



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Τομέας Ενέργειας, Βιομηχανικών
Διεργασιών & Αντιρρυπαντικής Τεχνολογίας

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Διπλωματική Εργασία

Αργυρόπουλος Ιάσων
Γούλας Παναγιώτης

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για
την απόκτηση του Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

Επιβλέπων: Δρ. Μποντόζογλου Βασίλης

Βόλος, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Τομέας Ενέργειας, Βιομηχανικών
Διεργασιών & Αντιρρυπαντικής Τεχνολογίας

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Διπλωματική Εργασία

Αργυρόπουλος Ιάσων
Γούλας Παναγιώτης

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για
την απόκτηση του Διπλώματος Μηχανολόγου Μηχανικού

Επιβλέπων: Δρ. Μποντόζογλου Βασίλης

Βόλος, 2019

© 2019 Αργυρόπουλος Ιάσων
© 2019 Γούλας Παναγιώτης

Η έγκριση της διπλωματικής εργασίας από το Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών της Πολυτεχνικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Πρώτος
Εξεταστής:
(Επιβλέπων)

Δρ. Μποντόζογλου Βασίλης
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων
Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Δεύτερος
Εξεταστής:

Δρ. Ανδρίτσος Νικόλαος
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων
Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τρίτος Εξεταστής:

Δρ. Πελεκάσης Νικόλαος
Καθηγητής, Τμήμα Μηχανολόγων
Μηχανικών,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να ξεκινήσουμε το κομμάτι αυτό των ευχαριστιών από τον επιβλέποντα καθηγητή μας, κ. Βασίλη Μποντόζογλου , για την βοήθεια αλλά και την καθοδήγηση του καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης αυτής της διπλωματικής . Όπως επίσης και για το γεγονός ότι μας έδωσε εξ' αρχής την ευκαιρία να ασχοληθούμε και να κατανοήσουμε σε βάθος ένα πολύ ενδιαφέρον θέμα. Ακόμα, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους φίλους μας, τόσο για την υποστήριξή τους σε όλη αυτή την προσπάθεια για την εκπόνηση της εργασίας, όσο και συνολικά για τις όμορφες στιγμές που περάσαμε όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών. Τελειώνοντας, δεν θα μπορούσαμε να παραλείψουμε να ευχαριστήσουμε τις οικογένειές μας και ειδικά τους γονείς μας, καθώς μας παρείχαν όλα τα εφόδια είτε ψυχολογικά είτε υλικά καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μας, αλλά και γενικότερα για την διαμόρφωση του ατόμου και του χαρακτήρα μας σε όλα τα στάδια της ζωής μας.

Περίληψη

Η χορήγηση φαρμάκων στον άνθρωπο αποτελεί αντικείμενο μελέτης εδώ και εκατοντάδες χρόνια. Η βελτίωση των μεθόδων εισαγωγής και απορρόφησης των φαρμάκων από τον ανθρώπινο οργανισμό βρίσκεται στο επίκεντρο της επιστήμης για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των ασθενειών που απειλούν τον άνθρωπο. Στη παρούσα πτυχιακή εργασία λοιπόν, περιγράφεται αρχικά η φυσιολογία του κυκλοφορικού, του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ αναλύονται διεξοδικά οι βασικότεροι τρόποι διάθεσης φαρμάκων στα συστήματα αυτά. Στη συνέχεια, αναπτύσσεται η ανατομία και ο τρόπος λειτουργίας του νεφρικού συστήματος με στόχο τη μελέτη της εξάλειψης του φαρμάκου από τον οργανισμό μέσω της νεφρική οδού. Ζητούμενο πλέον ήταν η παρακολούθηση της μεταβολής της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό για αυτό τον λόγο αναπτύχθηκε ένα φαρμακοκινητικό μοντέλο εξισώσεων. Για την εξέταση της αποτελεσματικότητας των παραπάνω εξισώσεων, χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα δύο εργαστηριακών μετρήσεων σε πρόγραμμα Matlab, από το οποίο εξήχθησαν κάποια συμπεράσματα, τα οποία απαντούν στο ερώτημα, για το αν το φαρμακοκινητικό μοντέλο είναι εφαρμόσιμο στην επιστήμη της φαρμακευτικής.



University of Thessaly

Department of Mechanical Engineering

Division of Energy, Industrial
Processes & Environmental
Technology

PHARMACOKINETIC ANALYSIS

Diploma Thesis

Argyropoulos Iason
Goulas Panagiotis

In partial fulfillment of the requirement for the degree of Master of Science
in Mechanical Engineering

Supervisor: Dr. Bontozoglou Vasilis

Volos, 2019

Abstract

The administration drug to humans, has been a study object for dozens of years now. The improvement of insertion and absorption methods of drugs, in the human body, has been in the center of science for the disease prevention that are threatening to humans. In the present thesis, is is described at first the physiology of the circulatory, breathing and digestive system, while they're been thoroughly analyzed the main ways to dispose drugs to elaborated, in order to study the elimination of drugs from the human body through the renal system. Most requested was the tracking of changes in the concentration of the drug in the body and for this reason, a pharmacokinetic equation model was developed. To examine the effectiveness of the above equations, data were used from two laboratory measurements in Matlab program, from which some conclusions have been drawn, which answer the question of whether the pharmacokinetic model is applicable to science of pharmaceuticals.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	v
Περίληψη	vi
Abstract.....	viii
Περιεχόμενα.....	ix
Ονοματολογία	xii
Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1.1 Κίνητρο και Στόχοι Πτυχιακής	1
1.2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση	2
1.3 Οργάνωση Διπλωματικής Εργασίας.....	2
Κεφάλαιο 2. Κυκλοφορικό Σύστημα.....	3
2.1 Τα Βασικά Μέρη του Κυκλοφορικού Συστήματος.....	3
2.1.1 Η Καρδιά.....	3
2.1.2 Αιμοφόρα Αγγεία.....	5
2.1.3 Το Αίμα	7
2.2 ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	9
Κεφάλαιο 3 Αναπνευστικό Σύστημα	12
3.1 Κύρια Λειτουργία	12
3.2 Οι Περιοχές του Αναπνευστικού Συστήματος.....	12
3.3 Δευτερεύουσα Λειτουργία	14
3.4 Η Αναπνοή	14
3.4.1 Μέθοδος Αναπνοής.....	15
3.4.2 Όγκοι και Πνευμονικές Χωρητικότητες.....	16
3.5 Λειτουργία των Αναπνευστικών Διαβάσεων.....	16
3.6 Διάχυση Λόγω Μερικής Πίεσης.....	16
3.7 Αναπνευστική Μεμβράνη.....	18
3.8 Χορήγηση Φαρμάκων στους Πνεύμονες.....	19
3.8.1 Φαρμακευτικά Αερολύματα	20
3.8.2 Εναπόθεση Αερολυμάτων	20
3.9 Τύποι Φαρμακευτικών Αερολυμάτων.....	21
3.9.1 Αερολύματα Μετρούμενης Δόσης (MDIs).....	21
3.9.2 Εισπνευστήρες Ξηράς Κόνεως(DPIs).....	22
3.9.3 Ψεκαστήρες (Nebulizers)	24
Κεφάλαιο 4 Γαστρεντερικό Σύστημα.....	26

4.1 Γαστρεντερικός Λείος Μυς	28
4.2 Γαστρεντερικό Νευρικό Σύστημα	28
4.3 Το Στομάχι.....	30
4.3.1 Η Ανατομία του	30
4.3.2 Λειτουργία Στομάχους	31
4.4 Το Λεπτό Έντερο.....	32
4.5 Το Παχύ Έντερο	34
4.6 Το Δωδεκαδάκτυλο.....	35
4.7 Το Πάγκρεας.....	35
4.8 Η Χολή	36
4.9 Το Ήπαρ.....	37
4.10 Ροή Αίματος στο Γαστρεντερικό Σύστημα	38
4.11 Χορήγηση Φαρμάκου από τη Γαστρεντερική Οδό.....	39
4.11.1 Φαρμακοτεχνικές Μορφές Χορήγησης Φαρμάκων από το Στόμα	40
4.11.2 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Χορήγησης Φαρμάκου από τη Γαστρεντερική Οδό.....	40
Κεφάλαιο 5 Νεφρά	42
5.1 Περιγραφή και Ανατομία τους	42
5.2 Περιγραφή του Αγγειακού Συστήματος του Νεφρού.....	44
5.3 Δομή ενός Νεφρώνα.....	45
5.3 Το Νεφρικό Σπείραμα	46
5.4 Βασικές Αρχές Λειτουργίας-Σχηματισμός Ούρων	48
5.5 Λειτουργία Απέκκρισης Φαρμάκου Μέσω της Νεφρικής Οδού.....	50
5.6 GFR-Παράγοντες που το Επηρεάζουν	52
Κεφάλαιο 6 Φαρμακοκινητική Ανάλυση.....	58
6.1 Διαδρομές Εισόδου του Φαρμάκου.....	58
6.2 Προσεγγίσεις της Μοντελοποίησης.....	58
6.3 Παράγοντες που Επηρεάζουν την Κατανομή του Φαρμάκου	59
6.4 Καθαρισμός του Οργανισμού από το Φάρμακο	62
6.4.1 Καθαρισμός Νεφρού	62
6.4.2 Καθαρισμός Πλάσματος.....	62
6.5 Ενδοφλέβια Έγχυση Φαρμάκου.....	63
6.6 Συσσώρευση Φαρμάκου στα Ούρα	64
6.7 Συνεχής Έγχυση Φαρμάκου	65
6.8 Πρώτης Τάξης Απορρόφηση και Αποδόμηση Φαρμάκου	66
6.9 Πειραματικά Αποτελέσματα	69

6.9.1 Πρώτο πείραμα	69
6.9.2 Δεύτερο πείραμα	71
Κεφάλαιο 7 Συμπεράσματα	77
Βιβλιογραφία	78
Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία	78
Ελληνική Βιβλιογραφία	79
Αναφορές από το Διαδύκτιο.....	80
Παράρτημα Εικόνων	81
Παράρτημα Πινάκων	83
Παράρτημα Διαγραμμάτων	84
Παράρτημα Κώδικας 1	85
Παράρτημα Κώδικας 2	87

Ονοματολογία

GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης	ml/min
k_f	Συντελεστής σπειραματικής υπερδιήθησης	ml*m*min/kg
PG	Υδροστατική πίεση σπειραματικών τριχοειδων	mmHg
PB	Υδροστατική πίεση της κάψουλας Bowman	mmHg
πG	Κολλοειδωσμητική πίεση των τριχοειδών	mmHg
πB	Κολλοειδωσμητική πίεση της κάψας Bowman	mmHg
ϵ	Γινόμενα πυκνότητας επί επιτάχυνση βαρύτητας	Kg/(m ² *min)
$V_{apparent}$	Φαινομενικός όγκος κατανομής	L
A_{body}	Συνολική ποσότητα φαρμάκου στον οργανισμό	mg
C_{total}	Συνολική συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα	mg/L
C_{BP}	Συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος	mg/L
C_{BT}	Συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες των ιστών	mg/L
C	Συγκέντρωση αδέσμευτου φαρμάκου στους ιστούς και στο πλάσμα	mg/L

V	Συνολικός όγκος υγρών του οργανισμού που μπορεί να κατανεμηθεί το φάρμακο	L
V_{plasma}	Συνολικός όγκος του πλάσματος	L
V_{tissue}	Συνολικός όγκος των ιστών	L
CL_{renal}	Ροή καθαρού νεφρικού πλάσματος	ml/min
k_{renal}	Σταθερά νεφρικής αποδόμησης	1/min
Q_{urine}	Ογκομετρική παροχή των ούρων	ml/min
C_{urine}	Συγκέντρωση του φαρμάκου στα ούρα	mg/L
k_i	Σταθερά κάθε διαδικασίας εξάλειψης φαρμάκου	1/min
k_{te}	Σύνολο σταθερών εξάλειψης	1/min
CL_{plasma}	Ροή καθαρού πλάσματος σε κάθε διαδικασία εξάλειψης	ml/min
C_0	Αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου	mg/L
$AUC^{0 \rightarrow \infty}$	Εμβαδόν του χώρου κάτω από τη καμπύλη C	mg/ml/min
D	Μάζα της δόσης του φαρμάκου	mg
M_{urine}	Ο ρυθμός με τον οποίον το φάρμακο συσσωρεύεται στα ούρα	ml/min
I_0	Ρυθμός έγχυσης φαρμάκου	mg/min
C_{ss}	Η σταθερή συγκέντρωση φαρμάκου στη σταθερή έγχυση	mg/L

f	Κλάσμα δόσης του φαρμάκου που είναι απορροφήσιμο	
A_{body}	Συνολική ποσότητα φαρμάκου που απομένει να απορροφηθεί	mg
k_a	Σταθερά ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου πρώτης τάξης	1/min
T_{max}	Ο χρόνος στον οποίον η συγκέντρωση μεγιστοποιείται	min
C_{max}	Μέγιστη συγκέντρωση στη πρώτης τάξης απορρόφηση	mg/L
M^{∞}_{urine}	Η ποσότητα φαρμάκου που βρίσκεται στα ούρα σε άπειρο χρόνο	ml/min
x	Το κλάσμα του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα που δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος	
y	Το κλάσμα του συνολικού φαρμάκου στους ιστούς που δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες των ιστών	

Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Κίνητρο και Στόχοι Πτυχιακής

Κύρια επιδίωξη της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι η ανάπτυξη ενός μαθηματικού μοντέλου που εντάσσεται στο τομέα της φαρμακοκινητικής και περιγράφει τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου με το χρόνο. Πιο συγκεκριμένα εστιάζεται στη κύρια μέθοδο εξάλειψης του φαρμάκου από τον οργανισμό που είναι τα νεφρά. Απαραίτητη προϋπόθεση για την κατανόηση του φαρμακοκινητικού μοντέλου είναι η αφομοίωση κάποιων βασικών γνώσεων σχετικά με την είσοδο του φαρμάκου στον οργανισμό και την ανθρώπινη φυσιολογία. Στην ανθρώπινη φυσιολογία που μελετάται, εντάσσεται το κυκλοφορικό, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και το νεφρικό σύστημα. Ένας απώτερος σκοπός αυτών των φαρμακοκινητικών εξισώσεων είναι η κατανόηση της διαφορετικής συμπεριφοράς του φαρμάκου σε διαφορετικούς οργανισμούς. Για την επίτευξη των παραπάνω χρειάστηκε εκτενής μελέτη βιβλιογραφίας της ανθρώπινης φυσιολογίας, των βασικών φαινομένων μεταφοράς και της φαρμακοκινητικής. Αρχικά γίνεται αναλυτική εξήγηση των τρόπων χορήγησης και απορρόφησης φαρμάκων που συνδέονται με τα χαρακτηριστικά της ανθρώπινης φυσιολογίας. Στη συνέχεια παρουσιάζεται εκτενώς, ο τρόπος λειτουργίας της νεφρικής οδού με σκοπό την πλήρης κατάρτιση γνώσεων για τη καλύτερη δυνατή εμπειρία του φαρμακοκινητικού μοντέλου. Τέλος έγινε εφαρμογή των μαθηματικών εξισώσεων σε πρόγραμμα Matlab, τα αποτελέσματα των οποίων συγκρίθηκαν με πειραματικά δεδομένα με σκοπό τη εξαγωγή συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα του μοντέλου.

1.2 Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

Το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για την εξέλιξη των φαρμάκων είναι πολύ μεγάλο. Για τον λόγο αυτό η βιβλιογραφία πάνω σε αυτό το αντικείμενο είναι πολύ μεγάλη και έχουν συνταχθεί μία σειρά από μελέτες και άρθρα, από τα οποία πολλά από αυτά αποτέλεσαν πηγές για την διαμόρφωση αυτής της πτυχιακής εργασίας.

Πιο συγκεκριμένα ο Guyton, A. C και ο Hall, J. E περιέγραψαν την ανθρώπινη φυσιολογία μέσω του συγκράματος Textbook of Medical Physiology. Επίσης πηγή του φαρμακοκινητικού μοντέλου αποτέλεσαι το σύγκραμα του Ronald L. Fournier με τίτλο Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering.

1.3 Οργάνωση Διπλωματικής Εργασίας

Συνοπτικά στα κεφάλαια που θα αναλυθούν στη παρούσα πτυχιακή εργασία αναπτύσσονται τα εξής:

Στο **Κεφάλαιο 1** γίνεται αντιληπτό το κίνητρο και ο σκοπός της εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας καθώς επίσης και η βασική βιβλιογραφία που χρησιμοποιήθηκε κατά των πλείστων.

Στο **Κεφάλαιο 2** παρουσιάζεται η φυσιολογία του κυκλοφορικού συστήματος και η τεχνολογία που αναπτύχθηκε για τη χορήγηση φαρμάκου απευθείας στο σύστημα αυτό.

Στο **Κεφάλαιο 3** περιέχεται η ανατομία και ο τρόπος λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος ενώ επίσης περιγράφονται αναλυτικά οι συσκευές χορήγησης εισπνεόμενων αερολυμάτων.

Στο **Κεφάλαιο 4** περιγράφεται η ανατομία και ο τρόπος λειτουργίας των οργάνων που απαρτίζουν το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ γίνεται αναφορά στην απορρόφηση και στον μεταβολισμό του φαρμάκου που λαμβάνει χώρα στο σύστημα αυτό.

Στο **Κεφάλαιο 5** παρουσιάζεται, η ανατομία του νεφρικού συστήματος, ο τρόπος λειτουργίας του και ο σχηματισμός των ούρων. Επίσης γίνεται συσχετισμός ανάμεσα στην απέκκριση φαρμάκου και στον σχηματισμό των ούρων μέσω των φαινομένων μεταφοράς

Στο **Κεφάλαιο 6** αναπτύσσεται το φαρμακοκινητικό μοντέλο που περιγράφει τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου που εισήχθη στον οργανισμό λόγω της εξάλειψής του μέσω της νεφρικής οδού.

Στο **Κεφάλαιο 7** γίνεται σχολιασμός της σύγκρισης των αποτελεσμάτων του μαθηματικού μοντέλου με των πειραματικών δεδομένων.

Κεφάλαιο 2. Κυκλοφορικό Σύστημα

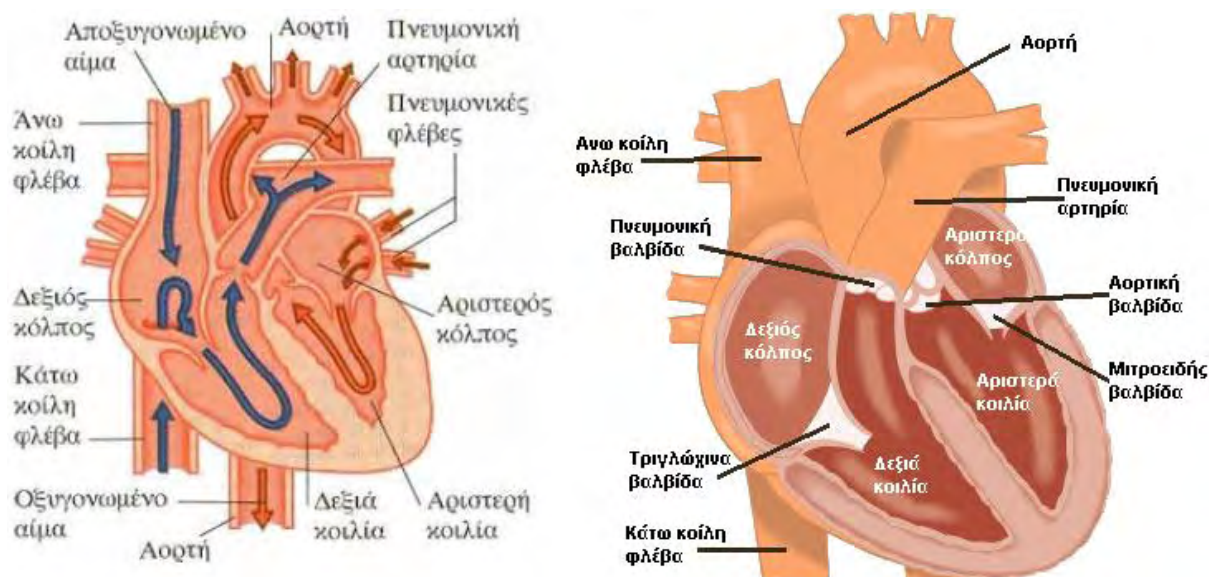
Η λειτουργία και ο σκοπός του κυκλοφορικού, όπως αναφέρεται και στο βιβλίο των Guyton, A. C και Hall, J. E (2005), συστήματος είναι να μεταφέρει θρεπτικές ουσίες σε όλους τους ιστούς του οργανισμού και επίσης να απομακρύνει τις πλέον άχρηστες ουσίες από αυτούς. Επίσης μέσα από το κυκλοφορικό σύστημα οι ορμόνες φτάνουν σε όλα τα σημεία του σώματος. Οι ιστοί είναι αυτοί που καθορίζουν τον ρυθμό με τον οποίο οι ουσίες φτάνουν σε αυτούς σύμφωνα με τις ανάγκες τους.

2.1 Τα Βασικά Μέρη του Κυκλοφορικού Συστήματος

Τα βασικά μέρη που αποτελούν το κυκλοφορικό σύστημα είναι η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και το αίμα που κυκλοφορεί μέσα σε αυτά και μεταφέρει όλες τις ουσίες. Το λεμφικό είναι επίσης στενά συνδεδεμένο με το κυκλοφορικό και το οποίο είναι ένα σύστημα αγγείων στο οποίο κυκλοφορεί η λέμφος.

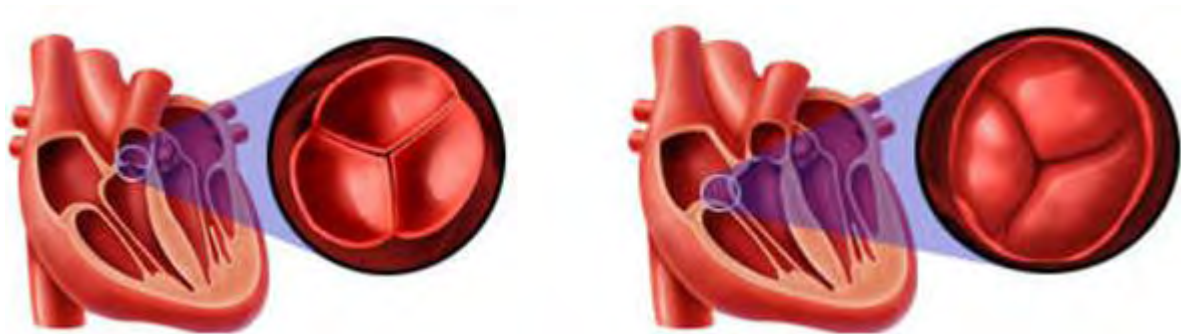
2.1.1 Η Καρδιά

Η καρδιά αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα όργανα του οργανισμού. Η λειτουργία της έχει ως σκοπό να ρυθμίζει τη ροή του αίματος και να παρέχει στους ιστούς τις απαραίτητες ποσότητες αίματος με τη κατάλληλη ταχύτητα και πίεση έτσι ώστε να επιτυγχάνονται οι συνθήκες που έχει ο οργανισμός ανάγκη κάθε στιγμή. Η καρδιά προστατεύεται από το θώρακα, καθώς βρίσκεται πίσω από αυτόν και ανάμεσα στους δύο πνεύμονες. Αποτελείται από μυϊκό ιστό, τον μυοκάρδιο, το σχήμα της είναι κωνικό και έχει μέγεθος μεγάλης γροθιάς. Η καρδιά χωρίζεται σε τέσσερα μέρη, τη δεξιά και αριστερή κοιλία που βρίσκονται στο κάτω μέρος της καρδιάς και το δεξί και αριστερό κόλπο που βρίσκονται στο πάνω μέρος της καρδιάς (Εικόνα 2.1α). Κάθε κόλπος είναι μία αντλία που κινεί το αίμα στις κοιλίες. Στη συνέχεια η δεξιά κοιλία της καρδιάς αντλεί αίμα προς τους πνεύμονες και η αριστερή κοιλία προς το υπόλοιπο κυκλοφορικό σύστημα. Η συνεχόμενη άντληση αίματος γίνεται με συνεχείς διαδοχικές συσπάσεις της καρδιάς που ονομάζονται καρδιακές αρρυθμίες.



