προκαλεί μύση, μέσω συστολής του σφιγκτήρα της ίριδας, δημιουργώντας έτσι αυξημένη τάση στον σκληρό και άνοιγμα των πόρων του δοκιδωτού δικτύου απ' όπου διευκολύνεται η εκροή του υδατοειδούς υγρού.

Η δόση της θεραπείας συνήθως είναι:

- 1 σταγόνα διαλύματος 1% όπου για διαγνωστικούς λόγους προκαλεί αναίρεση μυδρίασης.
- 1-2 σταγόνες διαλυμάτων 1-4 ανά 4-12 ώρες για της ανοικτής γωνίας θεραπείας χρόνιου γλαυκώματος.
- 1 σταγόνα διαλύματος 2% ανά 5-10 λεπτά για τις πρώτες ώρες κλειστής γωνίας επείγουσας θεραπείας γλαυκώματος και συνέχιση της θεραπείας με το ίδιο διάλυμα 1 σταγόνα ανά 1-3 ώρες, ενώ για λόγους προληπτικούς βάζουμε και 1 σταγόνα διαλύματος στο υγιές μάτι 1-2%, ανά 6-8 ώρες.
- 1 σταγόνα διαλύματος χορηγείται σε 2% χ 4 φορές για την προετοιμασία της ιριδεκτομής.
- 1 σταγόνα διαλύματος 2% χορηγείται για προετοιμασία γωνιοτομής ανά 6 ώρες και 3 φορές μέσα σε 30 λεπτά από 1 σταγόνα του ιδίου διαλύματος αμέσως πριν την γωνιοτομή, με acetazolamide συνδυάζοντας ή όχι.

Σε δράση βραδείας τα οφθαλμικά συστήματα ισοδυναμούν για 20 ώρες με 1-2 σταγόνες χορήγησης διαλύματος 1% ανά 6ωρο επί 7 ημέρες και των 40 γ/ώρας με διαλύματα χορήγησης 1-2 σταγόνες με 2-4% ανά 6ωρο επί 7 ημέρες. Σε διαλύματα οφθαλμικών υδάτων αν η εφαρμογή πρόκειται για θεραπευτικούς συνδυασμούς και viscous, του κοινού διαλυματικού οφθαλμικού η χορήγηση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε μορφή viscous.

Κεφάλαιο 4

Αντιχολινεστερασικά παρασυμπαθητικομιμητικά μυωτικά-αντιγλαυκωματικά

4.1 Physostigmine

Η φυσοστιγμίνη (physostigmine) είναι ένα παρασυμπαθομιμητικό φάρμακο και συγκεκριμένα ένας αναστρέψιμος αναστολέας της χολινεστεράσης, που μπορεί αποτελεσματικά να αυξάνει την συγκέντρωση της ακετυλοχολίνης στις θέσεις της χολινεργικής μεταδόσεως (συνάψεις). Παρεμβαίνοντας στο μεταβολισμό της ακετυλοχολίνης, η φυσοστιγμίνη διεγείρει έμμεσα τόσο τους νικοτινικούς, όσο και τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, λόγω της επακόλουθης αύξησης της διαθέσιμης ακετυλοχολίνης στη σύναψη. Η φυσοστιγμίνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία του γλαυκώματος. Επειδή η φυσοστιγμίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, επίσης χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των επιδράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα της υπερδοσολογίας ατροπίνης και άλλων αντιχολινεργικών φαρμάκων.

4.2 Demecarium

Ανήκει στα παρασυμπαθητικομιμητικά αντιχολινεστερασικά μακράς σε δράση διάρκειας, μοιάζει με την νεοστιγμίνη και είναι παράγωγο του τεταρτοταγούς αμμωνίου. Η περιεκτικότητα όπου φέρεται σε διαλύματα είναι 0,125-0,25% με το benzalkonium chloride για συντηρητικό και με pH 5-7,5. Η μύση εμφανίζεται μετά την εφαρμογή του στα 15-60 λεπτά της ώρας, το πολύ σε 3-4 ώρες και διαρκεί συνολικά 3-28 ημέρες, ενώ η μείωση της πίεσης της ενδοφθάλμιας διαρκεί 9 ημέρες. 1-2 σταγόνες διαλύματος χορηγείται θεραπευτικά στο γλαύκωμα σε ποσότητα 0,125-0,25% ή 1 σταγόνα στα παιδιά αναμένοντας αντίδραση μέσα σε 24 ώρες. Η χορήγηση συνήθως είναι 1 σταγόνα δύο φορές την ημέρα διαλύματος 0,125% μέχρι 1-2 διαλυματικές σταγόνες 0,125-0,25%. Στον συγκλίνοντα στραβισμό για την διόρθωση του αρκεί 1 σταγόνα 0,125-0,25% για το κάθε ένα μάτι για 2-3 εβδομάδες.

Αφού πρώτα δούμε ευνοϊκά αποτέλεσμα στους 4 πρώτους μήνες, διαφορετικά τροποποιούμε την θεραπευτική αγωγή. Με την αγωγή μακροχρόνια υπάρχει περίπτωση να εμφανιστούν κύστεις στην ίριδα ή γενικότερα εμετοί, διάρροια, υπόταση, ναυτία, βραδυκαρδία, κοιλιακοί κωλικοί και ερυθρότητα στο πρόσωπο. Σε γλαύκωμα ανοικτής γωνίας αντενδείκνυται η

χορήγηση του, σε βρογχικό άσμα, γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, υπόταση, πρόσφατο μυοκάρδιο έμφραγμα, βραδυκαρδία, επιληψία ή Parkinson.

4.3 Echothiophate

Έχει δράση μακρής διάρκειας, ανήκει στα παρασυμπαθητικομιμητικά αντιχολινεστερασικά φέροντας σε πυκνότητα διαλύματα οφθαλμικά σε 0,03-0,06-0,125-0,25% με pH 4,3-5,3 ,έχει για αντίστοιχα 0,06% και έχει για διαλύματα 0,25%. Ύστερα από 10-30 λεπτά της ώρας εμφανίζεται η μύση ή και σε μέγιστο 30-45 λεπτών με διάρκεια συνολική λίγες μέρες μέχρι 4 εβδομάδες. Η ενδοφθάλμια πίεση η πτώση της αρχίζει 4-8 ώρες αφού έχει γίνει εφαρμογή της, έχοντας το περισσότερο μέχρι 24 ώρες διάρκεια μέχρι και σε 4 εβδομάδες.

Η γωνία ανοικτού χρόνιου γλαυκώματος στην θεραπεία του αρκεί 1 σταγόνα του διαλύματος 0,06% χ 2 φορές την ημέρα και των διαλυμάτων 0,125%. Σε μερικές περιπτώσεις αφακτικού ή δευτεροπαθούς γλαυκώματος η δοσολογία είναι η ίδια. Στο συγκλίνοντα στραβισμό η θεραπεία και η διάγνωση του είναι 1 σταγόνα διαλύματος 0,125%, σε κάθε μάτι πριν τον ύπνο, για 2-3 εβδομάδες, στην πορεία 1 σταγόνα το βράδυ διαλύματος 0,0125% ανά μία μέρα ή μία σταγόνα διαλύματος 0,06% για κάθε μέρα. Η θεραπεία διαρκεί από 1-2 χρόνια και σε περίπτωση υποτροπής ή αποτυχίας, συνίσταται διορθωτική εγχείρηση. Μετά την χρήση του φαρμάκου μπορούν να εμφανιστούν θολερότητα του φακού, συνέχειες, κύστες στην ίριδα, ιρίτιδα ή και σπασμός του ακτινωτού μυ. Συνίσταται συνεχής παρακολούθηση και θεραπεία.

4.4 Isoflurophate

Έχει μακρά σε δράση διάρκεια, στα συμπαθητικομιμητικά αντιχολινεστερασικά ανήκει σε οφθαλμικής μορφής αλοιφής με περιεκτικότητα 0,025%, όπως και σε διάλυμα οφθαλμικό με περιεκτικότητα 0,1%. Με 0,025% του διαλύματος τοπικής εφαρμογής μετά εμφανίζεται μύση σε 5-10 λεπτά της ώρας, έχοντας στο μέγιστο 15-20 λεπτά με διάρκεια από 1-4 εβδομάδες. Μετά από 24 ώρες εμφανίζεται η πτώση της ενδοφθάλμιας πίεσης όπου διαρκεί περίπου μία βδομάδα. Στο γλαύκωμα για να το θεραπεύσουμε χορηγούμε 0,5 cm αλοιφής ανά 8-72 ώρες, 1-3 διαλυματικές σταγόνες 0,1% , πριν τον ύπνο κατά προτίμηση. Επίσης, η αλοιφή χρησιμοποιείται στην θεραπεία του συγκλίνοντα στραβισμού σε ποσότητα 0,5 cm σε κάθε μάτι, καθημερινά μία φορά πριν το ύπνο το βράδυ για δύο βδομάδες μέχρι 1-5 χρόνια με την δόση να μειώνεται προοδευτικά. Σε μεγάλη διάρκεια δράσης ισχύουν ανεπιθύμητες δράσεις των αντιχολινεστερασικών.

Κεφάλαιο 5

Αναστολείς

5.1 Betaxolol

Η βηταξολόλη (betaxolol) είναι ένας αναστολέας των β1-αδρενεργικών υποδοχέων χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση. Το φάρμακο που παράγεται με τη μορφή οφθαλμικών σταγόνων, σε συγκέντρωση 0,5% της φαρμακευτικής ουσίας. Η κύρια δραστική ουσία είναι η βηταξολόλη, αναφερόμενη σε μια ομάδα καρδιοεκλεκτικών Β1 βήτα-αποκλειστών. Το φάρμακο είναι κατά του γλαυκώματος, αντιστηθαγχικό, υποτασικό και έχει αντιαρρυθμική δράση. Η επίδραση του φαρμάκου εκδηλώνεται μετά από 2-3 ώρες μετά τη χορήγηση του και η διάρκεια της επίδρασης είναι 12-24 ώρες. Από το σώμα απεκκρίνεται στα ούρα.

5.2 Carteolol

Η καρτεολόλη (carteolol) είναι ένας β-αναστολέας, που χαρακτηρίζεται από ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση. Χρησιμοποιείται σε τοπική ενστάλαξη για μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Έχει ισχυρότερη δράση από την Betaxolol και φέρει περιεκτικότητα οφθαλμικού διαλύματος 1-2%. Στα 50 λεπτά αρχίζει να προκαλεί πτώση της ενδοφθάλμιας πίεσης, με 4 ώρες το μέγιστο και συνολική διάρκεια από 12 έως 24 ώρες.

5.3 Timolol

Η τιμολόλη (timolol) είναι βήτα-1 και βήτα-2 (μη-εκλεκτικός) αναστολέας αδρενεργικών υποδοχέων που δεν έχει σημαντική ενδογενή συμπαθομιμητική δράση, άμεση κατασταλτική δράση στο μυοκάρδιο ή σταθεροποιητική δράση στη μεμβράνη. Η τιμολόλη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση μειώνοντας τον σχηματισμό υδατοειδούς στο κροσσωτό επιθήλιο.

Κεφάλαιο 6

Υποδοχείς φαρμάκων και φαρμακοδυναμική

6.1 Υποδοχείς

Όταν υφίστανται μακροχρόνια διέγερση, ορισμένοι υποδοχείς εμφανίζουν μειωμένη απόκριση. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί σε μείωση του αριθμού των υποδοχέων ή σε μεταβολές στη δομή του μορίου τους («μειορρυθμισμό») ή σε ελλειμματική διεκπεραίωση των ενδοκυτταρικών σημάτων μεταβίβασης («απευαισθητοποίηση»). Για παράδειγμα, οι β2-αδρενεργικοί αγωνιστές, που χρησιμοποιούνται ως βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, μπορεί να χάσουν με την πάροδο του χρόνου την αποτελεσματικότητά τους. Τα αντίθετα φαινόμενα, που ονομάζονται «ευαισθητοποίηση» και «αυξορρυθμισμό», παρατηρούνται όταν διακόπτεται απότομα η μακροχρόνια χορήγηση ορισμένων ανταγωνιστών. Π.χ., η απότομη διακοπή της προπρανολόλης (β-αδρενεργικός ανταγωνιστής), μετά από μακροχρόνια χορήγηση, ενδέχεται να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες. Έχει διατυπωθεί η θεωρία, ότι για το φαινόμενο αυτό ευθύνεται είτε η αυξημένη παρουσία αδρενεργικών υποδοχέων στις ίνες του μυοκαρδίου, είτε η αυξημένη δραστηριότητα των αντίστοιχων ενδοκυτταρικών συστημάτων μεταφοράς σήματος.

6.2 Μακρομοριακή φύση των υποδοχέων των φαρμάκων

Από χημική άποψη, οι υποδοχείς είναι συνήθως πρωτεΐνες ή πυρηνικά οξέα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα περισσότερα φάρμακα δείχνουν κάποια εκλεκτικότητα και εξειδίκευση στη δράση τους, ανάλογα με τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τη στερεοχημική διάταξη του μορίου του υποδοχέα και του ίδιου του φαρμάκου. Κατά κανόνα, ένα φάρμακο δρα μέσω ενός είδους υποδοχέων. Επί πλέον, τα φάρμακα εκείνα που ασκούν παρόμοιες ενέργειες στον οργανισμό, δρουν μέσω των ίδιων υποδοχέων.

Για τον χαρακτηρισμό ενός υποδοχέα ως ειδικού για ένα φάρμακο, πρέπει να ικανοποιούνται ορισμένα κριτήρια. Τα σπουδαιότερα από αυτά είναι τα εξής: α. Η σύνδεση με τον υποδοχέα πρέπει να διακρίνεται από υψηλή χημική συγγένεια (δυναμική ισορροπία σύνδεσης με συγκεντρώσεις του φαρμάκου μικρότερες του 10^{-6} M).

β. Η σύνδεση πρέπει να υπακούει στο νόμο δράσης των μαζών, δηλαδή να επιτείνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο μικροπεριβάλλον των υποδοχέων.

γ. Η ικανότητα σύνδεσης του υποδοχέα πρέπει να εμφανίζει ένα μέγιστο σημείο κορεσμού, μετά από κάποια οριακή συγκέντρωση του φαρμάκου.

δ. Η σύνδεση του φαρμάκου αφορά ειδικούς υποδοχείς, μόνον όταν συνοδεύεται από την εκδήλωση μιας συγκεκριμένης και σταθερής βιολογικής μεταβολής (φαρμακολογική δράση).

6.3 Σχέση δόσης-ανταπόκρισης των φαρμάκων

Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν τις ενέργειές τους μετά από σύνδεση σε κάποιον υποδοχέα. Η σύνδεση του υποδοχέα με το φάρμακο αποτελεί παράδειγμα χημικού τρόπου δράσης. Με απλό χημικό τρόπο δρουν επίσης τα αντιόξινα φάρμακα, που όπως ήδη αναφέρθηκε εξουδετερώνουν το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου.

