

ΑΡΧΕΙΑ

ΕΛ.Ε.Φ.Ι.
(Ελληνική Εταιρεία
Φαρμακευτικής Ιατρικής)

eJOURNAL

αγαπητοί φίλοι και μέλη της ΕΛΕΦΙ,

Μοιραζόμαστε μαζί σας με χαρά το διπλό τεύχος των Αρχείων στο οποίο περιλαμβάνουμε τα πεπραγμένα του επιτυχημένου 3^{ου} Συνεδρίου της ΕΛΕΦΙ, το οποίο παρακολούθησαν 200 σύνεδροι από τα ερευνητικά, πανεπιστημιακά και ιατροτεχνολογικά ιδρύματα της χώρας καθώς και εκπρόσωποι επιστημονικών εταιρειών, ιδιωτικών ερευνητικών φορέων, Αρχών, ΕΟΦ, θεσμικών φορέων, ερευνητές και επιστήμονες μέλη της ΕΛΕΦΙ.

ΔΙΑΒΑΣΤΕ
ΣΕ ΑΥΤΟ
ΤΟ ΤΕΥΧΟΣ:Βιοϊατρική Έρευνα: Στοχεύοντας
στην Καινοτομία

σελ. 2

Το Νέο Δ.Σ. της ΕΛΕΦΙ

σελ. 4

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

σελ. 5

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

σελ. 9

Novel therapies using CRISPR/Cas9
Gene editing

σελ.29

Παρουσίαση βιβλίου «Φυτά
με Φαρμακολογικές Ιδιότητες-
Σύγχρονες Θεραπευτικές
Δυνατότητες»

σελ.33

Editor in chief

Β. Μπαρούτσου

Συντακτική Επιτροπή

Ε. Αλαβέρα

Ε. Ανθοπούλου

Ι. Αθανασιάδης

Κ. Σταυρινός

Χ. Ελευθερίου

Α. Χανιώτης



Επιβιώνοντας εδώ και αιώνες μέσα στην άμμο, το κρινάκι της θάλασσας (*Panicum parviflorum*). Η ομοιότητα με τον κρίνο των τοιχογραφιών της Θήρας είναι εκπληκτική.

Το 3^ο Συνέδριο της ΕΛΕΦΙ αποτέλεσε ένα αυθεντικό βήμα στην ειλικρινή αναζήτηση ενός κοινού κώδικα συνομιλίας και συνεργασίας μεταξύ των φορέων και επιστημόνων της βιοιατρικής έρευνας στη χώρα, το οποίο η ΕΛΕΦΙ δεσμεύεται να επιταχύνει συστηματικά.

Στα πλαίσια του Συνεδρίου έγιναν και οι εκλογές της ΕΛΕΦΙ για την ανάδειξη του νέου ΔΣ για την συγκρότηση και σύνθεση του οποίου δημοσιεύουμε ειδικό ενημερωτικό άρθρο.

Στο παρόν διπλό τεύχος παρουσιάζουμε επίσης πρόσφατες επιστημονικές εξελίξεις που σχετίζονται με την Φαρμακευτική Ιατρική, προτείνοντας σας επιλεγμένα άρθρα από την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία.

Επιπλέον δημοσιεύουμε επιστημονικό άρθρο περί φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων από την Φαρμακολογία Ιατρικής Σχολής Αθηνών, άρθρο επισκόπησης για την εξελισσόμενη γενετική τεχνολογία CRISPR /Cas9 καθώς και μια ενδιαφέρουσα παρουσίαση βιβλίου της Καθ. Χ Τεσσερομάτη.

Αναμένουμε πάντα τις απόψεις σας και σας προσκαλούμε να τις διατυπώσετε με άρθρα σχολιασμού στο περιοδικό.

Χρειαζόμαστε τις θέσεις και αντιθέσεις σας για να διατηρούμε τον διάλογο ανοικτό, επίκαιρο, πολύπλευρο και εποικοδομητικό.

Είμαστε δε στην ευχάριστη θέση να σας ενημερώσουμε ότι ο Αθανάσιος Χανιώτης, μέλος του Νέου Διοικητικού Συμβουλίου, θα αναλάβει την επιμέλεια των Αρχείων της ΕΛΕΦΙ.

Με το τέλος της καλοκαιρινής περιόδου, θα επανέλθουμε με τις εκδηλώσεις –συζητήσεις μας για τις οποίες θα έχετε σύντομα νέα μας!

Εκ μέρους του Δ.Σ. ΕΛΕΦΙ

Αθανάσιος Χανιώτης & Βαρβάρα Μπαρούτσου



Ελληνική Εταιρεία Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.)*

Μέλος της Διεθνούς Ομοσπονδίας Συλλόγων Φαρμακευτικής Ιατρικής (IFAPP)

Μαιάνδρου 23, Αθήνα 11528

Τηλ.: 2107211845, 2107243161 (Ιατρική Εταιρεία Αθηνών)

Fax: 2107226100

email president@elefi.grwww.elefi.gr

* Στην ΕΛ.Ε.Φ.Ι. συμμετέχουν ως μέλη ιατροί, φαρμακοποιοί ή πτυχιούχοι βιολογικών επιστημών, οι οποίοι ασχολούνται με κλινικές μελέτες (έρευνα), φαρμακοεπαγρύπνηση, εγκρίσεις φαρμάκων και με άλλους τομείς της Φαρμακευτικής Ιατρικής.

Βιοϊατρική Έρευνα: Στοχεύοντας στην Καινοτομία

3ο Συνέδριο ΕΛ.Ε.Φ.Ι.



Λίγα λόγια για την Ελληνική Εταιρεία Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι)

Η ΕΛ.Ε.Φ.Ι είναι επιστημονική εταιρία μη κερδοσκοπικού χαρακτήρα, που ιδρύθηκε το 1991 με έδρα την Αθήνα.

Σκοποί της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. είναι:

- Η προαγωγή και η ανάπτυξη των επιστημονικών εν γένει δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τη φαρμακευτική ιατρική και ιδίως την κλινική έρευνα, τις κανονιστικές υποθέσεις που απαιτούνται για την ανάπτυξη και κυκλοφορία των φαρμακευτικών σκευασμάτων και τη φαρμακοεπαγρύπνηση.
- Η προαγωγή της επιστημονικής και επαγγελματικής εξειδίκευσης των μελών της.
- Η ανάπτυξη και καλλιέργεια επιστημονικών αλληλεπι-

Αθήνα, 20 Ιουνίου 2017 – Με μεγάλη επιτυχία ολοκληρώθηκαν οι εργασίες του 3^{ου} συνεδρίου της Ελληνικής Εταιρίας Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ.Ε.Φ.Ι.) με θέμα «Βιοϊατρική Έρευνα: Στοχεύοντας στην Καινοτομία», το οποίο διεξήχθη στις 16 -17 Ιουνίου 2017 στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, στην Αθήνα.

Το 3^ο συνέδριο της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. επικέντρωσε τις εργασίες του στη βιοϊατρική έρευνα στην Ελλάδα σήμερα, που θεωρήσε κρίσιμο ζήτημα για την υγεία και την πρόοδο στη χώρα, καθώς αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της ερευνητικής δραστηριότητας στην Ελλάδα, εκτιμώμενο σε άνω του 30% του συνόλου αυτής.

Στόχος του συνεδρίου ήταν πρωτίστως η προαγωγή της αριστείας στην έρευνα, η ενίσχυση των συνεργασιών μεταξύ Πανεπιστημιακών και Ερευνητικών Κέντρων, η ενθάρρυνση συμπράξεων με τον ιδιωτικό τομέα για ουσιαστική στήριξη ερευνητικών έργων στα πλαίσια της Στρατηγικής “Ευρώπη 2020”, με παράλληλη έμφαση στις απαιτούμενες θεσμικές μεταβολές για τη βιοϊατρική έρευνα για την παραγωγή τεχνολογίας, προϊόντων και καινοτομίας σύμφωνα με τους ευρωπαϊκούς κανονισμούς.

Στο συνέδριο προσκλήθηκαν και είχαν την ευκαιρία να παρουσιάσουν τη σημερινή πραγματικότητα και να εισηγηθούν τις προτάσεις τους για το μέλλον και τη δημιουργία «νέων στόχων» για τη βιοϊατρική έρευνα οι επικεφαλής, εκπρόσωποι και ερευνητές από Ερευνητικά Κέντρα, το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, το Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ), το Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», το Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών, το Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (ΕΚΕΤΑ), το Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, την Ιατρική Σχολή Αθηνών, το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, και τα Πανεπιστήμια Πατρών, Ιωαννίνων και Κρήτης.

Στην έναρξη του συνεδρίου τόσο η Πρόεδρος της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. κα Αικατερίνη Παπαθωμά, όσο και η Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής και η Πρόεδρος της Επιστημονικής Επιτροπής κ.κ. Βαρβάρα Μπαρούτσου και Ιωάννα Κούκλη αντίστοιχα, αναφέρθηκαν και προέβησαν το όραμα της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. να συμβάλει στην ανάπτυξη της έρευνας στη χώρα μας, την ανάγκη για συστηματικό και δομημένο διάλογο επί του θεσμικού πλαισίου για την ενθάρρυνση συνεργασιών μεταξύ Ερευνητικών και Πανεπιστημιακών κέντρων, συμπράξεων με τον ιδιωτικό τομέα, την ανάγκη για ενίσχυση της ανταγωνιστικότητας και εξεύρεσης λύσεων και κινήτρων για τη παραμονή των ταλαντούχων επιστημόνων. Η πρόοδος της βιοϊατρικής έρευνας, ανέφεραν, συνδέεται άρρηκτα με τη βασική έρευνα και την επιστημονική αριστεία που οδηγεί στην ανάπτυξη καινοτόμων διαγνωστικών-θεραπευτικών λύσεων για τους ασθενείς, που παρέχουν αξία και οφέλη στην κοινωνία, δημιουργούν σχέσεις εμπιστοσύνης μεταξύ επιστημονικής κοινότητας και πολιτών και συμβάλλουν στην προαγωγή της υγείας.

Στην εναρκτήρια ομιλία της, η Πρόεδρος του ΕΟΦ Αναπλ. Καθηγήτρια κα Αικατερίνη Αντωνίου αναφέρθηκε εκτενώς στη μεταφραστική έρευνα και την ανάγκη διατήρησης του διδύμου με τη βασική έρευνα, της συνεργασίας και της δικτύωσης των ερευνητικών κέντρων. Η βασική έρευνα, τόνισε ότι έχει μακροπρόθεσμο σχεδιασμό και εστιάζεται στην αντιμετώπιση των μη ικανοποιητικά θεραπευμένων ασθενειών, των ανίατων ασθενειών και των ορφα-

δράσεων και συνεργασιών με θεσμικούς φορείς, διακρατικούς οργανισμούς και συναφείς επιστημονικές εταιρίες στην Ελλάδα και στο εξωτερικό

- Η οργάνωση εθνικών και διεθνών ημερίδων-συμποσίων και συνεδρίων.
- Η συμμετοχή δια αντιπροσώπων της σε επιστημονικές εταιρίες συναφούς αντικείμενου στην Ελλάδα και στο εξωτερικό.

Η ΕΛ.Ε.Φ.Ι. δέχεται ως μέλη ιατρούς, φαρμακοποιούς ή πτυχιούχους βιολογικών επιστημών, οι οποίοι ασχολούνται με κλινικές μελέτες (έρευνα), φαρμακοεπαγρύπνηση, εγκρίσεις φαρμάκων κλπ.

Τακτικά μέλη της ΕΛ.Ε.Φ.Ι. μπορεί να είναι:

- κάθε κάτοχος πανεπιστημιακού τίτλου σπουδών, ο οποίος εργάζεται σε φαρμακευτική επιχείρηση, είτε σαν ελεύθερος επαγγελματίας (free lancer) καθώς και στις εταιρείες παροχής κλινικών και κανονιστικών υπηρεσιών, σε τμήμα σχετικό με τη φαρμακευτική ιατρική (κλινικών μελετών, φαρμακοεπαγρύπνησης, κανονιστικών υποθέσεων, ποιοτικής διασφάλισης, οικονομικών της υγείας κλπ).
- κάθε επιστήμονας του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκου (ΕΟΦ), του Υπουργείου Υγείας, του Υπουργείου Κοινωνικών Ασφαλίσεων, που έχει σχέση με τη φαρμακευτική ιατρική.
- κάθε πανεπιστημιακός (μέλος ΔΕΠ) σε συγγενές με την φαρμακευτική ιατρική επιστημονικό πεδίο και
- κάθε ερευνητής στο πεδίο της φαρμακευτικής έρευνας (π.χ. γιατρός και άλλοι επιστήμονες).

νών νοσημάτων. Η προκλινική έρευνα και η μεταφραστική έρευνα, ανέφερε, μπορεί να εκπονηθεί και στη χώρα μας μιας και το ελληνικό ερευνητικό επίπεδο είναι υψηλό και διεθνώς αναγνωρισμένο. Πρότείνει ένα επιτυχημένο μοντέλο, όπου η βασική έρευνα συνδέεται με την κλινική ανάπτυξη. Το μοντέλο αυτό απαιτεί συλλογικό όραμα, αλλά και υποστήριξη από την ελληνική και πολυεθνική φαρμακοβιομηχανία.

Μεγάλος αριθμός ερευνητικών προγραμμάτων υψηλής εξειδίκευσης και τεχνολογίας, παρουσιάστηκαν από τα ερευνητικά κέντρα που συμμετείχαν και τα οποία τα οδήγησαν σε δημοσιεύσεις υψηλής απήχησης στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ανακοινώθηκαν, επίσης, προγράμματα σύνθεσης νέων μορίων στην Ελλάδα, και ενδεικτικά αναφέρουμε, εκείνα των μιμητών νευροτροφινών από το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, ανάπτυξη παθοφυσιολογικού μοντέλου για τη μελέτη νέων φαρμάκων για την νόσο Πάρκινσον από το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, όπως και μορίου αναστολής της πρωτεΐνης CBS από το Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο, που θα προχωρήσει σε μελέτη Φάσεως Ι από ακαδημαϊκό φορέα των ΗΠΑ.

Εξαιρετικά σημαντική έρευνα γίνεται επίσης στην Ογκολογία και Αιματολογία, όσον αφορά την μελέτη γενετικού προφίλ των ασθενών για την επιλογή της κατάλληλης στοχευμένης θεραπείας στο ΕΚΕΤΑ, στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και στον Δημόκριτο, σε συνεργασία με Πανεπιστημιακές κλινικές, αλλά και νέων διαγνωστικών εξετάσεων, όπως έκφρασης του mRNA PD-L1 σε κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, μιας συνεργατικής έρευνας του Πανεπιστημίου Αθηνών, με κέντρα στην Αυστρία, Γαλλία και ΗΠΑ.

Από την Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα και το Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών του ΕΚΕΤΑ Θεσσαλονίκης έγινε αναφορά στην ανάπτυξη μονοπατιών στο Πολλαπλό Μυέλωμα και στην Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία και παρουσιάστηκαν πρωτότυπες μελέτες που έχουν οδηγήσει σε ένα μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων σε περιοδικά υψηλού κύρους, σε βραβεία σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια και άλλες διακρίσεις, ενώ έχουν προσελκύσει σημαντική χρηματοδότηση από εθνικούς και διεθνείς δημόσιους και ιδιωτικούς φορείς.

Επιπλέον, οι Επιστημονικές Εταιρείες Αθηροσκλήρωσης, Αιματολογίας και Καρδιακής Ανεπάρκειας, παρουσίασαν τα μητρώα καταγραφής των νοσημάτων της ειδικότητάς τους σε σχέση με την εφαρμογή των κατευθυντηρίων ελληνικών και ευρωπαϊκών οδηγιών, σε συζήτηση με την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, που έχει την επιστημονική ευθύνη συντονισμού της ηλεκτρονικής διακυβέρνησης υγείας.

Σημαντική ήταν και η παρουσίαση της πορείας της εφαρμογής του Νέου Ευρωπαϊκού Κανονισμού για τις κλινικές μελέτες, την οποία ανέλυσε η Αν. Προϊσταμένη Δ/σης Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας του ΕΟΦ, κα Ευγενία Φούζα.

Τέλος, ένα ακόμα ενδιαφέρον τραπέζι του συνεδρίου, παρουσίασε τις ευκαιρίες επαγγελματικής σταδιοδρομίας επιστημόνων του τομέα της υγείας στα τμήματα Έρευνας και Ανάπτυξης φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών προϊόντων στον Ιδιωτικό τομέα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας εξέθεσε την υποστήριξη της στην βιοϊατρική έρευνα στην Ελλάδα.

Λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με το συνέδριο θα βρείτε στην ιστοσελίδα www.elefi.gr.

