

Η έννοια και η σημασία των αλληλεπιδράσεων

Μιτάκης Μανώλης Φαρμακοποιός
μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Εθοφαρμακολογίας, Διευθυντής επικοινωνίας,
Boehringer Ingelheim

Η φαρμακοθεραπεία αποτελεί αναμφίβολα το σημείο συνάντησης δυο επιστημών που έχουν ως στόχο την αποκατάσταση της υγείας του ανθρώπου: της Ιατρικής και της Φαρμακευτικής. Στόχος της φαρμακοθεραπείας είναι να παρέχει στο γιατρό αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα τα οποία δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, και επιφέρουν διαφορετικά φαρμακολογικά αποτελέσματα, που όμως θα χρησιμοποιηθούν για την ίδια νόσο (disease management). Για παράδειγμα στην έξαρση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ο γιατρός θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσει βρογχοδιασταλτικά και αντιβιοτικά φάρμακα. Για την αντιμετώπιση της υπέρτασης μπορεί να χρησιμοποιήσει συνδυασμό αγγειοδιασταλτικών και διουρητικών φαρμάκων, και ταυτόχρονα να ζητήσει ελάττωση του βάρους του ασθενή, άναλο δίαιτα, και άσκηση. Επιπρόσθετα μπορεί να ζητήσει την κάλυψη του ασθενή με αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο για την πρόληψη του εμφράγματος ή του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ταυτόχρονα ο ασθενής μπορεί να λάβει φυτοθεραπεία για την αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη του. Έτσι, η απόφαση για την ορθολογική χορήγηση ενός συνδυασμού φαρμάκων προκύπτει από τη φύση και τη σοβαρότητα της νόσου, την ιδιαιτερότητα του ασθενή, και από την ύπαρξη ή μη, φαρμάκων με κατάλληλους μηχανισμούς δράσης, ώστε να υπάρχει δυνατότητα παρέμβασης σε διαφορετικά σημεία της παθοφυσιολογίας της νόσου.

Ωστόσο, καμία ορθολογική απόφαση δεν μπορεί να ληφθεί εάν δεν απαντηθούν πρώτα τα 4 κρίσιμα ερωτήματα της φαρμακοθεραπείας:

Κρίσιμα ερωτήματα της φαρμακοθεραπείας		
Ερώτημα	Απευθύνεται στον	Σχετίζεται με
1.Είναι δυνατή η εισαγωγή του φαρμάκου στον ασθενή;	φαρμακοποιό	Την ύπαρξη κατάλληλης φαρμακοτεχνικής μορφής και την τεχνολογία της.
		Τη βιοδιαθεσιμότητα του ιδιοσκευάσματος.
		Τη συνεργασιμότητα του ασθενή.
2.Είναι δυνατή η άφιξη του φαρμάκου στο σημείο δράσης του;	φαρμακοποιό & γιατρό	Την απορρόφηση του φαρμάκου.
		Την κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς.
		Το μεταβολισμό του φαρμάκου.
		Την απέκκριση του φαρμάκου από το σώμα
3.Παράγεται	φαρμακοποιό	Την ικανότητα σύνδεσης (χημική

<i>φαρμακολογικό αποτέλεσμα από τη δράση του φαρμάκου;</i>	& γιατρό	συγγένεια)του φαρμάκου με τον κατάλληλο υποδοχέα.
		Την ικανότητα ενδογενούς δραστηριότητας του συμπλόκου φάρμακο-υποδοχέα.
		Τη φαρμακογενετική.
<i>4.Το αποτέλεσμα αυτό είναι ικανό να τροποποιήσει την έκβαση της νόσου;</i>	γιατρό	Την ύπαρξη κλινικού οφέλους από τη βραχυπρόθεσμη χορήγηση του φαρμάκου στη συγκεκριμένη νόσο.
		Την ύπαρξη κλινικού οφέλους από τη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου στη συγκεκριμένη νόσο.

Τα 4 αυτά κρίσιμα ερωτήματα που θέτει η φαρμακοθεραπεία μπορούν να εξηγήσουν γιατί ορισμένα φάρμακα που παράγουν το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα είναι πιο κατάλληλα για την αντιμετώπιση μιας πάθησης σε σχέση με άλλα φάρμακα που διαθέτουν αντίστοιχη δράση μέσα όμως από ένα διαφορετικό μηχανισμό. Για το λόγο αυτό η φαρμακοθεραπεία δημιουργεί θεραπευτικούς αλγόριθμους (guidelines) για την αντιμετώπιση της νόσου.