Εικόνα 2.1 α) Ανατομία της καρδιάς β) Βαλβίδες της καρδιάς

Το αριστερό τμήμα της καρδιάς με το δεξιό δεν επικοινωνούν μεταξύ τους. Συγκεκριμένα στο δεξιό κόλπο επιστρέφει το αίμα από όλα τα μέρη του σώματος και εισέρχεται στη δεξιά κοιλία μέσω μιας βαλβίδας που ενώνει τα δύο τμήματα. Η βαλβίδα αυτή ονομάζεται *τριγλώχινα* (Εικόνα 2.1α και Εικόνα 2.2β) επειδή αποτελείται από τρία τριγωνικά βαλβιδικά τμήματα (γλωχίνες). Η ιδιαίτερη λειτουργία της βαλβίδας είναι να επιτρέπει τη ροή προς μία και μοναδική κατεύθυνση του αίματος από τον κόλπο στη κοιλία. Μετά τη δεξιά κοιλία το αίμα εισέρχεται στους πνεύμονες μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Η δεξιά κοιλία και η πνευμονική αρτηρία επικοινωνούν μέσω της *πνευμονικής βαλβίδας* (Εικόνα 2.2α) η οποία εμποδίζει να επιστρέφει το αίμα πίσω στη κοιλία.



Εικόνα 2.2 α) Πνευμονική βαλβίδα β) Τριγλώχινα βαλβίδα

Στο αριστερό τμήμα της καρδιάς, ο αριστερός κόλπος δέχεται το αίμα από τις πνευμονικές φλέβες και στη συνέχεια το αίμα μέσω του αριστερού κολποκοιλιακού στομίου εισέρχεται στην αριστερή κοιλία. Σε αυτό το στόμιο υπάρχει μία βαλβίδα, η *μιτροειδής βαλβίδα* (Εικόνα 2.3α), που επίσης αποτελείται από τριγωνικά βαλβιδικά τμήματα. Στη συνέχεια το αίμα διοχετεύεται στο σώμα μέσω της μεγαλύτερης αρτηρίας του οργανισμού την *αορτή*. Στο σημείο αυτό συναντάται η τέταρτη και η τελευταία βαλβίδα της καρδιάς, η *αορτική βαλβίδα* (Εικόνα 2.3β), που επίσης εμποδίζει την επιστροφή του αίματος.



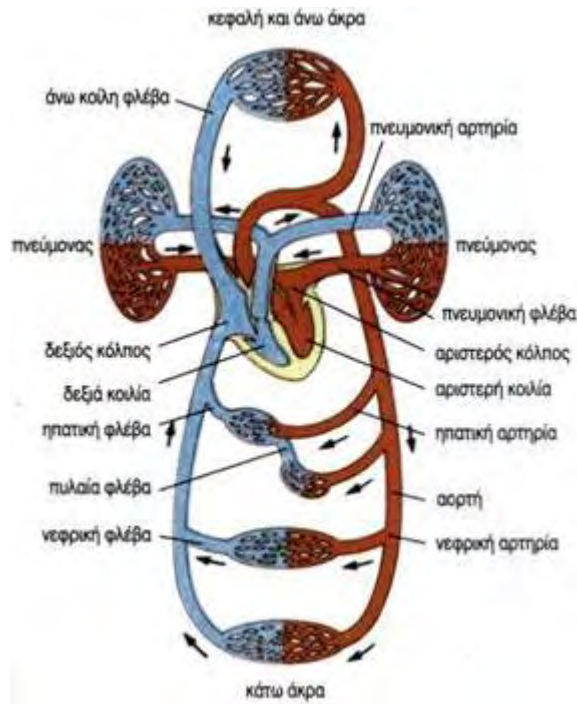
Εικόνα 2.3 α) Μιτροειδής βαλβίδα β) Αορτική βαλβίδα

2.1.2 Αιμοφόρα Αγγεία

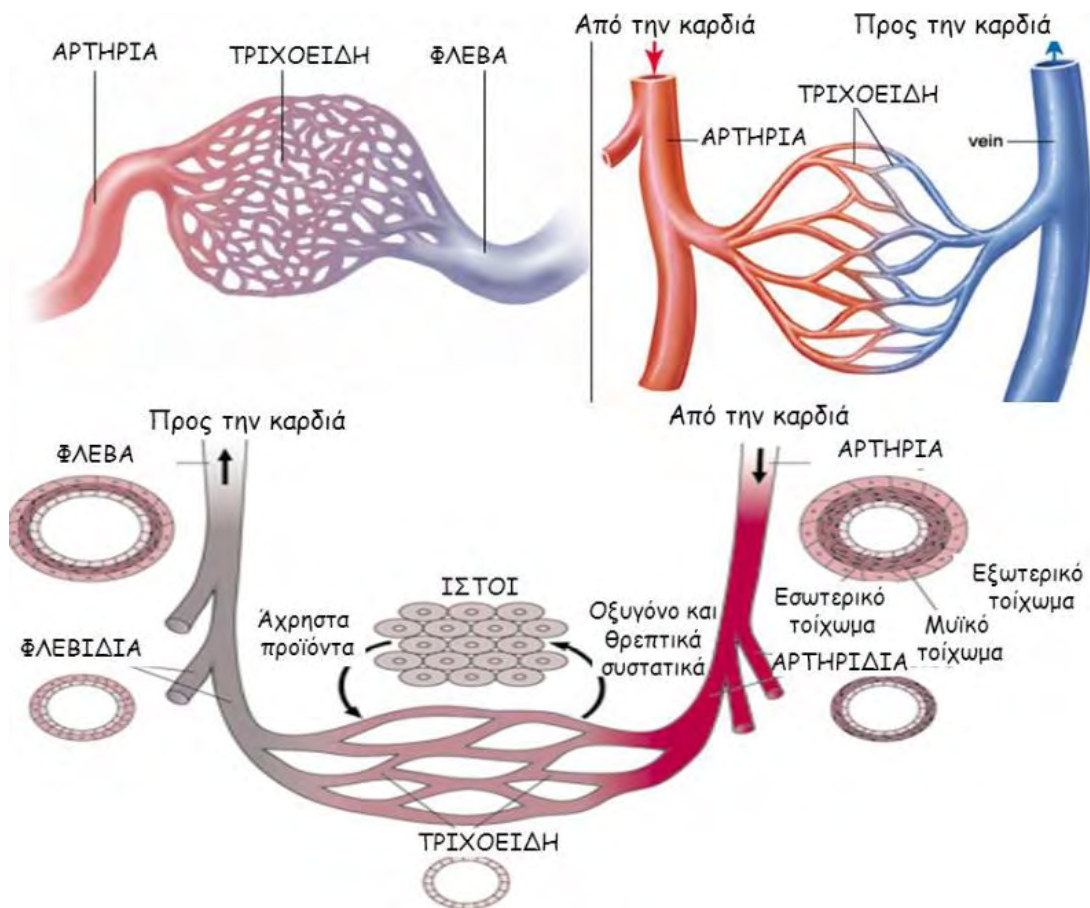
Το κυκλοφορικό σύστημα χωρίζεται σε δύο είδη, στο συστηματικό και στο πνευμονικό. Το πνευμονικό σύστημα ξεκινάει από τη δεξιά κοιλία όπου το αίμα πηγαίνει στους πνεύμονες για να εμπλουτιστεί με οξυγόνο και άλλες ουσίες, που εισέρχονται στους πνεύμονες με την αναπνοή, αλλά και να αποβάλλει επίσης διοξείδιο του άνθρακα και άλλες άχρηστες ουσίες. Η ροή του αίματος στο πνευμονικό κυκλοφορικό σύστημα τελειώνει στον αριστερό κόλπο της καρδιάς. Το συστηματικό ξεκινάει από τη αριστερή κοιλία και παρέχει καθαρό αίμα, εμπλουτισμένο σε θρεπτικές ουσίες, σε όλο τον οργανισμό και τελειώνει στο δεξιό κόλπο.

Το κυκλοφορικό σύστημα αποτελείται από τρία βασικά είδη αγγείων, τις αρτηρίες, τα αρτηρίδια μαζί με τα φλεβίδια και τις φλέβες (Εικόνα 2.4 και 2.5). Όσον αφορά το πνευμονικό, η πνευμονική αρτηρία μεταφέρει αίμα με χαμηλές ή και μηδαμινές ποσότητες οξυγόνου στους πνεύμονες ώστε να εμπλουτιστεί και να επιστρέψει στη καρδιά για να επανακυκλοφορήσει. Εκτείνεται πέντε εκατοστά πάνω από τη δεξιά κοιλία και στη συνέχεια διαιρείται στους δύο πνεύμονες. Είναι πολύ λεπτή με πάχος τοιχώματος το ένα τρίτο της αντίστοιχης αρτηρίας του συστηματικού που ονομάζεται *αορτή*. Η *αορτή* είναι η αρτηρία του συστηματικού που μεταφέρει το πλέον εμπλουτισμένο, από τους πνεύμονες, αίμα σε ολόκληρο τον υπόλοιπο οργανισμό. Το αίμα ρέει σε υψηλή πίεση και ταχύτητα μέσα στις αρτηρίες για αυτό το λόγο τα τοιχώματα είναι πολύ ισχυρά. Επίσης διαθέτουν μεγάλη ποσότητα μυϊκού ιστού στον οποίο οφείλεται η μεταφορά του αίματος με τις συσπάσεις των τοιχωμάτων. Στα άκρα της αρτηρίας αρχίζουν τα *αρτηρίδια* που είναι οι διακλαδώσεις της και αποτελούν το δεύτερο διακριτό είδος αγγείου. Τα *αρτηρίδια* είναι υπεύθυνα για τον έλεγχο του αίματος που θα φτάσει στα *τριχοειδή αγγεία*. Ο έλεγχος αυτός επιτυγχάνεται με τα μυϊκά τοιχώματα τα οποία είναι ισχυρά έτσι ώστε να διακόπτουν και να συνεχίζουν τη τροφοδοσία των τριχοειδών. Τα τριχοειδή αγγεία έχουν λεπτούς πόρους ώστε να μεταφέρουν θρεπτικές ουσίες, ηλεκτρολύτες, ορμόνες και άλλες ουσίες στα κύτταρα. Η συνολική τους επιφάνεια ξεπερνάει τα 500 τετραγωνικά μέτρα. Στην ίδια κατηγορία με τα αρτηρίδια είναι και τα *φλεβίδια* τα οποία συλλέγουν τα απόβλητα από τους κυτταρικούς μεταβολισμούς και τα οδηγούν στη τρίτη κατηγορία αγγείων, τις *φλέβες*. Οι *φλέβες*, εκτός από την επαναφορά του αίματος πίσω στη καρδιά, λειτουργούν και ως δεξαμενές αίματος. Οι χαμηλές πιέσεις που επικρατούν στις φλέβες δεν απαιτούν ενισχυμένα τοιχώματα παρόλα αυτά είναι μυϊκά ενισχυμένες ώστε να συστέλλονται και να διαστέλλονται ώστε να ελέγχουν το επιπλέον αίμα, ανάλογα με τις ανάγκες του συστήματος.

Το κυκλοφορικό σύστημα περιλαμβάνει δύο σημαντικά όργανα, τα οποία θα περιγραφούν και θα αναλυθούν στη συνέχεια, το *ήπαρ* και οι *νεφροί*. Οι *νεφροί* τροφοδοτούνται με τη δεξιά και την αριστερή νεφρική αρτηρία, όπου καθαρίζουν το αίμα από τοξικές ουσίες (ουρία) και περίσσεια νερού, και οι νεφρικές φλέβες απάγουν το αίμα από αυτούς. Το *ήπαρ* τροφοδοτείται με οξυγονωμένο αίμα από την ηπατική αρτηρία και με αίμα από το στομάχι, το έντερο, τη σπλήνα, το πάγκρεας και τη χοληδόχο κύστη από τη πυλαία φλέβα και επιστρέφει στο κυκλοφορικό σύστημα με την ηπατική φλέβα.



Εικόνα 2.4 Το κυκλοφορικό σύστημα και τα αγγεία που το αποτελούν



Εικόνα 2.5 Τα αγγεία του κυκλοφορικού συστήματος και η δομή τους

2.1.3 Το Αίμα

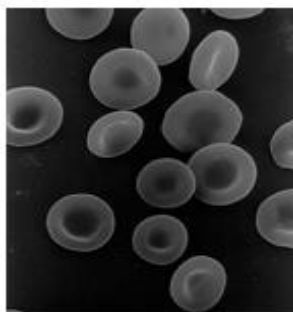
Είναι το μέσο που κυκλοφορεί στα αιμοφόρα αγγεία και αντλεί η καρδιά με κάθε παλμό. Η λειτουργία του είναι να μεταφέρει θρεπτικές ουσίες, ορμόνες, βιταμίνες, θερμότητα και οξυγόνο ανάλογα με τις ανάγκες των ιστών αλλά και να απομακρύνει τις απόβλητες ουσίες από αυτούς. Η λειτουργία αυτή απαιτεί γρήγορη απόκριση, για αυτό το λόγο το αίμα κινείται με ταχύτητα 2 χιλιομέτρων την ώρα. Η Το αίμα αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων τα οποία βρίσκονται σε ένα υγρό περιβάλλον, *το πλάσμα*. Ο μέσος ενήλικας έχει συνολικό όγκο αίματος, περίπου 5 λίτρα. Το πλάσμα (άμορφο συστατικό) καταλαμβάνει τα 2,7-3 λίτρα και το υπόλοιπο ποσοστό το καταλαμβάνουν τα κυτταρικά στοιχεία (έμμορφα συστατικά) που αιωρούνται στο πλάσμα (Εικόνα 2.7 α).

Το πλάσμα είναι το κύριο συστατικό του αίματος και αποτελείται από 91,5% νερό, 7% από πρωτεΐνες (Εικόνα 2.7 β), όπως λευκωματίνη, σφαιρίνες, ινωδογόνο και από 1,5% από θρεπτικές ουσίες, ορμόνες, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες κ.α.

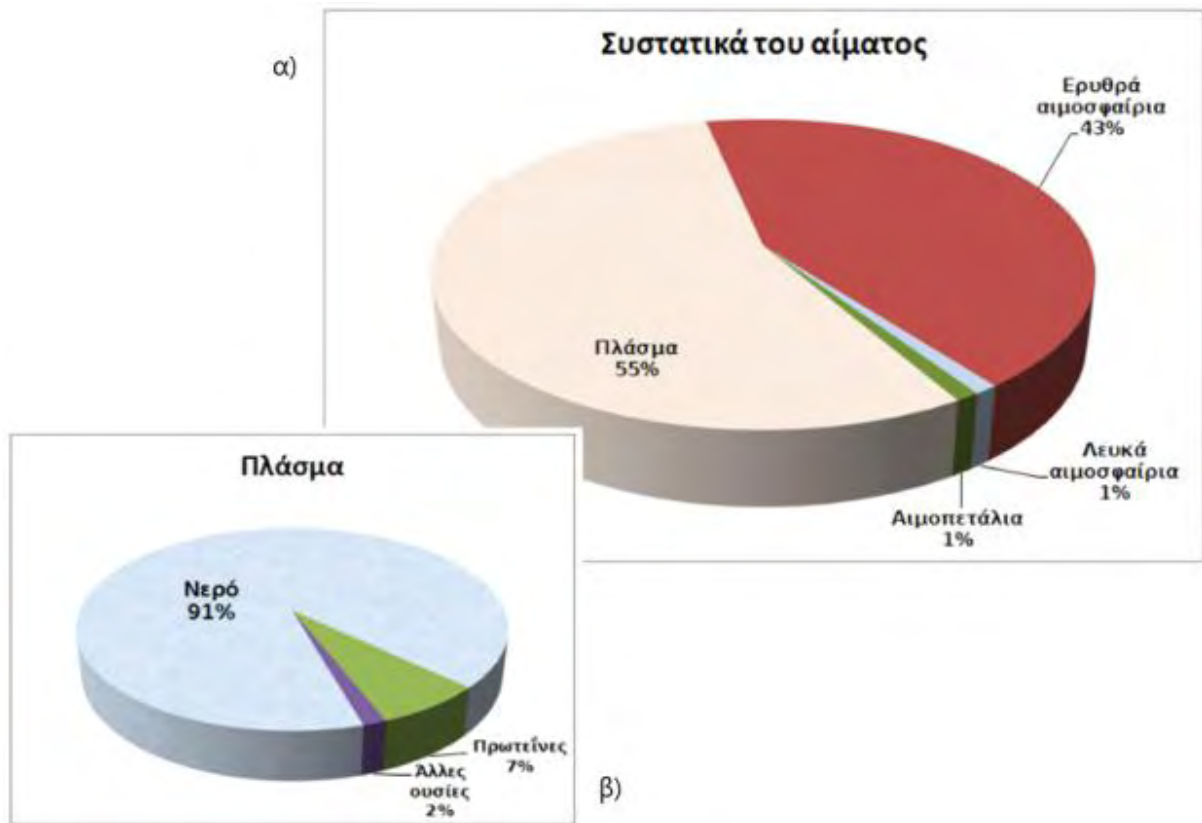
Οι πρωτεΐνες του πλάσματος διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες με τη κάθε μία να επιτελεί μια συγκεκριμένη και πολύ σημαντική λειτουργία. Η πρώτη είναι οι *αλβουμίνη* που κάνει το αίμα κολλώδες και θολό διατηρώντας σταθερή την ωσμωτική πίεση στο αίμα. Η δεύτερη είναι η *σφαιρίνη* που καταστρέφει τους μικροοργανισμούς, μεταφέρει ουσίες και συμβάλλει στη πήξη του αίματος. Στη τρίτη κατηγορία είναι *το ινωδογόνο* που επίσης συμβάλλει στη πήξη του αίματος. Τέταρτη και τελευταία κατηγορία είναι το συμπλήρωμα το οποίο αποτελείται από μία ομάδα 20 πρωτεϊνών που αντιμετωπίζουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς και τους καταστρέφουν.

Τα κυτταρικά στοιχεία χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες (Εικόνα 2.7α). Η πρώτη είναι τα *ερυθρά αιμοσφαίρια* (Εικόνα 2.6), όπου το αίμα είναι πλούσια σε αυτά, καθώς καταλαμβάνουν το 38%-48% τους συνολικού αριθμού κυττάρων στο αίμα. Η λειτουργία τους είναι πολύ σημαντική καθώς μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στα κύτταρα και απάγουν το διοξείδιο από αυτά. Το χρώμα τους είναι κόκκινο και οφείλεται στην αιμοσφαιρίνη που περιέχεται στο κυτταρόπλασμα και χρησιμεύει στη μεταφορά του οξυγόνου. Το σχήμα τους είναι αμφίκοιλος δίσκος και είναι παχύτερα στη περιφέρεια. Το ιδιαίτερο σχήμα τους το οφείλουν στην έλλειψη πυρήνα. Έχουν διάρκεια ζωής 120 ημέρες και παράγονται από τον μυελό των οστών.

Η δεύτερη κατηγορία κυττάρων του αίματος είναι τα *λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα*. Είναι πολύ λιγότερα σε αριθμό από τα ερυθρά αιμοσφαίρια και σε αντίθεση με αυτά έχουν πυρήνα. Το χρώμα τους είναι λευκό και το σχήμα τους σφαιρικό. Η λειτουργία τους είναι να καταπολεμούν τις λοιμώξεις, επιτίθοντας και καταστρέφοντας τις επιβλαβείς ξένες ουσίες. Τα λευκά αιμοσφαίρια κατευθύνονται στις περιοχές που έχουν μολυνθεί και κατατρώνε φλεγμονές, εγκαύματα και πληγές απομονώνοντας τη μόλυνση (Εικόνα 2.8). Στην επίτευξη αυτού του στόχου βοηθάει η ικανότητά τους να μπορούν να διαπερνούν τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων (Εικόνα 2.9). Τα λευκά αιμοσφαίρια ζούνε από λίγες μέρες έως λίγες εβδομάδες και σχηματίζονται στον μυελό των οστών, στη σπλήνα και στους λεμφαδένες.



Εικόνα 2.6 Ερυθρά αιμοσφαίρια

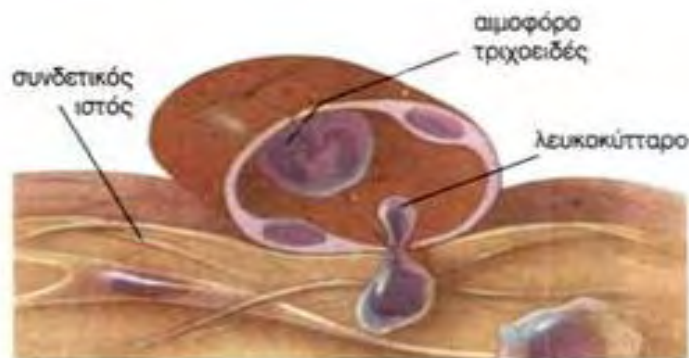


Εικόνα 2.7 α) Συστατικά του αίματος β) Συστατικά του πλάσματος

Η τρίτη κατηγορία είναι τα *αιμοπετάλια* τα οποία είναι κυτταρικά θραύσματα και για αυτό το λόγο έχουν ακανόνιστο σχήμα. Η λειτουργία τους είναι να βοηθούν στη γρήγορη πήξη του αίματος ώστε να σταματάει η αιμορραγία. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση ενζύμου της *θρομβοκινάσης*.



Εικόνα 2.8 Απομόνωση της μόλυνσης από τα λευκά αιμοσφαίρια



Εικόνα 2.9 Τα λευκοκύτταρα διαπερνούν τα τοιχώματα των τριχοειδών για να φτάσουν στο σημείο δράσης

2.2 ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Η ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου είναι μία από τις τρεις μεθόδους χορήγησης φαρμάκου σε έναν οργανισμό. Με τη μέθοδο αυτή, το φάρμακο εισέρχεται απευθείας στο κυκλοφορικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα στη φλέβα. Στη συνέχεια το φάρμακο καθοδηγούμενο από το αίμα θα επιστρέψει στη καρδιά, μετά θα σταλεί στους πνεύμονες όπου θα εμπλουτιστεί με οξυγόνο και τέλος, η καρδιά θα το αντλήσει μέσω της αορτής σε ολόκληρο τον οργανισμό για να απορροφηθεί στο σημείο δράσης. Αποτελεί τη πιο γρήγορη μέθοδο για την απορρόφηση του φαρμάκου, και αυτό οφείλεται στη παράκαμψη του εντερικού και πεπτικού συστήματος (για το λόγο αυτό ονομάζεται και παρεντερική μέθοδος). Επίσης η δοσολογία του φαρμάκου είναι πιο ακριβής σε σχέση με τις άλλες μεθόδους καθώς δεν υπάρχει απορροφώμενη ποσότητα από ένζυμα όπως θα δούμε στην εντερική απορρόφηση. Η μέθοδος αυτή έχει και μειονεκτήματα, όπως ο φόβος για τις βελόνες, οι επώδυνες ενέσεις και η πιθανή μόλυνση στο σημείο της ένεσης και η αντιμετώπισή τους απαιτεί επαγγελματίες υγείας και εμπειρία. Συνεπώς, η ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου πραγματοποιείται σε νοσοκομεία ή υπό την επίβλεψη νοσηλεύτη εκτός από την ινσουλίνη που χορηγείται από τον ίδιο τον ασθενή. Εκτός από τη χορήγηση φαρμάκου η ενδοφλέβια χορήγηση χρησιμοποιείται ευρέως για αντικατάσταση υγρών, για τη διόρθωση των ανισορροπιών των ηλεκτρολυτών και για τη μετάγγιση του αίματος.

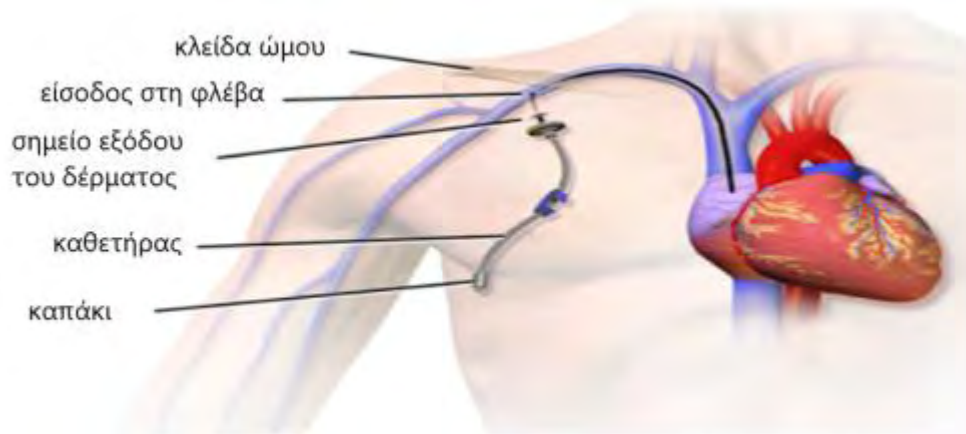
Στην ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκου υπάρχουν δύο τύποι έγχυσης, *η συνεχής έγχυση* και *η ένεση*. Η συνεχής έγχυση γίνεται σε προκαθορισμένο χρόνο με τη χρήση ορού που βρίσκεται σε πλαστική σακούλα και η έγχυση πραγματοποιείται με τη πίεση λόγω βαρύτητας. Ο τύπος αυτός χρησιμεύει κυρίως για να διορθώσει ανισορροπίες σε υγρά και ηλεκτρολύτες (για παράδειγμα σε περίπτωση ασθενειών όπως η γαστρεντερίτιδα) αλλά και στη χορήγηση φαρμάκων σε μορφή ορού. Η ένεση χορηγεί τη δόση του φαρμάκου ταχέως σε μία φλέβα πιέζοντας το έμβολο τη σύριγγας αργά για αυτό το λόγο ονομάζεται και απευθείας έγχυση.

