

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

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

3.1 Γενικά.

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

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

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

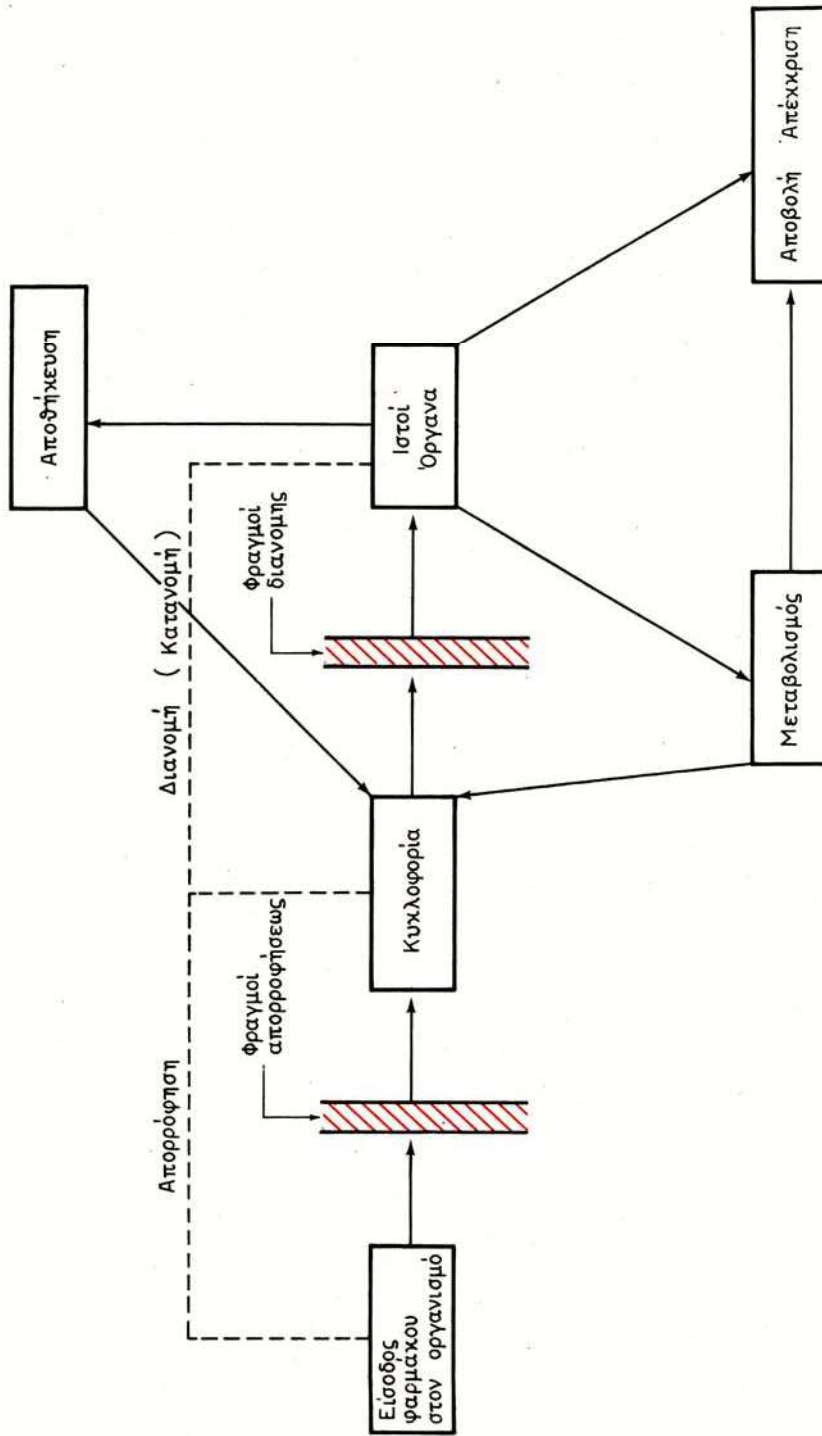
Τέλος το φάρμακο και τα μεταβολικά του προϊόντα αποβάλλονται από τον οργανισμό και η εργασία αυτή λέγεται **αποβολή ή απέκκριση**.