Ο μηχανισμός δράσης, όμως, ενός φαρμάκου δεν είναι απαραίτητο να συντελείται με κάποιο χημικό τρόπο. Η γλυκόζη, π.χ., όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή σε υπέρτονα διαλύματα παρασύρει ωσμωτικά νερό και προκαλεί διούρηση, καθώς και μετακίνηση νερού από τους οίδηματικούς ιστούς στο πλάσμα. Με φυσικοχημικό τρόπο δρα και το χλωριούχο αιθύλιο, που είναι πολύ πτητικό και προκαλεί ψύξη. Έτσι, καταργεί τον πόνο στο σημείο εφαρμογής (τοπική αναισθησία από ψύξη).

6.4 Καμπύλη Συγκέντρωσης-Ανταπόκρισης και Πρόσδεσης με τον Υποδοχέα

Η ακριβής χημική δομή των υποδοχέων παραμένει άγνωστη στις περισσότερες περιπτώσεις, με ελάχιστες εξαιρέσεις όπου το δραστικό κέντρο του μορίου έχει προσδιοριστεί με αρκετή σαφήνεια. Οι έρευνες στη χημεία των πρωτεϊνών παρέχουν τη δυνατότητα για την εξαγωγή γενικών συμπερασμάτων σχετικά με τη σύνδεση υποδοχέα και φαρμάκου. Ο ακριβής προσδιορισμός του μορίου της αιμοσφαιρίνης οδήγησε στην περιγραφή του τρόπου με τον οποίο το οξυγόνο συνδέεται με αυτή την πρωτεΐνη. Η ανακάλυψη ότι η τεταρτοταγής δομή της αιμοσφαιρίνης μεταβάλλεται μετά τη σύνδεσή της με το φυσικό υπόστρωμα (οξυγόνο) υποδηλώνει ότι ενδεχομένως κάθε φάρμακο μπορεί να επιφέρει ανάλογες αλλοστερικές μεταβολές στο μόριο του υποδοχέα του. Η αποτελεσματικότητα (ενδογενής δραστηριότητα) ενός φαρμάκου εξαρτάται ίσως από αυτήν την ικανότητα μεταβολής του υποδοχέα,

η οποία αποτελεί με τη σειρά της την απαρχή των βιοχημικών εκείνων αντιδράσεων που είναι απαραίτητες για την εκδήλωση της φαρμακολογικής ενέργειας.

Αντίθετα με τους υποδοχείς, η χημική δομή των φαρμάκων είναι επακριβώς γνωστή. Επίσης, όλο και περισσότερες γνώσεις αθροίζονται για τους μεταβολίτες κάθε φαρμάκου, όταν μάλιστα πρόκειται για ουσίες που εμφανίζουν κάποια φαρμακολογική δράση. Κατά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, λαμβάνονται υπόψη τα δεδομένα από το συνδυασμό φαρμακοδυναμικών πειραμάτων και μικρών μεταβολών στη χημική δομή των μορίων που εξετάζονται. Οι πιθανές χημικές παράμετροι μεγιστοποίησης του αποτελέσματος αξιολογούνται κατά την πορεία μιας μεθοδολογικής διαδικασίας που είναι γνωστή ως «ποσοτική συσχέτιση δομής-αποτελέσματος» (QSAR, Quantitative Structure Activity Relationship). Η μέθοδος αυτή απαιτεί υποστήριξη με λογισμική τεχνολογία υψηλών προδιαγραφών και Η/Υ με τεράστια χωρητικότητα μνήμης, και οι μελέτες γίνονται με ειδικά μοντέλα χωροταξικής προσομοίωσης του φαρμάκου και του υποδοχέα.

Τα χημικώς συγγενή φάρμακα προκαλούν τις ίδιες βασικές ενέργειες, οι οποίες όμως μπορεί να διαφέρουν σε ένταση. Αυτός είναι ο λόγος που εμφανίζεται συχνά ανταγωνισμός μεταξύ συγγενών ουσιών. Εάν τα φάρμακα που εμφανίζουν παρόμοια ενέργεια δεν μοιάζουν από χημική άποψη, τότε

6.5 Πως ανακαλύπτονται οι νέοι υποδοχείς

Το φαινόμενο αυτό, που παλιότερα ονομαζόταν «εθισμός», χαρακτηρίζεται από την προοδευτική ελάττωση της ενέργειας ενός φαρμάκου μετά από επανειλημμένη χορήγηση. Δηλαδή, για να έχουμε την επιθυμητή ενέργεια του φαρμάκου στην αρχική της ένταση, πρέπει να αυξάνουμε συνεχώς τη δόση του, με κίνδυνο να εμφανιστούν τοξικές ενέργειες. Αντοχή αναπτύσσεται κυρίως για τα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. (όπως είναι η αιθυλική αλκοόλη και οι βενζοδιαζεπίνες) και τα οπιούχα. Όταν ο οργανισμός παρουσιάζει αντοχή σε ένα φάρμακο, το φαινόμενο αυτό επεκτείνεται και σε άλλα χημικώς συγγενή φάρμακα (διασταυρούμενη αντοχή). Για ορισμένα φάρμακα, πιστεύεται πως η αντοχή οφείλεται στην επαγωγή των ηπατικών ενζύμων, με αποτέλεσμα τον ταχύτερο μεταβολισμό και απομάκρυνσή τους (αιθυλική αλκοόλη, βαρβιτουρικά, κ.ά.).

Στην περίπτωση των οπιούχων, πιστεύεται ότι η μακρόχρονη χορήγησή τους οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης των ενδογενών οπιοειδών ολιγοπεπτιδίων (εγκεφαλίνες, ενδορφίνες, δυνορφίνες), τα οποία δρουν στους ίδιους υποδοχείς. Έτσι, γίνεται αναγκαία η συνεχής αύξηση των εξωγενών οπιούχων, προκειμένου να καλυφθεί η μείωση των ενδογενών οπιοειδών. Η

θεωρία αυτή εξηγεί και το σύνδρομο στέρησης μετά από διακοπή των οπιούχων, το οποίο αποδίδεται στην παρουσία μειωμένων επιπέδων ενδογενών οπιοειδών.

Για την αποφυγή ανάπτυξης ανοχής, πρέπει ένα φάρμακο να δίνεται κατά διαλείμματα (διακεκομμένη χορήγηση) και να συνδυάζεται με άλλα φάρμακα που ασκούν παραπλήσιες ενέργειες. Η ανάπτυξη ανοχής συνδυάζεται πολύ συχνά με παράλληλη ανάπτυξη φυσικής και ψυχικής εξάρτησης, που περιγράφονται στα σχετικά με τη φαρμακευτική εξάρτηση. Πολλά φάρμακα δεν δρουν απ' ευθείας στα κύτταρα-στόχους, αλλά έμμεσα, προκαλώντας την απελευθέρωση διαφόρων βιολογικώς δραστικών ενδογενών ουσιών, οι οποίες δρουν ως τελικοί αγωνιστές και συνδέονται με υποδοχείς για να εμφανίσουν κάποια συγκεκριμένη ενέργεια. Οι εφεδρείες των ενδογενών ουσιών αποκαθίστανται στα μεσοδιαστήματα χορήγησης του φαρμάκου. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε μεγάλες δόσεις ή πολύ συχνά, η φαρμακολογική ενέργεια δεν εμφανίζεται, επειδή δεν προλαβαίνει να αθροιστεί το απαιτούμενο ποσό της ενδογενούς ουσίας. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ταχυφυλαξία και αποτελεί μια μορφή ανοχής που εγκαθίσταται ταχύτατα. Η αμφεταμίνη, π.χ., οφείλει τις συμπαθητικομιμητικές της ιδιότητες στην ενδογενή απελευθέρωση νοραδρεναλίνης. Συχνές δόσεις αμφεταμίνης εξασθενίζουν προοδευτικά σε δραστηριότητα, επειδή εξαντλούνται τα συναπτικά αποθέματα νοραδρεναλίνης.

6.6 Σύζευξη Υποδοχέα-Τελεστή και εφεδρικοί Υποδοχείς

Πολλές φορές διαπιστώνεται πως κάποια χημειοθεραπευτική αγωγή δεν δίνει αποτελέσματα για την αντιμετώπιση μιας λοίμωξης. Αυτό οφείλεται είτε στην ύπαρξη σύμφυτης αντίστασης των μικροβίων στα χρησιμοποιούμενα φάρμακα, είτε στην ανάπτυξη αντίστασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι επιβεβλημένη η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Αντίσταση έχει περιγραφεί και για ορισμένα καρκινικά κύτταρα, έναντι της αντινεοπλασματικής θεραπείας, η οποία μπορεί να είναι επίσης σύμφυτη ή επίκτητη.

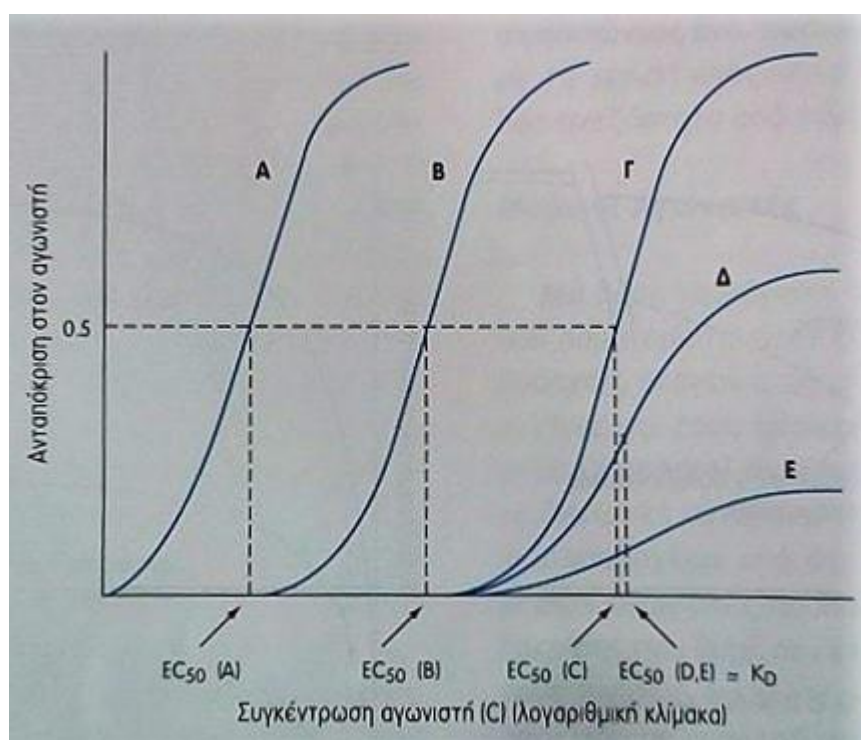
Η ενέργεια των φαρμάκων δεν είναι πάντοτε η ίδια στους υγιείς και τους αρρώστους. Τα αντιπυρετικά μειώνουν τη θερμοκρασία του σώματος όταν ένα άτομο έχει πυρετό, ενώ συνήθως δεν ασκούν καμία ενέργεια στη θερμοκρασία του υγιούς. Επίσης ενώ η ατροπίνη προκαλεί χάλαση των βρόγχων επί βρογχόσπασμου, δεν ασκεί καμία ενέργεια στο φυσιολογικό βρογχικό δένδρο.

Φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ ή απεκκρίνονται από τους νεφρούς, πρέπει να δίνονται σε μικρότερη δοσολογία προκειμένου για ηπατοπαθείς ή νεφροπαθείς ασθενείς, επειδή διαφορετικά μπορεί να προκύψουν σοβαρά φαρμακοκινητικά προβλήματα.

Άτομα που πάσχουν από χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια (π.χ., με εμφύσημα) παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε φάρμακα με κατασταλτική

ενέργεια στο κέντρο της αναπνοής (βενζοδιαζεπίνες, βαρβιτουρικά, οπιούχα κ.ά.) και η ενδοφλέβια χορήγησή τους μπορεί να αποβεί μοιραία. Μεγάλη ευαισθησία σε αυτά τα φάρμακα παρουσιάζουν και όσοι πάσχουν από υποθυρεοειδισμό, ενώ στον υπερθυρεοειδισμό η ανεκτικότητα του οργανισμού αυξάνεται.

Στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συχνότητα εμφάνισης αρρυθμιών αυξάνεται πάρα πολύ όταν χορηγηθούν καρδιοτονωτικές ενώσεις δακτυλίτιδας ή συμπαθητικομιμητικά φάρμακα.



Εικόνα 4: Απόδειξη πειραματικής ύπαρξης των εφεδρικών υποδοχέων σε διαφορετικών σε χρήση συγκεντρώσεων ενός μη ανταγωνιστή μη αναστρέψιμου. Η Α καμπύλη μας δείχνει την απουσία ανταγωνιστή του αγωνιστή την ανταπόκριση. Προς τα δεξιά μετατοπίζεται η καμπύλη β μετά από την χορήγηση συγκέντρωσης χαμηλής σε ανταγωνιστή. Με την δυνατή μέγιστη ανταπόκριση σταθερή παραμένει, εφόσον οι υπόλοιποι σε διάθεση υποδοχείς να υπερβαίνουν εξακολουθούν τον αριθμό που απαιτείται για την μέγιστη πρόκληση φαρμακολογικής δράσης. Στην Γ καμπύλη μετά από χορήγηση παρατηρείται μεγαλύτερης σε ανταγωνιστή συγκέντρωσης. Οι καμπύλης Δ και Ε τον αριθμό των υποδοχέων σε διαθεσιμότητα των μειώνουν, σε μειωμένη μέγιστη ανταπόκριση. (βιβ. βασική και κλινική φαρμακολογία)

Κεφάλαιο 7

Μηχανισμοί και φαρμακολογική

7.1 Μηχανισμοί μεταγωγής σήματος και φαρμακολογική δράση

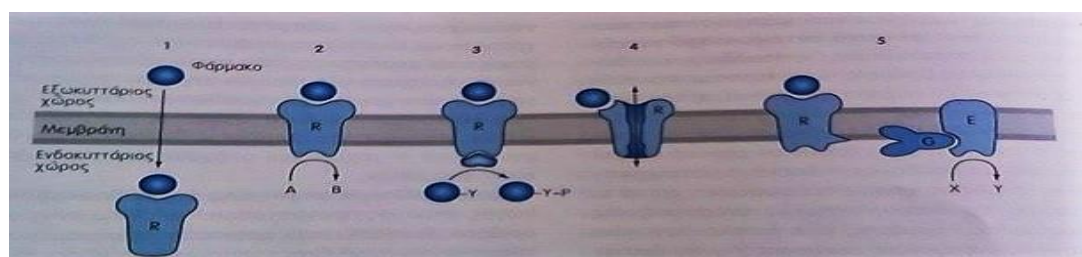
Τα φάρμακα επηρεάζουν τις ιδιότητες ενός βιολογικού υποστρώματος παρεμβαίνοντας σε βασικούς μηχανισμούς, οι οποίοι αφορούν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και την ομοιοστασία ολόκληρου του οργανισμού. Οι μηχανισμοί αυτοί αφορούν πρωτίστως τη φυσιολογική λειτουργία ενδογενών βιοδραστικών μορίων, όπως οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές.