Από την άλλη μεριά, αποτελεί κοινή διαπίστωση ότι το γεγονός ότι παρότι το κάθε φάρμακο περνά ξεχωριστές δοκιμασίες, για να δοθεί η απάντηση στα 4 παραπάνω ερωτήματα, η πορεία του στο σώμα (από τη χρονική στιγμή της λήψης του από τον ασθενή μέχρι τη στιγμή της αποβολής του) είναι παραπλήσια με την αντίστοιχη άλλων φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά συγκοιούνται είτε για την αντιμετώπιση της ίδιας νόσου, είτε επειδή κατά τύχη υπάρχει συνυπάρχουσα νόσος. Έτσι, πολύ συχνά παρατηρείται το φαινόμενο της μεταβολής είτε της χημικής δομής είτε των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων είτε της φαρμακοδυναμικής ενέργειας ενός φαρμάκου λόγω της ύπαρξης είτε ενός άλλου φαρμάκου, είτε μιας φαρμακολογικά αδρανούς χημικής ουσίας, είτε τέλος ενός συστατικού της τροφής. Το φαινόμενο αυτό λέγεται **αλληλεπίδραση**.

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων μπορούν να τροποποιήσουν και τις 4 απαντήσεις στα ερωτήματα της φαρμακοθεραπείας, γεγονός που αφενός μεν επιτρέπει τη συστηματική τους κατάταξη, αφετέρου δε παρέχει ένα αδρό σχέδιο δράσης για τη διαχείριση ή την αποφυγή τους.

Η σημασία των αλληλεπιδράσεων

Θεωρητικά, το ποσοστό των αναγνωρισμένων φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων είναι μικρό σε σχέση με τον θεωρητικά αναμενόμενο κίνδυνο. Το μεγαλύτερο μέρος τους προκαλεί λίγα προβλήματα και δεν διακυβεύεται η ζωή και η υγεία του ασθενή. Ο γενικός όμως αυτός κανόνας αλλάζει όταν ο ασθενής εμφανίζει ηπατική ή / και νεφρική ανεπάρκεια, είναι ανοσοκατασταλμένος, πάσχει από νοσήματα όπως ο διαβήτης, οι καρδιοπάθειες, τα ψυχικά νοσήματα, και ο καρκίνος. Οι υπερήλικες και τα παιδιά αποτελούν επίσης μια σημαντικότερη εστία απόκλισης

από τον κανόνα αυτό. Τέλος, ο κίνδυνος εμφάνισης τους αυξάνει όσο αυξάνει και ο αριθμός των ταυτόχρονα προσλαμβανόμενων φαρμάκων.

Τόσο κατά τη συνταγογράφηση εκ μέρους του γιατρού (ο οποίος θα πρέπει να έχει λάβει λεπτομερές ιατρικό ιστορικό εκ μέρους του ασθενούς του) όσο και κατά την εκτέλεση της συνταγής εκ μέρους του φαρμακοποιού απαιτείται η δέουσα προσοχή και η συνεργασία με στόχο τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και τη μικρότερη έκθεση του ασθενή στους κινδύνους που ελλοχεύουν.

Για το γιατρό η γνώση τόσο της αλληλεπίδρασης όσο και του τρόπου αντιμετώπισης της αποτελεί ένα μονόδρομο στα πλαίσια της σωστής και ηθικής άσκησης του επαγγέλματος του. Η κατανόηση μάλιστα του μηχανισμού της θα τον βοηθήσει στην πρόληψη-αποφυγή της αλληλεπίδρασης.

Στην προσπάθεια του γιατρού να προβλέψει, να αποφύγει ή να αντιμετωπίσει σωστά μια αλληλεπίδραση, ο φαρμακοποιός αποτελεί τον πιο πολύτιμο συνεργάτη του. Πράγματι, ο συντονισμός γιατρού-φαρμακοποιού οδηγεί σε συνεργική αύξηση της γνώσης και της εμπειρίας που υπάρχει στη χρήση των φαρμάκων. Με δεδομένο το γεγονός ότι υπάρχει ολοένα και περισσότερη σύγκλιση των εννοιών φάρμακο (pharmaceutical) συμπλήρωμα διατροφής, (nutriceutical), και (δερμο)καλλυντικό (cosmeceutical), η ανάγκη για παράλληλη και προσθετική εμπειρία είναι εξαιρετικά αυξημένη. **Ο φαρμακοποιός είναι ο ειδικός επιστήμονας στο φάρμακο. Ο ιατρός είναι ο ειδικός επιστήμονας στη φαρμακευτική αγωγή.** Κατά συνέπεια το να ελέγχεται μια συνταγή από 4 μάτια (four eyes concept) συντελεί στην αποφυγή και διαχείριση των αρνητικών συνεπειών των αλληλεπιδράσεων: Ο φαρμακοποιός είναι το μοναδικό κομβικό σημείο όπου υπάρχει γνώση όλων των θεραπευτικών αγωγών που λαμβάνει ο ασθενής είτε είναι καταγεγραμμένες στο βιβλιάριο ασθενείας του είτε όχι. Κατά συνέπεια ο χειρισμός των αλληλεπιδράσεων των βοηθά να συμβάλλει στο disease management του ασθενή. Το έργο αυτό είναι κεφαλαιώδους σημασίας στη διαχείριση των χρόνιων νοσημάτων.