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

3.2 Απορρόφηση.

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

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



Σχ. 3.1. Πορεία φαρμάκου στον οργανισμό.

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

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

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

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

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

α) Η διαλυτότητα.

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

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

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

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

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

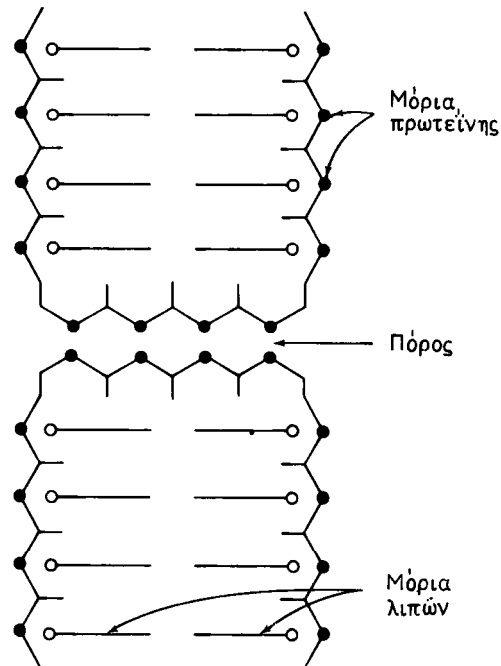
Η διαλυτότητα γενικά των φαρμάκων στο νερό και στα λίπη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως π.χ. είναι:

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

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

β) Ο ιονισμός.

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



Σχ. 3.2α.

Σχηματική παράσταση μιας ημιπερατής μεμβράνης κυττάρου.

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

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

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



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

είναι η A^- και η μη ιονισμένη του η HA . Οι δύο αυτές μορφές βρίσκονται σε ισορροπία και ο λόγος των συγκεντρώσεων

$$\frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

είναι σταθερός.

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

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

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

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

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

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

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

γ) Οδοί χορηγήσεως.

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

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

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

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

Η **συστηματική χορήγηση** περιλαμβάνει τρεις οδούς χορηγήσεως φαρμάκων:

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

1) Χορήγηση από το στόμα.

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

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

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

2) Χορήγηση από το απηυθυσμένο.

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

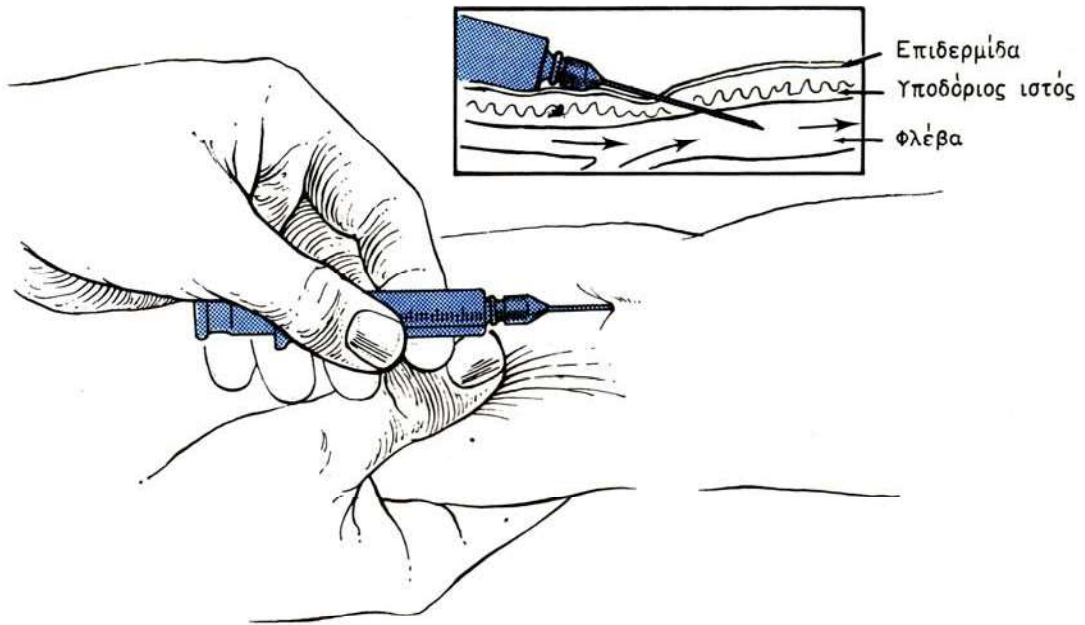
3) Παρεντερική χορήγηση.