Το Νέο Δ.Σ. της ΕΛΕΦΙ

Εκ μέρους του
Διοικητικού Συμβουλίου

Η Πρόεδρος
Βαρβάρα Μπαρούτσου

Η Γενική Γραμματέας
Άντζελα Βερναδάκη

Η Ταμίας
Veronique Schaaf

20 Ιουλίου 2017

Αγαπητά μέλη και φίλοι της ΕΛΕΦΙ,

Θα θέλαμε να σας ενημερώσουμε σχετικά με την συγκρότηση σε σώμα του νέου Διοικητικού Συμβουλίου της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακευτικής Ιατρικής μετά τις πρόσφατες εκλογές στις 17 Ιουνίου 2017.

Θα θέλαμε καταρχάς να ευχαριστήσουμε το εκλογικό σώμα της ΕΛΕΦΙ για την εμπιστοσύνη του στην ανάδειξη του νέου Διοικητικού Συμβουλίου, το οποίο συνήλθε στην πρώτη του συνεδρίαση και μετά ψηφοφορία κατέληξε ομόφωνα στην σύνθεση του και ανάληψη καθηκόντων ως ακολούθως:

Πρόεδρος:	Βαρβάρα Μπαρούτσου
Αντιπρόεδρος:	Τζούλια Βασιλειάδου
Γενικός Γραμματέας:	Άντζελα Βερναδάκη
Ταμίας :	Veronique Schaaf
Μέλη:	Αθανάσιος Χανιώτης Ιωάννης Πέτροβας Βάλια Λαμπρούση

Με την σημαντικά ανανεωμένη σύνθεση του Διοικητικού Συμβουλίου, την υποστήριξη όλων των μελών και τη στενή συνεργασία με τους αφυπηρετησάντες συναδέλφους του προηγούμενου Δ.Σ. θα προσπαθήσουμε να φέρουμε την ΕΛΕΦΙ πιο κοντά στην επίτευξη των επιστημονικών και στρατηγικών επιδιώξεων της

Με την σημαντικά ανανεωμένη σύνθεση του Διοικητικού Συμβουλίου, την υποστήριξη όλων των μελών και τη στενή συνεργασία με τους αφυπηρετησάντες συναδέλφους του προηγούμενου Δ.Σ. θα προσπαθήσουμε να φέρουμε την ΕΛΕΦΙ πιο κοντά στην επίτευξη των επιστημονικών και στρατηγικών επιδιώξεων της, ως αξιόπιστο, αντικειμενικό, εξειδικευμένο και σημαντικό συνομιλητή με ερευνητικούς φορείς, επιστημονικές εταιρείες και θεσμικούς εταίρους σχετιζόμενους με την Βιοιατρική Έρευνα, τη Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση στην Φαρμακευτική Ιατρική και το Δημόσιο Διάλογο για την Υγεία.

Στην προσπάθεια μας αυτή θα προσκαλέσουμε νέους και έμπειρους συναδέλφους, τακτικά ή αρωγά μέλη αλλά και φίλους της ΕΛΕΦΙ να συμβάλλουν ενεργά με τις ιδέες, εμπειρίες και απόψεις τους στην διαμόρφωση των δραστηριοτήτων μας.

Θα λάβετε σύντομα το διπλό τεύχος του περιοδικού Αρχεία ΕΛΕΦΙ που θα καλύψει τα πεπραγμένα του επιτυχημένου 3^{ου} συνεδρίου της εταιρείας, ενώ το φθινόπωρο θα ανακοινώσουμε το πρόγραμμα των εκπαιδευτικών μας δράσεων για το «ακαδημαϊκό έτος» 2017-2018 όπως και άλλες πρωτοβουλίες.

Μείνετε κοντά μας, η φωνή & υποστήριξη σας είναι έμπνευση για το Διοικητικό Συμβούλιο.

Καλό καλοκαίρι σε όλους και καλή επάνοδο τον Σεπτέμβριο!

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Βαρβάρα Μπαρούτσου

Επέλεξα τα προτεινόμενα άρθρα ως ενδιαφέροντα αλλά και αντιπροσωπευτικά των τάσεων στην διεθνή βιβλιογραφία του τομέα μας.

Ελπίζω να ανταποκρίνονται στις αναζητήσεις σας και θα αναμένω τον σχολιασμό σας σχετικά με τα θέματα αυτά, είτε σαν γράμματα ή άρθρα στο περιοδικό.

Καλή περιήγηση και ανάγνωση !

1. N ENG. J MED 376;18 NEJM.ORG MAY 4, 2017

Source: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1612575>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

From the Department Pediatrics, University of Washington School of Medicine (B.W.R.), the Center for Clinical and Translational Research, Seattle Children's Research Institute (B.W.R.), the Immune Tolerance Network (G.T.N.), and the Benaroya Research Institute (G.T.N.) — all in Seattle; and the Department of Hematology and Medical Oncology and the Winship Cancer Institute, Emory University School of Medicine, Atlanta (S.L.). Address reprint requests to Dr. Ramsey at Seattle Children's Research Institute, P.O. Box 5371, M/S CW8-5B, Seattle, WA 98145-5005, or at bonnie.ramsey@seattlechildrens.org.

This article was updated on May 10, 2017, at NEJM.org.

N Engl J Med 2017;376:1762-9.
DOI: 10.1056/NEJMra1612575
Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

REVIEW ARTICLE

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

Academic, Foundation, and Industry Collaboration in Finding New Therapies

Bonnie W. Ramsey, M.D., Gerald T. Nepom, M.D., Ph.D., and Sagar Lonial, M.D.

BREAKTHROUGHS IN THE ABILITY TO PROBE AND BETTER UNDERSTAND biologic systems during the past 30 years¹⁻³ have enabled the medical community to develop new therapeutic agents and change the course of many life-shortening diseases.^{4,5} Despite this success, bridging the gap between promising laboratory observations and the development of effective therapies remains risky and expensive, with fewer than 1 in 10,000 early translational programs

2. Therapeutic Innovation & Regulatory Science 2017, Vol. 51(1) 51-54

Source: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2168479016662682>

Global Perspectives: Commentary

DIA DEVELOP
INNOVATE
ADVANCE

The Current Status of Sakigake Designation in Japan, PRIME in the European Union, and Breakthrough Therapy Designation in the United States

Hideyuki Kondo, MBA¹, Toshiyuki Hata, PhD², Konomi Ito, BSc², Hisashi Koike, PhD², and Noriatsu Kono, MSc³

Abstract

Following the Breakthrough Therapy Designation system in 2012 in the United States, the Sakigake Designation was introduced in 2015 in Japan, and PRIME (PRiority MEDicines) was started in 2016 in the European Union. Each system aims at giving patients better access to innovative drugs and regenerative medicine products by providing product developers with generous regulatory and scientific support from an early development stage. So far, the designation systems have operated independently in each region, and no products with the same indication have been designated commonly under the 3 designation systems.

Therapeutic Innovation
& Regulatory Science
2017, Vol. 51(1) 51-54
© The Author(s) 2016
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2168479016662682
tirs.sagepub.com

3. EMA Tightens Links With Academia To Boost Innovation And Regulatory Science

The Pink Sheet, Thursday, April 6, 2017

Source: <https://pink.pharmamedtechbi.com/PS120384/EMA-Tightens-Links-With-Academia-To-Boost-Innovation-And-Regulatory-Science>

The European Medicines Agency has outlined a set of actions to be taken over the next three years to strengthen its relations with academia, as part of an initiative that the agency says will help it keep up with relevant scientific developments while giving academic start-ups regulatory advice on how to turn their research into new medicines. The new framework for interactions between the EMA and the academic community aims to raise awareness among academia of the agency's role in the EU regulatory network, promote and develop regulatory support for the translation of academic research into novel medicines and methodologies, and ensure that the best expertise and research is available to inform regulatory decision-making.

4. N ENGL J MED 376;14 NEJM.ORG APRIL 6, 2017

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1700103#t=article>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE



Regulatory Review of New Therapeutic Agents — FDA versus EMA, 2011–2015

TO THE EDITOR: The Food and Drug Administration (FDA) faces continual pressure to accelerate the regulatory review and approval of new medicines. Although the 21st Century Cures Act, which was signed into law in December 2016, includes several reforms that are intended to further streamline FDA evaluations,¹ the speed of the regulatory review process is directed by the Prescription Drug User Fee Act (PDUFA).² With Congress poised to consider the reauthorization of the PDUFA before it expires in October 2017, the speed of the FDA regulatory review process will come under renewed scrutiny. To inform these discussions, we compared review times for new therapeutic agents that were approved by the FDA or the European Medicines Agency (EMA), the primary drug regulator in Europe, between 2011 and 2015.

Using methods similar to our previously published comparison of agency review times,³ we

had been approved by the FDA or the EMA between 2011 and 2015, classifying them according to therapeutic area and orphan status. Next, we abstracted key regulatory dates and compared the median total review times (i.e., the total number of days of regulatory review before approval) between the two agencies using Wilcoxon tests. A P value of 0.0125 was used to adjust for multiple comparisons.

The FDA approved 170 new therapeutic agents between 2011 and 2015, and the EMA approved 144. The therapeutic areas of the approvals were similar in the two agencies, although more therapeutic agents that were designated as orphan drugs were approved by the FDA than by the EMA (43.5% vs. 25.0% of the approved agents, $P < 0.001$). The median total review time was 306 days (interquartile range, 239 to 371) at the FDA, as compared with 383 days (interquartile range, 327 to 446) at the EMA ($P < 0.001$) (Fig. 1). The

5. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**
2017, Vol. 51 (1) 125-131

Source: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2168479016663264>

Product Safety: Review

DIA DEVELOP
INNOVATE
ADVANCE

Social Media Monitoring and Adverse Drug Reaction Reporting in Pharmacovigilance: An Overview of the Regulatory Landscape

Therapeutic Innovation & Regulatory Science
2017, Vol. 51(1) 125-131
© The Author(s) 2016
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2168479016663264
tirs.sagepub.com

Marina Lengsavath, MSc¹, Anne Dal Pra, PharmD¹,
Anne-Marie de Ferran, PharmD¹, Sabine Brosch, MPharm, RNDr²,
Linda Härmark, PharmD, PhD³, Victoria Newbould, MSc²,
and Susana Goncalves, PharmD⁴

Abstract

In the context of the European Union's Innovative Medicines Initiative (IMI) project titled Web-Recognizing Adverse Drug Reactions (WEB-RADR; <http://web-radr.eu>), which focuses on the assessment of new data sources and the optimization of the collection of information on suspected adverse reactions in pharmacovigilance, a survey was performed in 182 countries/

6. **N ENGL J MED 376;5 NEJM.ORG**
February 2, 2017

Source: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510070#t=article>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

Drug-Development Challenges for Small Biopharmaceutical Companies

Richard A. Moscicki, M.D., and P.K. Tandon, Ph.D.

From the Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, MD (R.A.M.); and Sanofi Genzyme, Cambridge, MA (P.K.T.). Address reprint requests to Dr. Moscicki at the Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 10001 New Hampshire Ave., Silver Spring, MD 20993, or at richard.moscicki@fda.hhs.gov; or Dr. Tandon at Ultragenyx Pharmaceutical, 60 Leveroni Ct., Novato, CA 94949, or at ptandon@ultragenyx.com.

S MALL BIOPHARMACEUTICAL COMPANIES ARE BECOMING INCREASINGLY important as drivers of innovation in drug development. It has recently been estimated that the majority of drugs currently in development are in the hands of small biopharmaceutical companies.¹ Such companies range in size from virtual companies with no commercial products and no revenue to those with only a few commercial programs.

Small biopharmaceutical companies often encounter important challenges in designing and implementing clinical development programs. In a context in which only approximately 10% of clinical programs result in drugs that achieve regulatory approval, small-company clinical programs may have an even lower rate of success

7.

N ENGL J MED 376;1 NEJM.ORG January 5, 2017

Source: <http://www.nejm.org/search?q=The+Large+Pharmaceutical+Company+Perspective>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

THE CHANGING FACE OF CLINICAL TRIALS

Jeffrey M. Drazen, M.D., David P. Harrington, Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., James H. Ware, Ph.D., and Janet Woodcock, M.D., *Editors*

The Large Pharmaceutical Company Perspective

Michael Rosenblatt, M.D.

From Merck, Kenilworth, NJ. Address reprint requests to Dr. Rosenblatt at Flagship Pioneering, 55 Cambridge Pkwy., Rm. 800E, Cambridge, MA 02142, or at mrosenblatt@flagship pioneering.com.

N Engl J Med 2017;376:52-60.
DOI: 10.1056/NEJMra1510069
Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.

LARGE PHARMACEUTICAL COMPANIES CONDUCT CLINICAL TRIALS TO EVALUATE efficacy and identify safety issues for candidate drugs as effectively, efficiently, and expeditiously as possible, while addressing simultaneously the requirements of regulatory authorities across the globe. To put the fewest people at risk and to learn the most, these trials often are configured to provide evidence for health care providers, regulatory approval, and reimbursement from health agencies. Because there are so many unknowns, pharmaceutical research

8.

N ENGL J MED 376;1 NEJM.ORG January 5, 2017

Source: <http://www.nejm.org/search?q=The+Large+Pharmaceutical+Company+Perspective>

Research

JAMA | **Original Investigation**

Association Between Academic Medical Center Pharmaceutical Detailing Policies and Physician Prescribing

Ian Larkin, PhD; Desmond Ang, MS; Jonathan Steinhart, MA; Matthew Chao, PhD; Mark Patterson, PhD; Sunita Sah, MD, PhD; Tina Wu, MD, MBA; Michael Schoenbaum, PhD; David Hutchins, MHSA, MBA; Troyen Brennan, MD; George Loewenstein, PhD

IMPORTANCE In an effort to regulate physician conflicts of interest, some US academic medical centers (AMCs) enacted policies restricting pharmaceutical representative sales visits to physicians (known as detailing) between 2006 and 2012. Little is known about the effect of these policies on physician prescribing.

OBJECTIVE To analyze the association between detailing policies enacted at AMCs and physician prescribing of actively detailed and not detailed drugs.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS The study used a difference-in-differences multivariable regression analysis to compare changes in prescribing by physicians before and after implementation of detailing policies at AMCs in 5 states (California, Illinois, Massachusetts, Pennsylvania, and New York) that made up the intervention group with changes in prescribing by a matched control group of similar physicians not subject to a detailing policy.

EXPOSURES Academic medical center implementation of policies regulating pharmaceutical salesperson visits to attending physicians.

← Editorial page 1772

+ Supplemental content

+ CME Quiz at
jamanetwork.com/learning

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Χριστίνα Τεσσερομμάτη,
καθηγήτρια Φαρμακολογίας
ΕΚΠΑ (ctesser@med.uoa.gr)

Αντωνία Κώτσιου,
επίκουρη καθηγήτρια Κλινικής
Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ
(akotsiou@med.uoa.gr)

Πολλές μελέτες αναφέρονται στην επίπτωση αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων.

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων παρατηρούνται είτε ως ελάττωση είτε ως αύξηση της δράσης τους με αποτέλεσμα υπερβολική απάντηση ή ασυνήθιστη δράση. Φάρμακα με στενό θεραπευτικό πλάτος όπως η θεοφυλλίνη, το λίθιο, η διγοξίνη, τα αντιπηκτικά και τα αντιεπιληπτικά μπορεί να εμφανίσουν ιδιαίτερα κλινικά προβλήματα.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις αποδίδονται στην αναστολή ή διέγερση των ηπατικών ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

Στην διεργασία σύνδεσης των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες του αίματος μπορεί να παρατηρηθεί σε περίπτωση συγχρόνησης εκτόπιση του ενός, αύξηση του ελεύθερου δραστικού κλάσματος και ενίσχυση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του, όπως συμβαίνει με την συγχρόνηση αντιπηκτικών (βαρφαρίνη) με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDs) οπότε αυξάνεται η αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης.

Αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται όταν οι δράσεις ενός φαρμάκου μεταβάλλονται από την συγχρόνηση κάποιου άλλου φαρμάκου ή εναλλακτικού φυτικού προϊόντος ή περιβαλλοντικών χημικών ουσιών.

Το τελικό αποτέλεσμα μπορεί να είναι αθροιστικό-αύξηση της δράσης ενός ή περισσότερων φαρμάκων ή ανταγωνιστικό-ελάττωση της δράσης ενός ή περισσότερων φαρμάκων ή και μεταβολή της δράσης τους.

Η αναγνώριση των σημαντικών κλινικά αλληλεπιδράσεων απαιτεί γνώση των φαρμακολογικών μηχανισμών των αλληλεπιδράσεων, της ενημέρωσης για τα υπεύθυνα φάρμακα και των εμφανιζόμενων προβλημάτων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.