Οι ενέργειες των περισσότερων φαρμάκων προκύπτουν από την εκλεκτική αλληλεπίδρασή τους με μεγαλομοριακά στοιχεία του οργανισμού, τα οποία καλούνται “υποδοχείς”. Η έννοια της ύπαρξης υποδοχέων μέσω των οποίων δρουν τα φάρμακα ανάγεται στον John Newport Langley (1878) και στις μελέτες του για τη δράση της ατροπίνης (ανταγωνιστής των μουσκαρινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης) και της πιλοκαρπίνης (αγωνιστής των ίδιων υποδοχέων) στην εκκριτική λειτουργία των σιελογόνων αδένων. Ο Langley χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο “δεκτικές ουσίες” (receptive substances). Ο όρος “υποδοχέας” (receptor), εισήχθη το 1907 από τον Paul Ehrlich, στα πλαίσια των μελετών του για την ανοσοποίηση και τη δράση των τοξινών.

Αναφερόμενος στη δράση των φαρμάκων, χρησιμοποίησε τον νεολογισμό “χημειοϋποδοχέας” (chemoreceptor). Αξίζει να αναφερθεί ότι η θεωρία των υποδοχέων εισήχθη ως ένα νέο θεωρητικό μοντέλο ερμηνείας της δράσης των φαρμάκων. Κατά τις δεκαετίες του 1960 και 1970 αποτέλεσε ένα αυτόνομο ερευνητικό και πειραματικό πεδίο, με την έναρξη της απομόνωσης και του μοριακού χαρακτηρισμού των πρώτων υποδοχέων και των αντίστοιχων συστημάτων μεταγωγής ενδοκυτταρικών σημάτων. Τις τελευταίες δεκαετίες, με την είσοδο στην εποχή της γονιδιωματικής και την ανάπτυξη μεθοδολογιών υψηλής απόδοσης έχουν αρχίσει να τίθενται και να απαντώνται ερωτήματα που θα ήταν αδιανότητα πριν δυο δεκαετίες. Π.χ., πόσοι (αριθμητικά) και τι είδους (ποιοτικά) είναι οι υποδοχείς των φαρμάκων που συνταγογραφούνται σήμερα.

Επίσης, πόσοι υποδοχείς φαρμάκων μπορούν να υπάρξουν στο μέλλον, το οποίο είναι ένα σημαντικό ερευνητικό ερώτημα στη βιομηχανία και αφορά την ανακάλυψη νέων υποδοχέων/στόχων έναντι των οποίων μπορούν

να αναπτυχθούν νέα φάρμακα. Στο πλαίσιο μελετών που έχουν προσπαθήσει να προσεγγίσουν αυτά τα ερωτήματα στις Η.Π.Α., το αρχικό βήμα προφανώς είναι η καταγραφή των ήδη υπαρχόντων φαρμάκων και η προσπάθεια ταξινόμησης των υποδοχέων μέσω των οποίων δρουν.



Εικόνα 6: Γνωστοί διαμεμβρανικοί μηχανισμοί μεταγωγής σήματος : 1: Ένα χημικό λιποδιαλυτό σήμα την πλασματική μεμβράνη την διαπερνά και δρα σε έναν υποδοχέα ενδοκυττάριο, 2: Με το τμήμα το εξωκυττάριο συνδέεται μίας πρωτεΐνης διαμεμβρανικής ενεργοποιώντας έτσι την δραστηριότητα ενζυμικής του κυτταροπλασματικού της τμήματος, 3: Στο εξωκυττάριο τμήμα προσδένεται το σήμα ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα που συνδέεται με μία κινάση τυροσινική όπου την ενεργοποιεί, 4: Με την διάνοιξη ενός διαύλου ιοντικού συνδέεται το σήμα και ρυθμίζει άμεσα, 5: Με ένα υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας συνδέεται το σήμα, όπου βρίσκεται σε επαφή στενή με ένα ένζυμο το οποίο ενεργοποιείται από μία G-πρωτεΐνη. (βιβ. βασική και κλινική φαρμακολογία.

7.2 Ενδοκυττάριοι Υποδοχείς και Λιποδιαλυτοί παράγοντες

Με βάση τα δεδομένα του F.D.A. στις Η.Π.Α., έχουν εξεταστεί περίπου 21.000 φαρμακευτικά προϊόντα που περιλαμβάνουν μικρά μόρια, καθώς και μεγαλομοριακά βιοτεχνολογικά προϊόντα, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα. Αφαιρώντας τα παρόμοια βιοϊσοδύναμα φάρμακα (“γενόσημα”), τα διαγνωστικά φαρμακευτικά προϊόντα, τις διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές, τις βιταμίνες και τα συμπληρώματα διατροφής, οι ερευνητές έχουν καταλήξει σε έναν τελικό αριθμό 1.357 “μοναδικών” φαρμάκων, εκ των οποίων 1.204 είναι μικρά μόρια και 166 είναι βιοτεχνολογικά. Στο ερώτημα ποιοί μπορεί να είναι οι υποδοχείς αυτών των φαρμάκων η εμπειρική γνώση έχει δείξει, ότι η πλειονότητα των υποδοχέων είναι πρωτεΐνες.

Κλασικά παραδείγματα αποτελούν οι μεμβρανικοί υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών, ένζυμα που ρυθμίζουν ζωτικά μεταβολικά ή ρυθμιστικά μονοπάτια, όπως η αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος και η ακετυλοχολινεστεράση, πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε διαδικασίες μεταφοράς, όπως η ATPάση Na^+/K^+ , ή στη ρύθμιση της ιοντικής ισορροπίας, όπως οι

διαύλοι Ca^{++} και Na^{+} , αλλά και δομικές πρωτεΐνες όπως η τουμπουλίνη. Εκτός από τις πρωτεΐνες, τα νουκλεϊνικά οξέα μπορούν να είναι, επίσης, σημαντικά σημεία δράσης, όπως στην περίπτωση ορισμένων κυτταροστατικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις, ο μηχανισμός δράσης δεν είναι σαφής, οπότε υπάρχουν ερωτηματικά για την ακριβή φύση των υποδοχέων.

7.3 Διαμεμβρανικά ένζυμα συμπεριλαμβανομένων και του

υποδοχέα των τυροσινικών κινασών

Όπως αναφέρθηκε και στην Εισαγωγή, η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει μια ετερόκλητη ομάδα διαμεμβρανικών υποδοχέων. Οι πιο καλά μελετημένοι υποδοχείς είναι οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων που διαθέτουν ενδογενή δραστηριότητα τυροσινικής κινάσης. Σε αυτήν την υποκατηγορία περιλαμβάνονται, μεταξύ άλλων, οι υποδοχείς της ινσουλίνης (Insulin Receptor, IR), του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (Platelet-Derived Growth Factor Receptor, PDGFR), του νευρικού αυξητικού παράγοντα (Nerve Growth Factor Receptor, NGFR, ή αλλιώς TrkA) και του αγγειακού ενδοθηλιακού. Με τους διεγερμένους και φωσφορυλιωμένους υποδοχείς αυξητικών παραγόντων αλληλοεπιδρούν εκλεκτικά και ρυθμιστικές πρωτεΐνες που δεν έχουν ενζυμική δράση αλλά λειτουργούν ως πρωτεΐνες συναρμογής. Π.χ., η πρωτεΐνη Grb2 αναγνωρίζει, επίσης, συνδυασμούς φωσφορυλιωμένων τυροσινών των υποδοχέων μέσω ομόλογων περιοχών SH2. Η Grb2, επίσης, αλληλεπιδρά μέσω άλλων περιοχών της με την πρωτεΐνη SOS, η οποία δρα ως παράγοντας ανταλλαγής νουκλεοτιδίων για μονομερείς GTPάσες.

Το αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός ενός μεγαλομοριακού μεμβρανικού συμπλόκου που αποτελείται από τον διεγερμένο υποδοχέα, την Grb2 και την SOS, και το οποίο θα ενεργοποιήσει τις μονομερείς GTPάσες Ras (H-, N- και K-Ras) στην πλασματική μεμβράνη. Ο κύκλος ενεργοποίησης των μονομερών GTPασών (όπως η Ras και οι GTPάσες της ομάδας των Rho/Rac/Cdc42 που αναφέρθηκαν προηγουμένως) είναι παρόμοιος με αυτόν των υπομονάδων α των τριμερών πρωτεϊνών G. Στην ενεργή μορφή Ras-GTP, η Ras διεγείρει ένα μονοπάτι διαδοχικών φωσφορυλιώσεων τριών κινασών γνωστό ως μονοπάτι των MAP κινασών. Αρχικά, η Ras-GTP συνδέεται με τις πρωτεϊνικές κινάσες σερίνης/θρεονίνης RAF (A-RAF, B-RAF και C-RAF) και επάγει την ενεργοποίησή τους. Οι ενεργές RAF φωσφορυλιώνουν τις πρωτεϊνικές κινάσες MEK1 και MEK2. Η φωσφορυλίωση αυτή ενεργοποιεί με τη σειρά της τη δραστηριότητα των MEK. Οι κινάσες MEK1/2 είναι κινάσες διπλής εξειδίκευσης,

φωσφορυλιώνουν δηλαδή κατάλοιπα θρεονίνης και τυροσίνης στα υποστρώματά τους. Το πιο καλά χαρακτηρισμένο, αν όχι μοναδικό, υπόστρωμα των MEK1/2 είναι οι πρωτεϊνικές κινάσες ERK1 και ERK2 (κινάσες MAP, Mitogen-Activated Protein Kinases, MAPK).

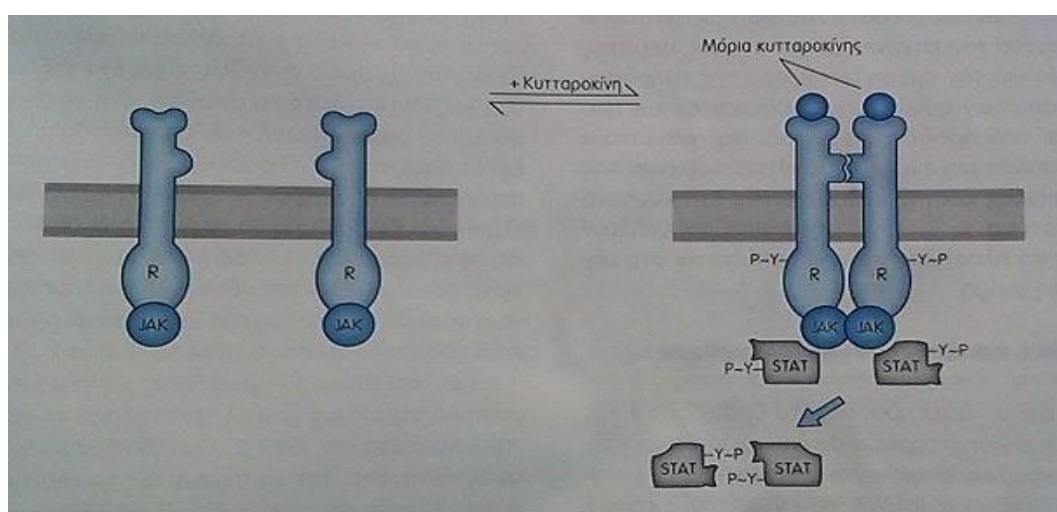
Η φωσφορυλίωση των ERK1/2 στη θρεονίνη και την τυροσίνη ενός μοτίβου Thr-Glu-Tyr προκαλεί αλλαγή της διαμόρφωσης και διέγερση της δραστηριότητας των ERK1/2. Οι ERK1/2 θεωρούνται και οι τελεστές του μονοπατιού Ras/MAPK, αφού φωσφορυλιώνουν και ρυθμίζουν τη δράση άλλων πρωτεϊνικών κινασών και μεταγραφικών παραγόντων. Το μονοπάτι αυτό θεωρείται ένα από τα βασικά σηματοδοτικά μονοπάτια μέσω των οποίων οι αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν τη γονιδιακή μεταγραφή και ευοδώνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική αύξηση.

7.4 Υποδοχείς Κυτταροκινών

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι πάντα ενεργοποιητική η μεταγραφική δράση των GR (και γενικότερα των πυρηνικών υποδοχέων). Ένα κλασικό παράδειγμα είναι η καταστολή της μεταγραφής του γονιδίου POMC (προοπιομελανοκορτίνη) από τους GR, η οποία αποτελεί σημαντικό στοιχείο της ανάδρομης αρνητικής ρύθμισης στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων από τα γλυκοκορτικοειδή.

Επιπλέον οι GR επιφέρουν κατασταλτική δράση στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με φλεγμονώδεις αντιδράσεις, όπως η κυκλοξυγενάση 2, η επαγόμενη σύνθεση του NO και ορισμένες κυτταροκίνες. Στις περιπτώσεις αυτές η μεταγραφική καταστολή επέρχεται μέσω παρεμπόδισης της δράσης άλλων μεταγραφικών παραγόντων, όπως οι AP1 και NF-κB με τους οποίους ο ενεργοποιημένος GR συνδέεται ευθέως και αναστέλλει. Αυτός ο μηχανισμός δράσης είναι ένας από τους κύριους λόγους της αποτελεσματικότητας των κορτικοστεροειδών φαρμάκων στην αντιμετώπιση φλεγμονωδών καταστάσεων. Τέλος, οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών φαίνεται να έχουν και εξω-γονιδιωματικές δράσεις. Είναι χαρακτηριστικό ότι η επίδραση οιστρογόνων, προγεσταγόνων και γλυκοκορτικοειδών προκαλεί, σε ορισμένες περιπτώσεις, κυτταρικές αποκρίσεις που λαμβάνουν χώρα μέσα σε μερικά λεπτά και δεν απαιτούν αλλαγές στην έκφραση γονιδίων. Π.χ., τα γλυκοκορτικοειδή μέσω των GR αναστέλλουν άμεσα τη δραστηριότητα της κυτταροπλασματικής φωσφολιπάσης

A2 και την απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος, δύο όψεις που σχετίζονται με τη γενικότερη αντιφλεγμονώδη δράση τους, ωστόσο δεν προκύπτουν μέσω μεταγραφικής ρύθμισης. Επιπλέον, τα οιστρογόνα διεγείρουν τους νευρώνες του προ-οπτικού πυρήνα του εγκεφάλου ή τα κύτταρα GH3 της υπόφυσης, με μικρό λανθάνοντα χρόνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχει υποστηριχθεί ότι οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών αλληλεπιδρούν με μεμβρανικούς υποδοχείς αυξητικών παραγόντων ή υποδοχείς τύπου GPCR ή/και με κυτταροπλασματικές κινάσες (όπως οι Src, MAPK, PKA, PKC) άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών. Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν διατυπωθεί και για άλλους πυρηνικούς υποδοχείς, ωστόσο η γενικότερη συνεισφορά τέτοιων εξω-γονιδιωματικών μηχανισμών στη δράση των φαρμάκων που δρουν μέσω των πυρηνικών υποδοχέων δεν έχει διευκρινιστεί.