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

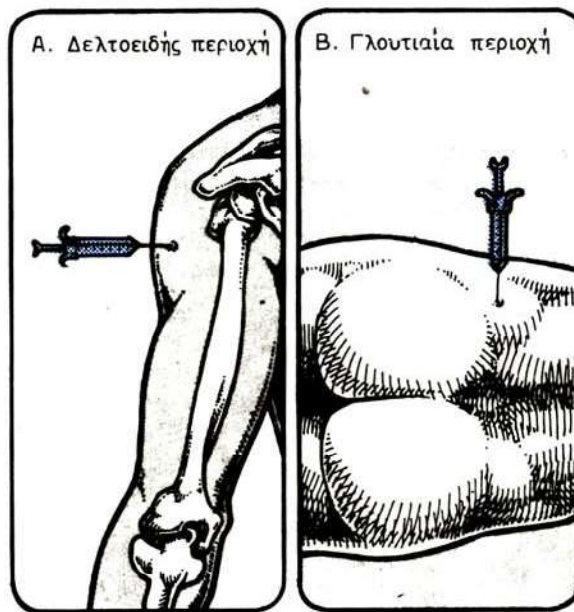
Οι κυριότεροι τρόποι παρεντερικής χορηγήσεως είναι:

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

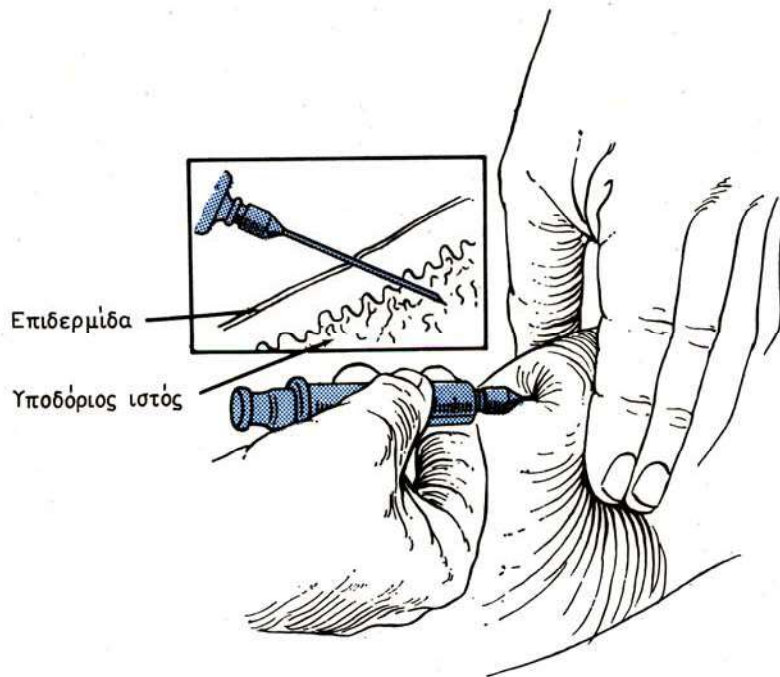
– **Ενδομυϊκή χορήγηση.** Η απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται ενδομυϊκά είναι σχετικά γρήγορη. Τα συνηθισμένα υδατικά διαλύματα φαρμάκων απορροφούνται μέσα σε 20 έως 30 λεπτά από τη στιγμή που θα γίνει η ένεση. Αντίθετα τα φάρμακα που είναι διαλυμένα σε λάδι αργούν να απορροφηθούν και γε-



Σχ. 3.2β.
Ενδοφλέβια ένεση.