Με την έλευση των μη υποχρεωτικά συνταγογραφούμενων φαρμάκων () ο φαρμακοποιός μετατρέπεται σε νόμιμο σύμβουλο φαρμακοθεραπείας του ασθενή. Κατά συνέπεια αυξάνονται οι ηθικές και νομικές υποχρεώσεις του. Η γνώση της διαχείρισης των αλληλεπιδράσεων συμβάλλει στην προστασία τόσο του ασθενή όσο του γιατρού: Ο φαρμακοποιός προστατεύει όχι μόνο τον ασθενή αλλά και τον γιατρό: Συχνά είτε ο ασθενής δεν αναφέρει όλα τα φάρμακα που λαμβάνει στον γιατρό του είτε λαμβάνει φάρμακα από περισσότερες της μιας ειδικότητας. Συχνά μια ειδικότητα δεν είναι επαρκώς καταρτισμένη για τα φάρμακα της άλλης ειδικότητας. Γνωρίζοντας την αλληλεπίδραση ο φαρμακοποιός μπορεί να έρθει σε επαφή με του γιατρούς των δυο ειδικοτήτων και να συμβάλει με τον τρόπο αυτό στην χάραξη της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής για τον ασθενή.

Τέλος, η γνώση της αλληλεπίδρασης από τον γιατρό και το φαρμακοποιό, μόνο οφέλη μπορεί να έχει για το σύστημα περίθαλψης της χώρας μας: Βελτιστοποιεί τον απαραίτητο αριθμό των επισκέψεων στον θεράποντα γιατρό, μειώνει την αθρόα εισαγωγή στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων για «ανεξήγητα συμπτώματα», και περιορίζει τις εισαγωγές στα νοσοκομεία λόγω απορύθμισης του ασθενή, αποτυχία της θεραπευτικής αγωγής ή πρόκληση επαπειλούμενων για τη ζωή ανεπιθυμητών ενεργειών που προκύπτουν από τις αλληλεπιδράσεις.

Κατηγορίες αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων μπορούν να ταξινομηθούν αδρά σε 3 κατηγορίες:

- **Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις:** Πρόκειται για τις αλληλεπιδράσεις εκείνες κατά τις οποίες προκαλείται είτε χημική αδρανοποίηση του φαρμάκου είτε μεταβολή των φυσικοχημικών του ιδιοτήτων λόγω της παρουσίας ενός άλλου φαρμάκου, εκδόχου ή τροφής. Στην πράξη το φάρμακο αδρανοποιείται πλήρως ή καταστρέφεται. Κλασσικό παράδειγμα τέτοιας αλληλεπίδρασης είναι το φαινόμενο της μεικτής ένεσης (σχηματισμός ιζήματος από την ανάμειξη δυο χημικά ασύμβατων φαρμάκων στην ίδια σύριγγα). Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις είναι γνωστές και με το όνομα ασυμβασίες, και μπορούν να τροποποιήσουν την απάντηση στο 1^ο ερώτημα της φαρμακοθεραπείας.
- **Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις:** Πρόκειται για τις αλληλεπιδράσεις εκείνες που το αποτέλεσμα τους είναι η μεταβολή της συγκέντρωσης (στο αίμα) του φαρμάκου που υφίσταται την αλληλεπίδραση. Ανάλογα με την πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό, οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορεί να συμβούν κατά την απορρόφηση των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σωλήνα, κατά την κατανομή των φαρμάκων στους ιστούς, κατά τη φάση μεταβολισμού και τέλος κατά τη φάση απέκκρισης των φαρμάκων. Για το λόγο αυτό, οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να τροποποιήσουν την απάντηση στο 2^ο ερώτημα της φαρμακοθεραπείας.
- **Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις:** Πρόκειται για τις αλληλεπιδράσεις εκείνες κατά τις οποίες η ενέργεια ενός φαρμάκου επηρεάζεται από την ενέργεια του άλλου φαρμάκου επειδή αυτό είτε συνδέεται με τον ίδιο υποδοχέα, είτε δρα στο ίδιο λειτουργικό σύστημα. Το αποτέλεσμα των φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων είναι η εμφάνιση είτε συνέργειας, είτε ανταγωνισμού ανάμεσα στα αλληλεπιδρώντα φάρμακα. Γι αυτό και οι αλληλεπιδράσεις αυτές μπορούν να τροποποιήσουν τις απαντήσεις στο 3^ο και το 4^ο ερώτημα της φαρμακοθεραπείας.

Αλληλεπιδράσεις κατά την της πορεία του φαρμάκου στον οργανισμό

Η πορεία του φαρμάκου στο σώμα αρχίζει με την **πρόσληψη** του από τον ασθενή, στην κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή. Ακολουθεί η **απελευθέρωση της δραστικής ουσίας** από τη φαρμακοτεχνική της μορφή. Για τα φάρμακα που χορηγούνται per os, η διαδικασία αυτή γίνεται στο στόμαχο (με εξαίρεση τις επικεκαλυμμένες μορφές).