Εικόνα 7: Οι υποδοχείς με δραστικότητα τυροσινικών κινασών και των κυτταροκινών, έχουν ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά τμήματα και σχηματίζουν διμερή. Με την ενεργοποίηση από έναν κατάλληλο πρόσδεμα ξεχωριστά ενεργοποιούνται τα κινητά μέρη της κινάσης τυροσινικής, με αποτέλεσμα την φωσφορυλίωση των STAT. Οπου στην συνέχεια τα διμερή STAT προς τον πυρήνα μεταφέρονται, όπου την μεταγραφή ρυθμίζουν. (βιβ. βασική και κλινική φαρμακολογία)

7.5 Διάλυλοι ιόντων που ρυθμίζονται από το πρόσδεμα

Ο κύριος καθοδικός στόχος του cAMP είναι η πρωτεϊνική κινάση A (PKA, Protein Kinase A). Επιπλέον, το cAMP μπορεί να ρυθμίζει (ενεργοποιεί) διαύλους $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ εξαρτώμενους από κυκλικά νουκλεοτίδια, ιδιαίτερα στους αισθητικούς νευρώνες της όσφρησης. Μέσω της ενεργοποίησης της PKA και τη φωσφορυλίωση μεταβολικών ενζύμων, διαύλων Ca^{++} τύπου L αλλά και μεταγραφικών παραγόντων, το cAMP ρυθμίζει τη γλυκογονόλυση και

γλυκονεογένεση στο ήπαρ, τη διεγερσιμότητα στο μυοκάρδιο αλλά και τη γονιδιακή μεταγραφή σε πολλούς ιστούς.

IP3 και DAG: Το σύστημα αυτό χαρακτηρίστηκε κατά τη δεκαετία του '80. Αποτέλεσε σημαντική εξέλιξη στο πεδίο της σηματοδότησης γιατί η διαλεύκανσή του αποτέλεσε την πρώτη ένδειξη για υποδοχείς που μπορούν να κινητοποιούν παράλληλα τις ενδοκυτταρικές αποθήκες Ca^{++} και τη φωσφορυλίωση πρωτεϊνών με συνεργιστικό τρόπο. Οι υποδοχείς που λειτουργούν μέσω του συστήματος των IP3 και DAG ρυθμίζουν κατά κύριο λόγο τη νευροενδοκρινική έκκριση, τη μυϊκή συστολή και τη νευροδιαβίβαση. Κομβικό σημείο σε αυτό το σύστημα παίζουν οι ειδικές για φωσφοϊνοσιτίδια PLC. Οι ισομορφές PLCβ ενεργοποιούνται από τις αq/11 υπομονάδες των G πρωτεϊνών και υδρολύουν ένα από τα φωσφολιπίδια της πλασματικής μεμβράνης, την PIP2, σε IP3 και DAG. Η υδατοδιαλυτή IP3 προσδένεται στους υποδοχείς της στο ενδοπλασματικό δίκτυο, οι οποίοι λειτουργούν ως ελεγχόμενοι από πρόσδεμα δίαυλοι Ca^{++} . Η διάνοιξή τους από την IP3 έχει ως αποτέλεσμα την εκροή Ca^{++} από το ενδοπλασματικό δίκτυο και την πολύ μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσής του στο κυτταρόπλασμα. Σε αυτήν την περίπτωση το Ca^{++} δρα ως ένας επιπλέον δεύτερος αγγελιοφόρος.

Η συγκέντρωση του κυτταροπλασματικού Ca^{++} ρυθμίζεται πολύ στενά από ATP-εξαρτώμενες αντλίες που συσσωρεύουν Ca^{++} στις ενδοκυτταρικές αποθήκες του ενδοπλασματικού/σαρκοπλασματικού δικτύου, αλλά και από διαύλους Ca^{++} της πλασματικής μεμβράνης. Το Ca^{++} μέσω συμπλοκοποίησης με την καλμοδουλίνη ενεργοποιεί συγκεκριμένες πρωτεϊνικές κινάσες (πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από το σύμπλοκο Ca^{++} /καλμοδουλίνης, Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinases, CaMKs). Επιπλέον, το σύμπλοκο Ca^{++} /καλμοδουλίνης ρυθμίζει τη δραστηριότητα και άλλων ενζύμων, όπως η σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (σύστημα του NO), η κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης (μυϊκή συστολή), και η κινάση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου (μεταβολισμός γλυκογόνου).

Κεφάλαιο 8

Βιομετατροπή φαρμάκων

8.1 Γιατί είναι απαραίτητη η βιομετατροπή των φαρμάκων

Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει πολύπλοκα ενζυμικά συστήματα για την απομάκρυνση ουσιών του φυσικού περιβάλλοντος του ανθρώπου που είναι ξένες προς τον διάμεσο μεταβολισμό (ξενοβιοτικά). Σε αυτήν την κατηγορία ουσιών υπάγονται και τα φάρμακα, επειδή ακριβώς δεν ενσωματώνονται στον μεταβολισμό του κυττάρου για την παραγωγή ενέργειας. Η αδρανοποίηση και η απομάκρυνση των φαρμάκων από τον οργανισμό ανήκουν στους μηχανισμούς άμυνας που αναπτύχθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης. Οι μηχανισμοί αυτοί παίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο στην απέκκριση ορισμένων φυσιολογικών ουσιών, όπως η χολερυθρίνη και οι ορμόνες.

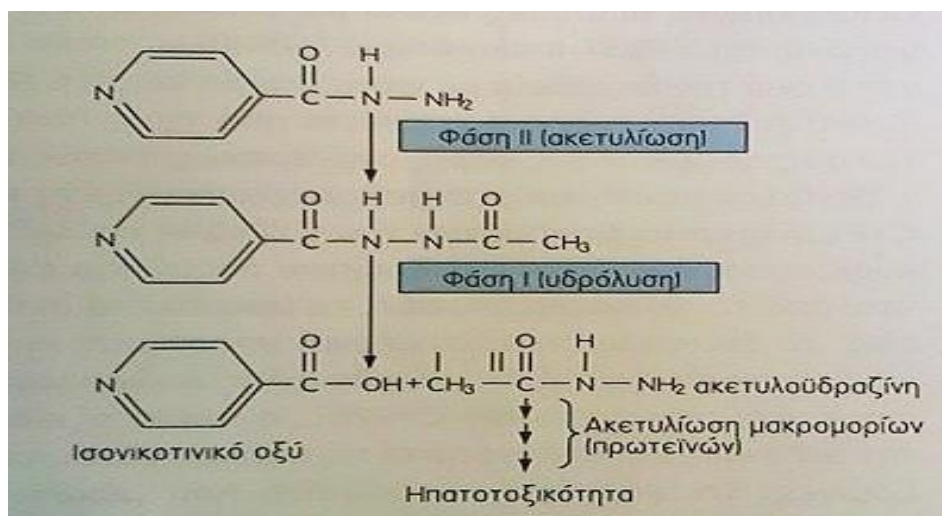
Από άποψη σπουδαιότητας, το ήπαρ έχει κεντρική θέση στον μεταβολισμό των φαρμάκων. Άλλοι ιστοί στους οποίους μπορεί, επίσης, να αδρανοποιηθεί ένα ξενοβιοτικό είναι ο εντερικός βλεννογόνος, οι νεφροί, οι πνεύμονες, το δέρμα, ο πλακούντας και το αίμα (το πλάσμα και τα λευκοκύτταρα). Για φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα, σημαντικό ρόλο μπορεί να παίξει και η εντερική χλωρίδα. Ο μεταβολισμός των ξενοβιοτικών οδηγεί κατά κανόνα σε περισσότερο υδατοδιαλυτά παράγωγα, με την προσθήκη ιονιζόμενων ομάδων στο μόριό τους. Εξαιτίας του γεγονότος αυτού οι μεταβολίτες χάνουν την ικανότητα να διαχέονται παθητικά μέσα από βιολογικές μεμβράνες, απεκκρίνονται με ενεργητικούς μηχανισμούς μεταφοράς και δεν επαναροφώνται από το πρόουρο.

Οι αντιδράσεις βιομετασχηματισμού μπορεί να μεταβολίσουν ένα φάρμακο με τέσσερις τρόπους: α) Μετατροπή του ενεργού φαρμάκου σε αδρανή προϊόντα. Είναι η πορεία που συμβαίνει συνήθως. Π.χ., η φαινοβαρβιτάλη (που χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό φάρμακο) μεταβάλλεται σε αδρανή υδροξυβαρβιτάλη. β) Μετατροπή ενός ενεργού φαρμάκου σε ενεργό μεταβολίτη. Η αντιδράσεις αυτής της μορφής είναι αρκετά συνηθισμένες. Π.χ., το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μετατρέπεται σε σαλικυλικό οξύ, το αντιεπιληπτικό τριμεθαδίωνη σε διμεθαδίωνη και το αναλγητικό φαινακετίνη σε ακεταμινοφαίνη. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν και φάρμακα που βιομετασχηματίζονται σε μόρια με διαφορετική δράση, όπως στην περίπτωση του αντιφλεγμονώδους φαρμάκου φαινυλοβουταζόνη που μετατρέπεται σε οξυφαινοβουταζόνη, η οποία χαρακτηρίζεται από ισχυρή αντιρρευματική δράση και μεγάλο χρόνο ημιζωής. Επίσης, υπάρχουν περιπτώσεις φαρμάκων που μεταβάλλονται δημιουργώντας ενεργούς αλλά και αδρανείς μεταβολίτες,

όπως στην περίπτωση της ένυδρης χλωράλης που μεταπίπτει στο αδρανές τριχλωροοξικό οξύ και τη δραστική τριχλωροαιθανόλη. γ) Μετατροπή ανενεργού φαρμάκου σε ενεργό μεταβολίτη. Τυπικό παραδείγμα αποτελεί το γνωστό αντικαρκινικό φάρμακο κυκλοφωσφαμίδη, η θεραπευτική δράση του οποίου οφείλεται σε μια σειρά προϊόντων που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της οξειδωσής του (4-υδροξυ-φωσφαμίδιο, αλδοφωσφαμίδιο και ακρολεΐνη). δ) Μετατροπή ενεργού φαρμάκου σε τοξικό μεταβολίτη. Π.χ., οι μεγάλες δόσεις ακεταμινοφαίνης (παρακεταμόλης) οδηγούν σε παραγωγή N-υδροξυαμιδο-ακεταμινοφαίνης, μιας ουσίας που μεταβολίζεται περαιτέρω προς μια ηπατοτοξική ενδιάμεση ένωση.

8.2 Ρόλος της βιομετατροπής στην απομάκρυνση φαρμάκων

Οι μεταβολικές αντιδράσεις που συμμετέχουν στη βιομετατροπή των ξενοβιοτικών διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: α) Οξειδώσεις, αναγωγές και υδρολύσεις (Μεταβολική φάση I ή Ομάδα I). β) Συζεύξεις ή συνθετικές αντιδράσεις (Μεταβολική φάση II ή Ομάδα II). Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο (μικροσωμάτια) των κυττάρων του ήπατος είναι το σημείο όπου επιτελούνται οι σημαντικότερες αντιδράσεις οξειδωσης και σύζευξης. Αυτό οφείλεται κυρίως στη λιπιδική φύση των μεμβρανών του δικτύου, όπου και εγκλωβίζονται όλες οι λιποδιαλυτές ουσίες κατά τη διέλευσή τους από το ήπαρ. Ένα σημαντικό, επίσης, μέρος των αντιδράσεων επιτελείται στο ηπατικό κυτταρόπλασμα και, σε μικρότερο βαθμό, στα μιτοχόνδρια, τον πυρήνα και τα λυσοσωμάτια. Από τα παραπάνω βγαίνει το συμπέρασμα πως η πρώτη φάση των αντιδράσεων δεν οδηγεί πάντοτε σε αδρανοποίηση ενός φαρμάκου. Συνήθως, πραγματική εξουδετέρωση γίνεται μόνο με τις αντιδράσεις σύζευξης, οι οποίες περιγράφονται ακολούθως. Όμως, στον κανόνα αυτόν υπάρχουν ορισμένες πολύ σημαντικές εξαιρέσεις.



Εικόνα 9: Η φάση 2 της ενεργοποίησης της ισονιαζίδης προς έναν μεταβολίτη ηπατοτοξικό. (βιβ. βασική και κλινική φαρμακολογία)

8.3 Που επιτελείται η βιομετατροπή των φαρμάκων

Η χημική δομή καθορίζει την πιθανότερη μεταβολική οδό, καθώς και το βαθμό αδρανοποίησης και αποβολής. Πρέπει να σημειωθεί, ότι η ίδια ουσία μπορεί να ακολουθήσει περισσότερες από μια μεταβολικές οδούς. Το ίδιο ισχύει, επίσης, και για τους μεταβολίτες που θα προκύψουν κατά την πορεία της βιομετατροπής. Η δόση και η συχνότητα χορήγησης του φαρμάκου εμπειρίζουν τη δυνητική πρόκληση κορεσμού των μεταβολικών οδών, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα την επαγωγή των ενεχόμενων ενζύμων. Ιδιαίτερα με την από του στόματος χορήγηση, επιταχύνεται η μεταβολική αδρανοποίηση ενός φαρμάκου λόγω της υποχρεωτικής διέλευσης από τον εντερικό βλεννογόνο και το ήπαρ («φαινόμενο αρχικής διάβασης»). Πολλοί και διαφορετικοί παράγοντες είναι δυνατόν να επηρεάσουν κατά τρόπο εξατομικευμένο το τελικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα: α) Γενετικοί (π.χ., η συγγενής έλλειψη ενός ενζύμου). β) Ασθένειες (ηπατοπάθεια, νεφροπάθεια, ορμονικές διαταραχές). γ) Εγκυμοσύνη (υπερπαραγωγή ενδογενών ορμονών που ακολουθούν τις ίδιες μεταβολικές οδούς. δ) Ηλικία (σε πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα άτομα, τα ενζυμικά συστήματα μπορεί να εμφανίζουν λειτουργική ανεπάρκεια). ε) Το φύλο (υπάρχουν πολλά παραδείγματα διαφορετικής φαρμακολογικής απόκρισης μεταξύ γυναικών και ανδρών, χωρίς να ισχύει κάποιος γενικός κανόνας). στ) Εντερική χλωρίδα (καθορίζεται, μεταξύ άλλων, και από τις συνήθειες διατροφής).