Σήμερα η αυξημένη διάθεση φαρμακευτικών προϊόντων και η πολυφαρμακία μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές και επικίνδυνες ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων.

Σημαντική ανεπιθύμητη αλληλεπίδραση φαρμάκων είναι η παράταση του Q-T διαστήματος με κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας γνωστή ως torsade de pointes. (1)

Η αυξημένη στροφή προς την λήψη φυτικών παρασκευασμάτων και εναλλακτικής θεραπείας ή η λήψη μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων έχει οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις.

Το βαλσαμόχορτο (st John wort-Hypericum perforatum L) που χρησιμοποιείται κυρίως ως αντικαταθλιπτικό ευθύνεται για πολλές αλληλεπιδράσεις λόγω της επαγωγής ηπατικών ενζύμων.(2)

Επιπλέον αλληλεπιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν μεταξύ τροφών και φαρμάκων όπως παρατηρείται μετά από χορήγηση αντικαταθλιπτικών-αναστολέων της MAO και τροφίμων πλούσιων σε τυραμίνη.

Ο χυμός του γκρέϊπ φρουτ αναστέλλει το κυτόχρωμα P4503A4 και οδηγεί σε κλινικές αλληλεπιδράσεις με τις στατίνες (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη)

που μπορεί οδηγήσουν σε αύξηση των ανεπιθυμητών δράσεων των στατινών όπως μυοπάθεια και μυοσίτιδα (λόγω ραβδομύωσης).

Ωστόσο ο συνδυασμός αντιυπερτασικών οδηγεί σε ευνοϊκό αποτέλεσμα αλληλεπιδράσεων στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Ανταγωνιστές των οπιούχων αναστρέφουν τα αποτελέσματα υπερδοσολογίας μορφίνης.

Επιδημιολογία

Έχει αναφερθεί ότι η εισαγωγή στα θεραπευτικά ιδρύματα ασθενών λόγω αλληλεπιδράσεων φαρμάκων ανέρχεται στο 2,8%. Σε κλινικά δεδομένα από το Πανεπιστήμιο Harvard το 20% των εισαγωγών σχετίζεται με ανεπιθύμητες δράσεις φαρμάκων εκ των οποίων το 8% αποδίδεται σε αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (drug to drug).

Προσαγωγή ασθενών σε μονάδα επειγόντων το 3,8% προσήλθε λόγω αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και είχε ανάγκη νοσηλείας.

Στις ΗΠΑ σε διάστημα 8 ετών εντοπίστηκαν 2341 αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με θανάτους. Ετησίως κυμαίνονταν από 0,08 / 100.000 έως 0,12 / 100.000, και τα ποσοστά αυξήθηκαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου και ρυθμό 0,0058 ανά έτος. Θάνατοι από αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται σε άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος με την πάροδο της ηλικίας (75 ετών και άνω) (OR 6,96, 95% CI 6,30 - 7,69). Οι θάνατοι ήταν σε υψηλότερο ποσοστό στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες.

Οι ασθενείς της κοινότητας λόγω της πληθώρας των νέων φαρμάκων με ένδειξη διαφόρων χρόνιων νοσημάτων παρουσιάζουν μεγάλη συχνότητα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων.

Γενικά αν και η επίπτωση των ανεπιθυμητών ενεργειών από αλληλεπιδράσεις φαρμάκων είναι μικρή, ωστόσο αποτελεί σημαντικό θέμα πρόληψης της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Ο κίνδυνος των αλληλεπιδράσεων αυξάνει σε συνάρτηση με τον αριθμό των λαμβανομένων φαρμάκων. Σε κλινική μελέτη ενδονοσοκομειακών ασθενών παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς που λάμβαναν 6-10 φάρμακα η επίπτωση των αλληλεπιδράσεων ανέρχεται στο 7% η οποία αυξάνεται στο 40% επί λήψεως 16-20 φαρμάκων. Σε ομάδα υψηλού κινδύνου η εμφάνιση σοβαρών αλληλεπιδράσεων ανήρχετο στο 13% επί λήψεως δύο φαρμάκων και στο 82% επί λήψεως 7 ή και περισσότερων φαρμάκων.

Η πολυφαρμακία αποτελεί πρόβλημα που δεν μπορεί να αποτραπεί και εκθέτει ορισμένες ομάδες ασθενών σε ουσιαστικό κίνδυνο.

Ασθενείς με ηπατική και νεφρική νόσο ή ασθενείς με μακροχρόνια αγωγή φαρμάκων, ασθενείς με HIV, διαβητικοί, επιληπτικοί, ασθενείς εντατικής μονάδας, μεταμοσχευμένοι ή που πρόκειται να υποστούν σοβαρές χειρουργικές επεμβάσεις και λαμβάνουν άνω του ενός φαρμάκου είναι υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ανεπιθυμητών ενεργειών από αλληλεπιδράσεις.

Σοβαρά ασθενείς και άτομα 3ης ηλικίας μπορεί να εμφανίσουν αλληλεπιδράσεις λόγω διαταραχής των ομοιοστατικών μηχανισμών.

Οι αλληλεπιδράσεις ποικίλουν και εξαρτώνται από την ιδιοσυγκρασία του ασθενή λόγω του διαφόρου ρυθμού μεταβολισμού και της ευαισθησίας για επαγωγή των μικροσωματικών ενζύμων. (3,4,5,6)

Φάρμακα με υψηλό βαθμό πρόκλησης αλληλεπιδράσεων

Τοξικότητα συναρτήσει της συγκέντρωσης	Διγοξίνη
	Λίθιο
	Αμινογλυκοσίδες
	Κυτταροτοξικά
	Βαρφαρίνη

Δράσεις ανάλογα με την καμπύλη απάντησης στο φάρμακο	Βεραπαμίλη
	Σουλφονουρία
	Λεβοντόπα

Αλληλεπιδράσεις εξαρτώμενες από τον ασθενή	Ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη, τακρόλυμος)
	Γλυκοκορτικοειδή
	Per os αντισυλληπτικά
	Αντιεπιληπτικά
	Αντιψυχωτικά
	Αντιρετροϊκά

Κορεσμός του ηπατικού μεταβολισμού	Φαινυτοΐνη
	Θεοφυλλίνη

Μηχανισμός αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

Ο μηχανισμός αλληλεπιδράσεων διακρίνεται σε φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής συνιστώσας. Οι αλληλεπιδράσεις ορισμένων φαρμάκων μπορεί υπόκεινται και στις δύο περιπτώσεις. (7)

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις επιδρούν στις διεργασίες απορρόφησης του φαρμάκου, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης. Λόγω της ιδιοσυγκρασίας των ατόμων οι διεργασίες αυτών των αλληλεπιδράσεων μπορεί να είναι αναμενόμενες αλλά η έκτασή τους όχι προβλέψιμη. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον τόπο δράσης με αντίστοιχη τοξικότητα ή υποθεραπευτική αποτελεσματικότητα.

Απορρόφηση

Μετά από per os λήψη το φάρμακο απορροφάται από τον βλεννογόνο του ΓΕΣ. Πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τον ρυθμό απορρόφησης την έκταση της απορρόφησης δηλαδή το ποσό του φαρμάκου που απορροφείται.

Μεταβολές του γαστρεντερικού pH

Η απορρόφηση ενός φαρμάκου μέσω των μεμβρανών του βλεννογόνου εξαρτάται από το αν βρίσκεται σε μη ιονισμένη μορφή και σε σταθερά λιπιδική μορφή. Η κατάσταση ιονισμού εξαρτάται από το pH του περιβάλλοντός του, την pKa του φαρμάκου και τα έκδοχα της μορφής του. Ασθενή οξέα όπως το σαλικυλικό απορροφούνται καλύτερα σε χαμηλό (όξινο) pH κυρίως λόγω της επικρατούσας μη ιονισμένης μορφής.

Διαφοροποίηση του pH του στομάχου λόγω λήψης αντιόξινων, ανταγωνιστών ισταμίνης H₂ ή αναστολέων της αντλίας πρωτονίων δύναται να επηρεάσει

την απορρόφηση άλλων φαρμάκων. Η κλινική σημασία της μεταβολής του pH από την λήψη αντιόξινων δεν είναι σαφής διότι μικρή απορρόφηση φαρμάκων λαμβάνει χώρα στο στομάχι. Οι μεταβολές στο γαστρικό pH τείνουν να επηρεάσουν περισσότερο την ταχύτητα παρά την έκταση απορρόφησης αποδεικνύοντας ότι το φάρμακο είναι ασταθές οξύ. Παρόλο που τα αντιόξινα θεωρητικά ευθύνονται για την δυναμική τους επίδραση στην απορρόφηση φαρμάκων στην πράξη μόνο λίγες περιπτώσεις ακολουθούν αυτά δεδομένα. Τα αντιόξινα, οι αναστολείς υποδοχέων ισταμίνης H₂ και η ομεπραζόλη ελαττώνουν σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα της κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης που απαιτούν γαστρική οξύτητα για την βέλτιστη απορρόφηση. Η απορρόφηση όμως των φλουκοναζόλης και βορικοναζόλης δεν μεταβάλλεται από διαφοροποιήσεις του γαστρικού pH.

Η αλκαλοποίηση των αντιόξινων στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι μεταβλητή και η δυναμική των αλληλεπιδράσεων ελαχιστοποιείται με την αύξηση του μεσοδιαστήματος λήψης 2-3h μεταξύ αντιόξινων και αλληλεπιδρούντων φαρμάκων.

Απορρόφηση, χηλικές ενώσεις και μηχανισμοί δημιουργίας συμπλεγμάτων

Ορισμένα φάρμακα αντιδρούν στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού και σχηματίζουν χηλικές ενώσεις και συμπλέγματα που δεν απορροφούνται.

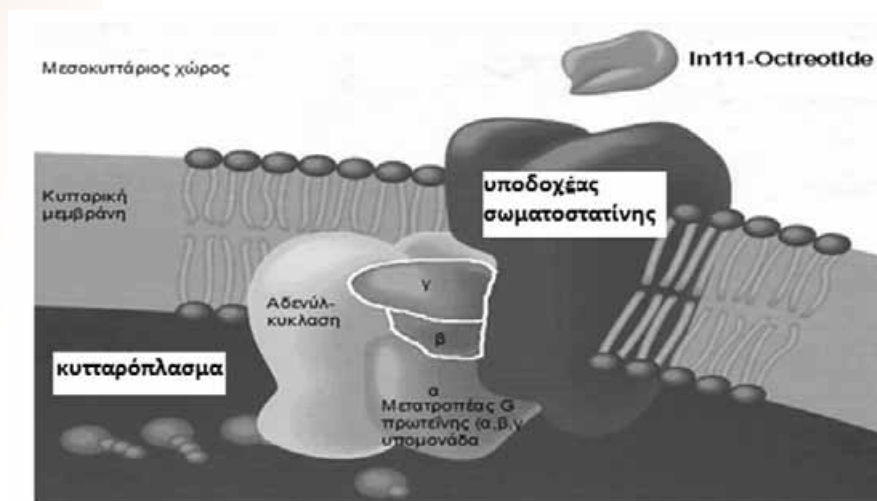
Φάρμακα που συμπεριφέρονται με αυτόν τον τρόπο είναι οι τετρακυκλίνες και οι κινολόνες που δύνανται να σχηματίσουν συμπλέγματα με τον σίδηρο και τα αντιόξινα που περιέχουν ασβέστιο, μαγνήσιο και αργίλιο. Οι τετρακυκλίνες σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με δισθενή ή τρισθενή κατιόντα όπως ασβέστιο, αργίλιο, βισμούθιο και σίδηρο που με την σειρά σχηματίζουν αδιάλυτα συμπλέγματα με αποτέλεσμα την ελαττωμένη συγκέντρωση των τετρακυκλινών στο πλάσμα.

Τα διφωσφονικά συχνά συνταγογραφούνται με συμπληρώματα ασβεστίου για την αγωγή της οστεοπόρωσης. Όταν χορηγηθούν συγχρόνως η βιοδιαθεσιμότητα και των δύο ουσιών ελαττώνεται σημαντικά με αποτέλεσμα πιθανή θεραπευτική αποτυχία.

Επίσης η απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων ελαττώνεται όταν συγχρησιμοποιούνται με προσροφητικές ουσίες όπως ιατρικό άνθρακα (carbon medicinalis) ή καολίνη ή εναλλακτικές ρητίνες όπως χολεστηραμίνη ή χολεστιπόλη. Η απορρόφηση προπρανολόλης, διγοξίνης, βαρφαρίνης, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, κικλοσπορίνης και λεβοθυροξίνης ελαττώνεται παρουσία χολεστηραμίνης. Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις απορρόφησης χηλικών ενώσεων μπορούν να αποφευχθούν όταν υπάρχει μεσοδιάστημα δόσεων μεταξύ των φαρμάκων 2-3h.

Τα κύτταρα στους περισσότερους νευροενδοκρινείς όγκους υπερεκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης [πεπτιδίο], κατά κύριο λόγο υποτύπου II [sst₂] που επεκτείνονται σ' όλη την κυτταρική επιφάνεια και έχουν την δυνατότητα να συνδέονται τόσο με την ενδογενή όσο και με τα εξωγενή ανάλογά της, λόγω της υψηλής χημικής συγγένειας που εμφανίζεται μεταξύ τους. Σύμφωνα με τα παραπάνω, επετεύχθη η επισήμανση των αναλόγων της σωματοστατίνης, με ραδιενεργό ίνδιο-111 [In-111], ύτριο-90 [Y-90] και λουτήτιο-177 [Lu=177], ώστε να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία για την αντιμετώπιση νευροενδοκρινών όγκων μετά από θετικό διαγνωστικό σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης με In-111 Octreoscan. Από τους υποδοχείς σωματοστατίνης της επιφάνειας των κυττάρων προσλαμβάνεται ποσοστό του ραδιοσυμπλόκου που στη συνέχεια εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα με τελική καταστροφή του DNA του κυττάρου.

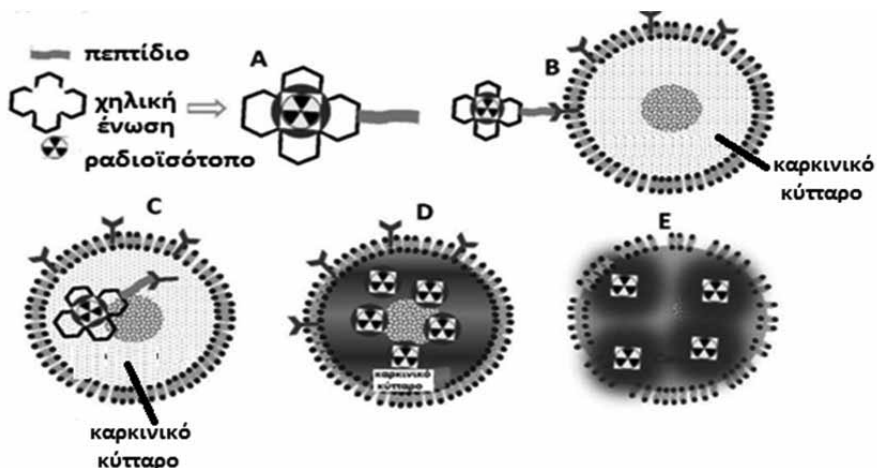
Σχηματική παράσταση εντοπισμού και γειτνίασης του υποδοχέα σωματοστατίνης και της G-πρωτεΐνης στην κυτταρική μεμβράνη. Biersack H-J, Freeman L(e.d.s): *Clinical Nuclear Medicine*, Springer Verlag-Heidelberg, 2007.



Ραδιοφαρμακοκινητική μετά από θεραπευτική ραδιοπεπτιδική χορήγηση

Μετά από την χορήγηση του ραδιοπεπτιδίου, στις πρώτες 4-6 h το σύμπλοκο ραδιοϊσοτόπου – σωματοστατίνης ανιχνεύεται αναλλοίωτο τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. Ποσοστό (< 0.1 %) ασύνδετων με το πεπτίδιο ελευθέρων τρισθενών ιόντων, In-111, Y-90 ή Lu-177 που φυσιολογικά συνυπάρχουν στο ενεθέν διάλυμα, συνδέεται με τρανσφερρίνη ορού, σχηματίζοντας τρισθενή σύμπλοκα τα οποία άμεσα οδεύουν και εγκαθίστανται στον μυελό των οστών και το ήπαρ. Το συνδεδεμένο σύμπλοκο αποβάλλεται ταχέως δια των ούρων, ώστε 24h μετά τη χορήγηση του να έχει απομακρυνθεί τουλάχιστον το 85% της δόσης, διασπασμένο, κυρίως υπό μορφήν In-111 DTPA ή Y-90 DOTA ή Lu-177 DOTA, που ανιχνεύονται τόσο στο πλάσμα όσο και στα ούρα. (11, 12, 13, 14, 15, 16).