<i>Αλληλεπιδράσεις κατά την πρόσληψη & απελευθέρωση της δραστικής ουσίας</i>	
<i>αλληλεπίδραση</i>	<i>μηχανισμός</i>
<i>Χημική ασυμβασία</i>	<i>Χημική αντίδραση μεταξύ των δυο φαρμάκων που οδηγεί στην αδρανοποίηση του ενός ή και των δυο</i>

	φαρμάκων
	Χημική αντίδραση μεταξύ κάποιου εκδόχου του ενός ιδιοσκευάσματος με το φάρμακο του άλλου, που οδηγεί σε αδρανοποίηση του φαρμάκου
Φυσικοχημική ασυμβασία	Προσρόφηση του ενός φαρμάκου είτε από το άλλο φάρμακο είτε από τα έκδοχα του, γεγονός που καθιστά δυσχερή έως αδύνατη την απορρόφηση του
	Δημιουργία συμπλόκου μεταξύ του ενός φαρμάκου είτε με άλλο φάρμακο είτε με κάποιο από τα έκδοχα του άλλου φαρμάκου, γεγονός που καθιστά δυσχερή έως αδύνατη την απορρόφηση του

Στη συνέχεια **το φάρμακο διαχέεται στα υγρά του στομάχου**. Εάν το φάρμακο είναι ασθενές οξύ μπορεί να απορροφηθεί από το στόμαχο. Εάν όμως το φάρμακο είναι ασθενής βάση, θα προχωρήσει με την ίδια διαδικασία που υφίστανται και οι τροφές προς το λεπτό έντερο. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως **γαστρική εκκένωση ή γαστρική διάβαση**.

Ακολουθεί η **απορρόφηση** του φαρμάκου από το βλεννογόνο του εντέρου. Οι ρυθμικές και περισταλτικές κινήσεις του εντέρου κατανέμουν το περιεχόμενο του καθώς και το φάρμακο, και φέρνουν σε στενή επαφή το φάρμακο με την επιφάνεια του βλεννογόνου. Η απορρόφηση του φαρμάκου είναι είτε παθητική, είτε ενεργητική (με τη βοήθεια δηλαδή κάποιου φορέα-αντλίας). Για να απορροφηθεί όμως το φάρμακο θα πρέπει να ξεπεράσει το φραγμό της βλέννης του γαστρεντερικού σωλήνα, καθώς και τα εμπόδια των ενζύμων του εντερικού τοιχώματος, των χολικών αλάτων, και των παγκρεατικών ενζύμων που μπορεί να αδρανοποιήσουν το φάρμακο. Τέλος, στο τοίχωμα του εντέρου βρίσκεται η φυσιολογική εντερική χλωρίδα. Τα ένζυμα των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας μπορούν να αποικοδομήσουν το μόριο του φαρμάκου.

Αλληλεπιδράσεις κατά την απορρόφηση	
αλληλεπίδραση	μηχανισμός
Αλλαγή στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα	Τα φάρμακα που επηρεάζουν το χρόνο γαστρικής διάβασης μπορούν να επιβραδύνουν ή να επιταχύνουν την έκταση και την ταχύτητα της απορρόφησης άλλων φαρμάκων.
Μεταβολή της διάχυσης του φαρμάκου στη βλέννα	Τα φάρμακα που επηρεάζουν τη ποιοτική και ποσοτική σύσταση του γαστρικού βλεννογόνου και τροποποιούν τη ιξώδες (γλοιότητα) της βλέννης μπορούν να προκαλέσουν μεταβολή στην απορρόφηση άλλων φαρμάκων. Το ίδιο ισχύει για τα φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τη διήθηση ή το οίδημα του γαστρικού βλεννογόνου.
Μεταβολή του pH του στομάχου	Τα περισσότερα φάρμακα ανήκουν είτε στις ασθενείς βάσεις,

	είτε στα ασθενή οξέα. Κάθε μεταβολή στο βαθμό διαστάσεως των φαρμάκων επηρεάζει τη γαστρεντερική τους απορρόφηση. Κατά συνέπεια φάρμακα και τροφές που τροποποιούν το pH του στομάχου είτε άμεσα (πχ αντιόξινα, αναψυκτικά, χυμοί φρούτων) είτε έμμεσα (πχ αναστολείς αντλίας πρωτονίων, H ₂ αναστολείς της ισταμίνης) μπορούν να προκαλέσουν μεταβολή της γαστρεντερικής απορρόφησης άλλων φαρμάκων
Μεταβολή της εντερικής χλωρίδας	Η χορήγηση αντιβιοτικών που βλάπτουν την εντερική χλωρίδα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση ή απώλεια της απορρόφησης μερικών φαρμάκων που συγχωρηγούνται
Αλληλεπίδραση στην ενεργητική απορρόφηση	Ορισμένα φάρμακα που απορροφούνται στο λεπτό έντερο ενεργητικά, είτε με τη βοήθεια συστήματος μεταφοράς (μόριο-φορέας είτε αντλία ενεργού μεταφοράς), μπορεί να παρεμποδιστούν από άλλα φάρμακα λόγω του ανταγωνισμού ως προς τη δέσμευση τους με το ίδιο σύστημα μεταφοράς.
Σύνδρομο δυσαπορρόφησης	Μερικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν σύνδρομο δυσαπορρόφησης των φαρμάκων με τα οποία συγχωρηγούνται.