Οι συνθήκες διαβίωσης και εργασίας μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά πολλές λειτουργίες του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών ηπατικής κάθαρσης: α) Ποιότητα τροφής και γενική θρέψη του ατόμου. β) Επιβάρυνση του οργανισμού με ξένες ουσίες (φάρμακα - ναρκωτικά - περιβαλλοντικοί ρύποι) - πιθανή αντίδραση στη φάση της απορρόφησης, της κατανομής και του μεταβολισμού. γ) Προηγηθείσα αναστολή ή επαγωγή των κυριότερων ενζύμων.

8.4 Αναστολή του μεταβολισμού των φαρμάκων

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ρυθμός σύνθεσης ενός ενζύμου είναι ανάλογος με τον ρυθμό του καταβολισμού του. Υπάρχουν, όμως, καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από μια γενική ελάττωση της πρωτεϊνοσύνθεσης, έτσι ώστε τελικά να προκύπτει και ελαττωμένη διαθεσιμότητα των πρωτεϊνών εκείνων που έχουν ενζυμική δραστηριότητα. Επειδή το ήπαρ παίζει σημαντικό ρόλο, τόσο στην πρωτεϊνοσύνθεση όσο και στον μεταβολισμό φαρμάκων,

ανεπάρκεια αυτού του οργάνου οδηγεί κατά κανόνα σε μειωμένο μεταβολισμό των φαρμάκων. Σε ανάλογο αποτέλεσμα οδηγεί και ο υποσιτισμός, όπου όλες οι φυσιολογικές ηπατικές λειτουργίες επιβραδύνονται.

Απαραίτητη προϋπόθεση για την κατάλυση μιας ενζυμικής αντίδρασης είναι η δυνατότητα σύνδεσης του ενζύμου με το υπόστρωμα. Επομένως, κάθε παράγοντας που παρεμβαίνει σε αυτήν τη σύνδεση οδηγεί, επίσης, και σε ελάττωση του ρυθμού της ενζυμικής αντίδρασης.

Η ελάττωση του ρυθμού της ενζυμικής αντίδρασης ονομάζεται «συναγωνιστική αναστολή» όταν ο παράγοντας που παρεμβαίνει: Είναι μια ουσία που μπορεί η ίδια να αποτελέσει υπόστρωμα ενζυμικής αντίδρασης (π.χ., η μεταχολίνη ανταγωνίζεται την ακετυλχολίνη για το ενεργό κέντρο της χολινεστεράσης). Είναι μια ουσία που δεν μεταβολίζεται από το ένζυμο, αλλά παρ'όλα αυτά λόγω της χημικής της δομής συνδέεται με το ενεργό κέντρο του ενζύμου (π.χ., η αμφεταμίνη συνδέεται με τη μονοαμινοξειδάση, αν και δεν μεταβολίζεται από αυτό το ένζυμο). Η συναγωνιστική αναστολή μπορεί να καταργηθεί, επειδή η σύνδεση του αναστολέα με το ένζυμο είναι αναστρέψιμη. Μια αρκετά μεγάλη συγκέντρωση του υποστρώματος θα απομακρύνει τον αναστολέα, βάσει του νόμου δράσης των μαζών.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο αναστολέας δεν μοιάζει με το υπόστρωμα, και γι' αυτό συνδέεται με το ενζυμικό μόριο σε σημείο άλλο από το ενεργό κέντρο. Η σύνδεση αυτή προκαλεί «μη συναγωνιστική αναστολή». Πολλά βαρέα μέταλλα, όπως ο υδράργυρος, ο μόλυβδος και το αρσενικό, καθώς και τα οργανοφωσφορικά εντομοκτόνα, είναι τυπικοί αναστολείς αυτής της κατηγορίας. Επειδή ακριβώς ο αναστολέας και το φυσικό υπόστρωμα συνδέονται με διαφορετικά σημεία του πρωτεϊνικού μορίου, περίσσεια του υποστρώματος δεν μπορεί να απομακρύνει τον αναστολέα. Η μη συναγωνιστική αναστολή μπορεί να είναι αντιστρεπτή ή όχι. Στη δεύτερη περίπτωση, η ενζυμική δραστηριότητα θα αποκατασταθεί στο φυσιολογικό επίπεδο μόνο εφόσον συντεθεί νέο ποσό ενζυμικής πρωτεΐνης.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, τα ένζυμα του μεταβολισμού των φαρμάκων είναι κυρίως λιποπρωτεΐνες ενσωματωμένες μέσα στο μεμβρανικό τοίχωμα του λείου ενδοπλασματικού δικτύου. Προϋπόθεση για την εμφάνιση ενζυμικής δραστηριότητας είναι η πρόσβαση του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο των ενζύμων. Ουσίες που μεταβάλλουν τη ρευστότητα και γενικά τις φυσικοχημικές ιδιότητες της μικροσωμιακής μεμβράνης μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα τον μεταβολισμό των ξένων ουσιών. Με αυτόν το τρόπο δρα η προαδιφαίνη (SKF 525A ή β-δισουλφιδιο-αιθυλο-διφαινυλο-προπυλοξικό οξύ), η οποία αναστέλλει όλες σχεδόν τις αντιδράσεις που καταλύονται από τα μικροσωμιακά ένζυμα.

Ένας άλλος σημαντικός αναστολέας του μεταβολισμού φαρμάκων είναι η δισουλφιράμη, η οποία επειδή αναστέλλει την αλδεϋδική αφυδρογονάση έχει εισαχθεί στη θεραπεία των χρόνιων αλκοολικών. Η αναστολή οφείλεται στον ανταγωνισμό της δισουλφιράμης με το NAD που είναι συνένζυμο της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης. Εκτός από αυτή την ειδική δράση, η δισουλφιράμη επηρεάζει και τα μικροσωμιακά ένζυμα, προφανώς λόγω των φυσικοχημικών μεταβολών που επιφέρει στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου. Άλλες ουσίες με γνωστή ανασταλτική επίδραση στα ηπατικά ενζυμικά συστήματα του ανθρώπου που μεταβολίζουν ξενοβιοτικά είναι η αλλοπουρινόλη, η ισονιαζίδη και η χλωραμφαινικόλη.

Η ενζυμική αναστολή έχει φαρμακολογική σημασία και για άλλα ένζυμα, εκτός από εκείνα που μεταβολίζουν φάρμακα και εν γένει ξενοβιοτικά. Σε μερικές παθολογικές καταστάσεις, η αναστολή συγκεκριμένων ενζυμικών αντιδράσεων έχει ευεργετικό αποτέλεσμα και ο αναστολέας μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο. Στις περιπτώσεις αυτές, ο υποδοχέας του φαρμάκου είναι ένα ένζυμο. Στην πράξη, χρησιμοποιούνται σήμερα διάφοροι αναστολείς της χολινεστεράσης, της μονοαμινοξειδάσης, της καρβονικής ανυδράσης, της ξανθινοξειδάσης, της κυκλοξυγενάσης κ.ά.

8.5 Ενζυμική Επαγωγή

Αρκετά ξενοβιοτικά προκαλούν αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας των ενζύμων που σχετίζεται με τον μεταβολισμό ξένων ουσιών. Το φαινόμενο αυτό έχει μελετηθεί κυρίως στο ήπαρ, αλλά υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι συμβαίνει και σε άλλους ιστούς που διαθέτουν τα ανάλογα ένζυμα. Ουσίες που προκαλούν αύξηση των μικροσωμιακών ενζύμων μπορεί να είναι φάρμακα, εντομοκτόνα, προσθετικά των τροφίμων, καλλυντικά, καρκινογόνα, ή άλλες τοξικές ουσίες του περιβάλλοντος. Προς το παρόν, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στις φαρμακολογικές και χημικές ιδιότητες των ουσιών αυτών και στην ικανότητά τους να διεγείρουν τον μικροσωμιακό μεταβολισμό. Η μόνη, ίσως, κοινή ιδιότητα που έχουν είναι η μεγάλη λιποδιαλυτότητα, η οποία είναι μάλλον αναμενόμενη δεδομένης της λιπιδικής φύσης των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου.

Η αύξηση της ενζυμικής δραστηριότητας πιστεύεται πως οφείλεται σε «de novo» σύνθεση των αντιστοιχών ενζύμων, δηλαδή είναι γνήσια επαγωγή. Αν και ο κατάλογος των επαγωγέων είναι ατελείωτος, οι ερευνητές έχουν ασχοληθεί περισσότερο με τη φαινοβαρβιτάλη και τους καρκινογόνους πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες του τύπου του βενζοπυρενίου. Το βενζοπυρένιο προκαλεί κυρίως αύξηση του κυτοχρώματος P-450 και, κατά συνέπεια, επιταχύνει όλες τις αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Η φαινοβαρβιτάλη

και οι άλλοι επαγωγείς της ομάδας αυτής, εκτός από τις αντιδράσεις υδροξυλίωσης, αυξάνουν σημαντικά όλα τα στάδια των φάσεων I και II. Επίσης, προκαλούν υπερτροφία των ηπατοκυττάρων, υπερπλασία του λείου ενδοπλασματικού δικτύου, καθώς και αύξηση της παραγωγής και έκκρισης χολής. Οι μεταβολές αυτές δείχνουν ότι αυξάνεται συνολικά η πρωτεϊνοσύνθεση στο ήπαρ. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από την παρατήρηση πως η δράση της φαινοβαρβιτάλης αναστέλλεται με ταυτόχρονη χορήγηση πουρομυκίνης (αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης σε επίπεδο ριβοσωμάτων) ή ακτινομυκίνης (αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης σε επίπεδο μεταγραφής του DNA από την RNA-πολυμεράση). Επίσης, οι ανωτέρω αναστολείς δεν έχουν καμία επίδραση σε ομογενοποιημένα *in vitro*, αλλά απαιτούν άθικτα κύτταρα.

Ο χρόνος που περνάει από τη χορήγηση του επαγωγέα μέχρι την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων ενζύμων ανταποκρίνεται στις χρονικές απαιτήσεις για την έναρξη σύνθεσης νέων πρωτεϊνικών μορίων (2-3 ώρες). Εκτός από τη φαινοβαρβιτάλη, άλλα παραδείγματα φαρμάκων με γνωστές επαγωγικές ιδιότητες για τον άνθρωπο είναι η φαινυτοΐνη, η σπειρονολακτόνη, η γκριζεοφουλβίνη, η ριφαμπικίνη, η χλωροκυκλιζίνη κ.ά.

Ο ακριβής μηχανισμός της επαγωγής δεν είναι γνωστός. Φαίνεται πως πρόκειται για κάποια μη ειδική απάντηση του οργανισμού, δεδομένης της τεράστιας ποικιλίας των επαγωγέων από άποψη χημικής δομής. Αν και άλλες εκδοχές δεν μπορούν ακόμη να αποκλεισθούν, είναι πιθανό ότι οι επαγωγείς δρουν απευθείας στο ήπαρ ή στα άλλα όργανα που εμφανίζουν ενζυμική αύξηση. Η επαγωγική δράση διατηρείται ακόμη και σε υποφυσεκτομηθέντα και επινεφριδεκτομηθέντα ζώα, καθώς και σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων, παρατηρήσεις που υποδηλώνουν ότι το φαινόμενο της επαγωγής δεν απαιτεί παρουσία ορμονών.

Όταν η χορήγηση του επαγωγέα διακοπεί, τα επίπεδα των ενζύμων επιστρέφουν σταδιακά στις φυσιολογικές τους τιμές. Το φαινόμενο αυτό εξαρτάται από τη φύση του επαγωγέα και, συνήθως, απαιτεί 3-4 ημέρες. Όταν πρόκειται, όμως, για πολύ λιποδιαλυτή ουσία που εναποτίθεται στον λιπώδη ιστό, η επίδρασή της μπορεί να ασκείται ακόμη και για εβδομάδες, καθώς μικρά ποσά ελευθερώνονται και κυκλοφορούν στο αίμα. Αυτό έχει παρατηρηθεί, π.χ., με εντομοκτόνα, όπως το DDT, που είναι αλογονωμένοι υδρογονάνθρακες με μεγάλη λιποδιαλυτότητα. Η επαγωγή των ηπατικών ενζύμων έχει και πρακτική σημασία, δεδομένου ότι η ταυτόχρονη χορήγηση πολλών και διαφόρων φαρμάκων («πολυφαρμακία») είναι συνηθισμένη στην καθημερινή πράξη. Π.χ., η φαινοβαρβιτάλη επηρεάζει σημαντικά τον μεταβολισμό της δικουμαρόλης (αντιπηκτικό). Η απαιτούμενη δόση δικουμαρόλης για τη διατήρηση του χρόνου προθρομβίνης σε σχετικά υψηλά επίπεδα αυξάνεται αν χορηγείται ταυτόχρονα και φαινοβαρβιτάλη. Στη συνέχεια, η διακοπή της φαινοβαρβιτάλης θα οδηγήσει σε μεγάλη αύξηση του

χρόνου προθρομβίνης, επειδή και το επίπεδο της δικουμαρόλης στο πλάσμα θα είναι πολύ υψηλό. Αυτός ο ανταγωνισμός στο επίπεδο του μικροσωματικού μεταβολισμού μπορεί να προκαλέσει ακόμη και τον θάνατο από εσωτερική αιμορραγία, εάν διακοπεί η χορήγηση της φαινοβαρβιτάλης και εξακολουθήσει η αγωγή με το ίδιο δοσολογικό σχήμα δικουμαρόλης.

Άλλωστε, για φάρμακα που η αποτελεσματικότητα ή η τοξικότητά τους εξαρτάται από τη δημιουργία κάποιου μεταβολίτη, η επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα ή την τοξικότητά τους.

Εκτός από τα φάρμακα, διάφορες περιβαλλοντικές ουσίες μπορούν να επιδράσουν στον μεταβολισμό των μικροσωμάτων. Οι χρόνιοι αλκοολικοί έχουν αναπτυγμένη ανοχή σε πολλά φάρμακα (αντιδιαβητικά, ηρεμιστικά, κ.ά.), γεγονός που αποδίδεται στην επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων από την αιθανόλη.