Ανάλογα με το τύπο της φλέβας που συνδέεται ο καθετήρας δημιουργούνται και αντίστοιχες κατηγορίες γραμμών σύνδεσης. Ο καθετήρας είναι ένας λεπτός σωλήνας που διευκολύνει την απομάκρυνση ή την εισαγωγή υγρών στον οργανισμό μέσω της φλέβας. Ο πιο συνηθισμένος τύπος σύνδεσης είναι *η περιφερειακή γραμμή (Εικόνα 2.10)* όπου συνδέεται στις περιφερειακές φλέβες που βρίσκονται στα πόδια και στα χέρια.



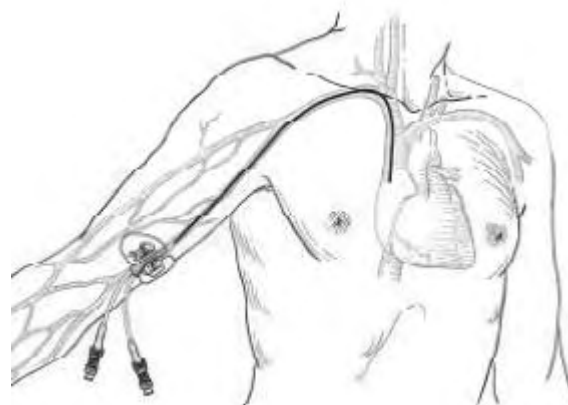
Εικόνα 2.10 Περιφερειακή γραμμή χορήγησης φαρμάκου

Ένας άλλος τύπος σύνδεσης είναι η *κεντρική γραμμή* (Εικόνα 2.11), όπου ο καθετήρας συνδέεται και προωθείται σε μία φλέβα ώστε να παρέχει το φάρμακο σε μία κεντρική φλέβα, όπως η ανώτερη φλέβα, η κατώτερη κοίλη φλέβα ή ακόμα και στον δεξιό κόλπο της καρδιάς. Η σύνδεση σε κεντρική φλέβα προτιμάτε όταν η χορήγηση απαιτεί παρατεταμένη χρονική περίοδο, όταν οι χορηγούμενες ουσίες θα μπορούσαν να ερεθίσουν την επένδυση των αιμοφόρων αγγείων, καθώς επίσης και για αποφυγή φθοράς των αιμοφόρων αγγείων καθώς οι κεντρικές φλέβες έχουν μεγαλύτερη διάμετρο και ταχύτητα από τις περιφερειακές και το φάρμακο κατανέμεται πιο γρήγορα στον οργανισμό. Το μειονέκτημά τους είναι ότι οι κεντρικές φλέβες φέρουν κινδύνους αιμορραγίας, λοίμωξης, γάγγραινας, θρομβοεμβολισμού και εμβολής αερίων.



Εικόνα 2.11 Κεντρική γραμμή χορήγησης φαρμάκου

Η γραμμή PICC (Εικόνα 2.12), είναι ένας τύπος γραμμής που ονομάζεται *περιφερειακά τοποθετημένος κεντρικός καθετήρας* που εισάγεται, μέσω μιας θήκης, σε μια περιφερειακή φλέβα χρησιμοποιώντας την τεχνική Seldinger (ιατρική διαδικασία για την εξασφάλιση ασφαλούς πρόσβασης σε αιμοφόρα αγγεία) και προχωράει προσεκτικά προς τα πάνω μέχρι ο καθετήρας να βρίσκεται στην ανώτερη κοίλη φλέβα ή στο δεξιό κόλπο. Τα πλεονεκτήματά του είναι ότι παρουσιάζει λιγότερους κινδύνους συστημικής μόλυνσης από τις κεντρικές γραμμές, έχει μικρότερο κίνδυνο ανεξέλεγκτης αιμορραγίας και δεν απαιτεί την εμπειρία και την δεξιότητα ενός χειρουργού ή ενός ιατρού. Το μειονέκτημά του είναι ότι πρέπει να εισαχθεί μέσα από τη περιφερειακή φλέβα που είναι χρονοβόρο και δύσκολο σε μερικούς ασθενείς.



Εικόνα 2.12 Γραμμή PICC

Η γραμμή Hickman (χρησιμοποιείται συχνά για χημειοθεραπεία και για αιμοκάθαρση, Εικόνα 2.13) είναι ένας μακρής εύκαμπτος σωλήνας που εισάγεται κάτω από το δέρμα στο στήθος και στη συνέχεια σε μία μεγάλη φλέβα. Το πλεονέκτημά του είναι ότι μειώνει τον κίνδυνο για μόλυνση καθώς μικρόβια από την επιφάνεια του δέρματος δεν έρχονται απευθείας σε επαφή με το αίμα.



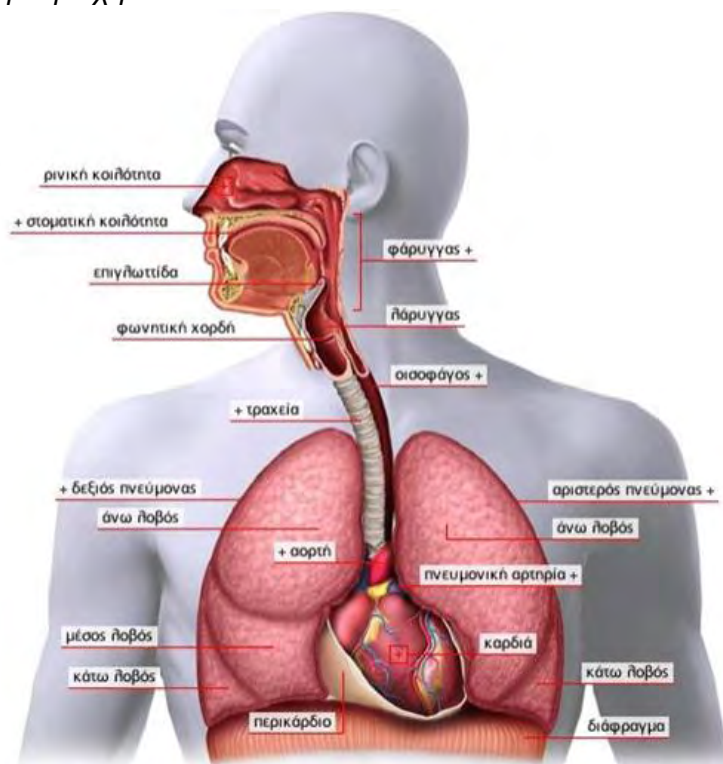
Εικόνα 2.13 Γραμμή Hickman

Μία εντελώς διαφορετική κατηγορία γραμμών από τις παραπάνω είναι οι *εμφυτεύσιμες θύρες*. Είναι μία κατηγορία χορήγησης φαρμάκου η οποία δεν έχει κάποια εξωτερική σύνδεση. Πρόκειται για μία μικρή δεξαμενή από ελαστικό σιλικόνης και τοποθετείται κάτω από το δέρμα. Τρυπώντας τη δεξαμενή με μία εξωτερική βελόνα η δόση φαρμάκου χορηγείται στον ασθενή και κατά την έξοδο της βελόνας η σπή κλείνει. Η δεξαμενή είναι κατασκευασμένη να δέχεται εκατοντάδες βελόνες. Βασικό μέλημα αυτής της μεθόδου είναι ο συχνός καθαρισμός της δεξαμενής για να αποφευχθεί η πήξη του αίματος και ο σχηματισμός θρόμβου.

Κεφάλαιο 3 Αναπνευστικό Σύστημα

3.1 Κύρια Λειτουργία

Η λειτουργία του είναι να τροφοδοτεί συνέχεια με ατμοσφαιρικό αέρα τους πνεύμονες ώστε το αίμα να απορροφά το οξυγόνο που είναι απαραίτητο για τη λειτουργία των ιστών και να επιστρέφει στον αέρα το διοξείδιο του άνθρακα που παράγεται από τους ιστούς. Η λειτουργία αυτή ονομάζεται *αναπνοή* (Guyton, A. C και Hall, J. E 2005). Τα όργανα που αποτελούν το αναπνευστικό σύστημα είναι η μύτη, ο ρινοφάρυγγας, ο λάρυγγας, η τραχεία, οι βρόγχοι και οι δύο πνεύμονες (Εικόνα 3.1) Το αναπνευστικό σύστημα χωρίζεται στην *εξωθωρακική περιοχή* στην οποία τα όργανα βρίσκονται εκτός της προστασίας του θώρακα, στην *αεραγωγή περιοχή* και την *αναπνευστική περιοχή*.



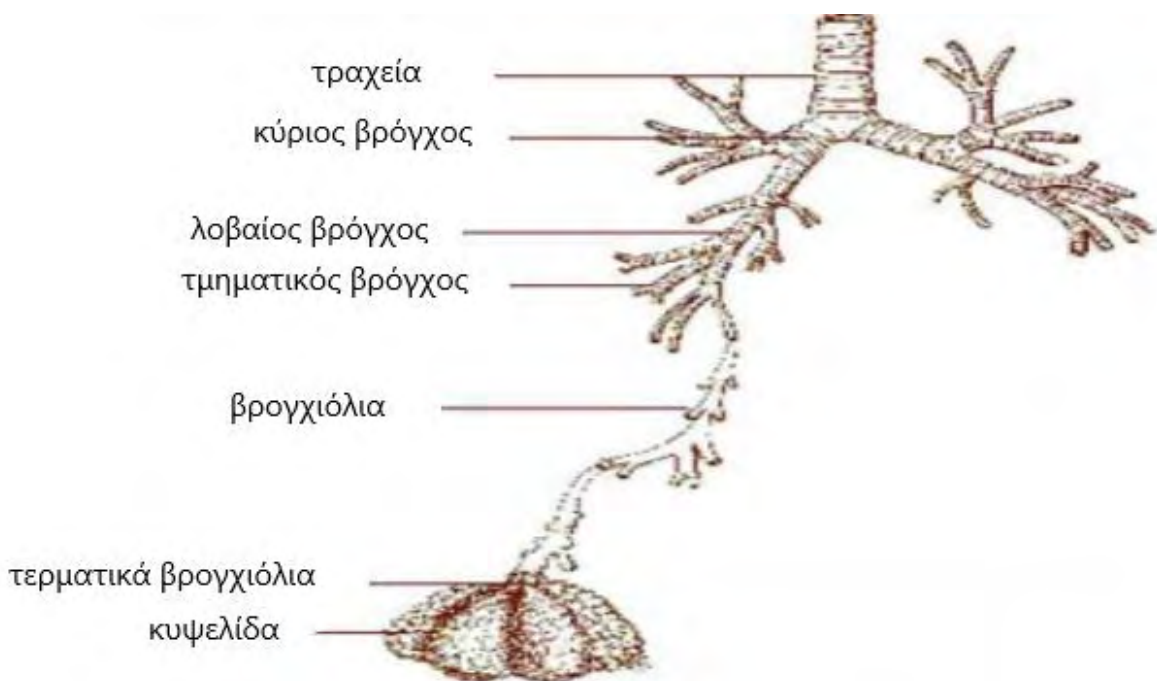
Εικόνα 3.1 Αναπνευστικό σύστημα

3.2 Οι Περιοχές του Αναπνευστικού Συστήματος

Η εξωθωρακική περιοχή ξεκινάει από τις δύο εισόδους του αέρα, τη *στοματική* και την *ρινική κοιλότητα* (στόμα και μύτη αντίστοιχα) και εκτείνεται έως τη τραχεία (Εικόνα 3.1 και 3.4). Στη διαδρομή αυτή συμπεριλαμβάνεται και ο *λάρυγγας*, που είναι μια στένωση στην είσοδο της τραχείας που περιέχει τις φωνητικές χορδές. Η ύπαρξη της *επιγλωττίδας* δεν επιτρέπει κατά την κατάποση να πάνε υγρά και τροφή στους πνεύμονες. Ο *φάρυγγας* είναι επίσης ένα κομμάτι αυτής της περιοχής και συνδέει τον λάρυγγα με το στόμα (*στοματοφάρυγγας*) και τη μύτη (*ρινοφάρυγγας*).

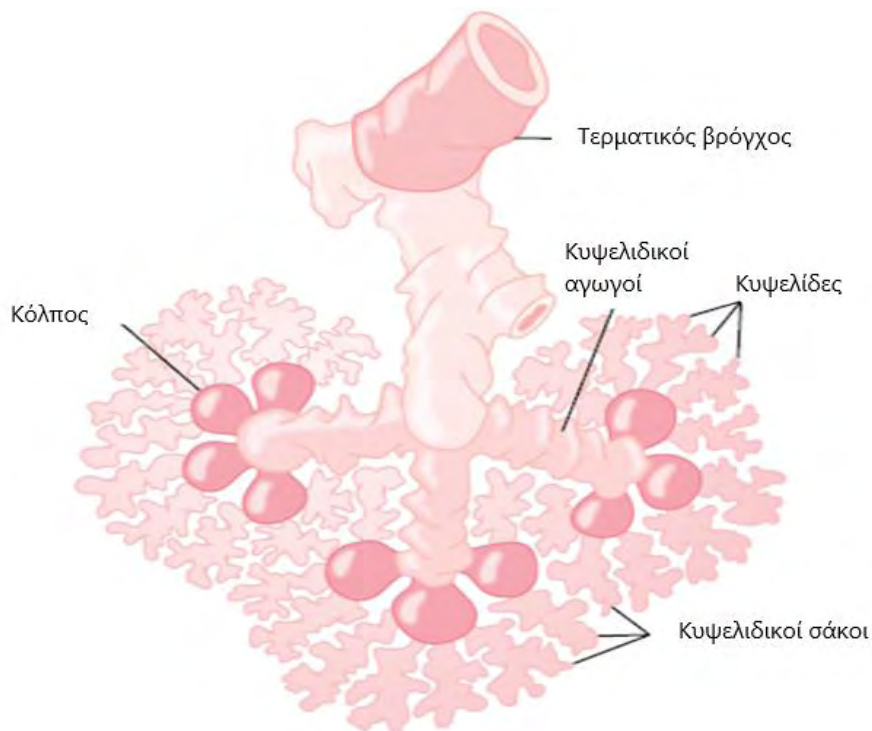
Μετά την εξωθωρακική περιοχή είναι η *αεραγωγή περιοχή* ή αλλιώς *κατώτερος αεραγωγός*. Οι αεραγωγοί μεταφέρουν τον ατμοσφαιρικό αέρα στις κυψελίδες για να γίνει η ανταλλαγή αερίων. Πρόκειται για ένα δέντρο που ονομάζεται *τραχειοβρογχικό* το οποίο ξεκινάει από την τραχεία και καταλήγει στα τερματικά βρογχιόλια (Εικόνα 3.2). Βρόγχοι είναι οι πρώτες

τρεις κατηγορίες διακλαδώσεων του τραχειοβρογχικού δέντρου. Οι βρόγχοι που διαχωρίζονται στους δύο πνεύμονες (αριστερός και δεξιός βρόγχος) ονομάζονται *κύριοι βρόγχοι*. Στη συνέχεια οι διακλαδώσεις που δημιουργούνται από τους κύριους βρόγχους ονομάζονται *λοβαίοι βρόγχοι* και υπάρχουν δύο για τον αριστερό πνεύμονα (αριστερός άνω και κάτω λοβαίος βρόγχος) και τρεις για τον δεξιό πνεύμονα (δεξιός άνω, μέσος και κάτω λοβαίος βρόγχος). Η διακλάδωση του δέντρου συνεχίζεται με πιο λεπτές διακλαδώσεις που ονομάζονται *τμηματικοί βρόγχοι* και υπάρχουν εννέα στον αριστερό πνεύμονα και δέκα στον δεξιό. Οι επόμενες διακλαδώσεις ονομάζονται *βρογχιόλια* και οι τελευταίες διακλαδώσεις των βρογχιολίων ονομάζονται *τερματικά βρογχιόλια* τα οποία οδηγούν τον ατμοσφαιρικό αέρα στις κυψελίδες για την ανταλλαγή των αερίων.



Εικόνα 3.2 Τραχειοβρογχικό δέντρο

Η αναπνευστική περιοχή (Εικόνα 3.3) περιέχει όλα τα μέρη του πνεύμονα που υπάρχουν κυψελίδες και αποτελεί το τμήμα του πνεύμονα που γίνεται η επιθυμητή ανταλλαγή αερίων. Τέτοια μέρη είναι τα αναπνευστικά βρογχιόλια που είναι οι κλάδοι αμέσως μετά από τα τερματικά βρογχιόλια τα οποία περιέχουν λίγες κυψελίδες και οι οποίες αυξάνονται όσο προχωράει η διακλάδωση. Οι κυψελιτικοί αγωγοί ανήκουν στην αναπνευστική περιοχή και αποτελούν το πιο πολυπληθές τμήμα σε κυψελίδες.



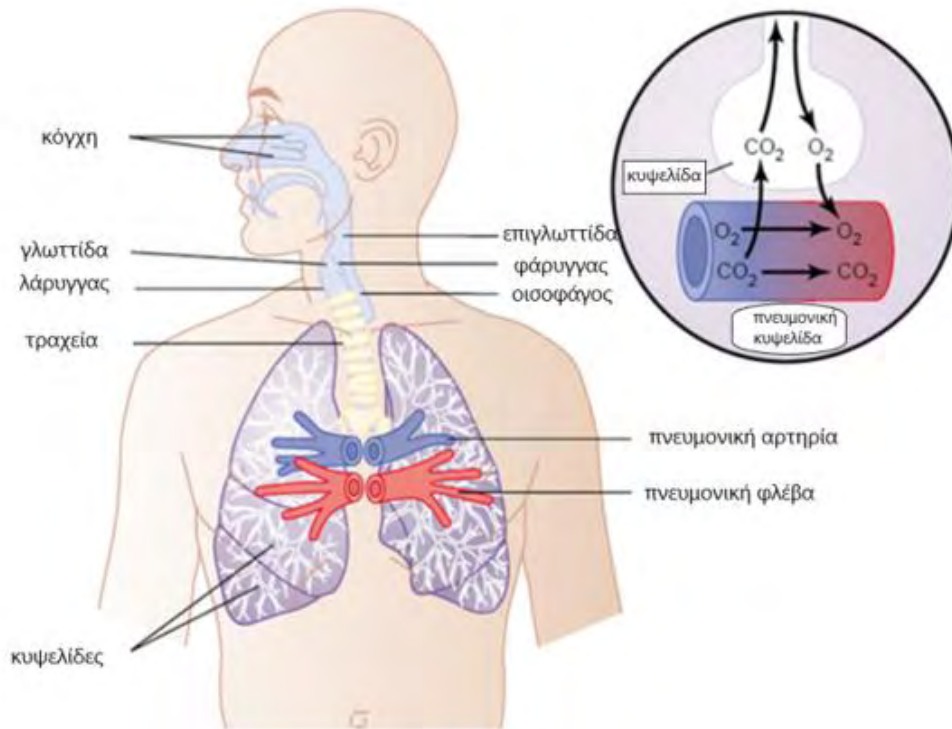
Εικόνα 3.3 Η πύκνωση των κυψελίδων στην αναπνευστική περιοχή

3.3 Δευτερεύουσα Λειτουργία

Οι δομή του αναπνευστικού συστήματος βοηθάει, εκτός από την εκτέλεση της αναπνοής, και στην απομάκρυνση ξένων σωματιδίων και μικροβίων που εισέρχονται στους πνεύμονες με την εισπνοή αέρα. Η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται με ένα *στρώμα βλέννας* που βρίσκεται στο τραχειοβρογχικό δέντρο και στο οποίο προσκολλώνται τα εισπνεόμενα σωματίδια. Το στρώμα αυτό επικαλύπτει λεπτές τρίχες που ονομάζονται *βλεφαρίδες* και βρίσκονται στα τοιχώματα των αεραγωγών. Οι βλεφαρίδες κινούνται σε συγχρονισμό μέσα στο υδαρές στρώμα της βλέννας για να την ωθήσουν προς τον φάρυγγα που βρίσκεται η επιγλωττίδα ώστε να επιτευχθεί η κατάποση και απομάκρυνσή της μαζί με τα ξένα σωματίδια απο τον πνεύμονα εντός 24 ωρών.

3.4 Η Αναπνοή

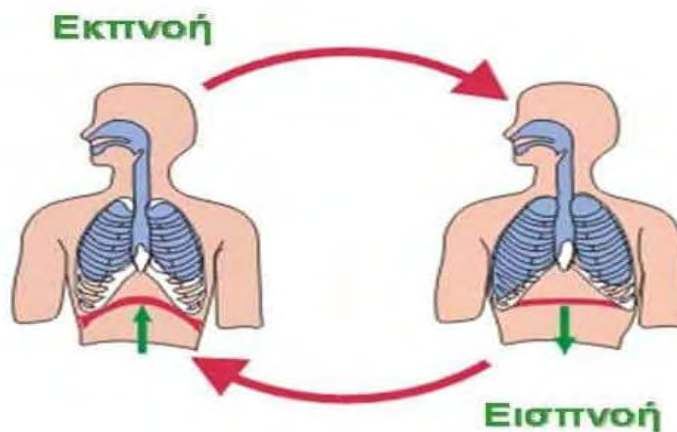
Η λειτουργία της αναπνοής μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα στάδια που το κάθε ένα έχει ξεχωριστή λειτουργία. *Το πρώτο* είναι ο πνευμονικός αερισμός, δηλαδή η εισροή και η εκροή του ατμοσφαιρικού αέρα στις κυψελίδες. *Το δεύτερο στάδιο* είναι η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αίματος που διέρχεται από τον πνευμονικό τριχοειδή σωλήνα και του αέρα μέσα στις κυψελίδες (παρακάτω εικόνα). Το τρίτο είναι η ανταλλαγή των αερίων, που περάσανε στο αίμα, μεταξύ αίματος και των ιστών του οργανισμού. *Το τέταρτο* και τελευταίο στάδιο είναι μία λειτουργία που ελέγχει και ρυθμίζει τον εξαερισμό και άλλες παραμέτρους της αναπνοής. Πρόκειται για ένα νευρικό σύστημα που ελέγχει το ρυθμό και το βαθμό του κυψελιδικού αερισμού σύμφωνα με τις απαιτήσεις του οργανισμού.



Εικόνα 3.4 Ανατομία αναπνευστικού συστήματος και ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες

3.4.1 Μέθοδος Αναπνοής

Για να επιτευχθεί η αναπνοή οι πνεύμονες, θα πρέπει με κάποιο τρόπο να τραβήξουν ατμοσφαιρικό αέρα και στη συνέχεια να τον εξάγουν. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος τρόπος είναι με κίνηση του διαφράγματος προς τα κάτω και προς τα πάνω για να επιμηκύνει και να μικρύνει τη θωρακική κοιλότητα. Η κανονική ήρεμη αναπνοή εκτελείται σχεδόν αποκλειστικά με τον πρώτο τρόπο (Εικόνα 3.5). Το διάφραγμα συστέλλεται και τραβάει τους πνεύμονες προς τα κάτω ώστε να γίνει η εισπνοή και στη συνέχεια το διάφραγμα διαστέλλεται και οι πνεύμονες και η κοιλιακή δομή επανέρχεται ελαστικά στην αρχική θέση αποβάλλοντας τον αέρα (εκπνοή) και ολοκληρώνοντας την αναπνοή. Ωστόσο οι ελαστικές δυνάμεις δεν είναι αρκετές για να επιτευχθεί ταχεία αναπνοή. Για το λόγο αυτό στη ταχεία αναπνοή βοηθάνε οι κοιλιακοί μύς με τους οποίους ανυψώνεται η κοιλιακή χώρα και συμπιέζει τους πνεύμονες.



Εικόνα 3.5 Πρώτος τρόπος αναπνοής-Ήρεμη αναπνοή

Ο δεύτερος τρόπος βασίζεται στην ανύψωση του κελύφους των πλευρών. Στη φυσική του θέση, το στέρνο, γέρνει προς τα κάτω. Έτσι κατά την ανύψωση των νευρώσεων προς τα εμπρός, το στέρνο επεκτείνεται και απομακρύνεται από τη σπονδυλική στήλη με αποτέλεσμα, οι πνεύμονες να γεμίζουν με ατμοσφαιρικό αέρα, καθώς ακολουθούν αυτή την επέκταση. Αυτοί οι μύες που ανυψώνουν το θωρακικό κλουβί ονομάζονται *μύες της εισπνοής* και οι αντίστοιχοι που το πιέζουν, *μύες της εκπνοής*.