Από το γαστρεντερικό βλεννογόνο, το φάρμακο περνάει στην πυλαία φλέβα η οποία καταλήγει στο ήπαρ. Το ήπαρ αποτελεί τη μεγάλη «παγίδα δηλητηρίων» του σώματος, προστατεύοντας έτσι τη συστηματική κυκλοφορία από πολυάριθμες πιθανές τοξικές ουσίες που βρίσκονται στη γαστρεντερική οδό. Στην πορεία της εξέλιξης, το ήπαρ ανέπτυξε μια εξαιρετική ποικιλία μηχανισμών αδρανοποίησης των φυσικών τοξινών του περιβάλλοντος που ισχύουν επίσης για την αδρανοποίηση πολλών φαρμάκων. Για τα φάρμακα αυτά, η παρουσία της παγίδας του ήπατος σημαίνει ότι δεν θα φτάσει στη συστηματική κυκλοφορία όλη η ποσότητα που απορροφήθηκε. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μεταβολισμός αρχικής διάβασης ή **φαινόμενο πρώτης διόδου (first pass effect)**.

Εκτός από το φαινόμενο πρώτης διόδου αρκετά φάρμακα έχουν ένα ακόμη εμπόδιο να ξεπεράσουν πριν περάσουν από το ήπαρ στη συστηματική κυκλοφορία: Την παγίδευση τους από τη χολή. Σαν αποτέλεσμα της παγίδευσης αυτής, ένα μέρος του φαρμάκου συγκεντρώνεται στη χοληδόχο κύστη, και από εκεί επανεκβάλεται στο έντερο μαζί με τη χολή κάθε φορά που γίνεται εκκένωση της χοληδόχου κύστης. (μισή περίπου ώρα μετά από τη λήψη κάποιου γεύματος). Στη συνέχεια το φάρμακο θα επαναπορροφηθεί από το έντερο για να μεταβεί στην πυλαία φλέβα, κι από εκεί θα μεταβεί και πάλι στο ήπαρ. Το φαινόμενο αυτό λέγεται εντεροηπατική κυκλοφορία ή **εντεροηπατικός κύκλος του φαρμάκου**, και έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου παραμονής του φαρμάκου στο σώμα.

Αλληλεπιδράσεις κατά την προ-συστηματική κυκλοφορία του φαρμάκου	
αλληλεπίδραση	μηχανισμός
Αναστολή του φαινομένου πρώτης διόδου	Φάρμακα και τροφές που αναστέλλουν τη δράση των

	ενζύμων του ήπατος που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των φαρμάκων μπορούν να αναστείλουν τον αρχικό (προ-συστηματικό) μεταβολισμό του συγχορηγούμενου φαρμάκου προκαλώντας εκτεταμένες μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα του.
Τροποποίηση ή διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου	Φάρμακα και τροφές που <ul style="list-style-type: none"> • επηρεάζουν τη φυσιολογική χλωρίδα του αυλού του εντέρου • Μεταβάλλουν ποιοτικά ή ποσοτικά την ενζυμική σύσταση του τοιχώματος του εντέρου • Επιδρούν στην παραγωγή χολής μπορούν να τροποποιήσουν ή να αναστείλουν την εντεροηπατική κυκλοφορία του συγχορηγούμενου φαρμάκου, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση του χρόνου ημιζωής του.

Η πορεία του φαρμάκου συνεχίζεται από το ήπαρ προς τη συστηματική κυκλοφορία. Εκεί γίνεται η **δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος**. Το ποσοστό της δέσμευσης ποικίλλει ανάλογα με το φάρμακο. Η δέσμευση του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες είναι αντιστρεπτή, αλλά το ποσοστό του φαρμάκου που δεσμεύεται δεν μπορεί να ασκήσει φαρμακολογική δράση. Με άλλα λόγια, μόνο η ποσότητα του φαρμάκου που δεν δεσμεύτηκε από τις πρωτεΐνες (και που ονομάζεται ελεύθερο κλάσμα) μπορεί να ασκήσει φαρμακολογική δράση.