Ο καπνός τσιγάρων περιέχει, εκτός από τη νικοτίνη, και διάφορους πολυκυκλικούς υδρογο-νάνθρακες (βενζοπυρένιο κ.ά.). Στα πειραματόζωα, όλες αυτές οι ουσίες επιτείνουν τον μεταβολισμό τους, καθώς και τον μεταβολισμό διαφόρων φαρμάκων. Στον άνθρωπο, έχει βρεθεί ότι προκαλούν επαγωγή των ενζύμων υδροξυλίωσης του πλακούντα, καθώς, επίσης, και ορισμένων ενζύμων του ήπατος. Η επίδραση των διαφόρων επαγωγέων στα ηπατικά ένζυμα του ενδοπλασματικού δικτύου δεν είναι άμοιρη συνεπειών και για τις διάφορες ενδογενείς ουσίες που μεταβολίζονται από τα ίδια ένζυμα. Έχει βρεθεί πως επηρεάζεται σημαντικά ο μεταβολισμός των στεροειδών ορμονών, της χολερυθρίνης, της χοληστερόλης, της θυροξίνης, των πουρινών, κ.ά. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις έχουν γίνει προσπάθειες θεραπευτικής αντιμετώπισης ορισμένων παθολογικών καταστάσεων με απλή επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχε η χορήγηση φαινοβαρβιτάλης στην ελάττωση της υπερχολερυθριναιμίας που παρατηρείται κατά τον αιμολυτικό ίκτερο των νεογνών, ιδιαίτερα όταν το φάρμακο δινόταν στη μητέρα κατά τις δύο τελευταίες εβδομάδες της κύησης. Πρέπει να τονισθεί πως οι προσπάθειες αυτές βρίσκονται ακόμη στο θεωρητικό επίπεδο, επειδή δεν γνωρίζουμε τους δυνητικούς κινδύνους που ενέχει η χρήση των φαρμάκων ως επαγωγέων.

8.6 Έλεγχος παρουσίας μη επαγωγής

Ο προσδιορισμός της επαγωγικής ικανότητας ενός φαρμάκου, ή μίας ξένης ουσίας γενικότερα, μπορεί να γίνει με απλό τρόπο στα πειραματόζωα. Μετά τη χορήγηση της ελεγχόμενης ουσίας, μετριέται το επίπεδο των ηπατικών ή άλλων ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των φαρμάκων. Για τον άνθρωπο, έχει χρησιμοποιηθεί η ηπατική βιοψία για

τον ίδιο σκοπό. Αυτή μπορεί να γίνει εξωτερικά (με βελόνα αναρρόφησης) ή εσωτερικά (λήψη μικρού τμήματος ηπατικού παρεγχύματος κατά τη διάρκεια εγχείρησης). Επειδή η ηπατική βιοψία περικλείει αρκετούς κινδύνους, έχουν προταθεί διάφορες άλλες έμμεσες μέθοδοι: α) Χρόνος υποδιπλασιασμού της αντιπυρίνης: Η αντιπυρίνη είναι ένα φάρμακο με ομοιογενή κατανομή στον οργανισμό, το οποίο δεν συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με πρωτεΐνες. Ο χημικός προσδιορισμός της στο πλάσμα είναι σχετικά απλός και δίνει μια καλή εικόνα της μεταβολικής ικανότητας του ήπατος, επειδή ελάχιστο μόνο μέρος του φαρμάκου απεκκρίνεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς.

β) 6β-Υδροξυκορτιζόλη: Τα φάρμακα που διεγείρουν τον μεταβολισμό ξένων ουσιών στο ήπαρ, διεγείρουν, επίσης, και την υδροξυλίωση των στεροειδών ορμονών. Σε περιπτώσεις επαγωγής, το υδροξυλιωμένο παράγωγο της κορτιζόλης (6β-υδροξυκορτιζόλη) εκκρίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό στα ούρα. Η εκτίμηση γίνεται σε συσχέτισμό με το ολικό εκκρινόμενο ποσό των 17-υδροξυκορτικοστεροειδών, ο μεταβολισμός των οποίων δεν μεταβάλλεται μετά από τυχόν χορήγηση επαγωγέων.

γ) D-Γλυκαρικό οξύ: Αποτελεί τελικό προϊόν στον μεταβολισμό του γλυκουρονικού οξέος. Σε περίπτωση επαγωγής, το ποσό του στα ούρα 24ώρου μπορεί να τετραπλασιασθεί. Αυτό υποδηλώνει αυξημένη ροή μέσω της γλυκουρονικής οδού και συνεπώς αυξημένη γλυκουρονιδοποίηση. Επί πλέον, αντανακλά και το επίπεδο του κυτοχρώματος P-450, επειδή τα φάρμακα εκείνα που επάγουν τη γλυκουρονιδοποίηση ασκούν, κατά κανόνα, την ίδια επίδραση και στα ένζυμα υδροξυλίωσης.

δ) Αλδεϋδική αφυδρογονάση: Η ηπατική αλδεϋδική αφυδρογονάση του κυτταροπλάσματος, αυξάνεται σημαντικά μετά από χορήγηση επαγωγέων. Επειδή πρόκειται για διαλυτό κυτταροπλασματικό ένζυμο, ένα μέρος περνά στο πλάσμα, όπου μπορεί και να ανιχνευθεί με ευαίσθητες φθοριοφωτομετρικές μεθόδους.

ε) γ-Γλουταμική τρανσπεπτιδάση: Ο ρόλος αυτού του ενζύμου στον μεταβολισμό ξένων ουσιών δεν είναι σαφής. Το επίπεδό του, παρ'όλα αυτά, αυξάνεται και στο ήπαρ και στο πλάσμα μετά από χορήγηση επαγωγέων.

Όλες αυτές οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν υστερούν σημαντικά από άποψη ευαισθησίας στους διάφορους επαγωγείς. Δυστυχώς, δεν υπάρχει ακόμη κάποια αξιόπιστη έμμεση μέθοδος που να καθορίζει με ακρίβεια τον βαθμό επαγωγής του μεταβολισμού φαρμάκων στον άνθρωπο.

8.7 Βιοχημεία αντιδράσεων

Η φάση αυτή περιλαμβάνει αντιδράσεις υδρόλυσης, αναγωγής και οξειδωσης. Αποτέλεσμα των αντιδράσεων αυτών είναι η εισαγωγή ή η αντικατάσταση στο μόριο της ξενοβιοτικής ουσίας κάποιας από τις ακόλουθες πολικές ομάδες: -OH, -COOH, -NH₂, -SH, αυξάνοντας σε ένα βαθμό την υδροφιλικότητα της ουσίας. Οι χαρακτηριστικές αυτές ομάδες αποτελούν, Κύριες μορφές ενζύμων που καταλύουν τέτοιες αντιδράσεις είναι η εστεράση των καρβοξυλίων, η πεπτιδάση και υδρολάση των εποξειδίων. Εστεράσες των καρβοξυλίων. Οι ουσίες που υδρολύονται με τη βοήθεια των εστερασών αυτών περιέχουν στο μόριό τους δραστικές ομάδες, όπως καρβοξυλικούς και φωσφορικούς οξικούς εστέρες (π.χ., προκαΐνη και παραοξόν), αμίδιο (π.χ., προκαΐναμίδη), θειοεστέρα (π.χ., σπειρονολακτόνη) και οξικό ανυδρίτη (π.χ., δι-ισοπροπυλ-φθοροφωσφορικό άλας).

Συνήθως, ο προσδιορισμός των επιπέδων των καρβοξυλικών εστερασών αποτελούν γνώμονα τόσο της διάρκειας όσο και του σημείου δράσης πολλών φαρμακευτικών ουσιών. Π.χ., η προκαΐνη, ένας όξινος καρβοξυλικός εστέρας, χρησιμοποιείται στη θεραπευτική ως τοπικό αναισθητικό εξαιτίας της ταχείας υδρόλυσής της από την αντίστοιχη εστεράση του πλάσματος. Αντίθετα, η προκαΐναμίδη, το αμιδικό ανάλογο της προκαΐνης, χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις καρδιακής αρρυθμίας, αφού εξαιτίας της πιο αργής υδρόλυσής της μπορεί να εισέλθει στη συστηματική κυκλοφορία. Η διάρκεια δράσης του μυοχαλαρωτικού σουκινυλοχολίνη μπορεί να εκτιμηθεί ανιχνεύοντας τα επίπεδα της αντίστοιχης εστεράσης (ψευδοχολινεστεράση) του πλάσματος. Σε άτομα με γενετική έλλειψη του ενζύμου αυτού (περίπου 2% των καυκάσιων), η σουκινυλοχολίνη προκαλεί παρατεταμένη μυοχάλαση και άπνοια από την παράλυση των αναπνευστικών μυών. συνήθως, τα σημεία δράσης της μεταβολικής Φάσης II.

Με την έλευση της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA, μεγάλος αριθμός πεπτιδίων συντέθηκαν και παρασκευάστηκαν προκειμένου να χρησιμοποιηθούν στη θεραπευτική ως φάρμακα, ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες, κυτταροκίνες κ.ά. Προκειμένου να αποφευχθεί η όξινη καθίζηση και η πρωτεολυτική αποικοδόμησή τους στο γαστρεντερικό σύστημα, τα πεπτίδια χορηγούνται παρεντερικά. Τα πεπτιδικής μορφής φάρμακα υδρολύονται στο αίμα, αλλά και στους ιστούς, από πληθώρα πεπτιδασών, όπως οι αμινοπεπτιδάσες και καρβοξυπεπτιδάσες, οι οποίες υδρολύουν αμινοξέα στο N- και C-τελικό άκρο, αντίστοιχα. Ανάλογη δράση εμφανίζουν και οι ενδοπεπτιδάσες, οι οποίες διασπούν τα πεπτίδια σε συγκεκριμένα σημεία και θέσεις (π.χ., η θρυψίνη διασπά πεπτίδια στη C-τελική θέση κατάλοιπου αργινίνης ή λυσίνης).

Όπως και στην περίπτωση των εστερασών των καρβοξυλίων, το ενεργό κέντρο των πεπτιδασών περιλαμβάνει ένα κατάλοιπο είτε σερίνης είτε

κυστεΐνης, το οποίο ενεργοποιεί την πυρηνόφιλη σύνδεση στο καρβονυλικό τμήμα του αμιδικού δεσμού. Τέλος, ο μηχανισμός κατάλυσης από την πρωτεάση της σερίνης (π.χ., χυμοθρυψίνη) είναι παρόμοιος με αυτόν της αντίστοιχης καρβοξυλικής εστεράσης της σερίνης (B-εστεράσες). Η υδρολάση των εποξειδίων καταλύει την trans-προσθήκη ύδατος σε εποξειδία αρυλίων ή αλκυλίων που σχηματίζονται ύστερα από την επίδραση του κυτοχρώματος P-450 σε αλειφατικά αλκύλια ή αρωματικά αρύλια.

Τα προϊόντα αυτής της υδρόλυσης είναι trans-1,2-διυδροδιόλες. Η υδρολάση των εποξειδίων παίζει σημαντικότατο ρόλο στην πορεία αποτοξίνωσης από ηλεκτρονιόφιλα εποξειδία, τα οποία διαφορετικά θα αντιδρούσαν με πρωτεΐνες και πυρηνικά οξέα προκαλώντας κυτταροτοξικότητα και βλάβες στο γενετικό υλικό.

Αν και υπάρχουν διαφορές από ιστό σε ιστό, η υδρολάση των εποξειδίων έχει ανιχνευτεί σε πολλά όργανα, συμπεριλαμβανομένων του ήπατος, των νεφρών, των πνευμόνων, του δέρματος, του σπλήνα, του εγκεφάλου και της καρδιάς. Στα περισσότερα από αυτά, η δραστηριότητα της υδρόλυσης των εποξειδίων βαίνει παράλληλα με τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P-450, διασφαλίζοντας, έτσι, την απομάκρυνση των εποξειδίων που σχηματίζονται στις αντιδράσεις οξειδωσης.

Έχουν ανιχνευτεί τρεις διαφορετικές μορφές εποξειδικών υδρολασών, δύο που εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και μια τρίτη μορφή στο κυτταρόπλασμα. Εκτός από τη μια μικροσωματική μορφή που υδρολύει ειδικά ένα εποξειδίο της χοληστερόλης, οι άλλες δύο (μικροσωματική και κυτταροπλασματική) αποτελούν εκφράσεις διαφορετικών γονιδίων με αρκετά διαφοροποιημένη συγγένεια υποστρωμάτων. Βασικό χαρακτηριστικό διαφοροποίησης των δύο αυτών μορφών αποτελεί το είδος των προϊόντων υδρόλυσης του οξειδίου του στιλβενίου. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της μικροσωματικής υδρόλυσης έχουμε τον εκλεκτικό σχηματισμό του cis-ισομερούς σε pH 9,0, ενώ στην περίπτωση της κυτταροπλασματικής του trans-ισομερούς σε pH 7,4.

Ο μηχανισμός της καταλυτικής αντίδρασης της υδρολάσης των εποξειδίων είναι διαφορετικός από αυτόν των εστερασών και των πεπτιδασών. Σε αντίθεση με τα τελευταία ένζυμα, η υδρολάση των εποξειδίων δεν σχηματίζει κάποιο ενδιάμεσο προϊόν σύνδεσης με κάποιο υπόστρωμα, αλλά υδρολύει τα εποξειδία αυξάνοντας τον βαθμό πυρηνοφιλίας του ύδατος. Το ενεργό κέντρο της εποξειδικής υδρόλυσης περιέχει ένα βασικό κατάλοιπο ιστιδίνης που δεσμεύει ένα πρωτόνιο (H⁺) από το νερό για να σχηματίσει το ιόν OH⁻. Το πυρηνόφιλο αυτό προϊόν υδροξυλιώνει το λιγότερο παρεμπο-δισμένο άτομο άνθρακα που βρίσκεται στην αντίθετη πλευρά του εποξειδικού δακτυλίου. Το άνοιγμα του δακτυλίου συνοδεύεται από τον σχηματισμό ενός ανιόντος, το οποίο ταχύτατα μετατρέπεται σε υδροξυλική ομάδα μεταφέροντας

ένα πρωτόνιο από κάποια ουσία με συμπεριφορά ασθενούς οξέος, όπως, π.χ., την πρωτονιωμένη μορφή (-NH₃⁺) της λυσίνης. Το πρώτο στάδιο της υδροξυλίωσης καθώς και το άνοιγμα του δακτυλίου συμβαίνουν σε αντίθετες θέσεις στο μόριο, έτσι ώστε η διυδροδιόλη που θα σχηματιστεί να έχει διαμόρφωση trans.