3.4.2 Όγκοι και Πνευμονικές Χωρητικότητες

Ο όγκος χωρητικότητας των πνευμόνων αλλάζει ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού σε οξυγόνο. Σε μία ήρεμη αναπνοή ο όγκος του αέρα που εισπνέεται είναι ίσος με τον όγκο του αέρα που εκπνέεται και ονομάζεται *αναπνεόμενος όγκος ηρεμίας* και ισούται με 0.5 λίτρα. Κατά τη διάρκεια μιας βαθιάς εισπνοής, ο όγκος αυτός είναι μεγαλύτερος περίπου 3 λίτρα και ονομάζεται *εφεδρικός εισπνεόμενος όγκος*. Επίσης και στη βαθιά εκπνοή ο όγκος του αέρα μπορεί να είναι μεγαλύτερος από μία ήρεμη, όπου ο όγκος του αέρα σε αυτή τη περίπτωση ισούται 1.5 λίτρο και ονομάζεται *εφεδρικός εκπνεόμενος όγκος*. Ο όγκος που παραμένει μετά από μία δυνατή εκπνοή, οι πνεύμονες δεν μπορούν να τον εκπνεύσουν και ονομάζεται *υπολειπόμενος όγκος* και ισούται με 1 λίτρο. Ο όγκος που παραμένει στους πνεύμονες ακόμα και μετά από μία ήρεμη αναπνοή ονομάζεται *λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα* και ισούται με 2.5 λίτρα. Τέλος ο συνολικός όγκος αέρα που βρίσκεται στους πνεύμονες λέγεται *ολική πνευμονική χωρητικότητα* και είναι περίπου 6 λίτρα. Η πνευμονική χωρητικότητα διαφέρει από άτομο σε άτομο και εξαρτάται από το ανάστημα, το φύλο, τη φυλή, την ηλικία και τη σωματική του σύσταση.

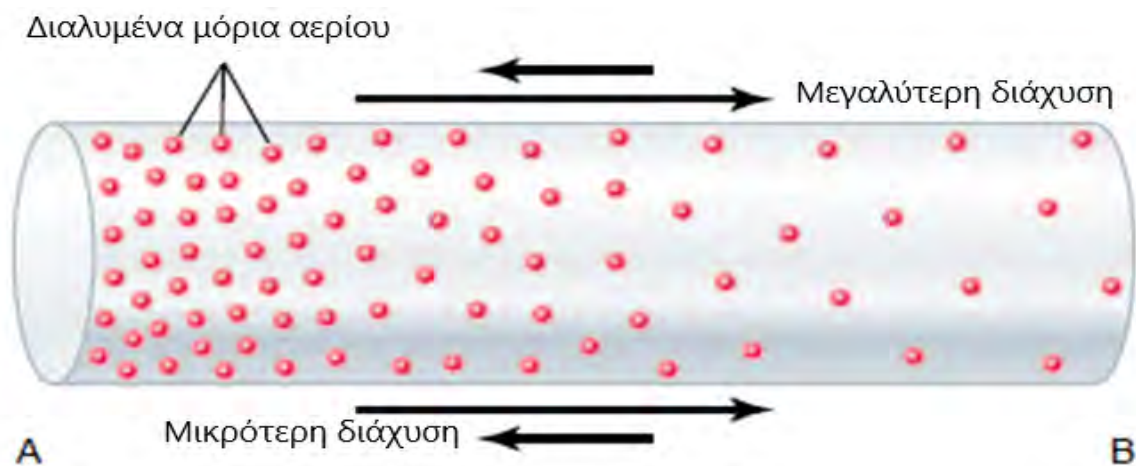
3.5 Λειτουργία των Αναπνευστικών Διαβάσεων

Οι δίοδοι του αναπνευστικού συστήματος προκειμένου να υπάρχει αδιάκοπη και με ελάχιστη πτώση πίεσης ροή ατμοσφαιρικού αέρα πρέπει να διατηρούν τη διατομή τους ανοιχτή. Στη τραχεία, η δίοδος παραμένει ανοιχτή, εξαιτίας της ύπαρξης πολλαπλών *δακτυλιοειδών χόνδρων* που εκτείνονται περίπου στα πέντε έκτα του δρόμου γύρω από τη τραχεία. Στα τοιχώματα των βρόγχων που ακολουθούν, οι *κυρτές πλάκες χόνδρου* υπάρχουν σε μικρότερη έκταση για να διατηρούν την απαραίτητη ακαμψία στα τοιχώματα ώστε να παραμένουν οι δίοδοι ανοιχτοί. Οι πλάκες αυτές μειώνονται σε αριθμό στα επόμενα στάδια διακλάδωσης των βρόγχων και σταματούν να υπάρχουν στα βρογχιόλια, τα οποία έχουν διάμετρο 1,5 χιλιοστά και η ακαμψία των τοιχωμάτων τους βοηθάει ώστε να παραμένει η διατομή τους πάντα ανοιχτή.

3.6 Διάχυση Λόγω Μερικής Πίεσης

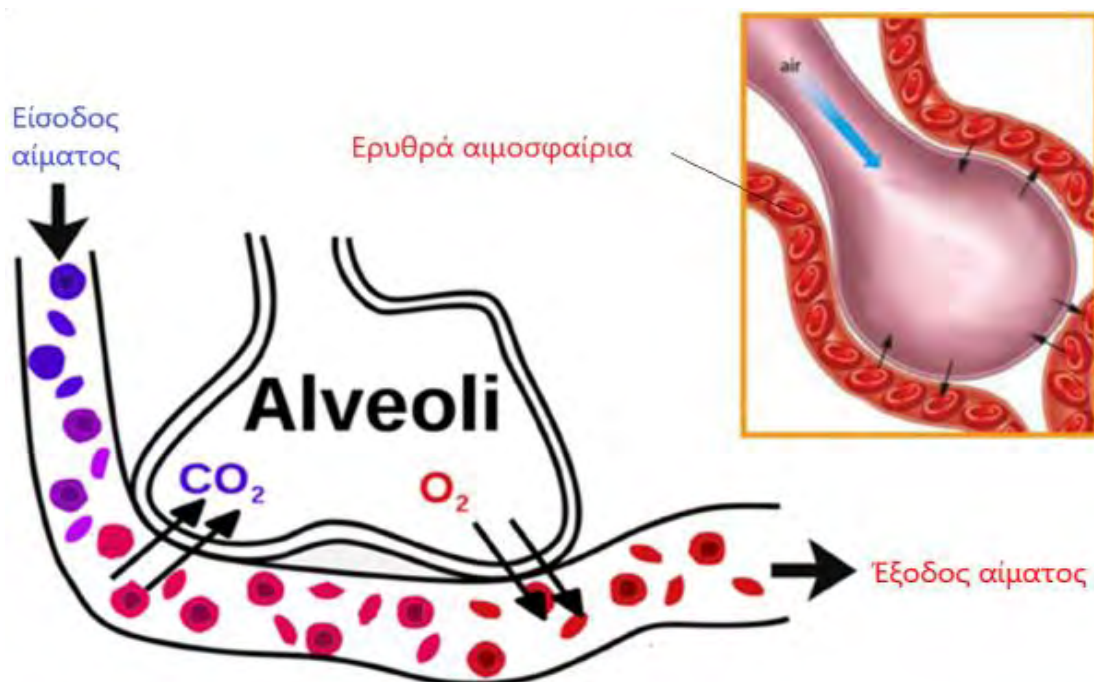
Η μέθοδος μεταφοράς μάζας μεταξύ αερίων που υπάρχουν στις κυψελίδες και στο αίμα είναι η *διάχυση*. Η μερική πίεση ενός αερίου σε ένα μείγμα εισπνοής τείνει να αναγκάσει τα μόριά του να διαλυθούν στο αίμα των τριχοειδών αγγείων. Αντίθετα η μερική πίεση του ίδιου του αερίου που είναι διαλυμένο στο αίμα τείνει μεταφέρει τα μόριά του στις κυψελίδες. Η διάχυση εξαρτάται από τη διαφορά των μερικών πιέσεων των αερίων στις δύο φάσεις. Έτσι εάν η μερική πίεση του αερίου στο μείγμα των κυψελίδων είναι μεγαλύτερη από τη μερική πίεση του αερίου στο αίμα θα έχουμε καθαρή διάχυση μορίων από τη μεγαλύτερη προς τη μικρότερη μερική πίεση. Στην παράδειγμα της *Εικόνας 3.6* βλέπουμε ότι, ο αριθμός των μορίων στη περιοχή A είναι μεγαλύτερος από αυτών της περιοχής B. Δεδομένου ότι η μερική πίεση είναι ανάλογη της

συγκέντρωσης τα μόρια της περιοχής A έχουν μεγαλύτερη μερική πίεση και μεγαλύτερη πιθανότητα να κινούνται τυχαία προς τη περιοχή B με μικρότερο αριθμό μορίων και συνεπώς με μικρότερη μερική πίεση.



Εικόνα 3.6 Καθαρή διάχυση αερίων

Έτσι ο μηχανισμός αυτός (Εικόνα 3.7) μεταφέρει το οξυγόνο από το μείγμα ατμοσφαιρικού αέρα στις κυψελίδες, το οποίο έχει μεγαλύτερη μερική πίεση, προς το μείγμα αίματος στα τριχοειδή αγγεία καθώς τα μόρια οξυγόνου είναι πολύ περισσότερα στο φρέσκο ατμοσφαιρικό από τα μόρια οξυγόνου του αίματος που επιστρέφει από τις φλέβες για να τροφοδοτηθεί ξανά με οξυγόνο. Το ίδιο συμβαίνει προς την αντίθετη φορά με το διοξείδιο του άνθρακα το οποίο έχει μεγαλύτερη στατική πίεση και αριθμό μορίων από την επιστροφή του από όλους τους ιστούς του σώματος σε σχέση με τον φρέσκο ατμοσφαιρικό αέρα. Το διοξείδιο του άνθρακα διαχέεται μέσα από την *αναπνευστική μεμβράνη*, 20 φορές πιο γρήγορα από το οξυγόνο το οποίο είναι εξαιρετικά χρήσιμο για την απομάκρυνσή του.

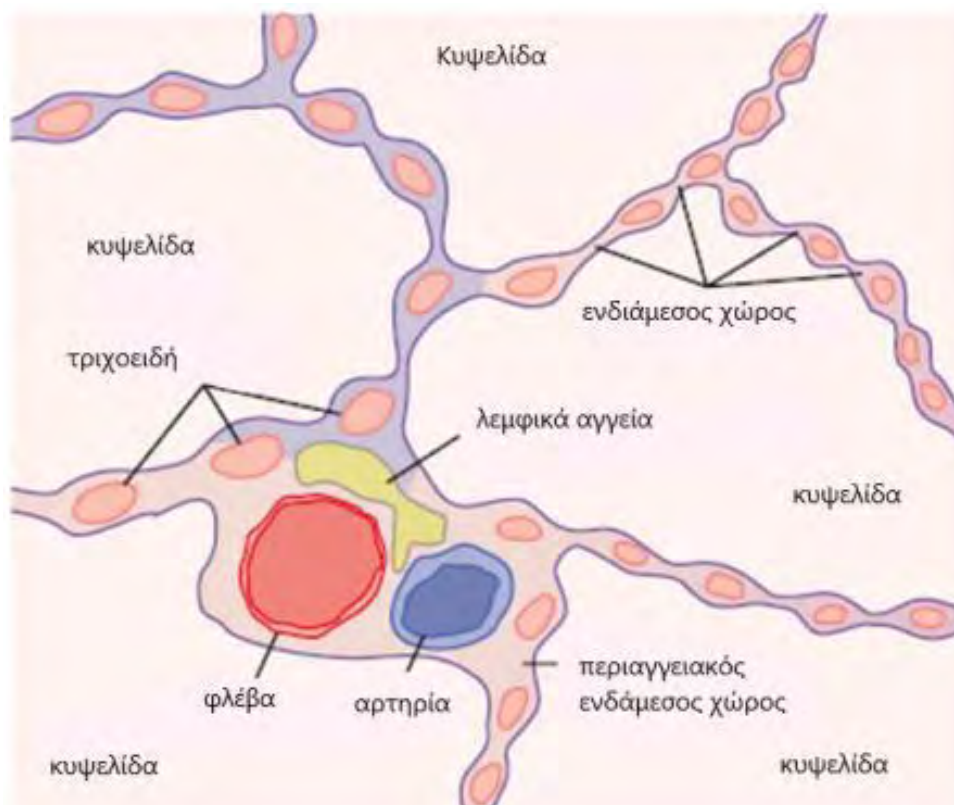


Εικόνα 3.7 Ανταλλαγή αερίων μεταξύ αίματος και κυψελίδων

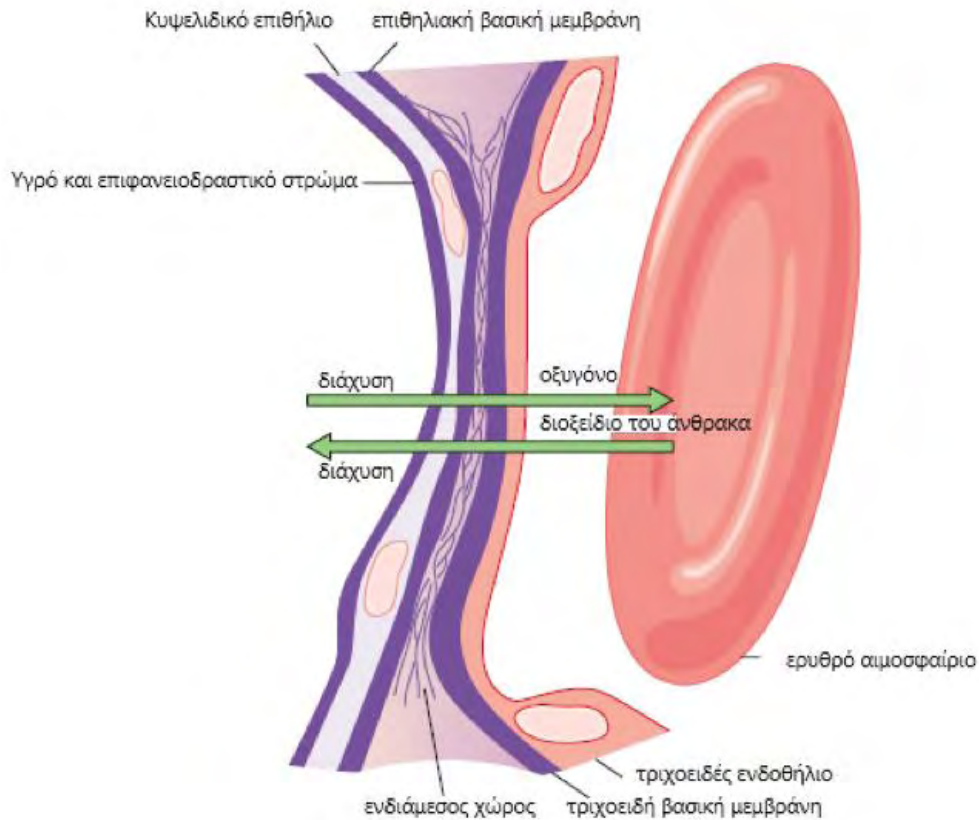
3.7 Αναπνευστική Μεμβράνη

Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, οι πνεύμονες αποτελούνται από βρόγχους, βρογχιόλια, κυψελιδικούς αγωγούς και κυψελίδες. Ο αριθμός των κυψελίδων είναι περίπου 300 εκατομμύρια και στους δύο πνεύμονες, η μέση διάμετρός τους είναι 0.2 χιλιοστόμετρα και τα τοιχώματά τους είναι πολύ λεπτά. Ανάμεσα στις κυψελίδες υπάρχει ένα συμπαγές δίκτυο διασυνδεδεμένων τριχοειδών αγγείων που βοηθάει τα αέρια που βρίσκονται στις κυψελίδες να βρίσκονται πολύ κοντά στο αίμα των αγγείων (Εικόνα 3.8). Έτσι λαμβάνει χώρα η ανταλλαγή αερίων μεταξύ των αερίων στις κυψελίδες και των αερίων του αίματος στα αγγεία διαμέσου την *αναπνευστικής μεμβράνης* που τα διαχωρίζει.

Η αναπνευστική μεμβράνη αποτελείται από 6 διαφορετικά στρώματα όπως αντικατοπτρίζονται στην Εικόνα 3.9 στην οποία φαίνεται επίσης και η διάχυση οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ κυψελίδας και ερυθρού αιμοσφαιρίου (το οποίο μεταφέρει το οξυγόνο σε όλο τον οργανισμό). Το πρώτο στρώμα είναι ένα υγρό στρώμα επένδυσης της κυψελίδας και περιέχει επιφανειοδραστική ουσία που μειώνει την επιφανειακή τάση του κυψελιδικού υγρού. Το δεύτερο στρώμα είναι το κυψελιδικό επιθήλιο που αποτελείται από λεπτά επιθηλιακά κύτταρα. Το τρίτο στρώμα είναι μια επιθηλιακή βασική μεμβράνη. Το τέταρτο στρώμα είναι ένας λεπτός χώρος μεταξύ του κυψελιδικού επιθηλίου και τριχοειδής μεμβράνης. Το πέμπτο στρώμα είναι μία τριχοειδής βασική μεμβράνη. Το έκτο στρώμα βρίσκεται από τη μεριά του αίματος και είναι μία τριχοειδής ενδοθηλιακή μεμβράνη.



Εικόνα 3.8 Αναπνευστική μεμβράνη



Εικόνα 3.9 Στρώματα αναπνευστικής μεμβράνης

Το συνολικό πάχος της μεμβράνης είναι σε κάποια σημεία 0.2 μικρόμετρα ενώ το μέσο πάχος της είναι 0.6 μικρόμετρα. Η συνολική επιφάνεια της αναπνευστικής μεμβράνης εκτιμάται ότι είναι 70 τετραγωνικά μέτρα σε έναν ενήλικα άντρα. Αν σκεφτεί κανείς ότι κάθε στιγμή στα τριχοειδή αγγεία των πνευμόνων υπάρχουν 60 έως 140 χιλιοστόλιτρα αίματος τα οποία πρέπει να καλύψουν την επιφάνεια των 70 τετραγωνικών μέτρων είναι εύκολο να κατανοήσουμε ότι η μεγάλη επιφάνεια διευκολύνει αρκετά την ανταλλαγή του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα. Επίσης τα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία είναι πολύ λεπτά με διάμετρο της τάξης των 5 μικρόμετρων. Το γεγονός αυτό κάνει τα ερυθρά αιμοσφαίρια μέσα στα αγγεία να έρχονται σε επαφή με τα τοιχώματά τους λόγω συμπίεσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα μόρια οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα να διασχίσουν μικρότερη ποσότητα πλάσματος, από και προς τα ερυθρά αιμοσφαίρια, γεγονός που επιταχύνει ακόμα περισσότερο την διάχυση.

Συνεπώς, ο ρυθμός διάχυσης των μορίων των διαφόρων αερίων εξαρτάται από το πάχος της μεμβράνης, την επιφάνειά της, τον συντελεστή διάχυσης του αερίου στην ουσία της μεμβράνης και τη διαφορά μερικής πίεσης του αερίου μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης.

3.8 Χορήγηση Φαρμάκων στους Πνεύμονες

Μια πολύ διαδεδομένη μέθοδος χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών είναι μέσω του αναπνευστικού συστήματος. Η μέθοδος αυτή ενδείκνυται κυρίως για θεραπεία από ασθένειες του αναπνευστικού συστήματος όπως άσθμα και κυστική ίνωση αλλά και για συστηματική δράση όπως εργοταμίνης κατά της ημικρανίας ή χορήγηση πεπτιδίων και πρωτεϊνών. Οι εισπνεόμενες φαρμακευτικές ουσίες ονομάζονται *φαρμακευτικά αερολύματα* τα οποία είναι πιο δύσκολο να

φτάσουν στις κυψελίδες σε σχέση με τον ατμοσφαιρικό αέρα και η εναπόθεσή τους στους αεραγωγούς εξαρτάται από διάφορους παράγοντες.

3.8.1 Φαρμακευτικά Αερολύματα

Είναι διασπορές στερεών ή υγρών σωματιδίων σε μία αέρια φάση. Η χρήση φαρμάκων σε αυτή τη μορφή είναι πολύ σημαντική. Όταν πρόκειται για θεραπεία του αναπνευστικού συστήματος τα φαρμακευτικά αερολύματα αποτελούν μία πολύ βολική μορφή φαρμάκου χωρίς πόνο καθώς εναποτίθενται στη νοσούμενη περιοχή. Το ίδιο ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη θεραπεία, καθώς τα μόρια του φαρμάκου διαχέονται απευθείας στο αίμα και με την άντλησή του από τη καρδιά φτάνει πολύ γρήγορα σε όλο το σώμα. Επίσης ο τρόπος χορήγησής τους τα κάνει πολύ βολικά και κατάλληλα για συστηματική δράση, ενώ το γεγονός ότι το φάρμακο είναι απομονωμένο από το περιβάλλον εξασφαλίζει μειωμένο κίνδυνο μόλυνσης και αυξημένη χημική και μικροβιολογική σταθερότητα.

3.8.2 Εναπόθεση Αερολυμάτων

Η εναπόθεση των αερολυμάτων στους αεραγωγούς γίνεται σύμφωνα με τρεις μηχανισμούς. Ο πρώτος μηχανισμός είναι η *αδρανής πρόσπτωση* στα τοιχώματα των αεραγωγών κατά την αλλαγή κατεύθυνσης του αέρα στις διακλαδώσεις του βρογχικού δέντρου. Κάποια σωματίδια ακολουθούν αυτή την αλλαγή κατεύθυνσης ανάλογα με την ορμή τους, που εξαρτάται από το μέγεθός τους, και άλλα προσπίπτουν στα τοιχώματα. Ο μηχανισμός αυτός έχει σημασία για σωματίδια μεγαλύτερα των 5 μικρόμετρων τα οποία εναποτίθενται στα ανώτερα τμήματα του αναπνευστικού δέντρου καθώς όσο αυξάνεται ο αριθμός των διακλαδώσεων τόσο μειώνεται η ταχύτητα του αέρα άρα και η ορμή των σωματιδίων. Ο δεύτερος μηχανισμός ονομάζεται *κατακρήση λόγω βαρύτητας* και είναι σημαντικός για σωματίδια μεταξύ 0.5 και 3 μικρόμετρα. Τα σωματίδια που εναποτίθενται σύμφωνα με αυτό τον μηχανισμό, αποκτούν μια τελική ταχύτητα που εξαρτάται από το μέγεθος, τη πυκνότητα και το χρόνο παραμονής τους στους αεραγωγούς. Ο τρίτος μηχανισμός είναι η διάχυση, στην οποία οι συγκρούσεις σωματιδίων μεταξύ μορίων στον αναπνευστικό σωλήνα αυξάνει τη θερμοκρασία με αποτέλεσμα να υπάρχει *διάχυση Brownian* σύμφωνα με την οποία, τα σωματίδια κινούνται από περιοχές υψηλής συγκέντρωσης σε περιοχές με χαμηλή συγκέντρωση. Η διάχυση Brownian αυξάνεται αντιστρόφως ανάλογα με το ιξώδες και το μέγεθος των σωματιδίων, συνεπώς να αποτελεί τον κύριο μηχανισμό για σωματίδια της τάξης των 0.5 μικρόμετρων. Συμπερασματικά το κατάλληλο μέγεθος σωματιδίων στα αερολύματα ώστε να εναποτεθούν αποτελεσματικά στο βρογχικό δέντρο είναι μεταξύ 2-3 μικρόμετρων.

Τα αερολύματα κατά την εισπνοή συναντούν κάποιες δυσκολίες προκειμένου να διαχυθούν μέσα στους πνεύμονες και μέσα στις κυψελίδες για να περάσουν στο αίμα. Οι δυσκολίες αυτές εξαρτώνται από τέσσερις παράγοντες: *τις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου, τη μορφοποίηση του αερολύματος, τη συσκευή χορήγησης του αερολύματος και τον τρόπο εισπνοής του αερολύματος από τον ασθενή.*

Οι πιο σημαντικές φυσικοχημικές ιδιότητες είναι δύο. Πρώτον η *κατανομή μεγέθους* των σωματιδίων, όπου το μέγεθος εκφράζεται συνήθως μέσω της αεροδυναμικής διαμέτρου η οποία εξαρτάται από το σχήμα και τη πυκνότητα των σωματιδίων. Για να φτάσουν στις κυψελίδες τα σωματίδια πρέπει η διάμετρός τους να είναι μικρότερη των 3 μικρόμετρων. Τα μεγαλύτερα σωματίδια κατακάθονται σε προηγούμενα στάδια του αναπνευστικού συστήματος τα οποία στη

συνέχεια απομακρύνονται με τη βλέννα και καταπίνονται. Τα αερολύματα με μεγάλη διάμετρο κατακάθονται στη στοματική κοιλότητα και στο λαιμό με κίνδυνο να προκαλέσουν μυκητίαση στο στόμα. Η δεύτερη φυσικοχημική ιδιότητα ονομάζεται *αστάθεια αερολυμάτων* και έχει σχέση με την μεταβολή του μεγέθους των αερολυμάτων. Η αστάθεια αερολυμάτων συμβαίνει στον αναπνευστικό σωλήνα στον οποίο η υγρασία είναι περίπου 99% και γίνεται συμπύκνωση στα σωματίδια με αποτέλεσμα να αυξάνεται το μέγεθος των υδρόφιλων σωματιδίων. Η αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων θα αναγκάσει την εναπόθεσή τους ψηλότερα στον αναπνευστικό σωλήνα.