Σεσημασμένα πεπτίδια με ραδιονουκλεοτίδια συνδέονται στην επιφάνεια του υποδοχέα των καρκινικών κυττάρων εισέρχονται εντός του κυττάρου και με την εκπομπή ραδιενέργειας το καταστρέφουν. Thundimadathil, J., *Cancer treatment using peptides: current therapies and future prospects*, *J. Amino Acids* 2012,, Boulder Peptide Trends August 2



Επίδραση της γαστρεντερικής κινητικότητας

Τα περισσότερα φάρμακα απορροφώνται στο άνω τμήμα του λεπτού εντέρου, ο ρυθμός όμως κένωσης του στομάχου μπορεί να μεταβάλλει την απορρόφηση. Φάρμακα με αντιχολινεργική δράση όπως ορισμένα αντισταμινικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, φαινοθειαζίνες ελαττώνουν την κινητικότητα του ΓΕΣ και επιβραδύνουν την γαστρική κένωση. Η ελάττωση της κινητικότητας του ΓΕΣ μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της συγκέντρωσης των φαρμάκων που χορηγούνται συγχρόνως. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά μπορεί να αυξήσουν την απορρόφηση της δικουμαρόλης πιθανόν αυξάνοντας τον χρόνο που απαιτείται για διάλυση του φαρμάκου και απορρόφηση. Τα αντιχολινεργικά που χορηγούνται για την αντιμετώπιση διαταραχών της

κινητικότητας ελαττώνουν την βιοδιαθεσιμότητα της λεβοντόπα κατά 50% ενδεχόμενα λόγω αυξημένου μεταβολισμό στον γαστρικό βλεννογόνο.

Τα οπιοειδή όπως διαμορφίνη και η πεθιδίνη αναστέλλουν την γαστρική κένωση και ελαττώνουν σημαντικά τον ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης χωρίς να επηρεάζουν γενικότερα την απορρόφηση. Αντίθετα η κωδεΐνη φαίνεται να μην επηρεάζει την γαστρική κινητικότητα και κατά συνέπεια την απορρόφηση της παρακεταμόλης. Η μετοκλοπραμίδη αυξάνει την γαστρική κένωση και τον ρυθμό απορρόφησης της παρακεταμόλης που κλινικά χρησιμοποιείται για ταχύτερη απόδοση της αναλγητικής αγωγής στην ημικρανία. Επιπλέον επιταχύνει την απορρόφηση της προπρανολόλης, του λίθιου και της κυκλοσπορίνης, χωρίς όμως κλινική σημασία.

Επαγωγή ή αναστολή των πρωτεϊνικών φορέων

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ορισμένων φαρμάκων είναι περιορισμένη λόγω της δράσης των πρωτεϊνικών φορέων, που επαναμεταφέρουν τα φάρμακα στον γαστρεντερικό σωλήνα. Σήμερα ο πλέον γνωστός πρωτεϊνικός φορέας είναι η Ρ γλυκοπρωτεΐνη. Φάρμακα που αναστέλλουν την Ρ γλυκοπρωτεΐνη όπως η βεραπραμίλη μπορεί να αυξήσουν την βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης με πιθανές τοξικές συνέπειες.

Δυσασπορρόφηση

Πολλά φάρμακα όπως η νεομυκίνη προκαλούν σύδρομο δυσασπορρόφησης που μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της απορρόφησης διγοξίνης. Η ορλιστάτη, μεγάλης διάρκειας αναστολέας της γαστρικής και παγκρεατικής λιπάσης δρα προληπτικά στην υδρόλυση του λίπους των τροφών προς ελεύθερα λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια. Θεωρητικά η συγχορήγηση ορλιστάτης και λιποδιαλυτών φαρμάκων ελαττώνει την απορρόφηση λίπους.

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις που παρατηρούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα οδηγούν περισσότερο σε ελάττωση παρά αύξηση της απορρόφησης φαρμάκων. Είναι σαφές, ότι οι μεταβολές του ρυθμού απορρόφησης αφορούν περισσότερο την επιβράδυνση, και σε ορισμένες περιπτώσεις επιδρούν στην έκταση του απορροφούμενου φαρμάκου. Σε περίπτωση φαρμάκων που δίδονται συγχρόνως ή σε μικτά σκευάσματα ο ρυθμός απορρόφησης δεν είναι σημαντικός και το τελικό ποσό του απορροφούμενου φαρμάκου δεν μεταβάλλεται ιδιαίτερα.

Ωστόσο η επιβράδυνση της απορρόφησης μπορεί να είναι σημαντική για φάρμακα με μικρό $t_{1/2}$ διότι οι απαιτούμενες ταχείες συγκεντρώσεις στο πλάσμα όπως πχ τα αναλγητικά και τα υπνωτικά είναι ανέφικτες.

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων όσο αφορά την γαστρική απορρόφηση αποφεύγονται όταν τα φάρμακα χορηγούνται σε διάφορα χρονικά διαστήματα 2-3h.

Πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων με τις πρωτεΐνες και κατανομή των φαρμάκων

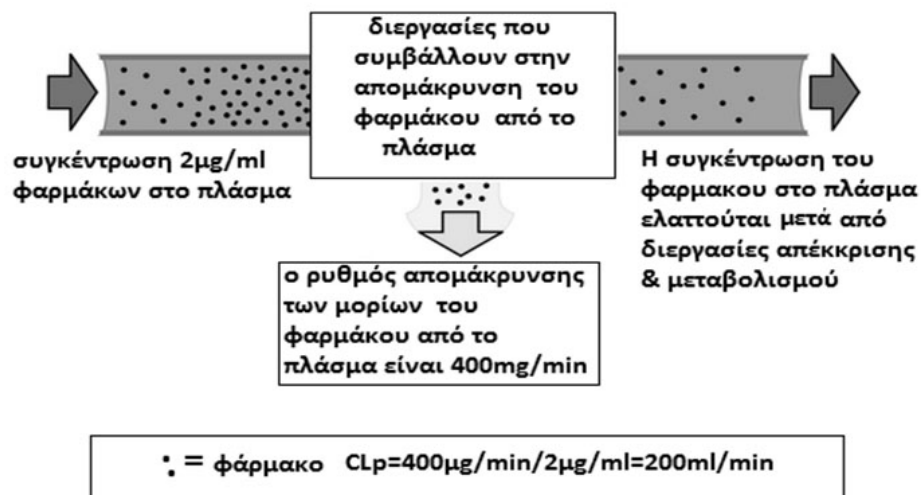
Μετά την απορρόφηση τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους συνδέονται με υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες του αίματος και των ιστών και κατανέμονται στους ιστούς συμπεριλαμβανόμενου και του οργάνου στόχου.

Η σύνδεση των φαρμάκων (D) με τις πρωτεΐνες (P) του αίματος και των ιστών είναι μη ειδική και ανατάξιμη.

Ολική συγκέντρωση
του φαρμάκου στο πλάσμα
 $[Dt]=[Df]+[DP]$



Το σύμπλοκο [DP] παριστά τη συγκέντρωση του συνδεδεμένου φαρμάκου ενώ το [Df], το ελεύθερο που είναι φαρμακολογικά δραστικό και δύναται να κατανεμηθεί, να μεταβολισθεί, να δράσει στο όργανο στόχο και να αποβληθεί.



Το συνδεδεμένο φάρμακο έχει ρόλο σιωπηλής αποθήκης και είναι ανενεργό. Η πρωτεϊνική σύνδεση των φαρμάκων (υποδοχείς, πρωτεΐνες φορείς, ένζυμα) είναι σημαντική παράμετρος σχετικά με τον καθορισμό των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων τους και ευθύνονται για την εμφάνιση αλληλεπιδράσεων.

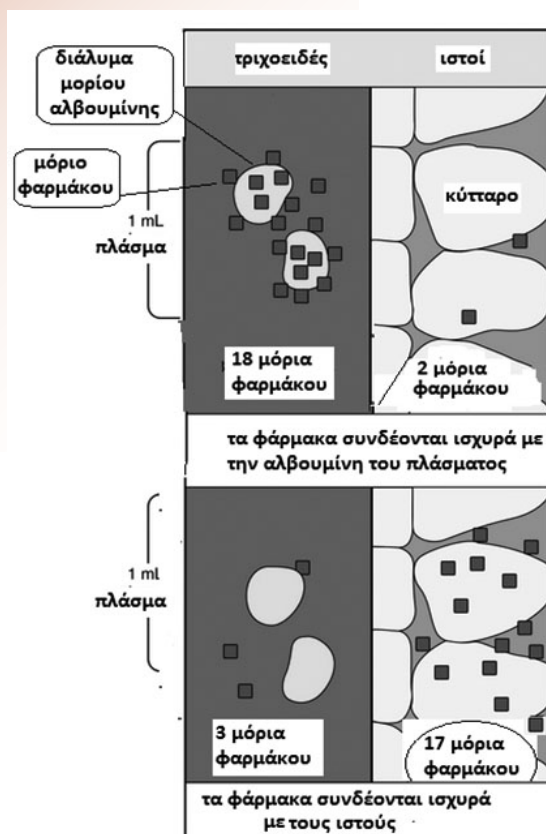
Η αλβουμίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη στην οποία συνδέονται κυρίως όξινα φάρμακα, όπως η βαρφαρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

Αντίθετα τα αλκαλικά φάρμακα όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η λιδοκαΐνη, η δισοπυραμίδη και η προπρανολόλη συνδέονται με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

Η Αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και διάφορες λιποπρωτεΐνες συνδέονται με αλκαλικής αντίδρασης ουσίες ($pK_a < 7,5$). Φαρμακολογικά δραστικό είναι μόνο το αδέσμευτο/ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου.

Η αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και αυξάνεται σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, νεοπλάσματα, ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ειδικά όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή νεοπλασμάτων τα αντικαρκινικά φάρμακα είναι συνήθως αλκαλικά με υψηλή σύνδεση με την αι-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Με την πάροδο όμως της αγωγής η συγκέντρωση της αι-όξινης γλυκοπρωτεΐνης ελαττούται και μεγαλύτερο ποσοστό ελεύθερου κλάσματος αποδίδεται στην κυκλοφορία με πιθανή τοξική δράση και είναι πιο πρόσφορο για αλληλεπιδράσεις με τα ισονάζια του P450 του ήπατος και του γαστρεντερικού σωλήνα

Κατά την φάση της κατανομής μπορεί να παρατηρηθούν αλληλεπιδράσεις φαρμάκων ως αποτέλεσμα εκτόπισης ενός φαρμάκου από τη θέση σύνδεσής του με τις πρωτεΐνες από κάποιο άλλο με μεγαλύτερη συγγένεια ως προς την θέση σύνδεσης με αποτέλεσμα να αυξάνεται το ελεύθερο φαρμακολογικά δραστικό κλάσμα του εκτοπισμένου φαρμάκου και αν πρόκειται για φάρμακο με στενό θεραπευτικό πλάτος να παρατηρείται τοξικότητα. Δηλαδή οι διεργασίες σύνδεσης και εκτόπισης των φαρμάκων παριστούν μηχανισμούς φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων.



Kelley Wells :
Distribution
Protein Binding
Biotransformation

Η επίδραση της σύνδεσης των φαρμάκων με την αλβουμίνη και η σε σχέση με την σύνδεση των φαρμάκων με τους ιστούς και την βιοκατανομή τους στον οργανισμό (V_d). Μόνο η συγκέντρωση στο πλάσμα καθορίζει την βιοκατανομή. Επίσης απεικονίζεται η σύνδεση των φαρμάκων με την αλβουμίνη. (15,16,17)

Ωστόσο σε κλινικές μελέτες τα περισσότερα φάρμακα μόλις εκτοπισθούν από τις πρωτεΐνες του πλάσματος παρουσιάζουν παροδική αύξηση της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου, που στη συνέχεια ελαττώνεται και αποκτά την προηγούμενη κατάσταση ισορροπίας λόγω μεταβολισμού ή της εκ νέου κατανομής του. Η

αύξηση της συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου είναι βραχυχρόνια και ως επί το πλείστον έχει μικρή κλινική σημασία αλλά πρέπει να υπολογίζεται κατά τον φαρμακοκινητικό έλεγχο για θεραπευτικούς σκοπούς. Η διεργασία της εκτόπισης έχει μελετηθεί και αποδεικνύεται περισσότερο *in vitro*. Αν κάποιος ασθενής λαμβάνει φαινυτοΐνη και λάβει κάποιο άλλο φάρμακο που την εκτοπίζει από την θέση σύνδεσής της η ολική συγκέντρωση του φαρμάκου (ελεύθερου και συνδεδεμένου) θα ελαττωθεί ακόμη και αν το ελεύθερο φάρμακο είναι αυξημένο. (18)

Μεταβολισμός φαρμάκων

Κλινικά οι περισσότεροι σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων παρατηρούνται στη φάση μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός αναφέρεται στις διεργασίες κατά τις οποίες ένα φάρμακο ή άλλες ουσίες μεταβάλλονται βιοχημικά ώστε να επιτραπεί η διάσπασή και η απομάκρυνση τους από τον οργανισμό. Το κύριο όργανο μεταβολισμού είναι το ήπαρ αλλά συμμετέχουν και άλλα όργανα όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας, οι νεφροί το δέρμα και ο πλακούντας. Ο μεταβολισμός των φαρμάκων στο ήπαρ υπόκειται σε δύο φάσεις, αντιδράσεις φάσης I όπως οξείδωση, υδρόλυση, και αναγωγή και φάσης II που κυρίως πρόκειται για συζεύξεις του φαρμάκου με άλλες ουσίες όπως γλυκουρονικό καιθειικό οξύ. Στον μεταβολισμό της φάσης I συμμετέχει κυρίως το κυτόχρωμα P450 (CYP 450) μικτό σύστημα λειτουργίας οξειδασών (-mixed function oxidase system).

Το ήπαρ είναι το κυριότερο όργανο όπου λαμβάνει χώρα μεταβολισμός μέσω κυτοχρώματος P450 αλλά και τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου είναι επίσης σημαντικά.

Ισοένζυμα του CYP 450

Το σύστημα του CYP 450 περιλαμβάνει 57 ισοένζυμα που το καθένα προέρχεται από την έκφραση του ιδιαίτερου ενζύμου (individual) του ατόμου. Υπάρχουν πολλές διαφορετικές ισομορφές αυτών των ενζύμων. Τέσσερις κύριες υπο-οικογένειες είναι υπεύθυνες (κατά 90%) για τον μεταβολισμό κοι-

νών φαρμάκων στον άνθρωπο (CYP2, CYP3 και CYP4). Το περισσότερο μελετημένο ισοένζυμο είναι το CYP 2D6 γνωστό ως υδρολάση της δεβρισοκίνης (αντυπερτασικό). Κάθε ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 μεταβολίζει μια ομάδα ουσιών. Από τα πολλά ισοένζυμα μόνο ορισμένα (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP 2D6, CYP2E1 και CYP3A4) ευθύνονται για τον μεταβολισμό των πλέον κοινών φαρμάκων στον άνθρωπο.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος 450 μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ατόμων αλλά και μεταξύ εθνοτήτων. Οι διαφοροποιήσεις αυτές (πολυμορφισμός) δύνανται να επηρεάσουν τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων. Η interindividual διαφοροποίηση της δραστηριότητας του CYP2D6 είναι γνωστή. Εμφανίζει διάφορο κατανομή και ο πληθυσμός πρέπει να καθορίζεται βάσει της ικανότητας να μεταβολίζει την δεβρισοκίνη. Άτομα με βραδεία ικανότητα μεταβολισμού έχουν ελαττωμένο εντεροηπατικό μεταβολισμό α' διόδου αυξημένα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα υπερβολική φαρμακολογική απάντηση στο φάρμακο με αποτέλεσμα ορθοστατική υπόταση. Αντίθετα άτομα ταχείς «μεταβολιστές» μπορεί να χρειασθούν μεγαλύτερες δόσεις για συνήθη δράση. Περίπου το 5-10% των λευκών Καυκασίων και 2% των Ασιατών και η μαύρη φυλή είναι βραδείς μεταβολιστές.