Πολλές εποξειδικές μορφές ξενοβιοτικών δεν αποτελούν υποστρώματα για την εποξειδική υδρολάση, επειδή ο εποξειδικός δακτύλιος που έχει σχηματιστεί προστατεύεται από μεγάλους υποκατάστατες, οι οποίοι στερεοχημικά παρεμποδίζουν την αντίδραση με το ένζυμο. Το σημείο αυτό έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντικό για την κατανόηση του μηχανισμού με τον οποίο πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες ενοχοποιούνται για τη δημιουργία όγκων, σε πειραματικά πρωτόκολλα. Στην κλινική πράξη, αρκετά συχνά εμφανίζονται εποξειδικές μορφές ουσιών που δεν είναι κατ'ανάγκην τοξικές. Ο κύριος μεταβολίτης της καρβαμαζεπίνης (αντιεπιληπτικό φάρμακο) που ανιχνεύεται στο πλάσμα ασθενών είναι το ιδιαίτερος σταθερό 10,11-εποξειδίο. Το αντίστοιχο εποξειδίο της βιταμίνης K, το οποίο σχηματίζεται στο ήπαρ κατά τη διάρκεια της γ-καρβοξυλίωσης της προ-θρομβίνης αλλά και άλλων παραγόντων πήξης, είναι, επίσης, μη τοξικό. Η εποξειδική αυτή μορφή της βιταμίνης K δεν μεταβολίζεται από την υδρολάση των εποξειδίων, αλλά ανάγεται από την αντίστοιχη αναγωγή των εποξειδίων, η οποία αναστέλλεται από τη βαρφαρίνη και άλλα κουμαρινικά αντιπηκτικά, τα οποία με τη σειρά τους διακόπτουν τη σύνθεση διαφόρων παραγόντων της πήξης.

Η υδρολάση των εποξειδίων είναι ένα από τα πολλά ένζυμα του μεταβολισμού που επάγονται στα μικροσωμάτια του ήπατος. Η επαγωγή της εποξειδικής υδρολάσης συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την επαγωγή του κυτοχρώματος P-450, καθώς αρκετοί επαγωγείς του κυτοχρώματος, όπως η φαινοβαρβιτάλη και το οξείδιο του σπληβενίου, αυξάνουν 2-3 φορές τα επίπεδα της υδρολάσης των εποξειδίων. Στο ποντίκι, τα μικροσωματικά ηπατικά επίπεδα δραστηριότητας μπορούν να αυξηθούν από μια σειρά αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η αιθοξυκίνη και τα βουτυλιωμένα παράγωγα του υδροξυτολουολίου και της υδροξυανισόλης. Επίσης, πολλές αλκοόλες, κετόνες και ιμιδαζόλες ενεργοποιούν τη μικροσωματική υδρολάση των εποξειδίων σε συνθήκες *in vitro*.

Αντισώματα για το απομονωμένο ένζυμο απέτυχαν να αναστείλουν την υδρολάση των εποξειδίων. Αντίθετα, αναστολείς του ενζύμου αποτελούν τα εποξειδία του 1,1,1-τριχλωροπροπενίου και του κυκλοεξανίου, καθώς και ορισμένα φάρμακα, όπως η βαλπρομίδη (το αμιδικό ανάλογο του βαλπροϊκού οξέος) και η προγαβίδη (αγωνιστής των υποδοχέων του γ-αμινοβουτυρικού οξέος). Τα φάρμακα αυτά, αναστέλλοντας τη δράση της υδρολάσης των εποξειδίων, ενισχύουν τη νεφροτοξική δράση της καρβαμαζεπίνης εξαιτίας ακριβώς της αύξησης των επιπέδων του 10,11-εποξειδίου της στο πλάσμα.

8.8 Αναγωγή

Αρκετά μέταλλα και ξενοβιοτικά που περιέχουν αλδεϋδικές, κετονικές, δισουλφιδικές, σουλφοξειδικές, κινονικές, αζω- νιτρο-ομάδες συχνά ανάγονται in vivo. Μερικές φορές δεν είναι βέβαιο εάν η αντίδραση με γνωστές αναγωγικές μονάδες (γλουταθειόνη, NAD[P], FAD, FMN) είναι ενζυμική ή μη ενζυμική. Μερικές από τις παραπάνω χαρακτηριστικές ομάδες μπορούν και να αναχθούν αλλά και να οξειδωθούν. Έτσι, για παράδειγμα, οι αλδεΐδες (RCHO) μπορούν να αναχθούν σε αλκοόλες (RCH₂OH), αλλά και να οξειδωθούν σε καρβοξυλικά οξέα (RCOOH), και τα σουλφοξειδία (R₁SOR₂) αντίστοιχα σε σουλφίδια (R₁SR₂) και σε σουλφόνες (R₁SO₂R₂). Στην περίπτωση των αλογονομένων υδρογονανθράκων, όπως το αλοθάνιο, προϊόντα αφαλογόνωσης μπορούν να σχηματιστούν είτε μέσω οξείδωσης είτε μέσω αναγωγής, και μάλιστα με τη βοήθεια του ίδιου ενζύμου (κυτόχρωμα P-450).

Αζω-νιτρο-αναγωγή. Η χλωραμφενικόλη και η προντοσίλη αποτελούν παραδείγματα νιτρο-αζωαναγωγής. Από αυτές, η αναγωγή της προντοσίλης παρουσιάζει πλέον ιστορικό ενδιαφέρον καθώς σηματοδότησε την έναρξη της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας. Είναι πλέον γνωστό ότι η δραστική μορφή του φαρμάκου δεν ήταν η προντοσίλη, αλλά η σουλφαναμίλη, το προϊόν της αζωαναγωγής της. Επίσης, οι αντιδράσεις νιτροαναγωγής παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση τοξικών φαινομένων από αρκετές νιτροαρωματικές ενώσεις (π.χ., 2,6-δινιτροτολουόλιο), γνωστές για την ηπατοκαρκινική τους δράση σε αρσενικούς επίμους.

Οι αντιδράσεις αζω-νιτρο-αναγωγής καταλύονται από την εντερική χλωρίδα και δύο ηπατικά ένζυμα: το κυτόχρωμα P-450 και την NAD(P)H οξειδοαναγωγή των κινονών (ή όπως επίσης αναφέρεται, DT-διαφοράση). Οι αντιδράσεις απαιτούν μονάδες NAD(P)H και αναστέλλονται από το οξυγόνο. Το αναερόβιο περιβάλλον του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος ευνοεί την αζω- νιτρο-αναγωγή, κάτι που αποτελεί τον κυριότερο λόγο γιατί η εντερική χλωρίδα συνεισφέρει σημαντικά στις αντιδράσεις αυτές. Τέλος, αν και οι περισσότερες από τις αντιδράσεις που καταλύει το κυτόχρωμα P-450 είναι αντιδράσεις οξείδωσης ξενοβιοτικών, η αζω-νιτρο-αναγωγή είναι παραδείγματα στα οποία το κυτόχρωμα μπορεί να καταλύσει αντιδράσεις αναγωγής ξενοβιοτικών ουσιών.

Καρβονυλική αναγωγή. Η αναγωγή αλδεϋδών και κετονών σε πρωτοταγείς και δευτεροταγείς αλκοόλες, αντίστοιχα, καταλύονται από την αλκοολική αφυδρογόνωση καθώς, επίσης, και από μια ομάδα καρβονυλικών αναγωγασών. Οι τελευταίες είναι ένζυμα που εξαρτώνται από το NADPH και ανιχνεύονται στο αίμα και στο κυτταρόπλασμα του ήπατος, των νεφρών, του εγκεφάλου και πολλών άλλων ιστών. Σε μερικές περιπτώσεις, η αναγωγή των

αλδεϋδών στις αντίστοιχες αλκοόλες μπορεί να γίνει και με τη βοήθεια της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης, όπως συμβαίνει με την αναγωγή της ένυδρης χλωράλης (υπνωτικό φάρμακο) σε τριχλωροαιθανόλη. Συνήθως, η αλδεϋδική αφυδρογονάση καταλύει την οξείδωση των αλκοολών σε αλδεΐδες, αλλά στην περίπτωση της ένυδρης χλωράλης ευνοείται η αντίστροφη αντίδραση εξαιτίας της παρουσίας της τριχλωρομεθυλομάδας, η οποία είναι ισχυρή ηλεκτραρνητική ομάδα.

Έχει αναφερθεί χαρακτηριστική πληθυσμιακή γενετική ποικιλομορφία σε ότι αφορά τη δραστικότητα των καρβονυλικών αναγωγασών, με υψηλή ή χαμηλή χημική συγγένεια (K_m) για διάφορα υποστρώματά τους. Ο κύριος μεταβολίτης της αλοπεριδόλης (αντιψυχωτικό φάρμακο) είναι μια δευτεροταγής αλκοόλη που σχηματίζουν οι καρβονυλικές αναγωγάσες στο αίμα και το ήπαρ. Στα ξενοβιοτικά που ανάγονται από τις αναγωγάσες των καρβονυλίων περιλαμβάνονται τα ακετοεξαμίδη, δαουνορουβικίνη, αιθακρινικό οξύ, βαρφαρίνη, μεναδιόνη και π-νιτροακετοφαινόνη. Επίσης, οι προσταγλανδίνες αποτελούν φυσιολογικά υποστρώματα των καρβονυλικών αναγωγασών.

Δισουλφιδική αναγωγή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν αρκετά δισουλφίδια, τα οποία ανάγονται διασπώμενα στα αντίστοιχα θειικά παράγωγα. Κλασικό παράδειγμα αποτελεί η δισουλφιράμη, της οποίας ο δισουλφιδικός δεσμός διασπάται στα πλαίσια μιας σειράς τριών αντιδράσεων, από τις οποίες η τελευταία καταλύεται από την αναγωγή της γλουταθειόνης.

Αναγωγή σουλφοξειδίων και νιτρο-οξειδίων. Τα σουλφοξειδία, δηλαδή οι οργανικές ενώσεις που περιέχουν στο μόριό τους τη χαρακτηριστική ομάδα $-SO-$, ο σχηματισμός των οποίων καταλύεται από κυτόχρωμα P-450 και φλαβινικές μονοοξυγονάσες, μπορούν να αναχθούν από θειορεδο-ξίνο-εξαρτώμενα ένζυμα του κυτταροπλάσματος του ήπατος και των νεφρών. Έτσι, με τον τρόπο αυ-τό παρατείνεται η δράση πολλών ξενοβιοτικών ουσιών. Η σουλινδάκη είναι ένα σουλφοξειδίο που ανάγεται σε σουλφίδιο και μπορεί αρχικά να αποβληθεί στη χολή και στη συνέχεια να απορροφηθεί ξανά από το λεπτό έντερο. Η εντεροηπατική κυκλοφορία επιτείνει τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου, έτσι ώστε η χορήγησή του να γίνεται μόνο δύο φορές ημερησίως. Παρόμοιο αποτέλεσμα έχουμε και στην περίπτωση της δισουλφιράμης, η κύρια μεταβολική μορφή της οποίας (διαιθυλ-διθειο-καρβαμικός μεθυλεστέρας) οξειδώνεται και στη συνέχεια ανάγεται ξανά στην αρχική μορφή του μεθυλεστέρα από δύο μόρια γλουταθειόνης, προκαλώντας επίταση του θεραπευτικού αποτελέσματος του φαρμάκου.

Όπως ακριβώς η αναγωγή των σουλφοξειδίων αντιστρέφει το αποτέλεσμα της οξείδωσης (σουλφοξειδωση), έτσι και στην περίπτωση των νιτροοξειδίων έχουμε αναστροφή του αποτελέσματος της οξείδωσης των αμινών που σχηματίζονται από φλαβινικές μονοοξυγονάσες και, πιθανώς, από

το κυτόχρωμα P-450. Σε καταστάσεις υποξίας, η αναγωγή των νιτρο-οξειδίων της ιμιπραμίνης, της τιαραμίδης, της ιντισίνης και της N,N-διμεθυλ-ανιλίνης μπορεί να καταλυθεί από μιτοχονδριακά ή/και μικροσωμιακά ένζυμα που χρησιμοποιούν ως συνένζυμο NADH ή NADPH.

Αναγωγή κινονών. Οι κινόνες ανάγονται σε υδροκινόνες από μία ομάδα ειδικών οξειδο-αναγωγασών [NAD(P)H-οξειδο-αναγωγάσες κινονών ή DT-διαφοράση], με κυτταροπλασματική εντόπιση. Εκτός από κινόνες, στα υποστρώματα της DT-διαφοράσης περιλαμβάνονται πολλές τοξικές ουσίες όπως κινονικά εποξειδία, αζωδιένια και κινονιμίνες. Για τον σχηματισμό του σταθερού μορίου της υδροκινόνης απαιτείται η οξείδωση της κινόνης από δύο ηλεκτρόνια που προέρχονται από τη στοιχειομετρική οξείδωση του NAD(P)H, χωρίς κατανάλωση οξυγόνου. Η ίδια αντίδραση αναγωγής μπορεί να καταλυθεί από την καρβονυλική αναγωγάση. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, οι παραπάνω αντιδράσεις δεν χαρακτηρίζονται από τοξικά φαινόμενα (π.χ., οξειδωτικό στρες). Αυτό, όμως, δεν ισχύει για την αντίδραση αναγωγής κινονών από ένα ηλεκτρόνιο, που έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό της αντίστοιχης ημικινόνης. Η μορφή αυτή κινόνης υφίσταται γρήγορη αυτοοξείδωση που οδηγεί σε μη-στοιχειομετρική οξείδωση του NADPH και κατανάλωση οξυγόνου. Η κατάσταση οξειδωτικού στρες που ακολουθεί την αντίδραση αυτή και που σχετίζεται με την ελεύθερη ρίζα της ημι-κινόνης, μπορεί να είναι ιδιαίτερα τοξική.

Στην κλινική πράξη, υπεύθυνη κατά ένα σημαντικό μέρος για τα καρδιοτοξικά αποτελέσματα της δοξορουβικίνης και της δαουνορουβικίνης, της πνευμονικής τοξικότητας της νιτροφουραντοΐνης και των νευροτοξικών αποτελεσμάτων της 6-υδροξυνοτοπαμίνης είναι η παραγωγή ελευθέρων ριζών υπεροξειδικού ανιόντος και η δημιουργία συνθηκών οξειδωτικού στρες.