Ακολουθεί η **κατανομή του φαρμάκου στους ιστούς του σώματος**. Η έκταση της κατανομής αυτής ποικίλει ανάλογα με το φάρμακο. Μερικά φάρμακα κατανέμονται μόνο στα υγρά του οργανισμού, ενώ άλλα συνδέονται εκτενώς σε όλους τους ιστούς. Η ροή του αίματος προς τον ιστό (αιματάρδευση) αποτελεί έναν επίσης σημαντικό παράγοντα για την κατανομή των φαρμάκων. Τέλος, μερικά φάρμακα θα πρέπει να ξεπεράσουν μερικούς ακόμη φραγμούς. Για παράδειγμα, τα φάρμακα που δρουν στο Κ.Ν.Σ. πρέπει να ξεπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ξεπερνώντας και τους τελευταίους αυτούς φραγμούς, τα φάρμακα φθάνουν στο κύτταρο – στόχο. Αρκετά φάρμακα μεταφέρονται στα ενδοκυττάρια σημεία δράσης τους μέσω συστημάτων ενεργού μεταφοράς.

Αλληλεπιδράσεις κατά την κατανομή του φαρμάκου	
αλληλεπίδραση	μηχανισμός
Αιμοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	Φάρμακα που προκαλούν μεταβολές στην αιμάτωση ενός οργάνου, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την συγκέντρωση ορισμένων φαρμάκων στα σημεία δράσης τους. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της έντασης του φαρμακολογικού τους αποτελέσματος.
Εκτόπιση του φαρμάκου από τις	Λόγω της του διαφορετικού βαθμού χημικής συγγένειας με τις

πρωτεΐνες του πλάσματος	πρωτεΐνες του πλάσματος, τα φάρμακα μπορούν να εκτοπίσουν ή να εκτοπιστούν από άλλα φάρμακα από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Εάν το φάρμακο εκτοπιστεί, αυξάνεται το ελεύθερο κλάσμα του, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της έντασης ή / και παράταση του φαρμακολογικού αποτελέσματος.
Τροποποίηση ενδοκυττάριου ή εξωκυττάριου pH	Φάρμακα που μπορούν να τροποποιήσουν το ενδοκυττάριο ή εξωκυττάριο pH προκαλούν μεταβολή στο βαθμό ιονισμού άλλων φαρμάκων, γεγονός που οδηγεί σε μεταβολή της αναλογίας των ενδοκυττάριων προς τις εξωκυττάριες συγκεντρώσεις των φαρμάκων αυτών.
Αναστολή ενεργού μεταφοράς	Ορισμένα φάρμακα μπορούν να αδρανοποιήσουν τα συστήματα ενεργού μεταφοράς που χρησιμοποιούν άλλα φάρμακα για να μεταφερθούν στα ενδοκυττάρια σημεία της δράσης τους. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στα ενδοκυττάρια σημεία δράσης τους και συνεπακόλουθη ελάττωση του φαρμακολογικού τους αποτελέσματος.

Το επόμενο βήμα στην πορεία του φαρμάκου είναι να βρει τον υποδοχέα του. Οι υποδοχείς είναι συγκεκριμένες πρωτεΐνες που βρίσκονται είτε στις κυτταρικές μεμβράνες είτε μέσα στο κυτταρόπλασμα. Οι υποδοχείς αυτοί παίζουν μείζονα ρόλο στη φυσιολογία του κυττάρου. Γι αυτό και **η σύνδεση του φαρμάκου με τον υποδοχέα του** παράγει φαρμακολογικό αποτέλεσμα, ακριβώς επειδή τροποποιεί μια φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Εξαιρέση στον κανόνα αυτό αποτελούν τα αντιβιοτικά, τα αντιμυκητιασικά, και τα αντιρετροϊκά, των οποίων οι υποδοχείς-στόχοι δεν βρίσκονται στα κύτταρα του παθογόνου μικροοργανισμού. Υπάρχουν όμως κι άλλοι μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων όπως η αναστολή αντλιών ενεργού μεταφοράς, η ενζυμική ενεργοποίηση ή αναστολή (πχ τα αντυπερτασικά που δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο αγγειοτενσίνη II), η ενζυμική δράση (πχ το αντικαρκινικό φάρμακο L-ασπαργινάση), η δημιουργία χηλικών ενώσεων (π.χ. αντίδοτα), η πρόκληση όσμωσης (πχ οσμωτικά διουρητικά), και τέλος η διάλυση των φαρμάκων στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης (γενικά πτητικά αναισθητικά).

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	
Συνέργεια	Ενίσχυση της δράσης του ενός ή και των δυο φαρμάκων. Η συνέργεια αυτή μπορεί να είναι αθροιστική ($1+1=2$) ή δυναμική ($1+1>2$)
Ανταγωνισμός	Χημικός ανταγωνισμός: Ορισμένα φάρμακα έχουν σαν αποστολή να εξουδετερώσουν χημικά άλλα φάρμακα στο τόπο δράσης τους. Η αλληλεπίδραση αυτή αποτελεί μηχανισμό δράσης για ορισμένα αντίδοτα δηλητηριάσεων.