Η CYP3A οικογένεια των ενζύμων του P450 αποτελείται από δύο ισοένζυμα το CYP3A4 και CYP3A5 που είναι τόσο όμοια ώστε δεν διακρίνεται η διαφορά. Το CYP3A είναι όμως το σημαντικότερο από τα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα λόγω της αφθονίας του στο εντερικό επιθήλιο και στο ήπαρ και δύναται να μεταβολίζει πληθώρα ουσιών και φαρμάκων διαφόρου χημικής σύνθεσης. Φαίνεται ότι το CYP3A μεταβολίζει τα περισσότερα φάρμακα που υπόκεινται σε οξειδωση. Σε αντίθεση με άλλα ένζυμα του P450 το CYP3A εμφανίζει συνεχώς ομοιόμορφη (unimodal) κατανομή που δείχνει ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν μικρό ρόλο στην ρύθμισή του.

Η δράση ενός ισοενζύμου του κυτοχρώματος 450 σε ένα ειδικό υπόστρωμα μπορεί να μεταβληθεί αλληλεπιδρώντας με άλλο φάρμακο. Τα φάρμακα μπορεί τα ίδια να είναι συγκεκριμένο υπόστρωμα για ένα ισοένζυμο του 450 και/ή να αναστέλλουν ή να επάγουν το ισοένζυμο. Συνήθως η οξειδωση ενός φαρμάκου επιτελείται από διάφορα ισοένζυμα με αποτέλεσμα την δημιουργία πολλών μεταβολιτών. Επομένως αναστολή ή επαγωγή ενός μοναδικού ισοενζύμου μπορεί να έχει μικρή επίδραση στα επίπεδα ενός φαρμάκου στο αίμα. Ωστόσο όταν κάποιο φάρμακο μεταβολίζεται αρχικά μόνο από ένα ισοένζυμο του 450 αναστολή ή επαγωγή μπορεί να επιφέρει μεγάλες επιδράσεις στη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Η ερυθρομυκίνη μεταβολίζεται από ένα αναστολέα του CYP3A4 και όταν λαμβάνεται από ασθενή στον οποίο έχει χορηγηθεί καρβαμαζεπίνη μεταβολιζόμενη αποκλειστικά από το CYP3A4 μπορεί να εμφανισθεί τοξικότητα από άθροιση καρβαμαζεπίνης στο αίμα λόγω ανεπαρκούς παρουσίας/εφεδρίας του ενζύμου (19).

Παραδείγματα υποστρώματος φαρμάκων, επαγωγέων και αναστολέων των ενζύμων του κυτοχρώματος P450

Ισομορφές P450	Υπόστρωμα	Επαγωγείς	Αναστολείς
CYP1A2	Καφεΐνη	Ομεπραζόλη	Αμοδαρόνη
	Κλοζαπίνη	Λανσοπραζόλη	Σιμετιδίνη
	Ιμιπραμίνη	Φαινυτοΐνη	Φθοριοκινολόνες
	Ολανζεπίνη	Καπνός Ταμπάκου	Φλουβοξαμίνη
	Θεοφυλλίνη		
	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά		
	R-βαρφαρίνη		

Παραδείγματα υποστρώματος φαρμάκων (συνέχεια)

Ισομορφές P450	Υπόστρωμα	Επαγωγείς	Αναστολείς
CYP2C9	Διαζεπάμη	Βαρβιτουρικά	Αμιοδαρόνη
	Δικλοφενάκη	Ριφαμπικίνη	Αντιμυκητιασικά-αζόλες
	Λοσαρτάνη		Ισονιαζίδη
	Στατίνες		
	SSRIs		
	S-βαρφαρίνη		
CYP2C19	Κιλοσταζόλη	Καρβαμαζεπίνη	Σιμετιδίνη
	Διαζεπάμη	Ριφαμπικίνη	Φλουοξετίνη
	Λανσοπραζόλη	Ομεπραζόλη	Τρανυλκυπρομίνη
CYP2D6	Αμιτριπυλίνη	Δεξαμεθαζόνη	Αμιοδαρόνη
	Κωδεΐνη	Ριφαμπικίνη	Βουπροπύνη
	Διϋδροκωδεΐνη		Σελεκοξίβη
	Φλεκαϊνίδη		Δουλοξετίνη
	Φλουοξετίνη		Φλουοξετίνη
	Αλοπεριδόλη		Παροξετίνη
	Ιμιπραμίνη		Ριτοναβίρη
	Νορτριπυλίνη		Σερταλίνη
	Ολανζεπίνη		
	Ονδασετρόνη		
	Οπιοειδή		
	Παροξετίνη		
	Προπρανολόλη		
	Ρισπεριδόνη		
	Θειοριδαζίνη		
	Τραμανδόλη		
Βενλαφαξίνη			
CYP2E1	Ενφλουράνιο	Χρόνιοι αλκοολικοί	Δισουλφιράμη
	Αλλοθάνη	Ισονιαζίδη	
CYP3A4	Αμιοδαρόνη	Καρβαμαζεπίνη	Σιμετιδίνη
	Τερφεναδίνη	Φαινυτοΐνη	Κλαριθρομυκίνη
	Κυκλοσπορίνη	Βαρβιτουρικά	Ερυθρομυκίνη
	Κορτικοστεροειδή	Δεξαμεθαζόνη	Ιτρακοναζόλη
	Αντισυλληπτικά per os	Πριμιδόνη	Κετοκοναζόλη
	Τακρόλιμος	Ριφαμπικίνη	Χυμός grape fruit
	R-βαρφαρίνη	St John wort	Απρεπιταντή
	Αναστολείς διαύλων ασβεστίου	Βοσεντάνη	Δελτιαζέμη
	Δονεπεζίλη	Εφαβιρένζη	Αναστολείς πρωτεασών
	Βενζοδιαζεπίνες	Νεβιραπίνη	Ιματινίβη
	Σιλοσταζόλη		Βεραπαμίλη

Επαγωγή ενζύμων

Οι κυριότεροι επαγωγείς ενζύμων είναι η ριφαμπικίνη και τα αντιεπιληπτικά πχ βαρβιτουρικά., φαινυτοΐνη και καρβαμαζεπίνη. Πολλοί επαγωγείς ενζύμων όπως τα βαρβιτουρικά και η καρβαμαζεπίνη μπορεί να είναι και επαγωγείς των ιδίων δηλ.αυτεπαγωγείς. Το κάπνισμα τσιγάρου, ο χρόνιος αλκοολισμός και τα φυτικά παρασκευάσματα του υπερικού του διάτρητου προκαλούν επαγωγή στα ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα. Η διεργασία της ενζυμικής επαγωγής απαιτεί σύνθεση νέων πρωτεϊνών τα αποτελέσματα της δράσης είναι εμφανή μετά πάροδο μερικών ημερών ή και εβδομάδων από τη λήψη των φαρμάκων επαγωγέων. Επιπλέον το φαινόμενο της επαγωγής παραμένει και μετά την διακοπή του φαρμάκου. Φάρμακα επαγωγείς ενζύμων όπως η ριφαμπικίνη με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής προκαλούν επαγωγή του μεταβολισμού ταχύτερα απ ότι οι επαγωγείς με παρατεταμένο χρόνο ημιζωής όπως η φαινυτοΐνη, διότι αποκτούν κατάσταση ισορροπίας (steady state condition) ταχύτερα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η διεργασία της ενζυμικής επαγωγής είναι δοσοεξαρτώμενη αν και πολλά φάρμακα δρουν επαγωγικά σε οποιαδήποτε δόση.

Η ενζυμική επαγωγή οδηγεί συνήθως στην ελάττωση της συγκέντρωσης και του φαρμακολογικού αποτελέσματος του φαρμάκου στόχου της επαγωγής. Το υπερικό το διάτρητο είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP3A. Έτσι όταν κάποιος ασθενής λαμβάνει κυκλοσπορίνη, τακρόλιμο, αναστολείς των πρωτεασών της HIV λοίμωξης, ιρινοτεκάνη ή ιματιμίμπη και λαμβάνει υπερικό υπάρχει περίπτωση να παρατηρηθεί αποτυχία του θεραπευτικού αποτελέσματος. Ωστόσο αν το επαγόμενο φάρμακο έχει δραστικούς μεταβολίτες μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη φαρμακολογική δράση.

Η ενζυμική επαγωγή διαφέρει μεταξύ των ασθενών και εξαρτάται από την ηλικία, γενετικούς παράγοντες, συγχορήγηση άλλων φαρμάκων και την υπάρχουσα νόσο.

Αναστολή ενζύμων

Η ενζυμική αναστολή είναι υπεύθυνη για πολλές κλινικά εμφανιζόμενες αλ-

Παραδείγματα αλληλεπιδράσεων λόγω ενζυμικής επαγωγής

Φάρμακο που υπόκειται σε επαγωγή	Επαγωγέας	Κλινικές παρατηρήσεις
Per os αντισυλληπτικά	Ριφαμπικίνη	Αποτυχία αντισυλληπτικών
	Ριφαμπουτίνη	Απαιτείται επιπλέον αντισυλληπτική προστασία
	Μοδαφινίλη	Απαιτείται αυξημένη δόση οιστρογόνων
Κυκλοσπορίνη	Φαινυτοΐνη	Ελάττωση κυκλοσπορίνης με πιθανή απόρριψη μοσχεύματος
	Καρβαμαζεπίνη	
	Υπερικό το διάτρητο*	
Παρακεταμόλη	Χρόνιοι αλκοολικοί	Σε υπέρβαση δόσης ηπατοτοξικότητα που μπορεί να παρατηρηθεί και σε μικρές δόσεις
Κορτικοστεροειδή	Φαινυτοΐνη	Αυξημένος μεταβολισμός με κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας
	Ριφαμπικίνη	

*Βαλσαμόχορτο, σπαθόχορτο, St John wort

ληλεπιδράσεις. Πολλά φάρμακα αναστέλλουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Ισχυρός αναστολέας μπορεί να προκαλέσει πενταπλάσια αύξηση και πλέον στην συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (area under the curve AUC) και περισσότερο από 80% ελάττωση των υποστρωμάτων του CYP3A. Ένας μέτριος αναστολέας μπορεί να προκαλέσει αύξηση >2 αλλά <5 φορές την AUC ενός φαρμάκου ή ελάττωση κατά 50-80% της κάθαρσης ευαισθητού υποστρώματος του CYP3A όταν ο αναστολέας δίδεται στην μεγίστη δόση και στα ελάχιστα μεσοδιαστήματα δόσης. Ένας ασθενής αναστολέας προκαλεί >1,2 αλλά <2 αύξηση της AUC ή 20-50% ελάττωση της κάθαρσης ευαισθητών υποστρωμάτων στο CYP3A όταν δίδεται στη μεγίστη δόση σε μικρά

μεσοδιαστήματα χορήγησης. (20)

Αντιβιοτικά	Φάρμακα καρδιαγγειακού
Σιπροφλοξασίνη	Αμιοδαρόνη
Κλαριθρομυκίνη	Δελτιαζέμη
Ερυθρομυκίνη	Κινιδίνη
Μετρονιδαζόλη	Βεραπαμίλη
Αντικαταθλιπτικά	Φάρμακα γαστρεντερικού
Δουλοξετίνη	Σιμετιδίνη
Φλουοξετίνη	Εσομεπραζόλη
Φλουβοξαμίνη	Ομεπραζόλη
Νεφαζοδόνη	
Παροξετίνη	
Σερταλίνη	
Αντιμυκητιασικά	Άλλα
Φλουκοναζόλη	Απρεπιτάνη
Ιτρακοναζόλη	Βουπροπιόνη
Κετοκοναζόλη	Δισουλφιράμη
Μικοναζόλη	Χυμός grape fruit
Βορικοναζόλη	Ιματινίβη
	Βαλπροϊκό νάτριο
Αντιικά	
Αμπρεναβίρη	
Ινδιναβίρη	
Νελφίναβιρη	
Ριτοναβίρη	
Σακίναβιρη	

Αναστολείς ενζύμων που εμπλέκονται συχνά σε αλληλεπιδράσεις

Συγχορήγηση ενός αναστολέα ενζύμου με άλλο φάρμακο θα οδηγήσει σε ελαττωμένο μεταβολισμό του φαρμάκου και αύξηση της σταθεράς ισορροπίας του (steady state condition). Η αναστολή των ενζύμων του ήπατος φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Ενζυμική αναστολή του ηπατικού μεταβολισμού ενός φαρμάκου επέρχεται όταν ικανοποιητική συγκέντρωση του αναστολέα φθάσει στο ήπαρ και οι δράσεις μεγιστοποιούνται όταν επιτυγχάνεται νέα κατάσταση ισορροπίας στο πλάσμα. Για φάρμακα με μικρό χρόνο ημισείας ζωής οι δράσεις είναι εμφανείς μετά από λίγες μέρες από την χορήγηση του αναστολέα, ενώ για φάρμακα με μεγάλο χρόνο ημισείας ζωής, οι δράσεις εμφανίζονται καθυστερημένα.

Η κλινική σημασία αυτών των αλληλεπιδράσεων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, τη δόση και των δύο συχορηγούμενων φαρμάκων, μεταβολές των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, $t_{1/2}$, τα χαρακτηριστικά του ασθενή, παρουσία και βαρύτητα της νόσου. Συνήθως σε αλληλεπιδράσεις αναστολέων ηπατικών ενζύμων περισσότερο επηρεάζονται φάρμακα με στενό θεραπευτικό πλάτος όπως οι θεοφυλλίνη, κυκλοσπορίνη, από του στόματος αντιπηκτικά και η φαινοτοΐνη. Αν αρχίσει αγωγή με ένα ενζυμικό αναστολέα σε ασθενή που λαμβάνει σιδεναφίλη μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων της σιδεναφίλης στο πλάσμα.

Το ισοέζυμο CYP3A4 παρατηρείται κυρίως στα κύτταρα του εντέρου. Έτσι όταν χορη-

γηθεί από το στόμα κάποιο φάρμακο τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στο έντερο και το ήπαρ θα ελαττώσουν το ποσόν του φαρμάκου που θα φθάσει στην συστηματική κυκλοφορία δηλαδή την βιοδιαθεσιμότητά του. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που σχετίζονται με αναστολή ή επαγωγή ενζύμων στον

εντερικό σωλήνα μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες για επιτυχή θεραπευτική. Σε εκλεκτική αναστολή του CYP3A4 στα κύτταρα του γαστρεντερικού ο χυμός του grape fruit αυξάνει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου όπως της φελοδιπίνης. Ένα ποτήρι grape fruit μπορεί να προκαλέσει αναστολή του CYP3A4 από 24-48h και συνεχής κατανάλωση μπορεί να προκαλέσει αναστολή διαρκείας.

Η ενζυμική αναστολή συνήθως οδηγεί σε αυξημένη φαρμακολογική δράση του μεταβολιζόμενου φαρμάκου, αλλά όταν πρόκειται για προ-φάρμακο που απαιτεί ενζυμικό μεταβολισμό για να καταστεί δραστικό (με τους δραστικούς του μεταβολίτες) μπορεί να παρατηρηθεί ελλατωμένο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Η κλοπιδογρέλη μεταβολίζεται από το CYP2C19 προς δραστικό μεταβολίτη με αντι-αιμοπεταλιακή δράση. Οι αναστολές της αντλίας πρωτονίων όπως και η λανσοπραζόλη είναι αναστολές του CYP2C19 οπότε μπορεί να οδηγήσουν σε ελάττωση της δραστικότητας της κλοπιδογρέλης σε συγχορήγηση.

Προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις που οδηγούν σε μεταβολισμό

Δεν είναι εύκολο να προβλεφθούν οι αλληλεπιδράσεις. Κάποιο φάρμακο μιας θεραπευτικής ομάδας μπορεί να έχει διαφορετική δράση στα ισοένζυμα. Οι κινολόνες σιπροφλοξασίνη και νορφλοξασίνη αναστέλλουν το CYP1A2 και έχει αναφερθεί ότι αυξάνουν την θεοφυλλίνη του πλάσματος ενώ η μοξιφλοκασίνη είναι ασθενής αναστολέας και δεν φαίνεται να αλληλεπιδρά με αυτόν τον τρόπο. Ενώ η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4 η φλουβαστατίνη μεταβολίζεται από το CYP2C9 και η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται από το σύστημα του P450.