Η DT-διαφοράση είναι διμερές μόριο αποτελούμενο από δύο ίδιες υπομονάδες (~27 kDa) που περιέχουν από ένα μόριο FAD. Έχουν ανιχνευτεί δύο, τρεις και τέσσερις μορφές του ενζύμου σε ποντίκι και άνθρωπο, αντίστοιχα. Η DT-διαφοράση επάγεται πάνω από 10 φορές από γνωστές ουσίες που παρουσιάζουν διπλή ή απλή λειτουργία, ανάλογα με ικανότητά τους να επάγουν ή να μην επάγουν τα ένζυμα της φάσης I ταυτόχρονα με αυτά της φάσης II. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν το μεθυλχολανθρένιο, το βενζοπυρένιο και η 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνη (TCDD). Ο μηχανισμός επαγωγής της DT-διαφοράσης, όπως και των υπολοίπων ενζύμων μεταβολισμού της φάσης I και II, περιλαμβάνει τη δράση ειδικού υποδοχέα των αρυλίων (βλ. ακολούθως, τα σχετικά με τα κυτοχρώματα P-450). Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν ουσίες που προκαλούν οξειδωτικό στρες μέσω του οξειδο-αναγωγικού κύκλου (π.χ., μεναδιόνη και φαινολικά αντιοξειδωτικά, όπως βουτυλιωμένη υδροκινόνη και κατεχόλη), αλλά και ουσίες που προκαλούν οξειδωτικό στρες επιδρώντας στα συνολικά αποθέματα ενδογενούς γλουταθειόνης (όπως τα μηλεϊνικά, ισοθειοκυανικά και ακρυλικά

παρά-γωγα, τα οποία αντιδρούν με γλουταθειόνη). Τέλος, τα φλαβονοειδή (π.χ., η β-ναφθοφλαβόνη) δρουν ως επαγωγείς διπλής αλλά και απλής λειτουργίας. Σημαντική δράση επαγωγέα απλής λειτουργίας παρουσιάζει η σουλφοραφάνη, συστατικό του μπρόκολου, στην οποία αποδίδεται η αντικαρκινική δράση του φυτού. Ανάλογα με το είδος, η αντίδραση αφαλογόνωσης καταλύεται είτε από το κυτόχρωμα P-450 (αναγωγική και οξειδωτική αφαλογόνωση) είτε από κυτόχρωμα P-450 και τρανσφεράσες της γλουταθειόνης (αφυδραλογόνωση). Η ηπατοτοξική δράση του τετραχλωράνθρακα (CCl₄) αλλά και πολλών άλλων αλογονωμένων αλκαλίων (π.χ., αλοθάνιο) εξαρτάται από τον βαθμό μεταβολισμού τους μέσω της αναγωγικής αφαλογόνωσης.



Εικόνα 13 και 14: Μακροχρόνια λήψη φαρμάκων (ιστότοποςBeevoz

Βιβλιογραφία

Drug Interactions. Lea & Febiger. 600 Washington Square. Philadelphia, PA 19106.

Fact and Comparisons. 111 West Port Plaza, Suite 300. St,Louis, MO 63146

Drug Therapy, 2nd ed. McGraw-Hill Comparisons, Inc. 2 Penn Plaza 12th loor. New York, NY 10121-2298

Pharmacology: Examination & Board Review, 5th ed. McGraw-Hill Comparisons, Inc. 2 Penn Plaza 12th loor. New York, NY 10121-2298

The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 56 Harrison Street. New Rochelle, NY 10801

Mosby's GenRx 1993: The complete Reference for Generic and Brand Drugw, 9th ed. 118930 Westline Industrial Drive St. Louis, MO 63146

The New England Journal of Medicine. 10 Shattuck Street. Boston, MA 02115. Physicians 'Desk Reference. Box 2017. Mahopac, NY 10541.

United States Pharmacopoeia Dispensing Information. Micromedex, Lnc. 6200 S, Syracuse Way, Suite 300. Englewood, CO 80111.

Aaronson DS, Horvath CM: A road map for those who know JAK-STAT. Science 2002;296:1653

Arteaga CL, Moulder SL, Yakes FM:HER (erbB) tyrosine kinase inhibitos in the treatment of breast cancer. Semin Oncol 2002;29:4.

Bootman MD et al: Calcium signallinig-an overview. Semin Cell Dev Bio 2001;12:3.

Bourne HR: How receptors talk to trimeric G proteins. Curr Opin Cell Bio 1997;9:134.

Catterall WA: From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. Neuron 2000;26:13.

Civelli O et al: Novel neurotransmitters as natural ligands of orphan G-protein-coupled receptors. Trendw Neurosci 2000;24;230.

Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A: TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. Nat Genet 2001;29:117.

Farfel Z, Bourne HR, Iiri T: The expanding spectrum of G protein diseases. *N Engl J Med* 1993;340:1012.

Ginty DD, Segal RA: Retrograde neurotrophin signaling: Trk-ing alone the axon. *Curr Opin Neurobiol* 2002;21:268.

Herminson ML et al: Reciprocal regulation of lymphocyte activation by tyrosine kinases and phosphatases. *J Clin Invest* 2002;109:9.

Jan LY, Stevens CF: Signalling mechanism: a decade of signaling. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:625.

Kenakin T: Efficacy of G-protein-coupled receptors. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:103.

Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ: Seven-transmembrane receptors. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2002;3:639.

Miltak BH, Cohen FJ: Selective estrogen receptor modulators: A look ahead. *Drugs* 1997;57:653.

Moghal N, Sternberg PW: Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor. *Curr Opin Cell Bio* 1999;11:190.

Roden DM, George AL Jr: The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:674.

Rotella DP: Phosphodiesterase 5 inhibitors: current status and potential applications. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:674.

Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000;103:193.

Small KM et al: Synergistic Polymorphisms of β 1- and α 2c- Adrenergic Receptors and the Risk of Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347:1135.

Tsao P, von Zastrow M: Downregulation of G protein-coupled receptors. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:365.

Meyer UA: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667.

Williams D, Mitchell T: Latest developments in crystallography and structure-based design of protein kinase inhibitors as drug candidates. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:567.

Correia MA, Ortiz de Montellano P: Inhibitors of cytochrome P-40 and possibilities for their therapeutic application. In: *Frontiers in Biotransformation*, vol 8. Ruckpaul K (editor). Taylor & Francis, 1993.

Correia MA: Rat and human liver cytochromes P450: Substrate and inhibitor specificity and functional markers. In: *Cytochrome P-450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 2nd ed. Ortiz de Montellano P (editor). Plenum Press, 1995.

Desmond PV et al: Cimetidine impairs elimination of chlor-diazepoxide (Librium) in man. *Ann Intern Med* 1980;93:266.

Hustert E et al: The genetic determination of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2001;11:773.

Ginlmore DA et al: Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:1181.

Gonzalez F: The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1989;40:243.

Gonzalez FJ: Human cytochromes P450: Problems and prospects . *Trends Pharmacol Sci* 1992;13:346.

Guengerich FR: Human cytochrome P450 enzymes. In: *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry*, 2nd ed. Ortiz de Montellano P (editor). Plenum Press, 1995.

Guengerich FR: Role of cytochrome P450 enzymes in drug-drug interaction. *Adv Pharmacol* 1997;43:7.

Guengerich FR: Cytochrome P-450 3A4: Regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:1.

Ingelman-Sundberg M et al: Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186.

Jenner P, Testa B (Editors): *Concepts in Drug Metabolism*. Part B of: *Drugs and the pharmaceutical Science Series*, vol 10. Marcel Dekker, 1981.

Kroemer HK, Klotz U: Glucuronidation of drugs: A reevaluation of the pharmaceutical significance of these conjugates and modulating factors. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:292.

Miller LG: Recent developments in the study of the effects of cigarette smoking on clinical pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:90.

Murray M: p450 enzymes: Inhibition mechanisms, genetic regulation, and effects of liver disease. Clin Pharmacokinet 1992;23:132.

Nelson DR et al: The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. Pharmacogenetics 1996;6:1.

Ortiz de Montellano PR, Correia MA: Inhibition of cytochrome P450 enzymes. In: Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry, 2nd ed. Ortiz de Montellano P (editor). Plenum Press, 1995.

Sueyoshi T, Negishi M: Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:389.

Wilson TM, Kliewer SA: PXR, CAR and drug metabolism. Nat Rev Drug Discov 2002;1:259.

Thummel KE, Wilkinson DR: In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:389.

Xu C et al: CYP2A6 genetic variation and potential consequences. Adv Drug Delivery Rev 2000;54:1245.

AHFS: "Drug information", ed. Amer. Hosp. Form. Serv., U.S.A. (1992).

Bowman, W.: "Textbook of pharmacology", 2nd ed., ed. Blackwell, Oxford (1992).

Brody, Th. Et al.: "Human Pharmacology: Molecular to Clinical", 2nd ed. Mosby and Mosby-Wolfe, London-England (1994).

Brown, M., Mulholland, J., "Drug Calculation: Process and Problems for Clinical Practice", 4th ed., Mosby and Mosby-wolf, London-England (1992).

Chernow, B., "Essentials of Critical Care Pharmacology", 3rd ed., ed. Williams and Wilkins, Balt. -U.S.A. (1994).

Διαμαντάκος, Π.: "Οπτικά ελλείμματα σε οφθαλμικές και νευροοφθαλμικές παθήσεις", εκδ. Ολυμπιακές εκδόσεις, Αθήνα (1981).

Dreisbach, R.: "Handbook of Poisoning", 11th ed., ed. Lange Medical Publication, Cal. -U.S.A. (1983).

Θεοδοσιάδης, Γ.: "Επίτομη Οφθαλμολογία", εκδ. Ιατρ.Εκδ.Λίτσας, Αθήνα (1989).

Edman, P.: "Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery", ed. CRC Press, FLOR. -U.S.A. (1992).

Edmunds, M.; "Introduction to Clinical Pharmacology";, 2nd ed., ed. Mosby and Mosby-Wolf, London-England (1994).

Ellnhorn, M., Barceloux, D "Medical Toxicology", ed Elsevier, N.Y.-U.S.A. (1988).

Federman, D., Dale, D., Rubinstein, E.: "Scientific American MEDICINE", t.I,II & III, ed. Scientific Americanl Inc., N. Y. –U.S.A. (1996)

Glasses, J., Lawton, S.: "Neuro-Ophthalmology", ed. Mosby, Sain Louis (1975).

Goodman, P., Gilman, S: " The Pharmacological basic of therapeutics", 8th ed., ed. Penguin, New York (1990).

Gray,D.: "Calculate with Confidence", ed. Mosby and Mosby-Wolf, London-England (1994).

Guyton, A.: "Textbook of Medical Physiology", τ. I,II, III, 8th ed., ed. W. S. Saunders Co, Phil. –U.S.A .(1991) –για την ελλην. Γλώσσα, εκδ. Γ. Παρισιάνος, Αθήνα (1992).

Hart L.: "The Arithmetic of Dosages and Solutions: A Programmed Presentation". Ed. Mosby and Mosby-Wolf, London-England (1994)

Ιατρ. Ετ. Αθηνών: "Φλεγμονή-Πόνος, Η σημασία των ελευθέρων ριζών οξυγόνου", Συμπόσιο, εκδ. Ιατρ. Ετ. Αθηνών, Αθήνα (1995).

Jawetz, E., Melnick, J., Adelberg, E. et al: "Medical Microbiology";, 19th ed., ed. Appleton & Lange, Conn. –U.S.A.(1991).

Κανέλλος, Ε., Λυμπέρη, Μ.: "Φυσιολογία II", 2η έκδ., εκδ. Λύχνος, Αθήνα (1996).

Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A., Bieger, D. "Color Atlas of Pharmacology", ed. Thieme, New York (1993).

Mauger, Th., Craig, E. Et al: "Havener's Ocular Pharmacology", 6th ed., ed. Mosby and Mosby-Wolf, London-Englang (1994).

McKenry, L., Salerno, E.: "Mosby;s Pharmacology in Nuring", 19th.,ed. Mosby and Mosby-Wolf, London-Englang (1994).

Miller, N.: "Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology": vol. 2, Autonomic Nervous and Ocular Motor Systems, etc., 4th ed., ed. Williams and Wilkins, Balt. -U.S.A. (1985).

Πουντούλας, Χ.: "Βήτα-Αδρενεργικοί υποδοχείς", Επιθ. Κλιν. Φαρ/γιας και Φαρμ/κινητικής, Αθήνα (1984).

Παπαδοπούλου-Νταιφιώτη, Ζ.: "Στοιχεία μοριακής φαρμακολογίας του συμπαθητικού", εκδ. Abbott Labor. Hellas, Αθήνα (1992).

Πλέσσας, Στ., Κανέλλος, Ε.: "Φυσιολογία του Ανθρώπου-Ι" εκδ. Φάρμακον-Τύπος, Αθήνα (1994).

Nelson, J.: "Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy", ed. Williams & Wilking, Balt. -U.S.A.(1995)- για την ελλην.γλώσσα, εκδ. Βαγιωάκη, Αθήνα (1995).

Roatgate, J.: "Microbes and Man", 3rd ed., ed. Cambridge University Press (1992)-για την ελλην.γλ'ωσσα εκδ. Λύχνος ΕΠΕ, Αθήνα (1996).

Richardson, J., Richardson, L.: "Mathematics of Drugs and Solutions: With Clinical Applications", 5th ed., ed. Mosby and Mosby-wplf, London-England (1994).

Rowland, M., Tozer, Th.: "Clinical Pharmacokinetics", 3rd ed., ed. Williams and Williams, Balt. -U.S.A.(1995)

Σάββας, Μ.: "Ανατομική του Ανθρώπου", τ.Ι,ΙΙ,ΙΙΙ,ΙV, εκδ.Κυριακίδη, Θεσ/νίκη (1995-1957-1967-1969)

Shields, M.: "Textbook af Gaucoma", 3rd ed., ed. Williams and Wilkins, Balt. -U.S.A.(1992).

Smith, A.: "Dosage and Solutions Calculations: The Dimensional Analysis Way", ed. Mosby and Mosby-Wolf, London-England (1989).

Spencer, R.: " Nichols, L. et al : "Clinical Pharmacology and Nursing Management", 4thed, ed. Lippincott-Ravel-U.S.A. (1993).

Stedman's Medical Dictionary, 26th ed., ed. Williams and Wilking, Balt. -U.S.A (1995).

Stoklosa, M., Ansel, H.: "Pharmaceutical Calculations", 10th ed, ed. Williams and Wilkins, Balt. -U.S.A (1995).

"The Merck Index: an eyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals", 11th ed., ed. Gentennial-Merck & Co.,Inc., N.J. -U.S.A .(1989).

Τσόχας, Κ.: "Πρώτες Βοήθειες", 2η έκδ., εκδ.Λύχνος, Αθήνα (19996)

Τσόχας, Κ.: "Επίτομη Κλινική Φαρμακολογία", τομ. Ι & ΙΙ, 2η έκδ, εκδ. Λύχνος, Αθήνα (1996).

Τσόχας, Κ.: "Νοσολογία-Ι, Κλινική διαγνωστική-Λοιμώσης Νοσήμετα", 2η έκδ., έκδ. Υπουργείου Εθν. Παιδείας και Θρ/των ,Αθήνα (1987).

Τσόχας, Κ.: "Οι διαταραχές του νερού και των ηλεκτρολύτων", 2η έκδ., σε εκτύπωση εκδ. Λύχνος, Αθήνα (1996).

Vassura, G.: "L'Occhio-parte prima: Oconografia Anatomica", ed Edi Stampa g.b.m., Milano (1965).

Vassura, G.: "L'Occhio-parte seconda: Iconografia Neuroftalmologia", ed. Edi Stampa g.b.m.,-Milano (1996).

Χανδρινός, Α.: "Τεχνολογία Οφθαλμικών Φακών-Διπλεστικά & Πολυεστιακοί φακοί", τ.4ος, εκδ. ΕΛΛΗΝ, Αθήνα (1993).