Σχ. 3.2γ.
Ενδομυϊκή ένεση.



Σχ. 3.26.
Υποδόρια ένεση.

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

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

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

3.3 Διανομή (κατανομή).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

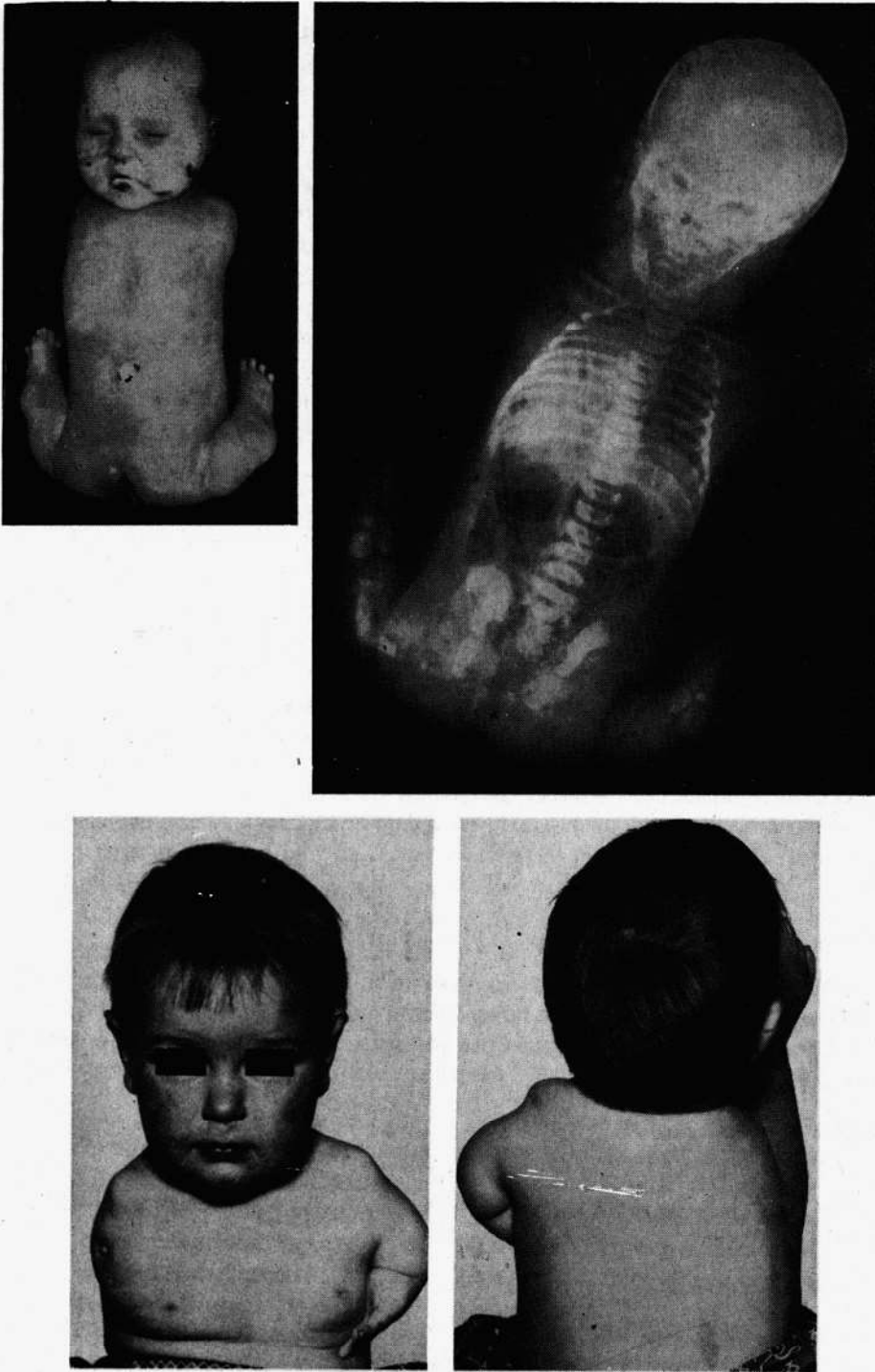
Όλοι θυμούνται την περίπτωση της θαλιδομίδης που χορηγήθηκε, χωρίς να ελεγχθεί, σαν αντιεμετικό κατά τους πρώτους μήνες της εγκυμοσύνης και που είχε ως αποτέλεσμα να γεννηθούν τερατόμορφα παιδιά εξ αιτίας της βλάβης που προκαλούσε το φάρμακο αυτό στο έμβρυο (σχ. 3.3).