3.9 Τύποι Φαρμακευτικών Αερολυμάτων

3.9.1 Αερολύματα Μετρούμενης Δόσης (MDIs)

Είναι η πιο κοινή μορφή αερολυμάτων που συναντάται σήμερα. Το φάρμακο διαλύεται σε μίγμα υγρών ουσιών κατάλληλο για την προώθησή του φαρμάκου στο αναπνευστικό σύστημα. Η συσκευή προώθησης έχει ένα *κάνιστρο ή μεταλλικό δοχείο* (Εικόνα 3.10) στο οποίο περιέχεται το μείγμα υπό πίεση.



Εικόνα 3.10 Συσκευή MDIs

3.9.1.1 Τμήματα Αερολυμάτων Μετρούμενης Δόσης

1) Περιέκτης

Ο περιέκτης είναι το μεταλλικό δοχείο στο οποίο συσκευάζονται τα φαρμακευτικά αερολύματα. Ο όγκος χωρητικότητάς τους είναι 10-30 ml και κατασκευάζεται από αλουμίνιο με εξώθηση.

2) Πρωθητικές Ουσίες

Μέσα στον περιέκτη μαζί με το φάρμακο συσκευάζεται και η πρωθητική ουσία η οποία δημιουργεί πίεση στον περιέκτη ώστε να εξωθήσει το περιεχόμενο όταν ανοίξει η βαλβίδα

και να δημιουργεί διασπορά σταγονιδίων. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι χλωροφθορο-υδρογονάνθρακες και φθορο-υδρογονάνθρακες. Η ιδιότητά τους είναι να διατηρούν την πίεση στον περιέκτη σταθερή και να παρέχεται σταθερή δόση κάθε φορά.

3) **Βαλβίδα Μετρούμενης Δόσης**

Ο ρόλος της είναι να ελέγχει τη δόση χορήγησης φαρμάκου και να διατηρεί σταθερή τη ποσότητα χορήγησης (25-100μl).

4) **Ενεργοποιητής**

Κατασκευάζεται από πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο και αποτελεί το τμήμα που επιτρέπει το άνοιγμα και το κλείσιμο της βαλβίδα. Στην άκρη του ενεργοποιητή βρίσκεται το στόμιο από το οποίο παρέχεται το φάρμακο στον ασθενή. Οι διαστάσεις του στομίου και η πίεση ατμών της προωθητικής ουσίας καθορίζουν το σχήμα και την ταχύτητα εξόδου του αερολύματος.

3.9.1.2 Μορφοποίηση Αερολυμάτων Μετρούμενης Δόσης

Τα αερολύματα που περιέχονται μέσα στον περιέκτη αποτελούνται από το φάρμακο, τα έκδοχα (διαλύτες, επιφανειοδραστικά, αντιοξειδωτικά) και τη προωθητική ουσία. Η μορφή που συναντάται στα αερολύματα είναι *αιωρήματα* και *διαλύματα*. Στα *διαλύματα* φαρμάκου με προωθητικό, το προωθητικό εξατμίζεται και διασπείρει το φάρμακο σε πολύ μικρά σταγονίδια όπου το μέγεθός τους εξαρτάται από το προωθητικό, το είδος και τη ποσότητα του συνδιαλύτη και τα χαρακτηριστικά της συσκευής MDIs. Στα *αιωρήματα* το φάρμακο σε μορφή σωματιδίων λεπτής κόνεως μεγέθους 2-5 μικρόμετρων διασπείρεται στο προωθητικό υγρό. Στο μείγμα προστίθενται επιφανειοδραστικά ως παράγοντες διασποράς.

3.9.2 Εισπνευστήρες Ξηράς Κόνεως(DPIs)

Οι εισπνευστήρες χορηγούν τη φαρμακευτική ουσία σε μορφή νέφους λεπτών στερεών σωματιδίων. Τα σωματίδια αυτά πρέπει να είναι μικρότερα από 5 μικρόμετρα γεγονός που δημιουργεί συνεκτικές κόνεις που δυσκολεύει τη ροή. Για τη βελτίωση της ροής το φάρμακο αναμιγνύεται με ένα αδρανές έκδοχο (φορέα) που τα σωματίδιά του έχουν μέγεθος 30-60 μικρόμετρα και συνήθως χρησιμοποιείται λακτόζη.

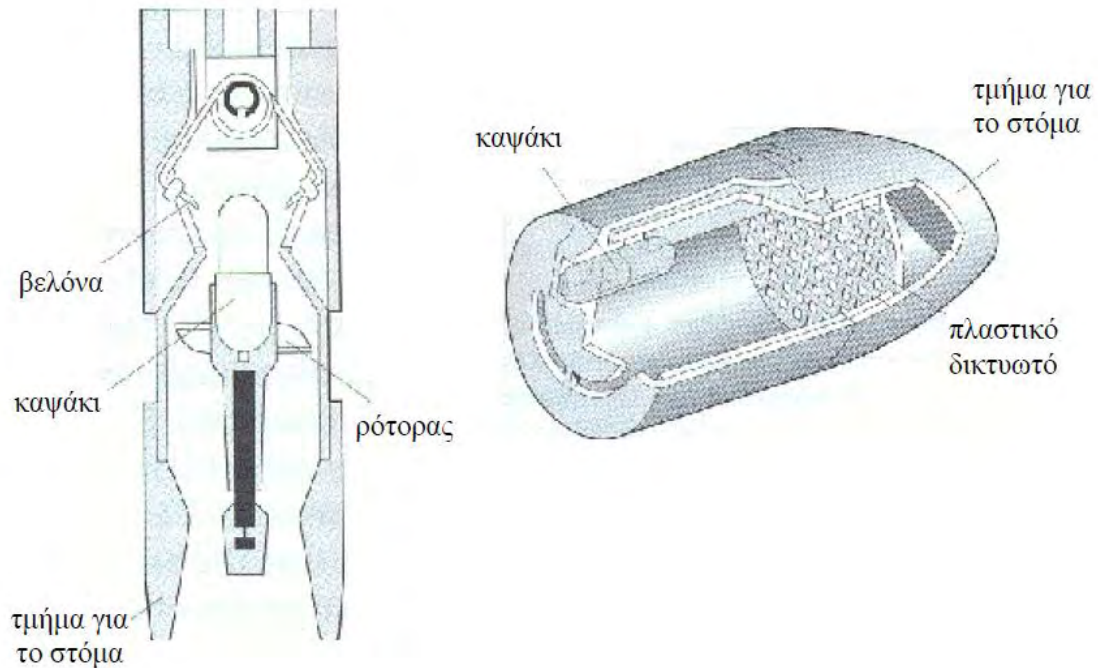
Όταν το μίγμα του αερολύματος απελευθερωθεί δημιουργείται στροβιλώδης ροή εντός της συσκευής και προκαλείται διαχωρισμός σωματιδίων φορέα και φαρμάκου. Τα μεγαλύτερα σωματίδια του φορέα εναποτίθενται γρήγορα στο λαιμό και τα μικρότερα σωματίδια του φαρμάκου ρέουν βαθιά μέσα στους πνεύμονες.

3.9.2.1 Συσκευες DPIs

Η πρώτη συσκευή DPIs ήταν ο *εισπνευστήρα ξηράς κόνεως Spinhaler* (Εικόνα 3.11α) που χορηγούσε χρωμογλυκικό νάτριο. Η συσκευή είναι μονής δόσης και η κάθε δόση περιέχεται σε καψάκι σκληρής ζελατίνης. Το κέλυφος από το καψάκι τρυπιέται από δύο μεταλλικές βελόνες και με την εισπνοή ο ρότας, που πάνω του βρίσκεται το καψάκι, περιστρέφεται και το περιεχόμενο της κάψουλας αιωρείται και αναμιγνύεται με το ρεύμα αέρα της εισπνοής.

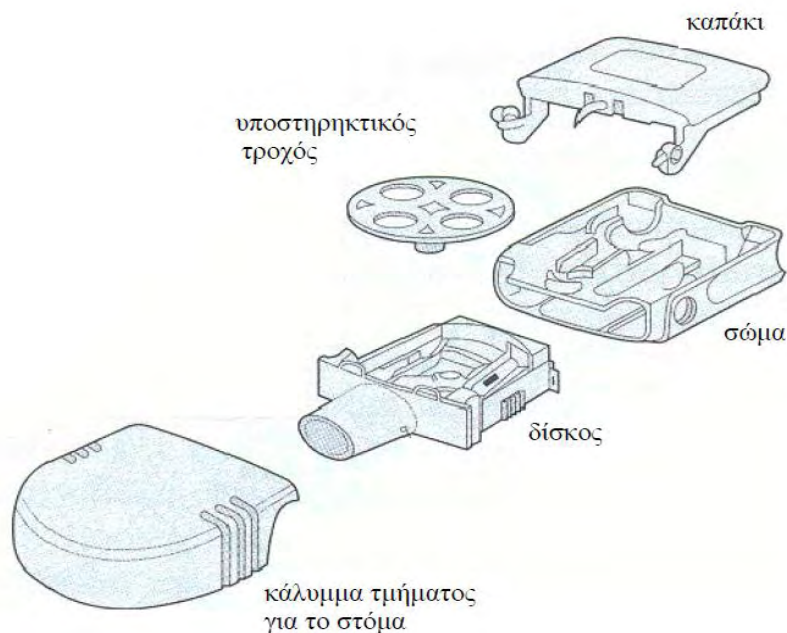
Μια άλλη συσκευή επίσης μιας δόσης είναι η *Rotahaler* (Εικόνα 3.11β) *δύο τμημάτων*. Η κάψουλα που περιέχει το φάρμακο τοποθετείται σε ειδική υποδοχή στο πίσω τμήμα της συσκευής

και με τη περιστροφή του ενός τμήματος ως προς το άλλο η κάψουλα διαχωρίζεται και το περιεχόμενό της αιωρείται και αναμιγνύεται στο ρεύμα αέρα της εισπνοής.



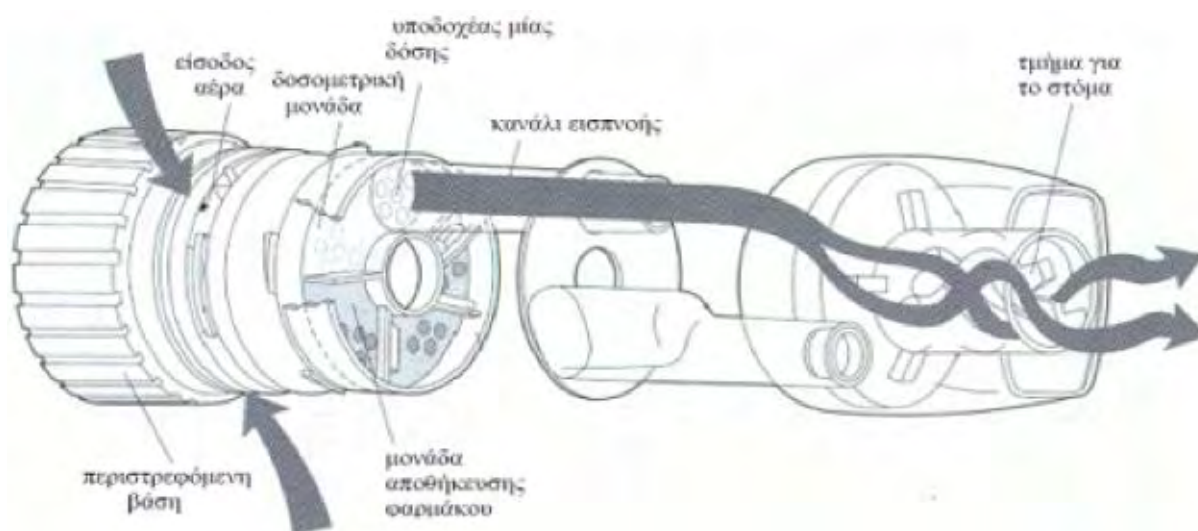
Εικόνα 3.11 α) Συσκευή Spinhaler) και β) συσκευή Rotahaler

Οι συσκευές μιας δόσης δεν ήταν πολύ εύχρηστες για το λόγο αυτό κατασκευάστηκαν συσκευές πολλαπλών δόσεων και μία εκ το οποίων ήταν η συσκευή Diskhaler (Εικόνα 3.12). Κάθε δόση κατασκευάζεται εντός υποδοχής από πλαστικό ή αλουμίνιο και οι υποδοχείς (8 σε αριθμό) σε σχήμα δίσκου τοποθετούνται στον υποστηρικτικό δίσκο της συσκευής. Ο πρώτος στη σειρά υποδοχέας τρυπιέται με μία βελόνα όταν σηκώνεται το καπάκι της συσκευής και το περιεχόμενο αιωρείται και εισπνέεται. Μία άλλη συσκευή με 60 υποδοχείς ονομάζεται *Accuhaler* ή *Diskus Inhaler*. Υπάρχει επίσης και συσκευή που ονομάζεται *Reservoir DPIs* στην οποία η δόση λαμβάνεται από δεξαμενή που περιέχει το φάρμακο.



Εικόνα 3.12 Συσκευή Dishhaler

Η συσκευή *Turbohaler* (Εικόνα 3.13) έχει δεξαμενή που περιέχει μέχρι 200 δόσεις φαρμάκου από συσσωματωμένη λεπτή σκόνη χωρίς φορέα. Η συσκευή έχει υποδοχείς οι οποίοι γεμίζουν κάθε φορά με τη δόση φαρμάκου από τη δεξαμενή. Με περιστροφή της μπροστινής και της πίσω βάσης της συσκευής ένας υποδοχέας εισέρχεται στο κανάλι υποδοχής και εισπνέεται από τον ασθενή. Η συσκευή έχει ένδειξη των εναπομείναντων δόσεων.



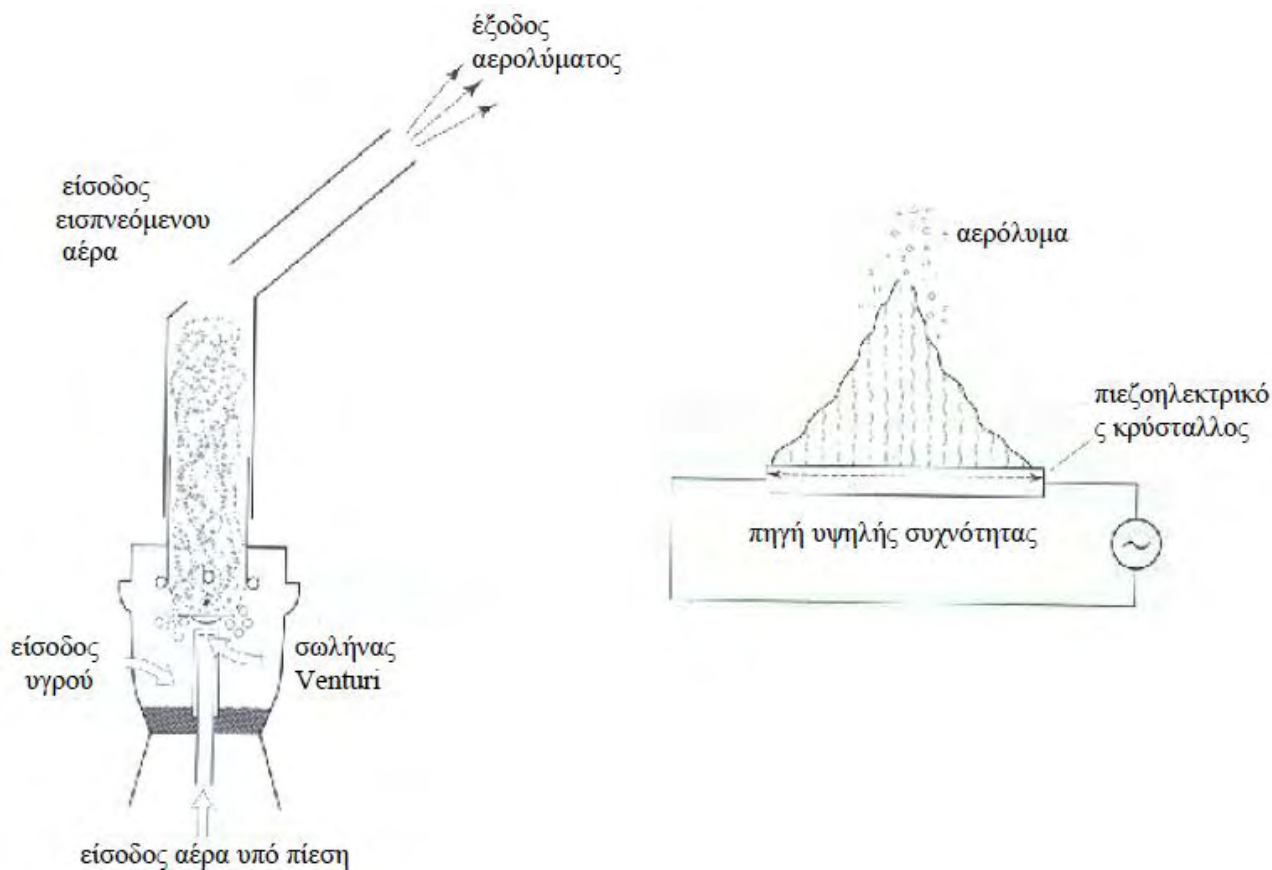
Εικόνα 3.13 Συσκευή Turbohaler

3.9.3 Ψεκαστήρες (Nebulizers)

Είναι συσκευές που χρησιμοποιούνται για χορήγηση μεγάλης ποσότητας φαρμάκου και για είδος φαρμάκων που δύσκολα μπορούν να μορφοποιηθούν σε MDIs ή DPIs. Με τους ψεκαστήρες το φάρμακο χορηγείται κατά τη κανονική αναπνοή μέσω κάποιου εξαρτήματος στόματος ή μιας μάσκας. Υπάρχουν δύο είδη ψεκαστήρων *οι αεροδυναμικοί και οι υπερηχητικοί ψεκαστήρες*.

Οι αεροδυναμικοί ψεκαστήρες (Εικόνα 3.14α) μέσω κάποιου αερίου (αέρας ή οξυγόνο) υπό πίεση μετατρέπουν το διάλυμα του φαρμάκου σε αερόλυμα. Αυτό επιτυγχάνεται με τον αέρα να εισάγεται υπό πίεση σε έναν σωλήνα που βρίσκεται μέσα στο διάλυμα και κατά την έξοδο του αέρα η πίεσή του πέφτει και το διάλυμα εισέρχεται στη ροή αέρα. Τότε το διάλυμα μετατρέπεται σε σταγονίδια, το μέγεθος των οποίων εξαρτάται από τη ταχύτητα και τη πυκνότητα του αέρα αλλά και από το ιξώδες και την επιφανειακή τάση του διαλύματος. Με τους αεροδυναμικούς ψεκαστές είναι δυνατόν να ψεκαστούν και αιωρήματα, όμως το αιώρημα πρέπει να είναι αραιό, αν το μέγεθος των σταγονιδίων του αερολύματος πρέπει να είναι ίδιο με αυτο των σωματιδίων του φαρμάκου.

Οι υπερηχητικοί ψεκαστές (Εικόνα 3.14β) απαιτούν πιεζοηλεκτρικό κρύσταλλο προκειμένου να δημιουργηθούν σταγονίδια. Το μέγεθος των σταγονιδίων του αερολύματος ελαττώνεται με την αύξηση της συχνότητας δόνησης του κρυστάλλου και της πυκνότητας του υγρού ενώ αυξάνεται με την αύξηση της επιφανειακής τάσης του υγρού.



Εικόνα 3.14 (α) Συσκευή αεροδυναμικού ψεκαστήρα και (β) συσκευή υπερηχητικού ψεκαστήρα

3.9.3.1 Μορφοποίηση Φαρμάκων για Χορήγηση σε Ψεκαστήρες

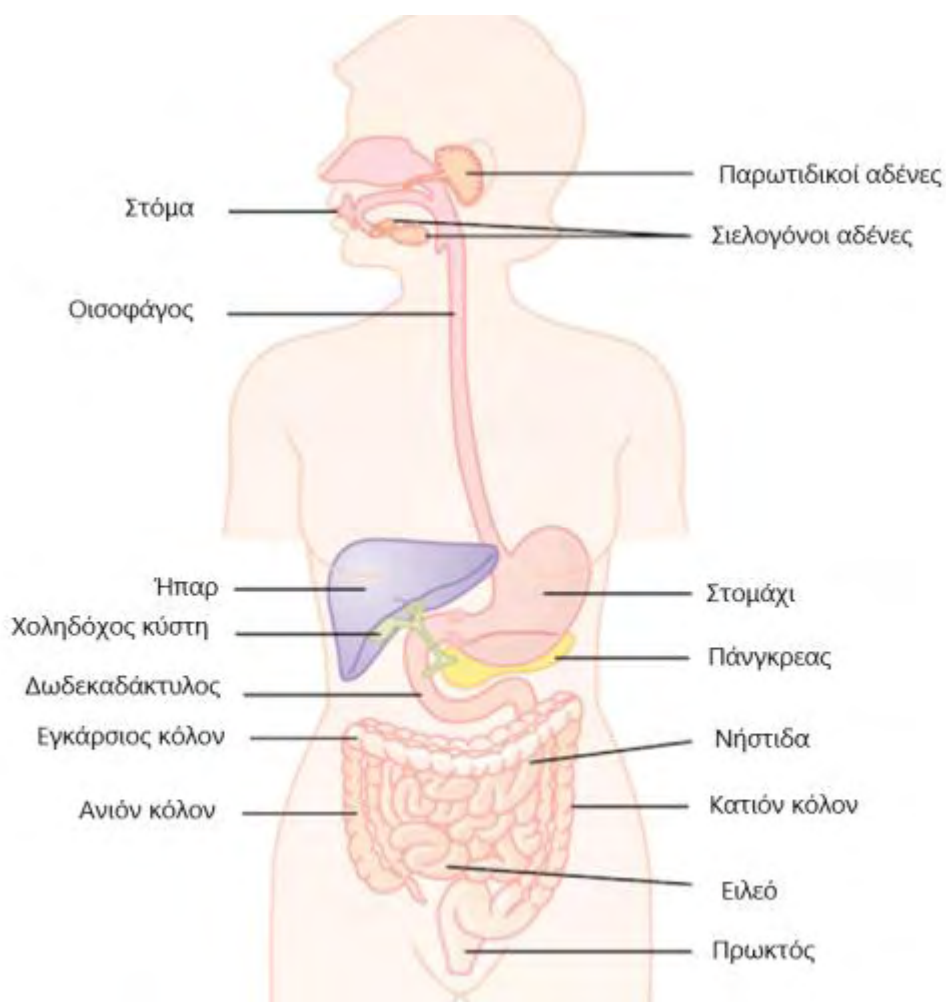
Τα φάρμακα των ψεκαστήρων διαλύονται σε νερό με προσθήκη συνδιαλυτων (αιθανόλης, προπυλενογλυκόλης). Το διάλυμα που προκύπτει καθίσταται ισο-ωσμωτικό και το pH μεγαλύτερο από 5. Επίσης στις συνθέσεις για συσκευασίες πολλαπλών δόσεων μπορεί να συμπεριληφθούν και αντιοξειδωτικά και συντηρητικά. Οι περισσότερες συνθέσεις είναι διαλύματα αλλά υπάρχουν και εναιωρήματα που περιέχουν επιφανειοδραστικά.

Η απόδοση του ψεκαστήρα εξαρτάται από τις ιδιότητες του διαλύματος. Το μέγεθος των σταγονιδίων του παραγόμενου αερολύματος είναι αντιστρόφως ανάλογο με το ιξώδες του διαλύματος στους αεροδυναμικούς ψεκαστήρες και ανάλογο με το ιξώδες στη περίπτωση των υπερηχητικών ψεκαστήρων. Επίσης η ελάττωση της επιφανειακής τάσης του διαλύματος συνήθως συνοδεύεται από ελάττωση του μεγέθους των σταγονιδίων του αερολύματος.