	<p>Φυσιολογικός ανταγωνισμός: Ορισμένα φάρμακα μπορούν να ανταγωνιστούν τη δράση άλλων παρεμβαίνοντας σε διαφορετικές λειτουργίες του σώματος. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει ανταγωνισμός φαρμάκων που δεν συνδέονται στους ίδιους υποδοχείς.</p>
	<p>Φαρμακολογικός ανταγωνισμός: Ορισμένα φάρμακα ανταγωνίζονται μερικά άλλα ως προς το ποιο θα συνδεθεί με τον (ίδιο) υποδοχέα. Ο ανταγωνισμός αυτός μπορεί να είναι συναγωνιστικός (βλ.λ., σελίδα_) ή μη-συναγωνιστικός (βλ.λ., σελίδα_)</p>

Η σύνδεση του φαρμάκου με τον υποδοχέα του είναι αντιστρεπτή. Μοναδική εξαίρεση από τον κανόνα αυτό αποτελούν τα δηλητήρια. Έτσι, μετά την αποσύνδεση του από τον υποδοχέα, το φάρμακο εισέρχεται ξανά στη συστηματική κυκλοφορία, και μεταφέρεται στο ήπαρ. Εκεί, λαμβάνει χώρα ο **μεταβολισμός του φαρμάκου** από τα κατάλληλα ένζυμα του ήπατος. Στόχος του μεταβολισμού είναι η δημιουργία απλούστερων και αδρανών φαρμακολογικά μορίων που ονομάζονται μεταβολίτες. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει όμως να τονιστεί ότι κάποιοι μεταβολίτες μερικών φαρμάκων εμφανίζουν επίσης φαρμακολογική δράση. Η διαδικασία του μεταβολισμού γίνεται σε δυο φάσεις.

Στην **1^η φάση του μεταβολισμού (επίπεδο CYP)**, το φάρμακο υφίσταται σημαντικές χημικές μετατροπές που ανήκουν στις κατηγορίες της οξειδωσης, της αναγωγής, και τη υδρόλυσης. Σε πολλές από τις οξειδωτικές αντιδράσεις παίζουν ενεργό ρόλο ένζυμα που ανήκουν στην κατηγορία των μικτής λειτουργίας οξειδασών, τα οποία είναι συνδεδεμένα με το κυτόχρωμα (συμβολίζεται ως P 450 ή CYP).

Μερικά φάρμακα χρησιμοποιούν άλλη μεταβολική οδό στην οποία υπεισέρχονται εξειδικευμένα ένζυμα. Τέτοια ένζυμα είναι η ξανθινοξειδάση, η αποκαρβοξυλάση της DOPA, η αλκοολική αφυδρογονάση η Μονοαμινοξειδάση (MAO), κλπ

Στη **2^η φάση του μεταβολισμού**, τα φάρμακα είτε οι μεταβολίτες που προέκυψαν από την 1^η φάση του μεταβολισμού υφίσταται σύζευξη με υδατοδιαλυτές ενώσεις όπως το γλυκουρονικό οξύ, η γλυκίνη, ενώσεις που φέρουν ακυλομάδα (CH₃CO-),θειική ρίζα κλπ. Η γλυκουρονική σύζευξη αποτελεί τη συνηθέστερη από τις αντιδράσεις σύζευξης.

Αλληλεπιδράσεις κατά το μεταβολισμό των φαρμάκων	
Αιμοδυναμικές αλληλεπιδράσεις	Φάρμακα που αυξάνουν ή ελαττώνουν την ροή του αίματος στο ήπαρ μπορούν να οδηγήσουν σε επίσπευση ή παράταση του μεταβολισμού άλλων φαρμάκων, γεγονός που οδηγεί σε μείωση ή αύξηση του χρόνου ημιζωής τους.
Ενζομική επαγωγή των μεικτών	Ορισμένα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν υπερπλασία του ενδοπλασματικού δικτύου του ήπατος και να αυξήσουν την

<i>οξειδασών του κυτοχρώματος P 450 (CYP)</i>	ποσότητα του κυτοχρώματος P450 και της αναγωγάσης του κυτοχρώματος c. Εάν συγχορηγηθούν με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ενζυμικό αυτό σύστημα, τότε θα αυξηθεί ο μεταβολισμός των φαρμάκων αυτών κατά τη φάση I (επίπεδο CYP).
<i>Ενζυμική αναστολή των μεικτών οξειδασών του κυτοχρώματος P 450 (CYP)</i>	Ορισμένα φάρμακα μπορούν να αναστείλουν την ενζυμική δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450. Εάν συγχορηγηθούν με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ενζυμικό αυτό σύστημα, τότε θα ελαττωθεί ο μεταβολισμός των φαρμάκων αυτών κατά τη φάση I (επίπεδο CYP).
<i>Αναστολή ειδικών μεταβολικών ενζύμων</i>	Ορισμένα φάρμακα μπορούν να αναστείλουν τη σύνθεση ή τη δράση ειδικών ενζύμων που χρησιμοποιούν άλλα φάρμακα για το μεταβολισμό τους. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή του μεταβολισμού του φαρμάκου που χρησιμοποιεί τα συγκεκριμένα ένζυμα για τη βιομετατροπή του.