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

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

3.4 Αποθήκευση.

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



Σχ. 3.3.

Τερατογόνες ενέργειες της θαλιδομίδης σε νεογέννητα.

διάφορους μηχανισμούς άμυνας για την αδρανοποίηση και την απομάκρυνσή του.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι βασικά τρεις:

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

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

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

3.5 Μεταβολισμός.

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

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

α) Οξειδώσεις.

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

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

β) Αναγωγές.

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

γ) Υδρολύσεις.

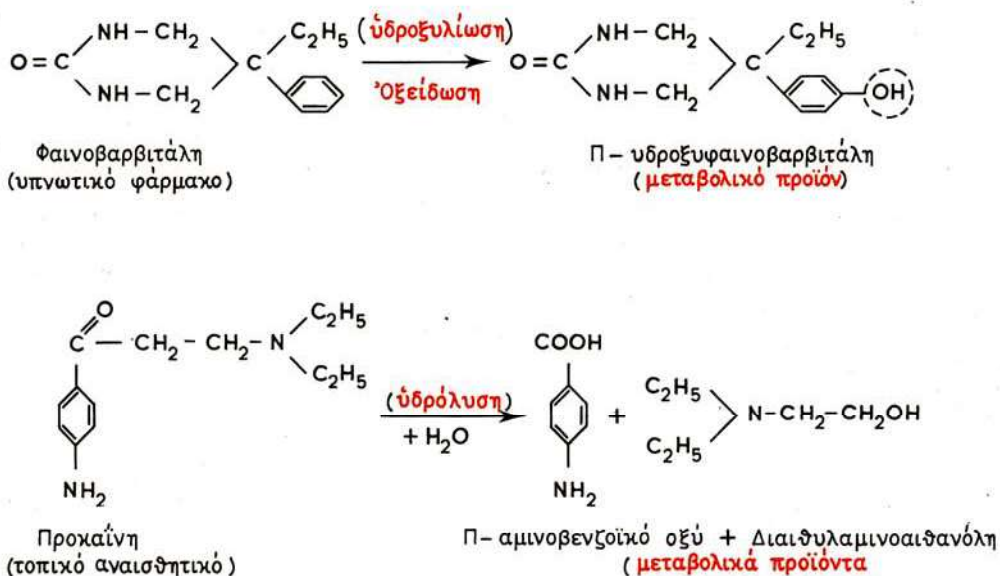
Οι υδρολύσεις γίνονται και αυτές με τη βοήθεια ενζύμων που βρίσκονται στο αίμα, στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς και με τον τρόπο αυτό μεταβολίζονται συνήθως φάρμακα, που ο χημικός τους τύπος είναι π.χ. εστέρες.

δ) Συνθέσεις.

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

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

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



Σχ. 3.5α.