Κεφάλαιο 4 Γαστρεντερικό Σύστημα

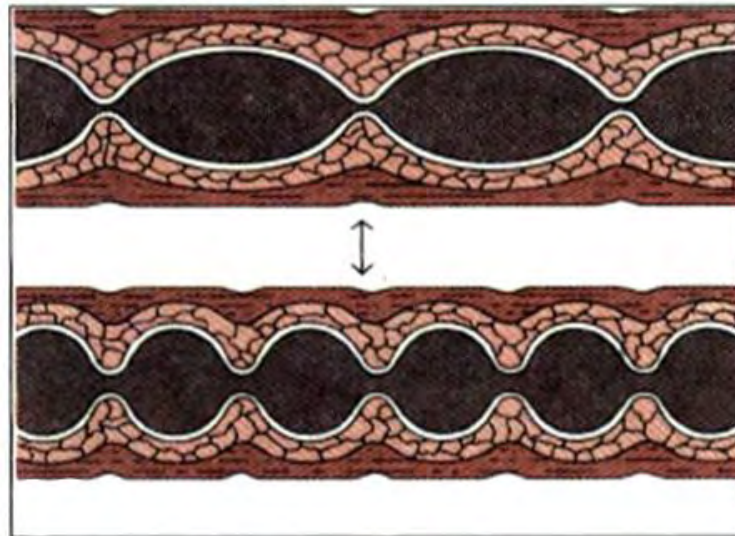
Το γαστρεντερικό σύστημα, όπως περιγράφεται από το βιβλίο των Guyton, A. C και Hall, J. E (2005), είναι από τα πιο σημαντικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού καθώς παρέχει ουσίες που είναι ζωτικής σημασίας όπως νερό, ηλεκτρολύτες θρεπτικά συστατικά. Οι ουσίες αυτές παρέχονται από το φαγητό και τα υγρά τα οποία, καθώς καταπίνονται προωθούνται μέσα στη γαστρεντερική οδό στη συνέχεια λαμβάνει χώρα η πέψη και η έκκριση χυμών από τους οποίους απορροφάται νερό, ηλεκτρολύτες και πεπτικά προϊόντα στο αίμα που ρέει στο γαστρεντερικό σύστημα και τέλος όλο αυτό το σύστημα ελέγχεται από νευρικά και ορμονικά συστήματα.

Το γαστρεντερικό σύστημα ξεκινάει από τη *στοματική κοιλότητα*, συνεχίζει με το *φάρυγγα*, τον *οισοφάγο*, το *στομάχι*, το *δωδεκαδάκτυλο*, το *λεπτό* και το *παχύ έντερο* και τελειώνει στον *πρωκτό*. Στο γαστρεντερικό σύστημα επίσης ανήκουν η *σκωληκοειδής απόφυση*, το *ήπαρ*, το *χοληφόρο σύστημα* και η *χολή*, το *πάγκρεας*, και η *σπλήνα* (Εικόνα 4.1).

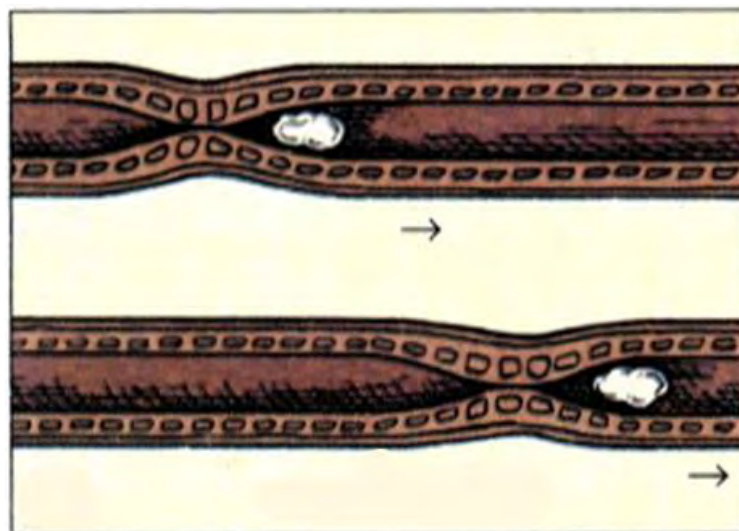


Εικόνα 4.1 Γαστρεντερικό σύστημα

Η γαστρεντερική οδός είναι ένας κοίλος σωλήνας στον οποίο εμφανίζονται κυρίως δύο τύποι κινήσεων: οι προωθητικές ή περισταλτικές κινήσεις (Εικόνα 4.3), οι οποίες αναγκάζουν τη τροφή να κινείται προς τα εμπρός κατά μήκος της οδού με κατάλληλο ρυθμό για να διευκολύνει την πέψη και την απορρόφηση και οι κινήσεις ανάμειξης (Εικόνα 4.2), οι οποίες διατηρούν το εντερικό περιεχόμενο καλά αναμεμειγμένο.



Εικόνα 4.2 Κίνηση ανάμειξης



Εικόνα 4.3 Κίνηση προώθησης ή περισταλτική κίνηση

4.1 Γαστρεντερικός Λείος Μυς

Η αποτελεσματική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος, όπως θα περιγραφεί αναλυτικά στις επόμενες ενότητες, προϋποθέτει κάποιες κινήσεις οι οποίες εκτελούνται από διαφορετικά στρώματα λείου μυός. Οι μεμονωμένες ίνες λείου μυός στο γαστρεντερικό σωλήνα έχουν μήκος 200 έως 500 μικρόμετρα και διάμετρο 2 έως 10 μικρόμετρα και είναι διατεταγμένες σε δεσμίδες έως 1000 παράλληλων ινών. Στο διαμήκες στρώμα μυών, οι δεσμίδες εκτείνονται κατά μήκος της εντερικής οδού και στο κυκλικό στρώμα επεκτείνονται γύρω από το έντερο. Οι μυϊκές ίνες της κάθε δέσμης, συνδέονται ηλεκτρικά μεταξύ τους με συνδέσμους που έχουν χαμηλή αντίσταση των ιόντων από το ένα μυϊκό κύτταρο στο επόμενο. Επομένως, τα ηλεκτρικά σήματα, που προκαλούν συσπάσεις των μυών, μπορούν να μετακινούνται εύκολα από την μία ίνα στην επόμενη μέσα σε κάθε δέσμη, αλλά πιο γρήγορα κατά μήκος της δέσμης από ό, τι πλάγια. Κάθε στρώμα μυών αντιπροσωπεύει ένα διακλαδισμένο πλέγμα λωρίδων λείων μυών με αποτέλεσμα κάθε πιθανή δράση να εξάγεται οπουδήποτε μέσα στη μυϊκή μάζα και να ταξιδεύει προς όλες τις κατευθύνσεις.

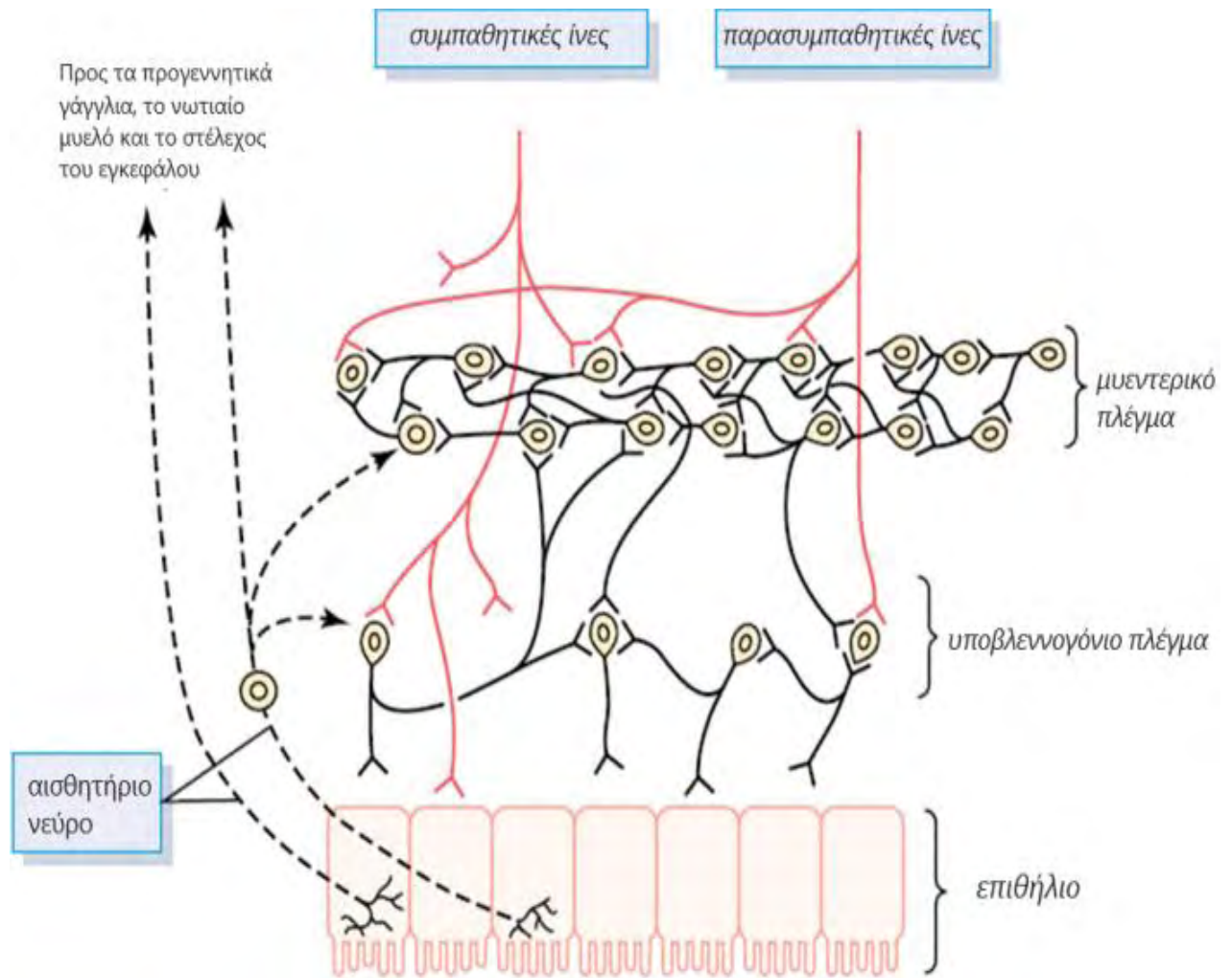
4.2 Γαστρεντερικό Νευρικό Σύστημα

Το νευρικό σύστημα βρίσκεται εξ ολοκλήρου στο τοίχωμα του εντέρου από τον οισοφάγο έως τον πρωκτό με συνολικό αριθμό νευρώνων περίπου 100 εκατομμύρια. Το γαστρεντερικό νευρικό σύστημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τον έλεγχο των γαστρεντερικών κινήσεων και εκκρίσεων και αποτελείται κυρίως από δύο πλέγματα: ένα εξωτερικό πλέγμα που βρίσκεται μεταξύ του διαμήκους και του κυκλικού μυός που ονομάζεται *μυεντερικό πλέγμα ή πλέγμα του Auerbach* και ένα εσωτερικό πλέγμα, που ονομάζεται *υποβλεννογόνιο πλέγμα*, που βρίσκεται στον υποβλεννογόνο (Εικόνα 4.4). Το μυεντερικό πλέγμα ελέγχει κυρίως τις γαστρεντερικές μετακινήσεις και το υποβλεννογόνιο πλέγμα ελέγχει κυρίως τη γαστρεντερική έκκριση και την τοπική ροή αίματος. Στην εικόνα φαίνονται και οι εξωγενείς *συμπαθητικές* και *παρασυμπαθητικές* ίνες που συνδέονται με το μυεντερικό και υποβλεννογόνιο πλέγμα (κόκκινες γραμμές). Η διέγερση από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα μπορεί να ενισχύσει ή να αναστείλει τις γαστρεντερικές λειτουργίες. Επίσης παρουσιάζεται το αισθητήριο νεύρο από το γαστρεντερικό επιθήλιο και τα τοιχώματα του εντέρου, προς το νωτιαίο μυελό, τα προγεννητικά γάγγλια του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και το στέλεχος του εγκεφάλου.

Το *μυεντερικό πλέγμα* αποτελείται κυρίως από μια γραμμική αλυσίδα, που παρουσιάζεται και στην Εικόνα 4.4, πολλών διασυνδεδεμένων νευρώνων που επεκτείνεται σε όλο το μήκος της γαστρεντερικής οδού. Βρίσκεται μεταξύ των διαμηκών και κυκλικών στρωμάτων του εντερικού λείου μυός και όταν διεγείρεται το πλέγμα, τα κύρια αποτελέσματά του είναι, η τόνωση της συστολής του τοιχώματος του εντέρου, η αυξημένη ένταση των ρυθμικών συσπάσεων, ο ελαφρά αυξημένος ρυθμός συστολής και η αυξημένη ταχύτητα διεξαγωγής διεγερτικών κυμάτων κατά μήκος του τοιχώματος του εντέρου, προκαλώντας ταχύτερη κίνηση των περισταλτικών κυμάτων του εντέρου. Κάποιοι από τους νευρώνες του είναι ανασταλτικοί προκαλώντας ανασταλτικά σήματα, χρήσιμα για την παρεμπόδιση ορισμένων μυών του εντερικού σφιγκτήρα, που εμποδίζουν την κίνηση τροφής κατά μήκος διαδοχικών τμημάτων της γαστρεντερικής οδού. Για παράδειγμα, όπως ο πυλωρός σφιγκτήρας, ο οποίος ελέγχει την εκκένωση του στομάχου στο δωδεκαδάκτυλο και ο σφιγκτήρας της ειλεοκολικής βαλβίδας, η οποία ελέγχει την εκκένωση από το λεπτό έντερο στο παχύ.

Το *υποβλεννογόνιο πλέγμα* ασχολείται κυρίως με τη λειτουργία ελέγχου εντός του εσωτερικού τοιχώματος κάθε λεπτού τμήματος του εντέρου. Η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται με

πολλά αισθητήρια σήματα που προέρχονται από το γαστρεντερικό επιθήλιο και στη συνέχεια ενσωματώνονται στο υποβλεννογόνο πλέγμα για να βοηθήσουν στον έλεγχο της τοπικής εντερικής έκκρισης, της τοπικής απορρόφησης και της τοπικής συστολής του υποβλεννογόνου μυός.

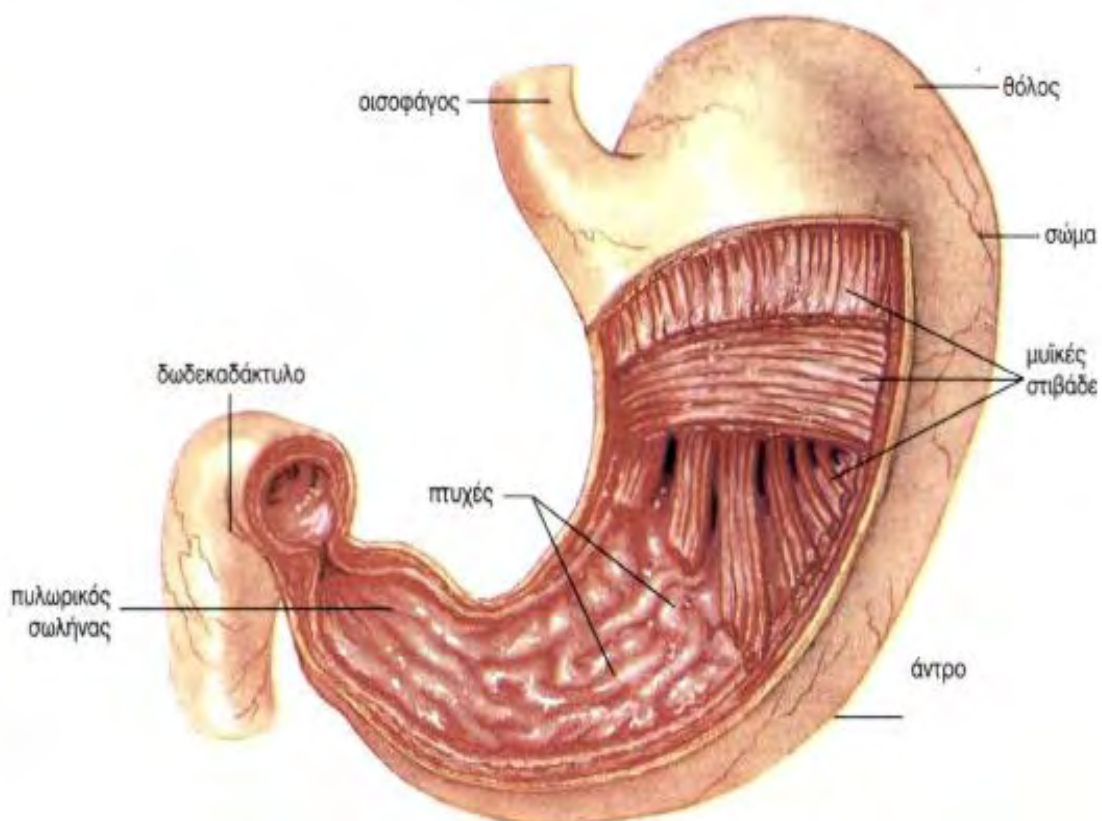


Εικόνα 4.4 Γαστρεντερικό νευρικό σύστημα

4.3 Το Στομάχι

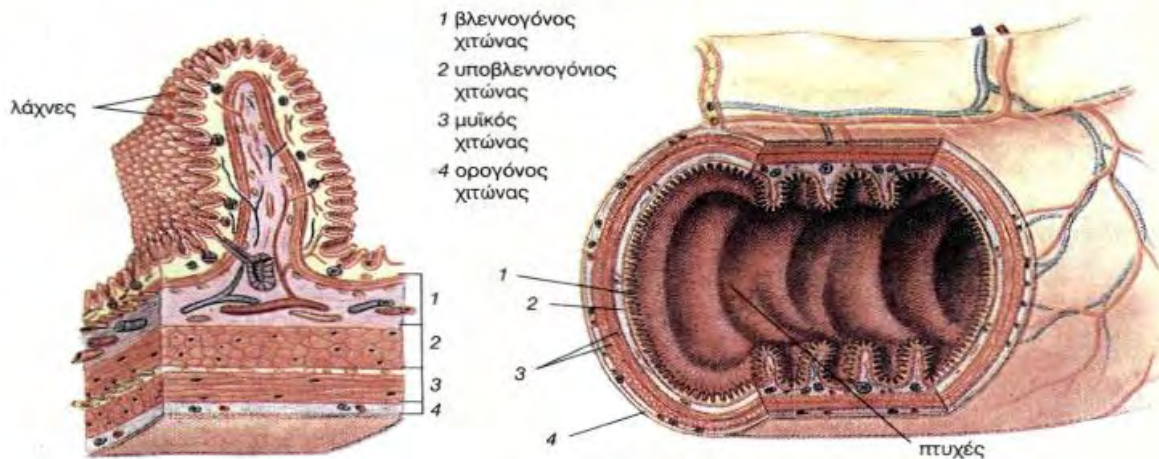
4.3.1 Η Ανατομία του

Το στομάχι είναι ένα δοχείο το οποίο έχει χωρητικότητα 2.000 κυβικά εκατοστά και βρίσκεται στο πάνω μέρος του γαστρεντερικού συστήματος. Στο πάνω μέρος επικοινωνεί με τον οισοφάγο με το *καρδιακό στόμιο* και στο κάτω μέρος επικοινωνεί με το λεπτό έντερο ή το δωδεκαδάκτυλο, που ανήκει το στο λεπτό έντερο, με το *πυλωρικό στόμιο*. Το πάνω μέρος του στομαχιού ονομάζεται *θόλος* και περιέχει συνήθως αέρια. Η περιοχή που βρίσκεται κάτω από το θόλο, λέγεται *σώμα του στομαχιού*, ενώ η περιοχή που βρίσκεται προς τον πυλωρό λέγεται *πυλωρικό άντρο* (Εικόνα 4.5).



Εικόνα 4.5 Ανατομία στομάχου

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από 4 χιτώνες, όπου από έξω προς τα μέσα ονομάζονται *ορογόνος*, *μυϊκός* (αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες), *υποβλεννογόνος*, *βλεννογόνος*. Στον τελευταίο υπάρχουν οι γαστρικοί αδένες που εκκρίνουν το γαστρικό υγρό που αποτελείται από το υδροχλωρικό οξύ και τα ένζυμα (Εικόνα 4.6).



Εικόνα 4.6 Το τοίχωμα του στομάχου

4.3.2 Λειτουργία Στομάχου

Ο βασικός ρόλος του στομάχου είναι η χημική διάσπαση των συστατικών της τροφής, ειδικά των πρωτεϊνών. Εκτός από τη διάσπαση το στομάχι απορροφά και τα θρεπτικά συστατικά. Η διάσπαση επιτυγχάνεται καθώς στο στομάχι εκκρίνεται *υδροχλωρικό οξύ*, το οποίο έχει αντιμικροβιακή δράση, είναι πολύ δραστικό και σκοτώνει όλα τα μικρόβια. Εκτός από οξύ εκκρίνονται και πολλές άλλες ουσίες που συμβάλλουν συνολικά στη διάσπαση μακρομορίων. Το pH ποικίλλει ανάλογα με την παρουσία τροφής και μπορεί να φτάσει πολύ χαμηλά μέρι και pH 1.

Με τον ίδιο τρόπο διασπώνται και απορροφώνται τα φάρμακα όταν χορηγούνται στο γαστρεντερικό σύστημα. Τα λιπόφιλα φάρμακα παρουσιάζουν μία τάση να διασπώνται πιο εύκολα στο όξινο περιβάλλον. Η τροφή εκτός από τη τροποποίηση του pH, επηρεάζει και άλλους παράγοντες στο στομάχι όπως ο ρυθμός απορρόφησης του φαρμάκου. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, καθώς ο όγκος του στομάχου αυξάνεται με την τροφή, επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης του φαρμάκου στο λεπτό έντερο. Λόγω την επίδραση αυτών των παραγόντων από τη τροφή οι πρώιμες κλινικές δοκιμές διεξάγονται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

Οι κινητικές λειτουργίες του στομάχου είναι η *αποθήκευση*, η *ανάμειξη* και η *εκκένωση*. Η πρώτη αφορά την αποθήκευση μεγάλων ποσοτήτων τροφής έως ότου αυτή να μπορεί να επεξεργαστεί στο στομάχι, στο δωδεκαδάκτυλο και στην κάτω εντερική οδό, Η δεύτερη δημιουργεί *ανάμειξη* της τροφής με γαστρικές εκκρίσεις έως ότου σχηματίσει ένα μείγμα που ονομάζεται χυμός. Η τελευταία λειτουργία είναι *εκκένωση* του χυμού από το στομάχι στο λεπτό έντερο με ρυθμό κατάλληλο για σωστή πέψη και απορρόφηση από το λεπτό έντερο.

Στη λειτουργία αποθήκευσης το φαγητό εισέρχεται σε σχήμα ομόκεντρων κύκλων στο πάνω μέρος του στομάχου και η καινούργια τροφή τοποθετείται κοντά στο άνοιγμα του οισοφάγου, ενώ η τροφή που ήδη υπάρχει βρίσκεται κοντά στο τοίχωμα του στομάχου. Όταν το φαγητό είναι περισσότερο από τη χωρητικότητα του στομάχου τα τοιχώματα τεντώνονται στέλνοντας μια εντολή στον εγκέφαλο ώστε να επιτρέψει τους μύες να χαλαρώσουν και το τοίχωμα να διογκωθεί προς τα έξω και ώστε να χωρέσει περισσότερη τροφή μέχρι ένα όριο.

Κατά τη λειτουργία ανάμειξης οι γαστρικοί αδένες, που υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα τοιχώματα, εκκρίνουν γαστρικά υγρά τα οποία έρχονται σε επαφή με την αποθηκευμένη τροφή που βρίσκεται κοντά στην επιφάνεια του στομάχου, του βλεννογόνου χιτώνα και σχηματίζουν τον χυμό. Η ανάμειξη των γαστρικών υγρών και της τροφής για τον σχηματισμό του χυμού γίνεται με τα περισταλτικά κύματα τα οποία αρχίζουν στα μεσαία έως ανώτερα τμήματα του τοιχώματος του στομάχου και κινούνται προς το άντρο περίπου μία φορά κάθε 15 έως 20 δευτερόλεπτα. Τα

κύματα αυτά δημιουργούνται από τον εντερικό ηλεκτρικό ρυθμό των τοιχωμάτων του (*Ενότητα 4.1*) και είναι αργά κύματα που συμβαίνουν αυθόρμητα στο τοίχωμα του στομάχου. Καθώς τα κύματα εξελίσσονται γίνονται πιο έντονα, παρέχοντας ισχυρές περισταλτικές δράσεις, δημιουργώντας δακτυλίους σύσφιξης οι οποίοι κατευθύνουν τα περιεχόμενα από το άντρο προς τον πυλωρικό σωλήνα. Ωστόσο, το άνοιγμα του πυλωρικού σωλήνα είναι αρκετά μικρό και συστέλλεται συχνά ώστε μόνο μερικά χιλιοστόλιτρα περιεχομένου του άντρου μπορούν να εκδιωχθούν στο δωδεκαδάκτυλο με κάθε περισταλτικό κύμα. Επομένως, το μεγαλύτερο μέρος του περιεχομένου του άντρου συμπιέζεται προς τα πάνω διαμέσου του δακτυλίου σύσφιξης προς το σώμα του στομάχου και όχι μέσω του πυλωρού. Έτσι, ο κινούμενος περισταλτικός σφιγκτικός δακτύλιος, συνδυασμένος με αυτή την αντίθετη προς τα πάνω συμπίεση, που ονομάζεται "ανατροπή", είναι ένας εξαιρετικά σημαντικός μηχανισμός ανάμειξης στο στομάχι.