Οι μεταβολίτες των φαρμάκων έχουν το χαρακτηριστικό της υδροφιλίας (αυξημένης υδατοδιαλυτότητας). Έτσι, μοιραία θα γίνει η **απέκκριση** τους δια των ούρων από τους νεφρούς. Πράγματι, οι νεφροί αποτελούν την κύρια οδό απέκκρισης των φαρμάκων. Υπάρχουν όμως κι άλλες οδοί όπως το μητρικό γάλα, ο ιδρώτας, οι πνεύμονες, η χολή (βλ. εντεροηπατική κυκλοφορία), ο σίελος, και τέλος οι εκκρίσεις των γεννητικών οργάνων. Η απομάκρυνση του φαρμάκου από το σώμα ονομάζεται **κάθαρση** του φαρμάκου.

Η νεφρική απέκκριση των φαρμάκων γίνεται όπως και η απέκκριση των υπολοίπων προϊόντων του μεταβολισμού του σώματος. Για το σκοπό αυτό οι νεφροί διαθέτουν τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς:

- Τη σπειραματική διήθηση: λαμβάνει χώρα στο νεφρικό σπείραμα.
- Την παθητική σωληναριακή επαναρρόφηση: λαμβάνει χώρα στα νεφρικά σωληνάκια.
- Την ενεργητική σωληναριακή απέκκριση: λαμβάνει χώρα στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο.

Αλληλεπιδράσεις κατά την αποβολή των φαρμάκων

<i>Αιμοδυναμικές αλληλεπιδράσεις</i>	Φάρμακα που αυξάνουν ή ελαττώνουν την ροή του αίματος στο νεφρό μπορούν να οδηγήσουν σε επίσπευση ή παράταση της απέκκρισης άλλων φαρμάκων, γεγονός που οδηγεί σε μείωση ή αύξηση του χρόνου ημιζωής τους.
<i>Ανταγωνισμός για την ενεργή σωληναριακή απέκκριση</i>	Ορισμένα φάρμακα χρησιμοποιούν ή αναστέλλουν τα ίδια συστήματα ενεργού μεταφοράς που χρησιμοποιούν άλλα φάρμακα με αποτέλεσμα το συναγωνισμό τους για τη σωληναριακή απέκκριση. Η απέκκριση του φαρμάκου

	παρεμποδίζεται ή αναστέλλεται, και τα επίπεδα του στο αίμα αυξάνουν.
Ανταγωνισμός για τη σωληναριακή επαναρρόφιση	Η μεταβολή του pH των ούρων που προκαλούν ορισμένα φάρμακα, έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταβολή του βαθμού ιονισμού άλλων συγχωρηγούμενων φαρμάκων. Όσο ελαττώνεται ο βαθμός ιονισμού τους, τόσο λιγότερο απεκκρίνονται από τα νεφρά, και επιστρέφουν στη συστηματική κυκλοφορία.
Διακοπή του εντεροηπατικού κύκλου	Βλ. κατά την προ-συστηματική κυκλοφορία του φαρμάκου

Με την κάθαρση του φαρμάκου λαμβάνει τέλος η πορεία του στο σώμα. Η πορεία του αυτή δεν είναι στατική αλλά δυναμική, διότι ελάχιστες παθήσεις αντιμετωπίζονται με μια εφάπαξ δόση φαρμάκου. Από την άλλη μεριά η χορήγηση της κατάλληλης φαρμακοτεχνικής μορφής μπορεί να τροποποιήσει το ταξίδι αυτό. Για παράδειγμα με τη χορήγηση της ενέσιμης του μορφής, το φάρμακο μπορεί να εισέλθει απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Με τη χορήγηση δοσιμετρικού αεροσόλ, ένα βρογχοδιασταλτικό μπορεί να φτάσει απευθείας στους πνεύμονες. Με τη χορήγηση υπόθετου μπορεί να παρακαμφθεί η πορεία στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η χορήγηση υπογλώσσιων δισκίων οδηγεί στην παράκαμψη του φαινομένου πρώτης διόδου κλπ.

Η επιλογή του τρόπου που θα πραγματοποιήσει το φάρμακο το ταξίδι του στο σώμα μπορεί πολλές φορές να δώσει απάντηση στο 4^ο ερώτημα της φαρμακοθεραπείας. Για το λόγο αυτό, τα σύγχρονα συστήματα υγείας υιοθετούν ένα συνεχή διάλογο ανάμεσα στον επιστήμονα εκείνο που είναι ειδικός στο φάρμακο, που δεν είναι άλλος από το φαρμακοποιό, με τον επιστήμονα εκείνο που είναι ειδικός στη φαρμακοθεραπεία που είναι ο ιατρός. Και οι δυο επιστήμονες έχουν κοινή πορεία γιατί μεταξύ άλλων ασχολούνται με φάρμακα που έχουν κοινή πορεία.