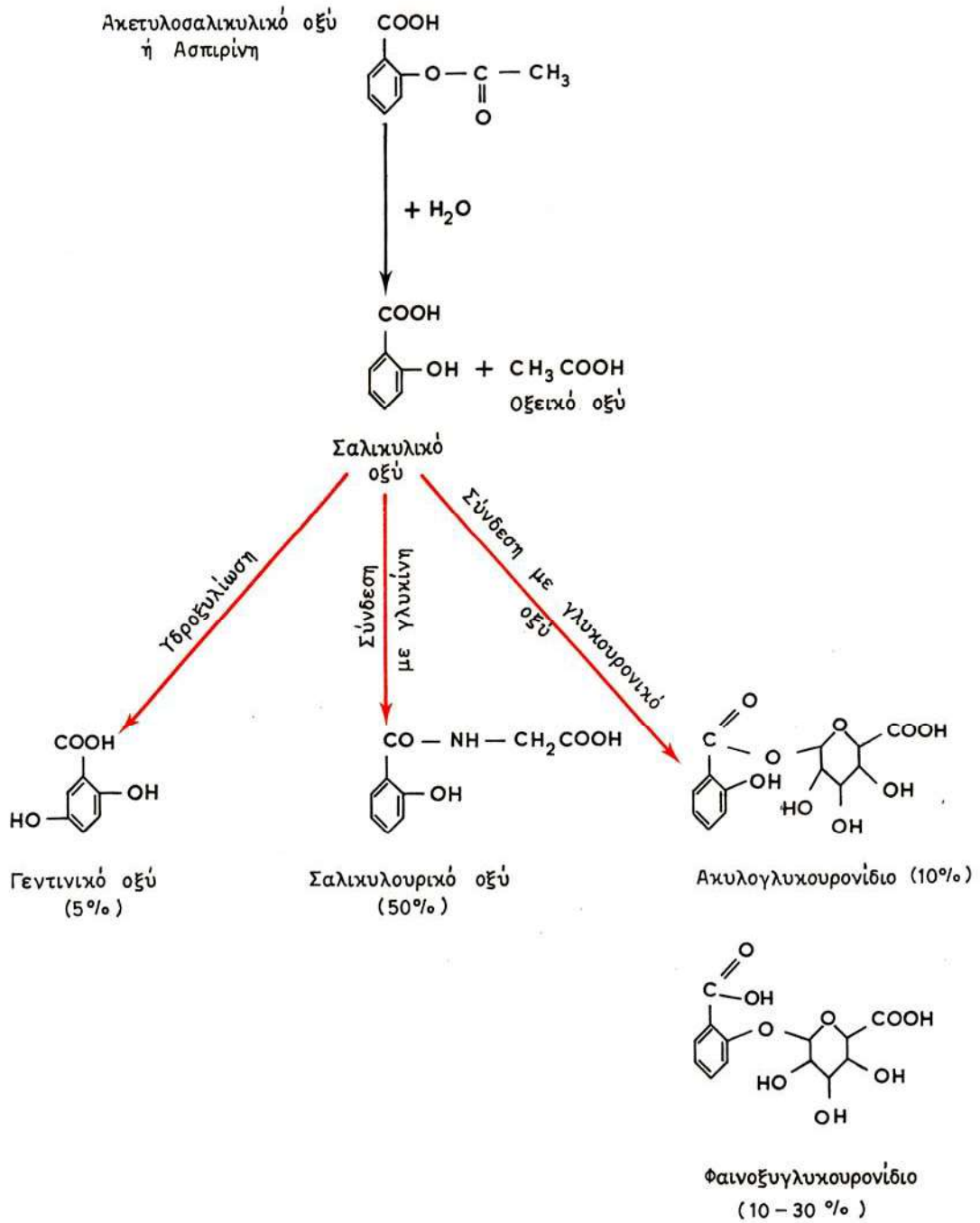
Μεταβολικές αντιδράσεις φαρμάκων.

3.6 Αποβολή (απέκκριση).

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

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

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



Σχ. 3.5β.
Παράδειγμα μεταβολισμού φαρμάκου μέσα στον οργανισμό.

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

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

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

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

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

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

3.7 Ερωτήσεις.

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