Μετά την ανάμειξη της τροφής με τα γαστρικά υγρά αρχίζει η εκκένωση κάποιου ποσοστού του χυμού. Η εκκένωση γίνεται με την προώθηση του χυμού από το στομάχι προς το δωδεκαδάκτυλο και η λειτουργία αυτή πραγματοποιείται με έντονες περισταλτικές συσπάσεις ικανές να υπερνικήσουν την αντίσταση του πυλωρού. Οι συσπάσεις αυτές συμβαίνουν περίπου στο 1/5 του συνολικού χρόνου των συσπάσεων ανάμειξης και ξεκινούν από το κέντρο της κοιλιάς και εξαπλώνονται στο κάτω μέρος του στομάχου δημιουργώντας πολύ σφιχτές δακτυλιοειδείς συστολές που μπορούν να προκαλέσουν στομαχική εκκένωση. Οι συστολές εκκένωσης είναι περίπου έξι φορές πιο ισχυρές από τις συστολές ανάμειξης. Παρά τη συνήθη συστολή του πυλωρού σφιγκτήρα, ο πυλωρός συνήθως είναι αρκετά ανοιχτός ώστε το νερό και τα άλλα υγρά να αδειάζουν από το στομάχι στο δωδεκαδάκτυλο με ευκολία. Ο βαθμός συστολής του πυλωρού αυξάνεται ή μειώνεται υπό την επίδραση νευρικών και χημικών αντανεκλαστικών σημάτων τόσο από το στομάχι όσο και από το δωδεκαδάκτυλο. Όταν ο πυλωρικός τόνος είναι φυσιολογικός, κάθε ισχυρό περισταλτικό κύμα ωθεί μέχρι και αρκετά χιλιοστόλιτρα χυμού στο δωδεκαδάκτυλο. Έτσι, τα περισταλτικά κύματα, εκτός από την ανάμειξη στο στομάχι, παρέχουν επίσης μια αντλία που ονομάζεται "πυλωρική αντλία".

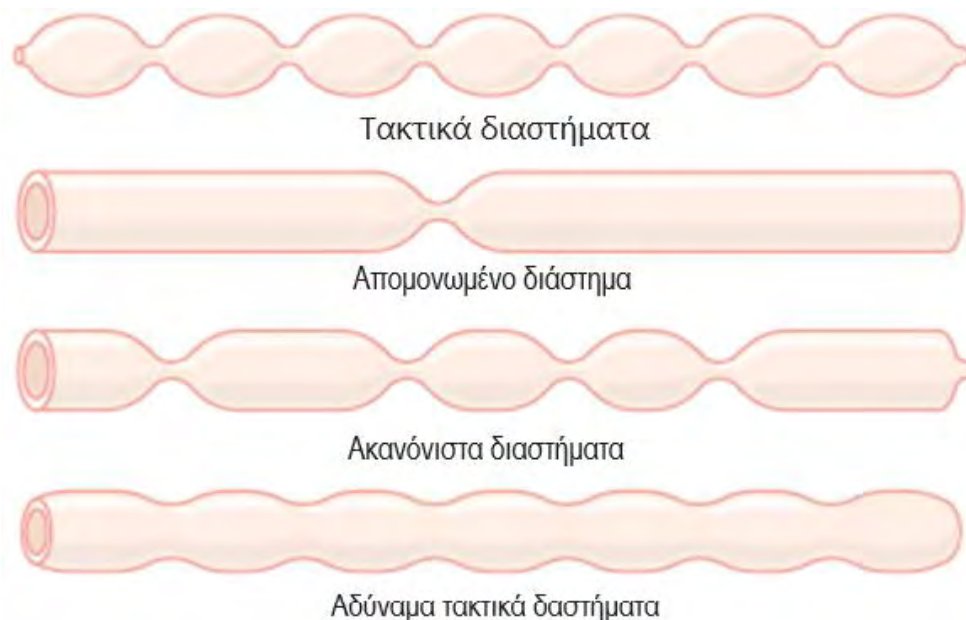
4.4 Το Λεπτό Έντερο

Το λεπτό έντερο εκτείνεται από το πυλωρικό στόμιο στην ειλεοκολική βαλβίδα, με την οποία εκβάλλει στο παχύ έντερο και το μήκος του είναι 6-8 μέτρα. Η οδός του λεπτού εντέρου έχει μεγαλύτερη διάμετρο στην αρχή και μικρότερη στο τέλος. Η αρχική μοίρα του λεπτού εντέρου ονομάζεται *δωδεκαδάκτυλο* με μήκος 20-25 εκατοστά και το υπόλοιπο τμήμα ονομάζεται *ελικώδες έντερο*. Το δωδεκαδάκτυλο έχει σχήμα αγκύλης c η οποία παρουσιάζει τέσσερις μοίρες: την άνω, την κάτω, την οριζόντια και την ανιούσα. Στη δεύτερη μοίρα βρίσκεται το φύμα του Vater, στο οποίο εκβάλλουν ο χοληδόχος πόρος και ο μείζων παγκρεατικός πόρος του Winsurg. Το ελικώδες έντερο το οποίο υποδιαιρείται σε νήσιδα και ειλεό είναι εξαιρετικά ευκίνητο. Η εσωτερική επιφάνεια του λεπτού εντέρου είναι ανώμαλη, πτυχωτή και χνούδη. Παρουσιάζει κυκλοτερείς πτυχές, τις λάχνες, τα μονήρη λεμφοζίδια και τα αγελαία λεμφοζίδια

Στο λεπτό έντερο συνεχίζεται η χημική διαδικασία της πέψης που ξεκίνησε στο στομάχι, με έμφαση στην ενζυμική διάσπαση των λιπών και των σακχάρων, καθώς οι πρωτεΐνες έχουν ήδη εν μέρει διασπαστεί στο στομάχι και πλέον διασπώνται σε αμινοξέα. Μετά την πλήρη πέψη των τροφών, τα προϊόντα διάσπασης είναι έτοιμα για απορρόφηση. Το λεπτό έντερο έχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι του στομαχίου για την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών και των φαρμάκων στην κυκλοφορία του αίματος. Το σημαντικότερο είναι ότι ο χρόνος διέλευσης μέσα

από το λεπτό έντερο είναι πολύ περισσότερος σε σχέση με το στομάχι. Περισσότερος χρόνος ισοδυναμεί με περισσότερες ευκαιρίες για απορρόφηση. Επίσης, το υψηλότερο pH του λεπτού εντέρου είναι πιο ευνοϊκό για την απορρόφηση των περισσότερων φαρμάκων σε σχέση με το στομάχι. Τέλος, το λεπτό έντερο αποτελείται από πολύ μεγάλη επιφάνεια, η οποία μεγιστοποιεί την πιθανότητα απορρόφησης.

Όπως και στο στομάχι έτσι και στο λεπτό έντερο λαμβάνει χώρα η κίνηση της ανάμιξης. Καθώς ο χυμός καταλαμβάνει χώρο ανά τμήματα μέσα στο λεπτό έντερο, το έντερο τεντώνεται και δημιουργούνται συστολές στο εσωτερικό των τοιχωμάτων διάρκειας μερικών κλασμάτων του λεπτού. Οι συστολές δημιουργούν τμήματα που περιέχουν τον χυμό κάνοντας το λεπτό έντερο να μοιάζει με αλυσίδα από λουκάνικα (Εικόνα 4.7). Συνεχώς οι συστολές χαλαρώνουν και δημιουργούνται άλλες σε διαφορετικά κάθε φορά σημεία. Συνεπώς οι συστολές ψιλοκόβουν το χυμό σε τμήματα δύο έως τρεις φορές το λεπτό αναμιγνύοντας τη τροφή με τις εκκρίσεις του λεπτού εντέρου. Η μέγιστη συχνότητα των συστολών τμηματοποίησης στο λεπτό έντερο καθορίζεται από τη συχνότητα των αργών ηλεκτρικών κυμάτων στο εντερικό τοίχωμα, που είναι ο βασικός ηλεκτρικός ρυθμός που αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα. Εκτός από τα νευρικά σήματα που μπορεί να επηρεάσουν την περισταλτική κίνηση του λεπτού εντέρου, αρκετοί ορμονικοί παράγοντες επηρεάζουν επίσης την περισταλτικότητα όπως η γαστρίνη, CCK, ινσουλίνη, μοτιλίνη και σεροτονίνη, που όλες ενισχύουν την εντερική κινητικότητα και εκκρίνονται κατά τη διάρκεια διαφόρων φάσεων επεξεργασίας τροφίμων.



Εικόνα 4.7 Το τοίχωμα του στομάχου

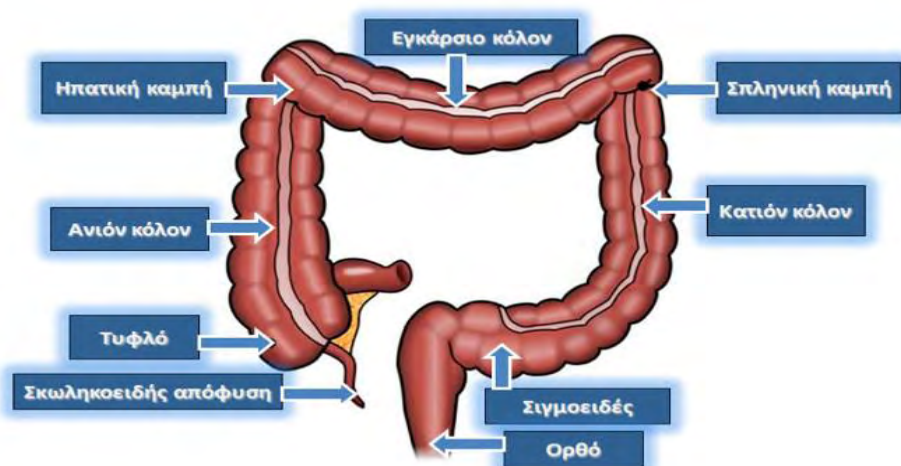
Ο χυμός που δημιουργείται μετά τη μίξη πρέπει να κινηθεί προς το παχύ έντερο και αυτοπραγματοποιείται με τη κίνηση προώθησης. Ο χυμός προωθείται μέσω του λεπτού εντέρου από περισταλτικά κύματα. Αυτά μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του λεπτού εντέρου και μετακινούνται προς τον πρωκτό με ταχύτητα 0,5 έως 2,0 cm / sec, με τη μεγαλύτερη ταχύτητα να επιτυγχάνεται στην αρχή του εντέρου και τη μικρότερη στο τερματικό έντερο. Συνήθως είναι πολύ αδύναμοι και συνήθως πεθαίνουν έξω αφού ταξιδεύουν μόνο 3 έως 5 εκατοστά, πολύ σπάνια περισσότερο από 10 εκατοστά, έτσι ώστε η μετακίνηση προς τα εμπρός του χυμού είναι πολύ αργή, τόσο αργή που στην πραγματικότητα η καθαρή κίνηση κατά μήκος του λεπτού

εντέρου να είναι συνήθως κατά μέσο όρο 1 cm / min. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζονται 3 έως 5 ώρες για τη διέλευση του χυμού από τον πυλώρα στη ειλεοκολική βαλβίδα. Η περισταλτική δραστηριότητα του λεπτού εντέρου αυξάνεται σημαντικά μετά από ένα γεύμα. Καθώς αυξάνεται η τροφή το στομάχι και ο δωδεκαδάκτυλος διαστέλλεται με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται ένα αντανακλαστικό του γαστρεντερικού συστήματος που αυξάνει τα περισταλτικά κύματα.

4.5 Το Παχύ Έντερο

Το παχύ έντερο αποτελεί το τελευταίο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα με έκταση μήκους 1,5 μέτρων από την ειλεοκολική βαλβίδα μέχρι το πρωκτό. Διακρίνεται στα εξής τμήματα: το τυφλό, το ανιόν κόλον, το δεξιό κόλον το οποίο αποτελείται από τη δεξιά κολική καμπή και το ήμισυ του εγκάρσιου, στο αριστερό κόλον το οποίο σχηματίζεται από το αριστερό ήμισυ του εγκάρσιου, την αριστερή κολική καμπή, το κατión και το ορθοσιγμοειδές (Εικόνα 4.8). Ο αυλός του τυφλού έχει μεγαλύτερη διάμετρο η οποία στενεύει όσο συνεχίζει στο αριστερό κόλον. Το παχύ έντερο εξωτερικά χαρακτηρίζεται από επιμήκεις μυϊκές κολικές οι οποίες είναι παχύνσεις μυϊκής στοιβάδας και αρχίζουν από τη βάση της σκωληκοειδής απόφυσης, συνεχίζουν στο σιγμοειδές όπου ελαττώνονται σε δυο, ενώ στο ορθό εξαφανίζονται. Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες οι οποίοι από μέσα προς τα έξω είναι οι ακόλουθοι: ορογόνο, μυϊκός, υποβλεννογόνο, βλεννογόνο.

Ό,τι δε χωνεύεται στο λεπτό έντερο μεταπηδά στο παχύ με την ειλεοκολική βαλβίδα. Στο παχύ έντερο γίνεται η απορρόφηση υγρών, όπως του νερού και ηλεκτρολυτών από το χυμό για να σχηματιστούν στερεά κόπρανα. Επίσης η περιπρωματική ύλη αποθηκεύεται μέχρι να αποβληθεί. Επιπλέον, το παχύ έντερο φιλοξενεί και αυτό πολλά μικρόβια. Τελικά, αυτά που μένουν στερεοποιούνται, γίνονται *κόπρανα* και οδηγούνται στο κόλον, όπου αποβάλλονται κατά βούληση. Είναι πιθανό σε ορισμένες περιπτώσεις να παραχθούν αέρια, κυρίως από τα μικρόβια τα οποία αποβάλλονται και αυτά. Μαζί με τα κόπρανα αποβάλλονται και πολλά μικρόβια του εντέρου.



Εικόνα 4.8 Ανατομία παχέος εντέρου

Οι κινήσεις του παχέος εντέρου έχουν χαρακτηριστικά παρόμοια με εκείνα του λεπτού εντέρου και μπορούν να χωριστούν και πάλι σε κινήσεις ανάμιξης και κινητικές προώθησης. Στις κινήσεις ανάμιξης, εμφανίζονται μεγάλες κυκλικές συστολές, συστέλλοντας τον αυλό του παχέος εντέρου σχεδόν σε απόφραξη. Ταυτόχρονα, ο διαμήκης μυς του κόλον συγκεντρώνεται σε τρεις διαμήκεις λωρίδες. Αυτές οι συνδυασμένες συσπάσεις των κυκλικών και διαμήκων λωρίδων του μυός προκαλούν τα τμήματα του παχέος εντέρου που δεν έχουν συσταλλεί να διογκωθούν προς τα έξω δημιουργώντας σάκους. Κάθε σάκος φτάνει συνήθως στην ένταση κορυφής σε περίπου 30 δευτερόλεπτα και στη συνέχεια εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια των επόμενων 60 δευτερολέπτων επιτυγχάνοντας έτσι τη λειτουργία της ανάμιξης. Με αυτόν τον τρόπο, όλο το υλικό κοπράνων εκτίθεται σταδιακά στην επιφάνεια του βλεννογόνου του παχέος εντέρου και οι υγρές και οι διαλυμένες ουσίες απορροφώνται σταδιακά μέχρις ότου αποβάλλεται κάθε μέρα μόνο 80 έως 200 χιλιοστόλιτρα περιττωμάτων.

Μετά την ανάμιξη και τη δημιουργία της περιπρωματική ύλης από την απορρόφηση των υγρών, η ύλη πρέπει να προωθηθεί προς τον πρωκτό. Μεγάλο μέρος της πρόωσης στο τυφλό και στο ανιόν κόλον προκύπτει από τις αργές αλλά ανθεκτικές συστολές που απαιτούν 8 έως 15 ώρες για να μετακινήσουν το χυμό από την ειλεοκολική βαλβίδα μέσω του παχέος εντέρου ενώ ο ίδιος ο χυμός γίνεται κοπράνα. Από το τυφλό έως το σιγμοειδές λαμβάνει χώρα η μαζική κίνηση από μία έως τρεις φορές την ημέρα. Η μαζική κίνηση ξεκινάει με ένα στενό δακτύλιο που εμφανίζεται στον εγκάρσιο κόλον ως απάντηση σε ένα διεσταλμένο σημείο. Στη συνέχεια μετά από 20 εκατοστά του παχέος εντέρου οι σάκοι διαλύονται και συμβάλλουν στη προώθηση των κοπράνων.

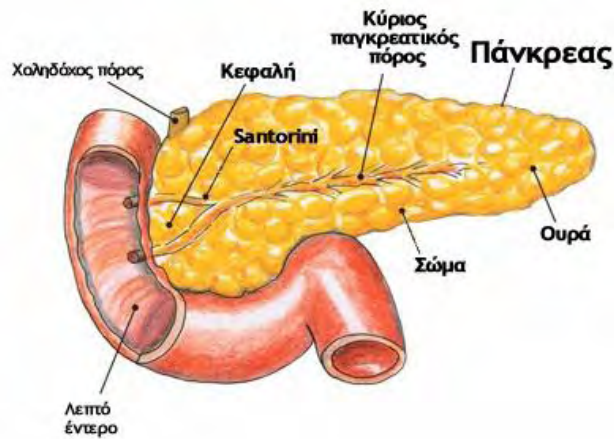
4.6 Το Δωδεκαδάκτυλο

Το *δωδεκαδάκτυλο* είναι το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου. Βρίσκεται μετά το στομάχι και είναι το μέρος που λαμβάνει χώρα η χημική πέψη της τροφής. Στο δωδεκαδάκτυλο καταλήγει τόσο το παγκρεατικό υγρό, το οποίο περιέχει ένζυμα για τη διάσπαση των ενώσεων της τροφής και διπτανθρακικό νάτριο για να αυξήσει το pH του όξινου διαλύματος που έρχεται από το στομάχι, όσο και η χολή. Στον άνθρωπο έχει μήκος 25 εκατοστά και είναι το βραχύτερο τμήμα του λεπτού εντέρου.

4.7 Το Πάγκρεας

Είναι ένας μικτός αδένας του πεπτικού συστήματος που παράγει πλήθος σημαντικών ορμονών με κυριότερες την ινσουλίνη, το γλυκογόνο και την αυξητική ορμόνη. Ο ρόλος του είναι η παροχή του παγκρεατικού υγρού το οποίο περιέχει ένζυμα σημαντικά για την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών από το λεπτό έντερο αλλά και στη διάσπαση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων.

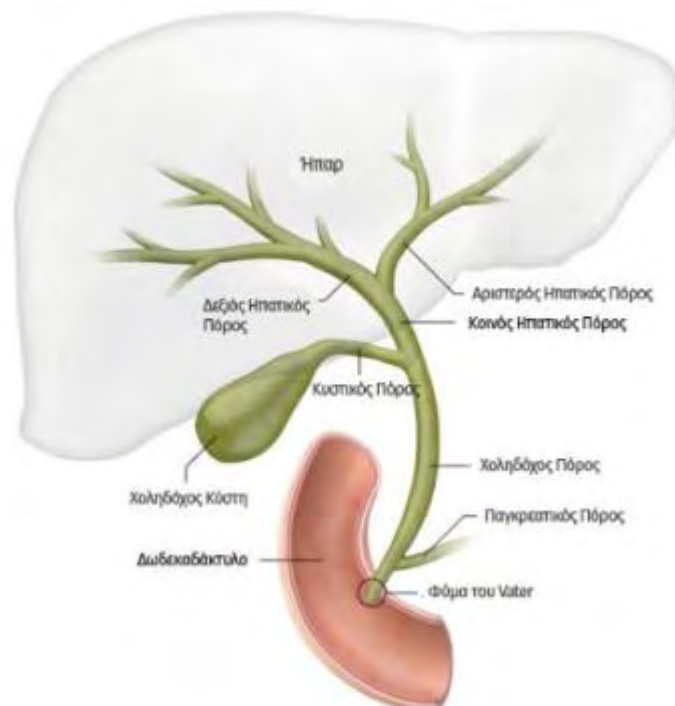
Το πάγκρεας βρίσκεται στο πίσω μέρος της κοιλιάς και συγκεκριμένα στην "αγκαλιά" του δωδεκαδάκτυλου, στο σημείο όπου τελειώνει το στομάχι και αρχίζει το λεπτό έντερο. Έχει μήκος περίπου 15 cm και σχήμα αποπλατυσμένου αχλαδιού. Διακρίνονται 4 τμήματα: το διογκωμένο τμήμα του ονομάζεται *κεφαλή*, το ενδιάμεσο *αυχένας*, το μεσαίο τμήμα ονομάζεται *σώμα* και το στενότερο *ουρά*. Εντός του οργάνου βρίσκονται δύο «σωλήνες», ο *κύριος παγκρεατικός πόρος* και ο *εφεδρικός ή δευτερεύων ή πόρος του Santorini* (Εικόνα 4.9).



Εικόνα 4.9 Ανατομία του παγκρέατος

4.8 Η Χολή

Η χολή είναι ένα πηχτό πρασινοκαφέ μέχρι πρασινοκίτρινο βασικό διάλυμα και παίζει σημαντικό ρόλο στην απορρόφηση και την πέψη του λίπους. Εκκρίνεται από τα κύτταρα του ήπατος και μεταφέρεται μέσω των οδών του χοληφόρου δέντρου στους χοληφόρους πόρους που σχηματίζονται από τη συνένωση των διακλαδώσεων και καταλήγει στο δωδεκαδάκτυλο (Εικόνα 4.10). Μέσα στο ήπαρ αυτοί οι πόροι ονομάζονται ενδοηπατικοί χοληφόροι πόροι, ενώ όταν εξέλθουν από αυτό αναφέρονται ως εξωηπατικοί. Σε ορισμένα θηλαστικά όπως και στον άνθρωπο συγκεντρώνεται σε μικρή αποθήκη, στη χοληδόχο κύστη και από εκεί απεκκρίνεται στον εντερικό σωλήνα, μέσω του δικτύου των χοληφόρων. Ο κοινός χοληδόχος πόρος και ο παγκρεατικός πόρος εκβάλλουν μαζί στο δεύτερο τμήμα του δωδεκαδάκτυλου, στο φύμα του Vater.

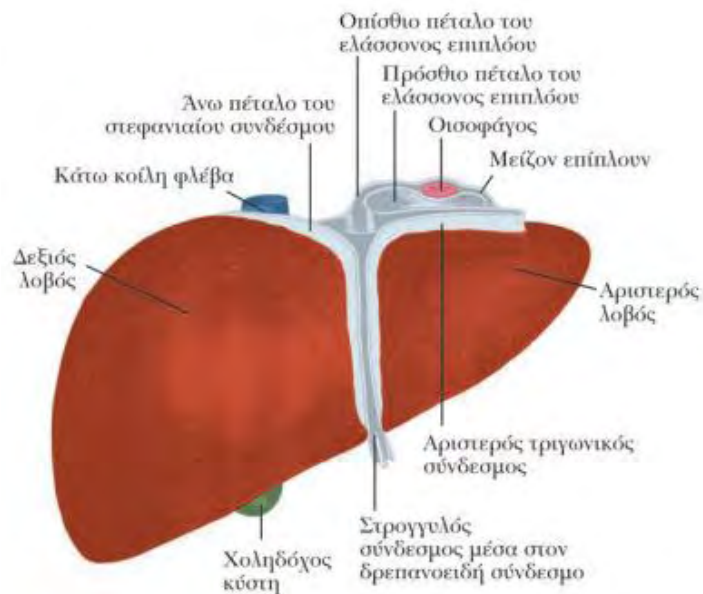


Εικόνα 4.10 Χοληφόρο δέντρο

4.9 Το Ήπαρ

Το ήπαρ είναι ένα όργανο χρώματος κοκκινωπού καφέ, με τέσσερις λοβούς, διαφορετικού μεγέθους και σχήματος. Διακρίνονται τρία χείλη: πρόσθιο, δεξιό και αριστερό και τρεις επιφάνειες: άνω, κάτω και οπίσθια (Εικόνα 4.11). Βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα, στο δεξιό και άνω μέρος της κοιλίας, που ονομάζεται δεξιό υποχόνδριο, και επεκτείνεται και στο κεντρικό και άνω μέρος της κοιλίας, που ονομάζεται επιγάστριο. Στην κάτω επιφάνεια του ήπατος υπάρχουν οι πύλες δια των οποίων εισέρχονται η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία και εξέρχεται ο χοληδόχος πόρος. Στην κάτω επιφάνεια υπάρχει ο κυστικός βόθρος με τη χοληδόχο κύστη.