Ταυτοποίηση των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 που λαμβάνουν μέρος στον μεταβολισμό των φαρμάκων με *in vitro* τεχνικές αποτελεί ουσιαστικό βήμα στην εξέλιξη των φαρμάκων. Ωστόσο *in vitro* μελέτες δεν ανταποκρίνονται στα *in vivo* φαινόμενα και απαιτούνται λεπτομερείς εργασίες ώστε να προσδιορισθούν πρώιμα σημαντικές αλληλεπιδράσεις. Επιπλέον πολλές αλληλεπιδράσεις αφορούν μικρή μερίδα ατόμων και δεν δύνανται να ταυτοποιηθούν σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες αν δεν μελετηθούν πολλοί ασθενείς και εθελοντές.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων κατά την απέκκριση

Τα περισσότερα φάρμακα απομακρύνονται από τον οργανισμό είτε από την χολή είτε από τους νεφρούς. Το αίμα διερχόμενο στους νεφρούς αποδίδει στα νεφρικά σωληνάκια του σπειράματος μόρια μικρού σχετικά μοριακού βάρους <400 που διαπερνούν τους πόρους της σπειραματικής μεμβράνης και διηθούνται στο αυλό των σωληναρίων. Μόρια μεγάλου μοριακού βάρους όπως οι πρωτεΐνες του αίματος και τα λευκά αιμοσφαίρια δεν διαπερνούν τους πόρους και κατακρατούνται. Το αίμα μπορεί να διέλθει στα νεφρικά σωληνάκια όπου τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους, απομακρύνονται, εκκρίνονται ή επαναρροφούνται στο σωληναριακό διήθημα με ενεργητική ή παθητική μεταφορά. Αλληλεπιδράσεις μπορεί να εμφανισθούν όταν το φάρμακο αλληλεπιδρά με το pH του υγρού των νεφρικών σωληναρίων, ενεργός μεταφορά φαρμάκων από το αίμα στους νεφρούς μπορεί να τροποποιήσει την απέκκριση άλλων φαρμάκων.

Μεταβολές του pH των ούρων

Η παθητική επαναρόφηση των φαρμάκων εξαρτάται από την έκταση της μη-ιονισμένης μορφής ή από την λιποδιαλυτότητά τους. Μόνο τα μη ιονισμένα φάρμακα είναι λιποδιαλυτά και δύνανται να διηθούνται πίσω διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών των νεφρικών σωληναρίων. Σε αλκαλικό pH όξι-

να φάρμακα (pK_a 3,0-7,5) ιονίζονται και είναι μόρια αδιάλυτα στα λίπη που δεν είναι δυνατόν να διέλθουν στα κύτταρα των σωληναρίων και απομακρύνονται δια των ούρων. Η νεφρική απέκκριση όξινων φαρμάκων σε αλκαλικά ούρα είναι μεγάλη. Αντίθετα ασθενείς βάσεις (pK_a 7,5-10) απεκκρίνονται ταχέως σε όξινα ούρα. Ισχυρά οξέα και βάσεις βρίσκονται σε ιονισμένη μορφή και σε pH ούρων άνω των φυσιολογικών ορίων απεκκρίνονται αναλλοίωτα από τις μεταβολές του pH.

Ο μηχανισμός των αλληλεπιδράσεων στο σύστημα απέκκρισης από τους νεφρούς κλινικά δεν έχει ιδιαίτερη σημασία διότι οι ασθενείς βάσεις και τα ασθενή οξέα απενεργοποιούνται κυρίως στο ήπαρ. Επιπλέον φάρμακα που μεταβάλλουν ριζικά το pH των ούρων δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική. Η αλκαλοποίηση ή η οξύνιση των ούρων χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση φαρμάκων σε περίπτωση δηλητηρίασης με σαλικυλικά ή αμφεταμίνες αντίστοιχα.

Μεταβολές της ενεργού νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης

Τα φάρμακα που υπόκεινται σε ενεργό μεταφορά προς τα νεφρικά σωληνάκια μπορεί να ανταγωνίζονται την απέκκριση άλλων φαρμάκων. Η προβενεσίδη χορηγήθηκε για να εμποδίσει την απέκκριση της πενικιλίνης και να αυξήσει τις τιμές της στο πλάσμα. Σήμερα είναι γνωστό ότι η προβενεσίδη αναστέλλει την νεφρική απέκκριση πολλών ανιοντικών φαρμάκων μέσω μεταφοράς οργανικών ανιόντων. Αύξηση της τοξικότητας της μεθοτρεξάτης (ιδιαίτερα επικίνδυνη) έχει παρατηρηθεί σε σύγχρονη αγωγή με σαλικυλικά ή άλλα NSAIDs. Συνήθως εμφανίζεται σε μεγάλες δόσεις μεθοτρεξάτης και σε διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Η αλληλεπίδραση αυτή είναι πολυπαραγοντική αλλά είναι πιθανή η αλληλεπίδραση της μεθοτρεξάτης με άλλα φάρμακα στην αναστολή της νεφρικής σωληναριακής απέκκρισης. Αν ασθενείς υπό αγωγή με μεθοτρεξάτη λάβουν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή ασπιρίνη πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος επιπέδων μεθοτρεξάτης.

Μεταβολές στην νεφρική αιμάτωση των νεφρών

Η νεφρική ροή αίματος ελέγχεται από τις αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες. Όταν η σύνθεση των προσταγλανδικών ανασταλεί από κάποιο NSAID, όπως η ινδομεθακίνη, η νεφρική απέκκριση του λιθίου ελαττώνεται με επακόλουθο την αύξηση της στάθμης του στο αίμα. Η ασπιρίνη ωστόσο δεν επιδρά στην απέκκριση Li. Σε περίπτωση συγχωρήγησης λιθίου με NSAID θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα λιθίου στο αίμα. (21)

Απέκκριση φαρμάκων από την χολή

Πολλά φάρμακα απεκκρίνονται μέσω χολής αναλλοίωτα ή συζευγμένα με γλυκουρονικό οξύ ώστε να καταστούν υδατοδιαλυτά. Πολλά συζευγμένα παράγωγα μεταβολίζονται από την χλωρίδα του εντέρου σε συγγενή μόρια και επαναρροφούνται. Η ανακύκλωση αυτή του φαρμάκου παρατείνει την παρουσία του στον οργανισμό αλλά αν υπάρχει αντιβιοτικό στον εντερικό σωλήνα η μικροχλωρίδα του εντέρου ελαττώνεται και απομακρύνεται ταχέως.

Τα αντιβιοτικά μπορεί να ελαττώσουν την εντεροηπατική κυκλοφορία ενώσεων αιθυλοιστραδιόλης με αποτέλεσμα ελαττωμένα επίπεδα οιστρογόνων στην κυκλοφορία και αποτυχία αντισυλληπτικής αγωγής. Λόγω αυτής της δράσης σε περίπτωση λήψης αντιβιοτικών ευρέως φάσματος συνιστάται συμπληρωματική αντισυλληπτική αγωγή.

Πρωτεΐνες φορείς φαρμάκων

Τα φάρμακα και ενδογενείς ουσίες διέρχονται τις βιολογικές μεμβράνες με την βοήθεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνικών μεταφορέων.

Η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη είναι πρωτεΐνη της μεμβράνης μεγάλων κυττάρων και ευθύνεται για την μεταφορά πολλών υποστρωμάτων αλλά και φαρμάκων. Εί-

να προϊόν του ABCB1 γονιδίου γνωστού ως γονίδιο της αντίστασης σε πολλαπλά φάρμακα-(multidrug resistance gene MDRI) και ανήκει στην οικογένεια των ATP-συνδεδεμένων πρωτεϊνών (ABC-transporters-μεταφορέων). Η γλυκοπρωτεΐνη P απαντά σε υψηλά επίπεδα σε πολλούς ιστούς, όπως στα άπω νεφρικά σωληνάκια, στα ηπατοκύτταρα, στον εντερικό βλεννογόνο, στο πάγκρεας και στον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Η γλυκοπρωτεΐνη P λειτουργεί ως *efflux*-αντλία (-εισροφητική αντλία) στον εντερικό αυλό. Η δράση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό περιορίζει την άθροιση φαρμάκων στο ΚΝΣ. Η δράση της P γλυκοπρωτεΐνης ως αντλίας μπορεί να επάγεται ή να αναστέλλεται από διαφορά υποστρώματα ή φάρμακα.

Η σύγχρονη χορήγηση διγοξίνης και βεραπαμίλης, αναστολέα της P γλυκοπρωτεΐνης σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων διγοξίνης και οδηγεί σε τοξικότητα (διγοξίνης). Υπάρχει επικάλυψη μεταξύ του CYP3A4, των αναστολέων καθώς και των ελαγωγέων της P γλυκοπρωτεΐνης και των υποστρωμάτων. Φάρμακα που αποτελούν υπόστρωμα του CYP3A4 είναι και υπόστρωμα της P γλυκοπρωτεΐνης.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται όταν οι δράσεις ενός φαρμάκου για κάποιο στόχο μεταβάλλονται από την παρουσία κάποιου άλλου φαρμάκου με δράση στον ίδιο στόχο. Πολλές φορές αυτές οι αλληλεπιδράσεις εμφανίζουν συναγωνιστική δράση για κάποιο υποδοχέα, αλλά συχνά δρουν έμμεσα και εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση με το φυσιολογικό σύστημα.

Ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις

Δεν αναμένεται ένα φάρμακο με αγωνιστική δράση ως προς ένα υποδοχέα να εμφανίσει ανταγωνιστική δράση προς αυτό. Ένα βρογχοδιασταλτικό-αγωνιστής των β₂ αδρενεργικών υποδοχέων όπως η σαλβουταμόλη δρα ανταγωνιστικά με τους ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Ειδικοί ανταγωνιστές χρησιμοποιούνται για να αναστρέψουν τη δράση κάποιου φαρμάκου στον υποδοχέα όπως η ναλοξόνη για τα οπιοειδή και η φλουμαζενίλη για τις βενζοδιαζεπίνες. Η μεταραμινόλη α αδρενεργικός αγωνιστής χορηγείται για την αντιμετώπιση του πριαπισμού που εκλύεται από την επίδραση α-αδρενεργικών ανταγωνιστών όπως η φαινολαμίνη.(22)

Παραδείγματα αναστολέων και ελαγωγέων της P

Αναστολείς	Ατορβαστατίνη Κυκλοσπορίνη Κλαριθρομυκίνη Διπυριναμίδη Ερυθρομυκίνη Ιτρακοναζόλη Κετοκοναζόλη Προπafenόνη Κινιδίνη Ριτοναβίρη Βεραπαμίλη
Ελαγωγείς	Ριφαμπικίνη Υπερικόν διάτρητον

γλυκοπρωτεΐνης

Αθροιστικές ή συνεργικές αλληλεπιδράσεις

Όταν δύο φάρμακα με παρόμοιες δράσεις χορηγηθούν συγχρόνως η δράση τους μπορεί να είναι αθροιστική. Η χορήγηση κατασταλτικού του ΚΝΣ όπως αντικαταθλιπτικά, υπνωτικά, αντισπασμωδικά και αντισταμινικά μπορεί να οδηγήσει έντονη καταστολή που αντιμετωπίζεται.

Συγχορήγηση αντιαρρυθμικών με νευροληπτικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και φάρμακα που προκαλούν ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως τα διουρητικά μπορεί να οδηγήσουν σε κοιλιακή αρρυθμία και πρέπει να αποφεύγονται.

Επίσης φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα πρέπει να αποφεύγονται για τον κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας.

Αλληλεπιδρώντα φάρμακα	Φαρμακολογική δράση
NSAIDs, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACEI), καλιοπροστατευτικά διουρητικά	Αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας
Βεραπαμίλη, β-ανδρενεργικοί ανταγωνιστές	Βραδυκαρδία και ασυστολία
Νευροληπτικά και αμινογλυκοσίδες	Αυξημένος νευρομυϊκός αποκλεισμός
Αιθανόλη, βενζοδιαζεπίνες	Αυξημένη καταστολή
Πιμοζίδη, σοταλόλη	Παράταση QT
Κλοζαπίνη, co-τριμεθοξαζόλη	Αυξημένος κίνδυνος καταστολής του μυελού των οστών

Παραδείγματα αθροιστικών ή συνεργικών αλληλεπιδράσεων

Σύνδρομο σεροτονίνης

Το σύνδρομο σεροτονίνης (SS) παρατηρείται σε περιπτώσεις φαρμάκων σερετονινεργικών αντικαταθλιπτικών που αυξάνουν υπερβολικά την σεροτονίνη του αίματος με συμπτώματα, σύγχυση, αποπροσανατολισμό, διαταραχές κινήσεων, υπερβολικά αντανάκλαστικά, πυρετό, εφιδρώσεις, διάρροια και υπόταση ή υπέρταση. Τρία ή πλέον συμπτώματα επιβεβαιώνουν την διάγνωση. Τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός ωρών από τη λήψη δευτέρου φαρμάκου. Γενικά το σερετονινεργικό σύνδρομο από φάρμακα ανατάσσεται με την διακοπή των φαρμάκων.

Το (SS) προλαμβάνεται με την αποφυγή λήψης συνδυασμού διάφορων σερετονινεργικών ουσιών/φαρμάκων. Πρόβλημα υπάρχει κατά την εναλλαγή ενός σερετονινεργικού φαρμάκου με ένα αναστολέα της μονοαμινο-οξειδάσης (MAOI) και αντιθέτως. Τα SSRIs κυρίως η φλουοξετίνη έχουν παρατεταμένο t_{1/2} και μπορεί να εκδηλωθεί (SS) όταν δεν υπάρχει μεσοδιάστημα ελεύθερο φαρμάκου μέχρι να αρχίσει η θεραπεία με άλλο.

Πολλά φάρμακα έχουν ως δευτερεύουσα δράση σερετονινεργική δραστηριότητα και επομένως μπορεί να προκαλέσουν SS. Για παράδειγμα το αντιβιοτικό λινεσοζιλή έχει ανασταλτική δράση στην MAO και έχει οδηγήσει σε SS. Ακόμη ορισμένες life style ουσίες όπως οι αμφεταμίνες ή τα φυτικά προϊόντα

(St John wort) έχουν σεροτονινεργική δράση και σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά μπορεί επίσης να προκαλέσουν SS. (23,24)

Αλληλεπιδράσεις από επαναπρόσληψη νευρομεταβιβαστών

Τα αντικαταθλιπτικά β νευρομεταβιβαστών αναστολείς της MAO αλληλεπιδρούν με πολλά φάρμακα και τροφές. Οι MAOI ελαττώνουν τον μεταβολισμό της νορδρεναλίνης στις τελικές αδρενεργικές νευρικές απολήξεις.

Έτσι μεγάλα ποσά αποθηκευμένης νοραδρεναλίνης απελευθερώνονται στην συναπτική σχισμή σε απάντηση νευρονικής εκφόρτισης ή μέσω έμμεσης δράσης αμινών. Η επίδραση της άμεσης δράσης των αμινών, αδρεναλίνης, ισοπρεναλίνης και νοραδρεναλίνης φαίνεται να αυξάνεται μέτρια σε ασθενείς που λαμβάνουν MAOI. Αντίθετα η λήψη MAOI και εμμέσων συμπαθομιμητικών αμινών, όπως αμφεταμίνες, τυραμίνη, MDMA(ecstasy), φαινυλπροπανολαμίνη, και ψευδοεφεδρίνη μπορεί να οδηγήσει σε μοιραίο υπερτασικό παροξυσμό.

Μερικές από τις προαναφερθείσες ουσίες απαντούν στα παρασκευάσματα για τον βήχα και το κοινό κρυολόγημα.

Η τυραμίνη περιέχεται σε ορισμένες τροφές, τυρί και κόκκινο κρασί που μεταβολίζεται φυσιολογικά στο ΓΕΣ από την μονο-άμινο οξειδάση σε αδρανείς μεταβολίτες. Στους ασθενείς που λαμβάνουν MAOI η τυραμίνη απορροφείται αμετάβλητη, παρατηρείται μαζική απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τις τελικές νευρικές απολήξεις δημιουργώντας σύνδρομο υπεραδρενεργικής δραστηριότητας, χαρακτηριζόμενο από υπέρταση, πονοκέφαλο, διέγερση, υπερπυρεξία και καρδιακή αρρυθμία. Ακόμη μπορεί να επέλθει μοιραία εγκεφαλική αιμορραγία και καρδιακή παύλα. Ο κίνδυνος των αλληλεπιδράσεων διαρκεί και μετά την διακοπή των MAOI, ώστε να συντεθεί νέο ένζυμο μονοαμινο οξειδάσης (MAO). Οι ασθενείς υπό αγωγή με μη ανατάξιμους MAOI δεν πρέπει να λαμβάνουν εμμέσως δρώντα συμπαθομιμητικά.

Επίσης πρέπει να ενημερώνονται για το περιεχόμενο των παρασκευασμάτων για το κοινό κρυολόγημα και τον βήχα.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και τροφών

Έχει πλέον γίνει σαφές ότι οι τροφές μπορεί να επιδράσουν σημαντικά στην απορρόφηση των φαρμάκων λόγω δράσης στην απορρόφηση ή στην κινητικότητα του ΓΕΣ. Επιπλέον υπάρχουν οδηγίες που ορισμένα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται με τροφές όπως τα δισκία σιδήρου και τα αντιβιοτικά. Έδη αναφέρθηκαν οι αλληλεπιδράσεις τροφών και MAOI, αλλά και χυμού grape fruit με αναστολείς των διαύλων ασβεστίου όπως η φελοδιπίνη.

Η δράση του grape fruit στην φελοδιπίνη αποκαλύφθηκε τυχαίως όταν προστέθηκε ο χυμός σε αιθανόλη λόγω γεύσης για να μελετηθεί η δράση του οινοπνεύματος την φελοδιπίνη. Ο χυμός grape fruit αναστέλλει το CYP3A4 στο έντερο και έχει μικρή δράση στο CYP3A4 του ήπατος. Αυτό αποδείχθηκε από το γεγονός ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου από το CYP3A4 όταν χορηγείται ενδοφλεβίως δεν επηρεάζεται από το ρόφημα ενώ επηρεάζεται με χορήγηση από του στόματος του ίδιου φαρμάκου .

Ορισμένα φάρμακα που δεν μεταβολίζονται από το CYP3A4 παρουσιάζουν ελαττωμένη συγκέντρωση όπως η φεξοφенаδίνη. Προφανώς ο χυμός grape fruit αναστέλλει τις πρωτεΐνες-μεταφορές ορισμένων φαρμάκων και πιθανόν να επιδρά στα πολυπεπτίδια που μεταφέρουν οργανικά ανιόντα χωρίς να έχει εξαιρεθεί και η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Το grape fruit περιέχει ναριγγίνη που διασπάται σε ναρινγκενίνη, γνωστό υπόστρωμα που αναστέλλει το CYP3A4. Αρχικά υπήρξε η υπόθεση ότι ολόκληρος ο καρπός του grapefruit δεν αλληλεπιδρά με το CYP3A4 αλλά ορισμένες μελέτες ενοχοποίησαν και τον καρπό.

Άλλα πιθανά δραστικά συστατικά του grape fruit είναι η μεπεργαμοττίνη και η διϋδροξυμεπεργαμοττίνη.

Άλλες αναφορές περιγράφουν αλληλεπίδραση βαρφαρίνης και χυμού cranberry (κράνας) γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του INR σε ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό.

Επίσης ανθοκραμβοειδή όπως τα λαχανάκια Βρυξελλών, το λάχανο, το μπρόκολο περιέχουν ουσίες που είναι επαγωγείς του ισοενζύμου CYP1A2 του CYP450. Ακόμη και ψητό κρέας σε ψησταριά (κάρβουνα-barbecue) έχει παρόμοιες ιδιότητες.

Οι τροφές αυτές κλινικά δεν παρουσιάζουν προβλήματα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα αλλά η λήψη τους μπορεί να προστεθεί ως μια άλλη παράμετρος για μελέτη αλληλεπιδράσεων.

Αλληλεπιδράσεις φυτικών παρασκευασμάτων και φαρμάκων

Πολλά φυτικά παρασκευάσματα από την Κίνα ή Ayurvedic ιατρικής χρησιμοποιούνται καθημερινά. Το 24% των νοσοκομειακών ασθενών αναφέρει χρήση φυτικών ιαμάτων. Τα προϊόντα αυτά περιέχουν ουσίες που μπορεί να αλληλεπιδρούν με τα συμβατικά φάρμακα.

Εκχύλισμα γλυκύρριζας (*Glycyrrhiza glabra*) για την αγωγή γαστρεντερικών διαταραχών αλληλεπιδρά με διγοξίνη ή διουρητικά. Μπορεί να αυξήσει την υποκαλιαιμία προκαλούμενη από τα διουρητικά και να επιταχύνει τοξικότητα από διγοξίνη. Φυτικά προϊόντα όπως το κινέζικο Ginseng (*Panax Ginseng*), το Chan Su (περιέχει μπουφαλίνη από αποξηραμένο λευκό ωτικό έκκριμα και έκκριμα δέρματος αδένων φρύνων,) και το Danshen (κινέζικη σάλβια) μπορεί να περιέχουν ουσίες παρόμοιες της διγοξίνης και να παρέμβουν στις δοκιμασίες προσδιορισμού προσδίδοντας ψευδώς μεγαλύτερες συγκεντρώσεις.

Πολλά φυτικά παρασκευάσματα περιέχουν αντιπηκτικές ουσίες και αυξάνεται η αιμορραγική τάση της ασπιρίνης ή της βαρφαρίνης σε περίπτωση συγχορήγησης. Φυτικά εκχυλίσματα που περιέχουν ουσίες όμοιες των κουμαρινικών είναι Alfalfa (*Medicago sativa*), Αγγελική (*Angelica archangelica*), Dong Quai (*Angelica polymorpha*, *A.dahurica*, *A.atropurpurea*), χαμομήλι, ιππουρίδα, κόκκινο τριφύλλι (red clover-*Trifolium Pratense*) που εν δυνάμει μπορεί να αλληλεπιδρούν με την βαρφαρίνη. Φυτικά προϊόντα με αντιαιμοπεταλιακή δράση είναι το μποράγκο (*Borago officinalis*) η Βρωμαλεΐνη (*Ananas comosus*), η καυτερή πιπεριά, *capsicum*, το σκόρδο, το *Gingo biloba* και κουρκουμά (*turmeric*).

Άλλα φυτικά προϊόντα μπορεί να προκαλέσουν υπερβολική υπογλυκαιμία όπως το Ασιατικό ginseng και υπόταση με hawthorn, ελάττωση επιληπτικών κρίσεων με έλαιον από νυκτολούλουδο (*evening primrose*) και *Evolvulus alsinoides*

Πολλές αλληλεπιδράσεις αναφέρονται στην συστηματική λήψη του υπερίκου του διάτρητου (*St John wort*) που χρησιμοποιείται στην αγωγή της κατάθλιψης.

Πάντα κατά την λήψη ιστορικού από τον άρρωστο πρέπει να συλλέγονται πληροφορίες και για την λήψη φυτικών προϊόντων. (25-29)

Συμπέρασμα

Σε περίπτωση συγχορήγησης φαρμάκων πρέπει να δίδονται σε χρονική απόσταση 2-3h.

Σε συγχορήγηση φάρμακου με τις ίδιες επιπτώσεις σ' ένα σύστημα του ορ-

γανισμού συνιστάται ελάττωση κατά το 1/3 της δόσης του ενός φαρμάκου. Αντίθετα αν ένα φάρμακο παρουσιάζει ελάττωση του αποτελέσματος παρουσία ενός άλλου πρέπει να γίνεται προσδιορισμός των επιπέδων του στο αίμα.

Ενημέρωση του ασθενή για τα φυτικά προϊόντα και την αλληλεπίδρασή τους στην συμβατική αγωγή. Επίσης αν ο ασθενής προτίθεται να διακόψει το κάπνισμα πρέπει να ενημερώσει τον θεράποντα και ενδεχόμενα μπορεί να απαιτηθεί προσδιορισμός επιπέδων των φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

1. James E. Tisdale. *Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management*. Can Pharm J (Ott). 2016 May; 149(3): 139–152.
2. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. *Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba*. *Drugs Aging*. 2005;22(6):525-39.
3. Shepherd G , Mohorn P , Yacoub K , *May DW Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006*. *Ann Pharmacother*. 2012 Feb;46(2):169-75.
4. Rosas-Carrasco O, García-Peña C, Sánchez-García S, Vargas-Alarcón G, Gutiérrez-Robledo LM, Juárez-Cedillo T. *The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients*. *Rev Invest Clin*. 2011 Nov-Dec;63(6):564-73.
6. Christine Tesseromatis *Drugs protein binding and clinical practice*. 4 Nov 2010 www.frontiersin.org/10.3389/conf...60.../event_abstract .
7. Jos H Beijnen, Jan HM Schellens, *Drug interactions in oncology The Lancet oncology*. Vol 5, Issue 8, August 2004, Pages 489–496
8. Daniel Samson, Senior Director API Manufacturing, Bachem AG . *Setting Specifications for Therapeutic Peptides in Clinical Development*. Sept. 28, 2016
9. BLR Kam , JJM Teunissen , EP Krenning WW de Herder , S. Khan , EI van Vliet and DJ Kwekkeboom. *Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* . 2012 Feb; 39 (Suppl 1): 103–112.
10. Jia Jia, Feng Zhu, Xiaohua Ma, Zhiwei W. Cao, Yixue X. Li & Yu Zong Chen *Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives*. *Nature Reviews Drug Discovery* 8, 111-128 (February 2009)
11. Orcutt KD , Slusarczyk AL , Cieslewicz M , Ruiz-Yi B , Bhushan KR , Frangioni JV , Wittrup KD. *Engineering an antibody with picomolar affinity to DOTA chelates of multiple radionuclides for pretargeted radioimmunotherapy and imaging*. *Nucl. Med. Biol*. 2011 Feb;38(2):223-33.
12. Product Information Somatostatin Receptor Imaging Using Octreoscan. Mallinckrodt Medical Petten, The Netherlands(1992)
13. Krenning EP, Bakker WH, Kooij PPM et al : *Somatostatin Receptor Scintigraphy With Indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide In Man: Metabolism , Dosimetry And Comparison With Iodine-123-Tyr-3-ocreotide*, 1992 *J Nucl Med* 33:652-58.
14. Limouris GS, Poulantzas V, Troumpoukis N, Karfis I, et al. *Comparison of*

- 111In-[DTPAO] Octreotide Versus Non Carrier Added 177Lu-[DOTAO, Tyr3]-Octreotate Efficacy in Patients With GEP-NET Treated Intra-arterially for Liver Metastases.* Clinical Nuclear Medicine 2016.. 41 (3) 196-200.
15. Tesseromatis C, Alevizou A. *The role of the protein-binding on the mode of drug action as well the interactions with other drugs.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008 Oct-Dec;33(4):225-30. Review
 16. C. Tesseromatis, A. Alevizou, E. Tigka and A. Kotsiou *Acute-Phase Proteins: Alpha --1 Acid Glycoprotein Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins ISBN 978-953-307-252-4* Edited by: Francisco Veas
 17. Clinical Pharmacokinetics and Issues in Therapeutics clinicalgate.com/clinical-pharmacokinetics-and-issues-in.
 18. Caterina Palleria, Antonello Di Paolo, Chiara Giofrè, Chiara Caglioti, Giacomo Leuzzi, Antonio Siniscalchi, Giovambattista De Sarro, and Luca Gallelli.: *Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management.* J Res Med Sci. 2013 Jul; 18(7): 601–610.
 19. Ulrich M. Zanger, , Matthias Schwab .: *Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation.* Pharmacology & Therapeutics Volume 138, Issue 1, April 2013, Pages 103–141.
 20. Koe XF, Tengku Muhammad TS, Chong AS Wahab HA, Tan ML.: *Cytochrome P450 induction properties of food and herbal-derived compounds using a novel multiplex RT-qPCR in vitro assay, a drug-food interaction prediction tool.* Food Sci Nutr. 2014 Sep;2(5):500-20.
 21. Jia Yin, Joanne Wang .: *Renal drug transporters and their significance in drug–drug interactions,* Acta Pharmaceutica Sinica B Volume 6, Issue 5, Sep. 2016, Pages 363–373
 22. European Medicines Agency, 2015 Interaction, guideline, metabolism, inhibition, induction, transport, enzyme, transport protein, transporter, absorption, food, distribution, PBPK, herbal, SmPC.
 23. Christopher Frank.: *Recognition and treatment of serotonin syndrome.* Can Fam Physician. 2008 Jul; 54(7): 988–992.
 24. Rahman SZ, Basilakis J, Rahmadi A, Lujic S, Musgrave I, Jorm L, Hay P, Münch G. *Use of serotonergic antidepressants and St John's wort in older Australians: a population-based cohort study.* Australas Psychiatry. 2013 Jun;21(3):262-6.
 25. X. Τεσσερομιάτη *Αρχές Αυτοθεραπείας. Φάρμακα φυτικής προέλευσης,* Αθήνα 2012, Εκδόσεις Guettenberg.
 26. X. Τεσσερομιάτη. *Φυτά με φαρμακολογικές ιδιότητες: Φυτοθεραπευτικές προσεγγίσεις,* Αθήνα 2016, Εκδόσεις Σπανού-βιβλιοφιλία.
 27. Sarfaraj Hussain. *Patient Counseling about Herbal-Drug Interactions.* Afr J Tradit Complement Altern Med. 2011; 8(5 Suppl): 152–163.
 28. Sompon Wanwimolruk, and Virapong Prachayasittikul *Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1) EXCLI J.* 2014; 13: 347–391.
 29. M Greener - 2016 *The hidden problem of herb-drug interactions - Wiley Online Library.* onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1496/pdf

Novel therapies using CRISPR/Cas9

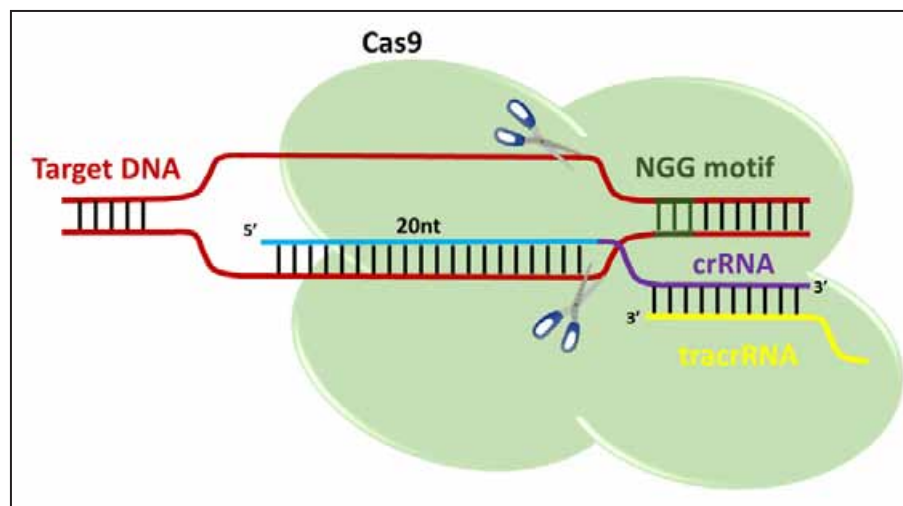
Gene editing

Chara Korea,
MSc PhD PMP
Senior Scientific Advisor
Pharmassist

Bacteria and archaea share a common mechanism of adaptive immunity called CRISPR-Cas, a system that serves as microorganism's defense against invading foreign DNA. CRISPR are clustered, regularly interspaced short palindromic DNA repeats present in their genome, while Cas are their adjacent proteins (CRISPR-associated proteins). Scientists have demonstrated recently that CRISPR-Cas are able to recognize viral or plasmid DNA, integrate it into the already present CRISPR and express it as a guide crRNA (CRISPR RNA) that helps Cas target and cleave the foreign DNA when it reappears (Figure 1) (Deltcheva et al., 2011; Makarova et al., 2007; Barrangou et al., 2007; Horvath et al., 2007; Haurwitz et al, 2010; Jinek et al., 2012). This system is analogous to the RNA interference (RNAi) mechanisms of eukaryotes, with the exception that the CRISPR-Cas system necessitates the integration of the foreign DNA into the CRISPR locus of the host genome as the first step of the pathway (Hannon 2002; Marraffini and Sontheimer, 2012).

CRISPR-Cas has a considerable diversity, but the most well studied system is type II, which is characterized by the presence of the Cas9 protein which, together with ubiquitous Cas1 and Cas2 is able to generate crRNA and cleave the target DNA (Makarova et al., 2015).

The CRISPR/Cas9 system. The RNA-guided DNA endonuclease Cas9 requires a crRNA and tracrRNA to recognize invader DNA sequences. In response to invasion by foreign DNA, CRISPR is transcribed to a long RNA molecule that ends up as crRNA. An additional RNA molecule, trans-activating crRNA (tracrRNA), hybridizes the guide section of the crRNA to one strand of the target DNA to form an R-loop. Target DNA is then cleaved by both nuclease domains of Cas9. The DNA motif following the sequence to be cleaved by Cas9 (NGG motif) seems to be critical for the whole process.



Type II CRISPR-Cas systems, and specifically CRISPR/Cas9 system turned out very quickly to be a revolutionary discovery. CRISPR/Cas9 system can create targeted interactions between DNA, RNA and proteins, while remaining relatively simple in its design and the number of the involved components. For the scientific community this could become a powerful and versatile tool with applications in various fields, beyond microbiology.

In fact, the last years CRISPR/Cas9 system is being explored in various living systems in basic research, and after the creation of a modified CRISPR/Cas9 system for the delivery of eukaryotic sequences to eukaryotic cells (Cong et al., 2013), CRISPR-Cas9 has become one of the most promising tools for future clinical therapies. Epigenetic drugs, namely substances that can perform genetic modifications on selected eukaryotic cells, seem to be a potentially efficient alternative for the treatment of genetic diseases and

A quick bibliographic research revealed that there is a lot of intensive preclinical research on various medical fields, which explores methods to replace undesired human gene sequences with the CRISPR/Cas 9-modified ones.

cancers. At present there are also other gene editing techniques such as zinc finger nucleases (ZFN) and transcription-activator like effector nucleases (TALENs), but CRISPR/Cas9 is much easier to use and is highly efficient with the capacity to allow multiple gene editing (Khan et al., 2016).

A quick bibliographic research revealed that there is a lot of intensive preclinical research on various medical fields, which explores methods to replace undesired human gene sequences with the CRISPR/Cas 9-modified ones. Focus has been put on cancers, since it is known that a series of alterations in genome and epigenome is the cause for the activation of oncogenes or inactivation of cancer suppressor genes resulting in disease appearance. Research has been done so far, among others, on Myc lymphoma, acute myeloid leukemia, or Burkitt's lymphoma in combination with Epstein-Barr virus (EBV) infection (Khan et al., 2016).

Special interest have also attracted CRISPR/Cas9-mediated therapies for a series of genetic diseases, such as ataxia telangiectasia, congenital disorder of Glycosylation, Niemann-Pick disease type C, B-thalassemia, Retinitis pigmentosa, Leber congenital amaurosis (Editas pharmaceuticals, Khan et al., 2016), the recessive X-linked disease the Duchenne muscular dystrophy (DMD) etc. The results from these studies are encouraging and some of them, such as the one on Leber congenital amaurosis, will be moving to clinical development soon.

CRISPR/Cas9 gene editing may also have potential applications in diseases that do not have a direct genetic etiology, but whose pathology has a genetic background. For example, studies on HIV-1 showed that CRISPR/Cas9 gene-editing approach can disrupt both cellular genes necessary for HIV-1 infection and integrated HIV-1 proviral DNA in a variety of different latently infected cell types, including CD4+ T cells (Khalili et al., 2017; White et al., 2015; Khalili et al., 2015). CRISPR/Cas9 is being also used to study the genetic background of neurological diseases such as Schizophrenia (Zhou et al., 2017) or Autism (Wang et al., 2017) or even of Cardiomyopathies (Strong and Musunuru, 2017).

At a clinical level, a few Phase 1 and Phase 2 studies have been initiated for a preliminary evaluation of the safety of infusion of knock-out cells through CRISPR/Cas9 for the treatment of various cancers:

- Phase 1 study on Muscle-invasive Bladder Cancer (NCT02863913)
- Phase 1 study on Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NCT02793856)
- Phase 1 study on Metastatic Renal Cell Carcinoma (NCT02867332)
- Phase 1 study on Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02867345)
- Phase 1/2 study on Advanced Stage Epstein-Barr Virus (EBV) Associated Malignancies (NCT03044743)
- Phase 2 study on Advanced Esophageal Cancer (NCT03081715)

A Phase 1 study has been also initiated in order to study the safety and efficacy of TALEN and CRISPR/Cas9 to possibly treat HPV Persistency and human cervical intraepithelial neoplasia without invasion (NCT03057912).

The delivery of CRISPR/Cas9 into cells is done via carriers, e.g. Cas9 protein in conjugation with cell penetrating proteins (CPPs) complexed with guide RNA (gRNA) that form nanoparticles with positive charge or Viral vectors such as Adeno-associated virus (AAV) or lenti-virus (Khan et al., 2016).

Despite the progress done in such a little time, the clinical applications of CRISPRs/Cas9 modified gene sequences are still in their infancy. CRISPR/

Cas9 seems to be much more efficient and gene-specific than other currently available gene editing tools, but we still need to evaluate any off-target effects of the method, the safety, long term efficacy, any limitations and the best delivery method to patients. The road to the development of these novel therapies promises to be exciting.

Bibliography

1. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, Richards M, Boyaval P, Moineau S, Romero DA, Horvath P. *CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes*. Science. 2007 Mar 23;315(5819):1709-12. PubMed PMID: 17379808.
2. Cong L, Ran FA, Cox D, Lin S, Barretto R, Habib N, Hsu PD, Wu X, Jiang W, Marraffini LA, Zhang F. *Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems*. Science. 2013 Feb 15;339(6121):819-23. doi: 10.1126/science.1231143. Epub 2013 Jan 3. PubMed PMID: 23287718; PubMed Central PMCID: PMC3795411.
3. Deltcheva E, Chylinski K, Sharma CM, Gonzales K, Chao Y, Pirzada ZA, Eckert MR, Vogel J, Charpentier E. *CRISPR RNA maturation by trans-encoded small RNA and host factor RNase III*. Nature. 2011 Mar 31;471(7340):602-7. doi: 10.1038/nature09886. PubMed PMID: 21455174; PubMed Central PMCID: PMC3070239.
4. Hannon GJ. RNA interference. Nature. 2002 Jul 11;418(6894):244-51. Review. PubMed PMID: 12110901.
5. Haurwitz RE, Jinek M, Wiedenheft B, Zhou K, Doudna JA. *Sequence- and structure-specific RNA processing by a CRISPR endonuclease*. Science. 2010 Sep 10;329(5997):1355-8. doi: 10.1126/science.1192272. PubMed PMID: 20829488; PubMed Central PMCID: PMC3133607.
6. Horvath P, Romero DA, Coûté-Monvoisin AC, Richards M, Deveau H, Moineau S, Boyaval P, Fremaux C, Barrangou R. *Diversity, activity, and evolution of CRISPR loci in Streptococcus thermophilus*. J Bacteriol. 2008 Feb;190(4):1401-12. Epub 2007 Dec 7. PubMed PMID: 18065539; PubMed Central PMCID: PMC2238196.
7. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. Science. 2012 Aug 17;337(6096):816-21. doi: 10.1126/science.1225829. Epub 2012 Jun 28. PubMed PMID: 22745249.
8. Khalili K, Kaminski R, Gordon J (2015) *Genome editing strategies: potential tools for eradicating HIV-1/AIDS*. J Neurovirol 21:310–321
9. Khalili K, White MK, Jacobson JM. *Novel AIDS therapies based on gene editing*. Cell Mol Life Sci. 2017 Feb 16. doi: 10.1007/s00018-017-2479-z. [Epub ahead ofprint] Review. PubMed PMID: 28210784.
10. Khan FA, Pandupuspitasari NS, Chun-Jie H, Ao Z, Jamal M, Zohaib A, Khan FA, Hakim MR, ShuJun Z. *CRISPR/Cas9 therapeutics: a cure for cancer*

- and other genetic diseases*. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(32):52541-52552. doi: 10.18632/oncotarget.9646. Review. PubMed PMID: 27250031; PubMed Central PMCID:PMC5239572
11. Makarova KS, Grishin NV, Shabalina SA, Wolf YI, Koonin EV. *A putative RNA-interferencebased immune system in prokaryotes: computational analysis of the predicted enzymatic machinery, functional analogies with eukaryotic RNAi, and hypothetical mechanisms of action*. *Biol. Direct*. 2006; 1:7. [PubMed: 16545108] 15. Carthew RW, Sontheimer EJ. *Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs*. *Cell*. 2009; 136:642–655. [PubMed: 19239886] 16. Barrangou R, et al. *CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes*. *Science*. 2007; 315:1709–1712. [PubMed: 17379808]
 12. Makarova KS, Wolf YI, Alkhnbashi OS, Costa F, Shah SA, Saunders SJ, Barrangou R, Brouns SJ, Charpentier E, Haft DH, Horvath P, Moineau S, Mojica FJ, Terns RM, Terns MP, White MF, Yakunin AF, Garrett RA, van der Oost J, Backofen R, Koonin EV. *An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems*. *Nat Rev Microbiol*. 2015 Nov;13(11):722-36. doi: 10.1038/nrmicro3569. Epub 2015 Sep 28. Review. PubMed PMID: 26411297.
 13. Mali P, Esvelt KM, Church GM. *Cas9 as a versatile tool for engineering biology*. *Nat Methods*. 2013 Oct;10(10):957-63. doi: 10.1038/nmeth.2649. Review. PubMed PMID: 24076990; PubMed Central PMCID: PMC4051438.
 14. Marraffini LA, Sontheimer EJ. *CRISPR interference: RNA-directed adaptive immunity in bacteria and archaea*. *Nat Rev Genet*. 2010 Mar;11(3):181-90. doi: 10.1038/nrg2749. Review. PubMed PMID: 20125085; PubMed Central PMCID: PMC2928866.
 15. Strong A, Musunuru K. *Genome editing in cardiovascular diseases*. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan;14(1):11-20. doi: 10.1038/nrcardio.2016.139. Epub 2016 Sep 9. Review. PubMed PMID: 27609628.
 16. Wang P, Mokhtari R, Pedrosa E, Kirschenbaum M, Bayrak C, Zheng D, Lachman HM. *CRISPR/Cas9-mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in cerebral organoids derived from iPS cells*. *Mol Autism*. 2017 Mar 20;8:11. doi: 10.1186/s13229-017-0124-1. eCollection 2017 Mar 20. PubMed PMID: 28321286; PubMed Central PMCID: PMC5357816.
 17. White MK, Hu W, Khalili K (2015) *The CRISPR/Cas9 genome editing methodology as a weapon against human viruses*. *Discov Med* 19:255–262 70.
 18. Zhuo C, Hou W, Hu L, Lin C, Chen C, Lin X. *Genomic Editing of Non-Coding RNA Genes with CRISPR/Cas9 Ushers in a Potential Novel Approach to Study and Treat Schizophrenia*. *Front Mol Neurosci*. 2017 Feb 3;10:28. doi:10.3389/fnmol.2017.00028. eCollection 2017 Feb 3. Review. PubMed PMID: 28217082; PubMed Central PMCID: PMC5289958.

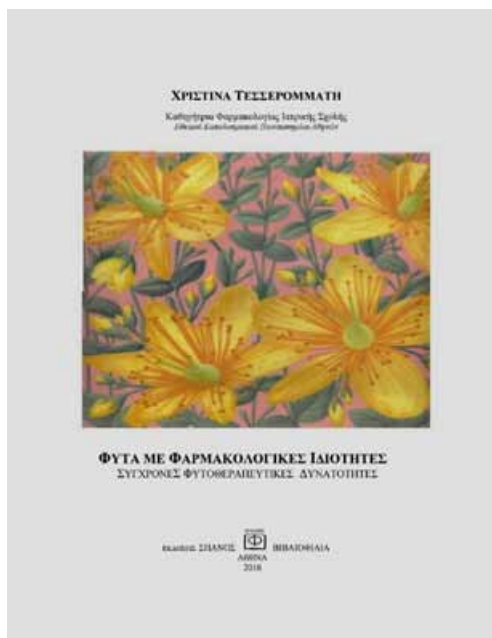
Παρουσίαση βιβλίου

«ΦΥΤΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ-ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ»

Συγγραφέας: Χριστίνα Τεσσαρομμάτη,
Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Εκδοτικός Οίκος: Σπανός - Βιβλιοφιλία

Πρόλογος: Νίκη Γουλανδρή,
Πρόεδρος του Μουσείου Φυσικής Ιστορίας "Γουλανδρή"



Πρόκειται για σύγχρονη, Ελληνική Φαρμακολογία φυτών. Έχει εγκριθεί από τον «Εύδοξο» και διατίθεται δωρεάν στους φοιτητές Ιατρικής για το κατ' επιλογήν μάθημα: Αρχές αυτοθεραπείας, Φάρμακα φυτικής προέλευσης. Αποτελεί επίσης ενδιαφέρον σύγγραμμα για τους Επιστήμονες Υγείας.

Το βιβλίο αναφέρεται:

- Στη νομοθεσία χρήσης φυτικών προϊόντων,
- Στη Φαρμακολογία των αναφερόμενων φυτών,
- Στις πιθανές φυτοθεραπευτικές δυνατότητες

(βάσει των σχετικών μονογραφιών από την ESCOP) σε λειτουργικές διαταραχές των διαφόρων συστημάτων, χωρίς να υπερ/υποτιμάται η αποτελεσματικότητα της χρήσης τους.

Επισημαίνεται ότι τα φυτά είναι οργανισμοί με δραστικά συστατικά, φαρμακολογικές ιδιότητες και δράσεις, αλληλεπιδράσεις με συμβατικά φάρμακα και ανεπιθύμητες ενέργειες. Η περιγραφή κάθε φυτού συνοδεύεται με επισήμανση θετικής ή όχι μονογραφίας και την αντίστοιχη αξιολόγηση από τον EMA.

Ταυτόχρονα, το βιβλίο αυτό παρέχει πολύτιμες γνώσεις για την καθημερινή χρήση φυτών που φύονται ελεύθερα στο περιβάλλον. Εξοικειώνει τον αναγνώστη με τους τρόπους υγιεινής διαβίωσης αξιοποιώντας τις φυσικές ιδιότητες των φυτών που οδηγούν στην ανακούφιση και στην πρόληψη διαφόρων προβλημάτων υγείας. Παράλληλα εφιστά την προσοχή όπου η χρήση κάποιων φυτών μπορεί να αποβεί και επικίνδυνη, καθότι τα φυτά ως ζώντες οργανισμοί που διαθέτουν δραστικά συστατικά δεν αποτελούν «placebo».

Πολλά από τα διαθέσιμα στη φαρμακευτική αγορά φάρμακα φυτικής προέ-

λευσης έχουν προκύψει βάσει των ιστορικών στοιχείων της χρήσης τους ως παραδοσιακά φάρμακα. Στο βιβλίο αυτό παρατίθενται επίσης μυθολογικά και ιστορικά στοιχεία που πηγάζουν από την παρατήρηση και οδηγούν στην εμπειρία και τη συστηματοποίηση της θεραπευτικής τους χρήσης.

Η δρόγη δεν αποτελείται από μια μόνο κύρια δραστική ουσία, αλλά από πληθώρα δευτερευόντων συστατικών που ή ενισχύουν τη δράση της κύριας ουσίας ή την εξουδετερώνουν. Ακόμη, ορισμένα συστατικά δρουν προστατευτικά ως προς μια συγκεκριμένη δράση, η οποία μπορεί αν είναι επιθυμητή για κάποια οργανικά συστήματα, αλλά επιβλαβής για άλλα. Τα νέα μόρια που παράγει η φύση με τη μορφή δευτερογενών φυτικών ουσιών είναι ανεξάντλητα και ενισχύουν τις δυνατότητες αναζήτησης νέων φαρμάκων ή άλλων προϊόντων στην υπηρεσία της υγείας. Όμως, τα φυτικά παρασκευάσματα πρέπει να διέπονται, όπως και τα συνθετικά φάρμακα, από τους κανόνες της Φαρμακοποιίας, να έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τους, αλλά και να διασφαλίζεται η ποιότητά τους. Πρέπει να παρασκευάζονται με συγκεκριμένες μεθόδους παραλαβής της δρόγης από το φυτό, επεξεργασίας των φυτικών στοιχείων και ταυτοποίησης του τελικού προϊόντος. Ανέκαθεν η φαρμακοβιομηχανία στρέφεται και στα φυτά αναζητώντας νέα μόρια με θεραπευτικές δράσεις.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), η Ευρωπαϊκή Ένωση και ο EMA (European Medicines Agency's Committee on Herbal Medicinal Products/ H MPC), έχουν θεσπίσει Οδηγίες που σύμφωνα με μονογραφίες καθορίζεται η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκων φυτικής προέλευσης στα κράτη- μέλη της ΕΕ. Από τα 10.000 νέα φυτικά μόρια που διερευνώνται, ένα μόνο καταλήγει να εγκριθεί ως φάρμακο. Ο WHO συνιστά την ενσωμάτωση της παραδοσιακής θεραπευτικής στην κλασική.

ΑΡΧΕΙΑ

ΕΛ.Ε.Φ.Ι.

(Ελληνική Εταιρεία
Φαρμακευτικής Ιατρικής)

eJOURNAL



Τεύχος 12-13^ο
Αυγούστος 2017

4μηνιαίο ηλεκτρονικό περιοδικό της Ελληνικής Εταιρείας Φαρμακευτικής Ιατρικής (ΕΛ. Ε.Φ.Ι.).
www.elefi.gr

Δωρεάν μη κερδοσκοπική επιστημονική έκδοση. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευση των κειμένων χωρίς την άδεια των συγγραφέων και της ΕΛΕΦΙ. Τα κείμενα απηχούν τις απόψεις των συγγραφέων.

Σχεδιασμός: Γιάννα Νίκης,
gnikis@otenet.gr
6973236595