Το ήπαρ έχει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών στο οποίο περιλαμβάνεται η αποτοξίνωση, η σύνθεση *πρωτεϊνών* και η παραγωγή βιοχημικών ουσιών απαραίτητων για την *πέψη* των τροφών. Το όργανο αυτό παίζει κυρίαρχο ρόλο στο *μεταβολισμό* και επιτελεί πολλές λειτουργίες του οργανισμού, μεταξύ άλλων την αποθήκευση *γλυκογόνου*, καταστροφή *ερυθροκυττάρων*, παραγωγή *ορμονών* και απομάκρυνση των *τοξικών ουσιών* από το σώμα, είτε είναι εξωγενείς είτε είναι παράγωγα του μεταβολισμού. Παράγει τη χολή, ένα αλκαλικό μείγμα, που αποδομεί μικρά και περίπλοκα μόρια, πολλά από τα οποία είναι αναγκαία για τις φυσιολογικές ζωτικές λειτουργίες. Τα φάρμακα που απορροφώνται από το στομάχι και από το λεπτό έντερο αρχικά εισέρχονται στο ήπαρ. Το ήπαρ ενεργεί ως φύλακας. Τίποτα δεν μπορεί να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος από το πεπτικό σύστημα αν δε διέλθει πρώτα από το ήπαρ, το οποίο αποτελεί ένα εξαιρετικά αποτελεσματικό σύστημα άμυνας για το υπόλοιπο σώμα. Ένα φάρμακο μπορεί να απορροφηθεί από το λεπτό έντερο, αλλά να μεταβολιστεί σχεδόν ποσοτικά από το ήπαρ. Στο ήπαρ εντοπίζεται κυρίως το *φαινόμενο πρώτης διόδου* που θα αναφερούμε στη συνέχεια και φάρμακα επιρρεπή στο μεταβολισμό πρώτης διόδου εμφανίζουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα όταν λαμβάνονται από το στόμα. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα δείχνει ότι το φάρμακο είτε απορροφάται ελάχιστα από τον γαστρεντερικό σωλήνα είτε υπόκειται σε υψηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου.



Εικόνα 4.11 Ανατομία ήπατος

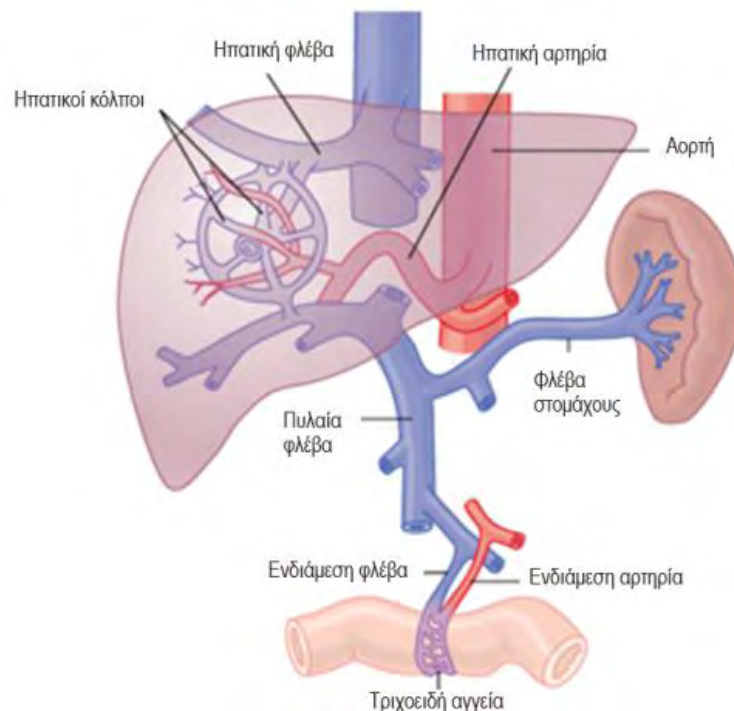
4.10 Ροή Αίματος στο Γαστρεντερικό Σύστημα

Η κυκλοφορία του αίματος στο γαστρεντερικό σύστημα ονομάζεται *σπλαχνική κυκλοφορία* (Εικόνα 4.12). Το αίμα παρέχεται στο στομάχι με τη κοιλιακή αρτηρία. Στο έντερο οι αρτηρίες διαπερνούν το τοίχωμά του και στη συνέχεια διακλαδίζονται και στέλνουν μικρότερες αρτηρίες και στις δύο κατευθύνσεις γύρω από το έντερο, κατά μήκος των μυϊκών δεσμών, στα εντερικά πτερύγια και στα υποβλεννογόνια αγγεία για την εξυπηρέτηση των μηχανισμών της έκκρισης και της απορρόφησης του εντέρου.

Το αίμα αφού περάσει από το στομάχι, το έντερο και το πάγκρεας μετά ρέει μέσα από τη πυλαία φλέβα για να φτάσει στο ήπαρ. Στο ήπαρ το αίμα περνάει μέσα από εκατομμύρια λεπτά τριχοειδή τα οποία κάθε ένα από αυτά καταλήγει σε λοβίο. Το κάθε λοβίο αποτελείται από εκατομμύρια ηπατοκύτταρα τα οποία αποτελούν τα κύρια λειτουργικά κύτταρα του ήπατος καθώς απορροφούν και αποθηκεύουν προσωρινά τα μισά έως και τα τρία τέταρτα των θρεπτικών ουσιών. Τέλος το αίμα αφήνει το ήπαρ μέσω ηπατικών φλεβών οι οποίες χύνονται στη κοίλη φλέβα της συστηματικής κυκλοφορίας.

Το ήπαρ έχει διπλή αιματική παροχή, από την πυλαία φλέβα και από την ηπατική αρτηρία. Η πυλαία φλέβα, που παρέχει περίπου το 75% της αιματικής παροχής στο ήπαρ, μεταφέρει φλεβικό αίμα από το σπλήνα, από το γαστρεντερικό σωλήνα και τα επιμέρους όργανα που το αποτελούν. Η ηπατική αρτηρία συνεισφέρει το υπόλοιπο 25% της αιματικής παροχής και μεταφέρει αρτηριακό αίμα στο ήπαρ. Οξυγόνο παρέχεται και από τις δύο πηγές αιμάτωσης. Οι απαιτήσεις σε οξυγόνο καλύπτονται περίπου εξ ημισείας από τη πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία.

Σχεδόν όλα τα λίπη που απορροφώνται από την εντερική οδό δεν μεταφέρονται στο αίμα της πυλαίας φλέβας, αλλά απορροφούνται από τα εντερικά λεμφατικά και οδηγούνται στο συστηματικό κυκλοφορικό σύστημα μέσω του θωρακικού πόρου παρακάμπτοντας το ήπαρ.



Εικόνα 4.12 Σπλαχνική κυκλοφορία

4.11 Χορήγηση Φαρμάκου από τη Γαστρεντερική Οδό

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος χορήγησης φαρμάκου στους ασθενείς είναι μέσω της γαστρεντερικής οδού, καθώς αποτελεί έναν ανώδυνο και εύκολο τρόπο με τον οποίο ο ασθενής μπορεί μόνος του να πάρει τη φαρμακευτική θεραπεία. Η λήψη του φαρμάκου από τη στοματική κοιλότητα το οδηγεί στο όξινο στομάχι και στη συνέχεια, θα φτάσει στον αυλό του εντέρου και από εκεί θα περάσει στο εσωτερικό των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος και ιδιαίτερα στο φλεβικό σύστημα το οποίο καταλήγει στο ήπαρ. Έτσι, ένα ποσοστό του φαρμάκου θα καταλήξει στα κύτταρα του ήπατος όπου θα μεταβολιστεί και θα εξουδετερωθεί. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *φαινόμενο πρώτης διόδου* και είναι η εξουδετέρωση ενός σημαντικού ποσοστού από την κανονική δόση ενός φαρμάκου που χορηγείται από το στόμα. Η εξουδετέρωση επιτυγχάνεται από τα ένζυμα του γαστρεντερικού συστήματος, τα βακτηρίδια του εντέρου, τα ένζυμα των κυττάρων του τοιχώματος του εντέρου και τα ηπατικά κύτταρα. Το φαινόμενο πρώτης διόδου επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, δηλαδή το ποσό του φαρμάκου που διατίθεται στην κυκλοφορία για να δράσει στα όργανα που στοχεύει. Για να παρακαμφθεί το φαινόμενο πρώτης διόδου το φάρμακο πρέπει να δοθεί παρεντερικά. Επομένως αν θέλουμε να έχουμε φαρμακολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει να συνυπολογίσουμε στη δοσολογία μας και το ποσό του φαρμάκου που θα υποστεί το φαινόμενο πρώτης διόδου.

Γενική αρχή είναι ότι οι περισσότερες φαρμακευτικές μορφές για από του στόματος χορήγηση, αποσκοπούν στην αποφυγή οποιασδήποτε επίδρασης από το περιεχόμενο του στομάχου διότι πολλές ουσίες καταστρέφονται από το υδροχλωρικό οξύ που περιέχουν τα υγρά του στομάχου. Επίσης το χαμηλό pH (περίπου 2) έχει σαν αποτέλεσμα αφ' ενός μεν να ιονίζει τις ασθενείς βάσεις και να μην επιτρέπει την απορρόφησή τους από τα κύτταρα του στομάχου, αφ' ετέρου να διατηρεί σε μη ιονισμένη μορφή τα ασθενή οξέα, τα οποία μπορούν υπό τη μορφή αυτή να διέλθουν μέσα στα κύτταρα του βλεννογόνου και να επηρεάσουν βλαπτικά τη λειτουργία τους (φαινόμενο παγίδευσης). Τέλος η απορρόφηση από τον βλεννογόνο του στομάχου υπολείπεται αυτής του λεπτού εντέρου επειδή αφ' ενός ο φυσιολογικός ρόλος του στομάχου είναι να πέπτει ουσίες και όχι να τις απορροφά και αφ' ετέρου διότι η παρουσία του στρώματος της προστατευτικής γαστρικής βλέννας δυσκολεύει την απορρόφηση οποιουδήποτε φαρμάκου. Συμπερασματικά θα μπορούσε να πει κανείς ότι η διέλευση του φαρμάκου από τον στόμαχο αποτελεί αναγκαίο κακό και μάλλον δυσκολεύει παρά διευκολύνει την απορρόφησή του.

Το λεπτό έντερο, αντίθετα, είναι το βασικότερο όργανο που χρησιμοποιούμε για την απορρόφηση των φαρμάκων, που χορηγούνται από το στόμα, για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον η επιφάνεια που διαθέτει για απορρόφηση είναι τεράστια σε σχέση με το μήκος του και αυτό συμβαίνει διότι ο βλεννογόνος του εντέρου είναι τριχωτός καθ' όλο το μήκος του και φέρει τις ονομαζόμενες λάχνες που αυξάνουν κατά πολύ την επιφάνειά του. Αν υπολογίσει ακόμη κανείς ότι κάθε κύτταρο του βλεννογόνου του εντέρου προς την πλευρά του αυλού έχει διαμορφώσει την κυτταρική του μεμβράνη σαν ψύκτρα με 600 περίπου προεξοχές ανά κύτταρο, καταλαβαίνει κανείς την τεράστια επιφάνεια απορρόφησης που διαθέτει το λεπτό έντερο. Δεύτερον το εντερικό υγρό αποτελείται από ένα μίγμα του γαστρικού και του παγκρεατικού υγρού, της χολής και των εκκρίσεων του εντερικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα να διαθέτει μεταβλητό pH, που κυμαίνεται από όξινο κοντά στο στόμαχο μέχρι και αλκαλικό όσο απομακρύνεται από αυτόν. Οποιαδήποτε ουσία μπορεί έτσι να βρεθεί στο κατάλληλο περιβάλλον ώστε να μειωθεί το ποσοστό ιονισμού της και να απορροφηθεί από τα κύτταρα του εντέρου.

Η διαλυτότητα ενός φαρμάκου σε μορφή χαπιού εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως π.χ. από την επιφάνεια, (η διαλυτότητα αυξάνει όσο μεγαλύτερη είναι η επιφάνεια, γι' αυτό και τα φάρμακα που βρίσκονται σε μικροσφαίρες διαλύονται ταχύτερα από άλλα) και την κρυσταλλικότητα (η διαλυτότητα αυξάνει όσο μεγαλύτερη είναι η κρυσταλλικότητα όπως π.χ. στην περίπτωση του σακχάρου που προαναφέραμε).

4.11.1 Φαρμακοτεχνικές Μορφές Χορήγησης Φαρμάκων από το Στόμα

Οι μορφές φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα είναι σιρόπια, εναιωρήματα, δισκία, καψάκια ή κάψουλες, διαλύματα, βάμματα, ελιξίρια, δισκία και υπογλώσσια δισκία.

Τα *σιρόπια* αποτελούν πυκνά, παχύρρευστα πόσιμα διαλύματα σακχάρου στα οποία το φάρμακο είτε προστίθεται από την αρχή, είτε αργότερα. Τα σιρόπια έχουν ευχάριστη γεύση, περιέχουν συνήθως κοινή ζάχαρη (σουκρόζη, σάκχαρη), ή υποκατάστατά της όπως δεξτρόζη, σορβιτόλη. Οι περισσότεροι γνωστοί τύποι φαρμάκων που χορηγούνται με μορφή σιροπιών είναι τα αντιβηχικά, τα αναλγητικά και τα αντισταμινικά.

Τα *εναιωρήματα* είναι φαρμακοτεχνικά σκευάσματα που περιέχουν μια ή περισσότερες στερεές φαρμακευτικές ουσίες, αδιάλυτες, αλλά διεσπαρμένες με τη μορφή μικρών σωματιδίων μέσα σε ένα υγρό έκδοχο. Συνήθως προορίζονται για εσωτερική λήψη. Το εναιώρημα μετά από κάθε ανατάραξη πρέπει να εμφανίζεται μακροσκοπικά ομογενές. Στον περιέκτη των εναιωρημάτων πρέπει να αναγράφεται η φράση «να ανακινούνται καλά πριν από την χρήση».

Τα *δισκία* προορίζονται για λήψη από το στόμα. Εκτός από το δραστικό συστατικό, συχνά επιβάλλεται η παρουσία εκδόχων που αυξάνουν τον όγκο (άμυλο) ή βελτιώνουν τη γεύση (γαλακτοσάκχαρο). Τα δισκία επικαλυμμένα με λεπτή και συνήθως έγχρωμη πλαστική μεμβράνη, έχουν σκοπό την κάλυψη δυσάρεστης γεύσης ή οσμής ή βελτίωση της σταθερότητας του δισκίου με προστασία από το φως και την υγρασία. Τα εντεροδιαλυτά δισκία μπορούν να θεωρηθούν ειδική κατηγορία δισκίων επικαλυμμένων με πλαστική μεμβράνη. Είναι δισκία ανθεκτικά στα υγρά του στομάχου, τα οποία όμως διαλύονται ή αποσαθρώνονται στο έντερο όπου απελευθερώνουν το δραστικό συστατικό.

Στις *κάψουλες* η δραστική ουσία περιέχεται σε ειδικό περίβλημα από ζελατίνη, το οποίο επικαλύπτει τυχόν δυσάρεστη γεύση και επιτρέπει βαθμιαία διάλυση μέσα στα πεπτικά υγρά ή μόνο μέσα στα εντερικά υγρά (εντεροδιαλυτό περίβλημα). Όταν επιδιώκεται παρατεταμένη ενέργεια, το περιεχόμενο παρασκευάζεται σε μεγαλοκοκκιδώδη μορφή.

Τα σύνθετα *βάμματα*, τα οποία προορίζονται για εσωτερική λήψη, μπορεί να περιέχουν σακχαρόζη και άλλα βελτιωτικά της γεύσης, οπότε ονομάζονται *ελιξίρια*.

4.11.2 Πλεονεκτήματα και Μειονεκτήματα Χορήγησης Φαρμάκου από τη Γαστρεντερική Οδό

Όπως αναφέρθηκε η χορήγηση φαρμάκου από τη γαστρεντερική οδό είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος φαρμακοθεραπείας καθώς προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με τις προηγούμενες μεθόδους τα οποία είναι:

- Είναι ανώδυνη και εύκολη χωρίς να απαιτεί γνώση και εμπειρία από τον ασθενή κατά τη χορήγηση του φαρμάκου.
- Η διάλυση του φαρμάκου διευκολύνεται λόγω των άφθονων πεπτικών εκκρίσεων, ενώ οι μεταβολές του pH κατά μήκος της πεπτικής οδού παρέχουν κατάλληλο περιβάλλον για απορρόφηση σε όλα τα φάρμακα.
- Η μεγάλη κινητικότητα, η μεγάλη επιφάνεια και η άφθονη αιμάτωση του πεπτικού βλεννογόνου, διευκολύνουν πολύ την απορρόφηση.
- Ο ρυθμός απορρόφησης μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή (ευκολία αποσάθρωσης δισκίων, διαλυτότητα του περιβλήματος της κάψουλας, μέγεθος των κοκκίων που περιέχει η κάψουλα).
- Η σχετική αργή απορρόφηση από το πεπτικό (το γρηγορότερο που μπορεί να αρχίσει να απορροφάται μία ουσία είναι 20-30 λεπτά μετά τη χορήγηση). Έτσι σε περίπτωση λάθους υπάρχει η δυνατότητα έγκαιρης επέμβασης.

- Έχει χαμηλό κόστος, επειδή δεν απαιτούνται στείρες συνθήκες κατά την παρασκευή και τη χορήγηση του φαρμάκου.

Σημαντικά μειονεκτήματα είναι επίσης:

- Πολλές ουσίες διασπώνται από τα πεπτικά υγρά, όπως οι πρωτεΐνες, η αδρεναλίνη και η ισταμίνη.
- Η μεταβολική αδρανοποίηση της ουσίας, η οποία λαμβάνει χώρα στο επιθήλιο του εντέρου και στο ήπαρ.
- Η τροφή ή η παρουσία άλλων φαρμάκων μπορεί να επιβραδύνει την απορρόφηση ή και να την εμποδίσει ολοσχερώς.
- Επηρεάζεται από τη γενική κατάσταση του ασθενούς (αχλωρυδρία, υποχλωρυδρία, εμετός, διάρροια, μεταβολές στη κυκλοφορία του πεπτικού) καθώς και από φάρμακα που επιδρούν στην πεπτική λειτουργία.

Κεφάλαιο 5 Νεφρά

Το ανθρώπινο σώμα περιέχει δύο όργανα τα οποία ονομάζονται νεφρά και βρίσκονται εκατέρωθεν της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, συγκεκριμένα κάτω από το διάφραγμα και μπροστά στα σκέλη του (Εικόνα 5.1). Κύρια λειτουργία τους είναι να φιλτράρουν το ανθρώπινο πλάσμα του αίματος και να απομακρύνουν από αυτό τοξικές και μη ουσίες ,αποτελώντας κατά αυτόν τον τρόπο ρυθμιστές ποσότητας των υγρών μέσα στο σώμα ,δηλαδή εξασφαλίζουν την ισορροπία του εσωτερικού περιβάλλοντος των ανθρώπινων σωματικών υγρών. Ο ανθρώπινος οργανισμός μπορεί να λειτουργήσει ακόμη και με έναν υγιή νεφρό.

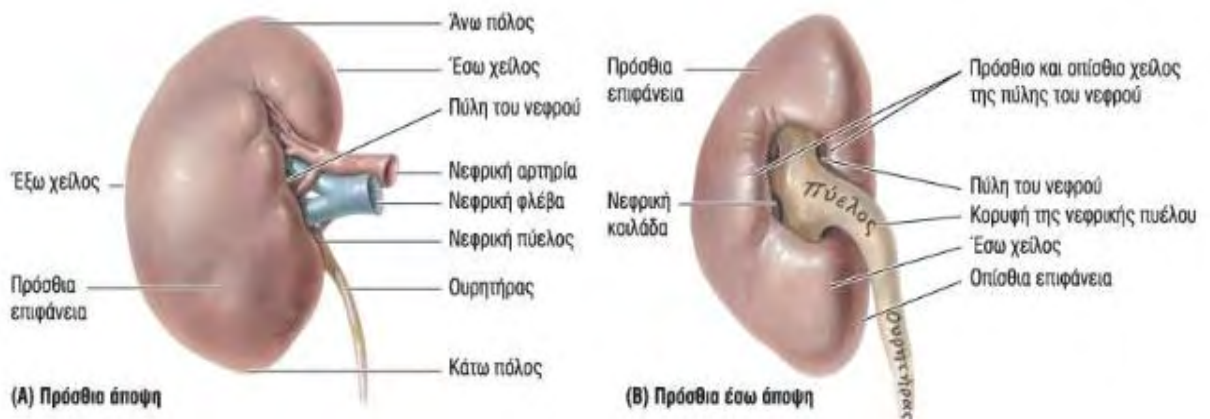


Εικόνα 5.1 Η θέση των νεφρών στο σώμα (με κόκκινο χρώμα)

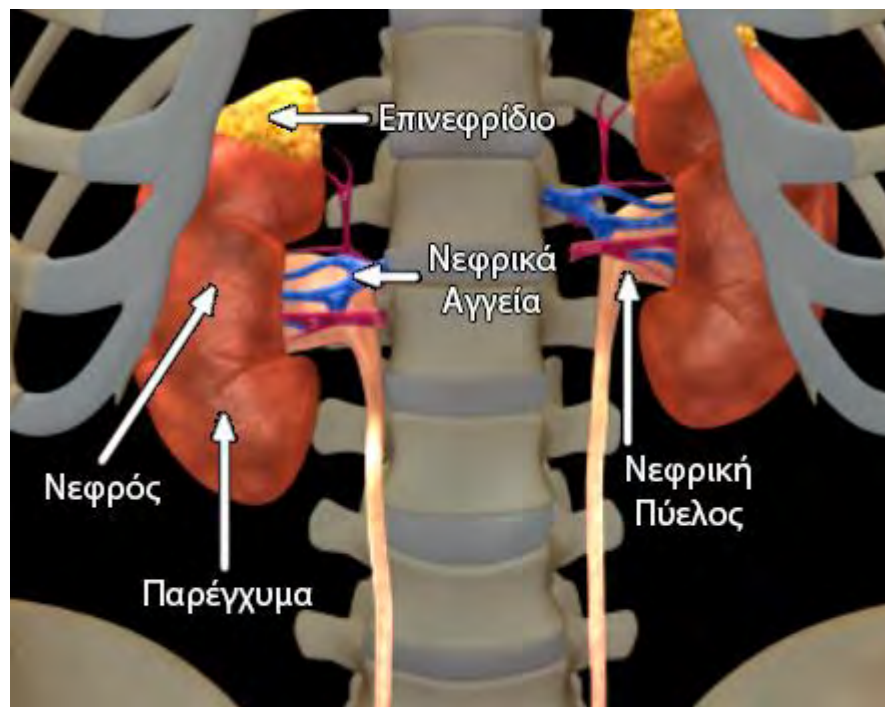
5.1 Περιγραφή και Ανατομία τους

Όπως αναφέρεται και στο βιβλίο φυσιολογίας του, Guyton, A. C και Hall, J. E (2005) κάθε ανθρώπινος νεφρός σε ενήλικο άτομο ζυγίζει 150 γραμμάρια και έχει το μέγεθος μιας γροθιάς. Περιβάλλεται από μια σκληρή ινώδη κάψουλα η οποία προστατεύει τις ευαίσθητες εσωτερικές δομές. Επίσης παρουσιάζει κάθε ένας δύο χείλη το έσω και το έξω, δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια και δύο άκρα ή πόλους. Στους άνω πόλους βρίσκονται τα επινεφρίδια, τα οποία στην ουσία είναι αδένες που εκκρίνουν ορμόνες στην κυκλοφορία του αίματος. Στο έσω χείλος εμφανίζεται ένα άνοιγμα, μέσα από το οποίο εισέρχονται οι κλάδοι της νεφρικής αρτηρίας και τα νεύρα και εξέρχονται κλάδοι της νεφρικής φλέβας μαζί με τη νεφρική πύελο (Εικόνα 5.2). Η νεφρική πύελος αποτελεί το πάνω μέρος του αποχετευτικού συστήματος του νεφρού (Εικόνα 5.3). Κάθε νεφρός αποτελείται περίπου από ένα εκατομμύριο νεφρώνες, από τα αθροιστικά σωληνάκια και από ένα εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών. Σε διατομή του νεφρού από πάνω προς τα κάτω (Εικόνα 5.4), παρατηρείται ότι χωρίζεται σε δύο ζώνες, την εξωτερικά φλοιώδη και την εσωτερικά μυελώδη ζώνη ενώ αποτελείται από πολλούς νεφρικούς λοβούς, κάθε ένας από τους οποίους

έχει σχήμα πυραμίδας (“νεφρικές πυραμίδες”). Η βάση της κάθε πυραμίδας βρίσκεται στα σύνορα μεταξύ του φλοιού και του μυελού και η κορυφή της τερματίζει στη νεφρική κοιλία. Οι κορυφές των νεφρικών πυραμίδων καλούνται νεφρικές θηλές.

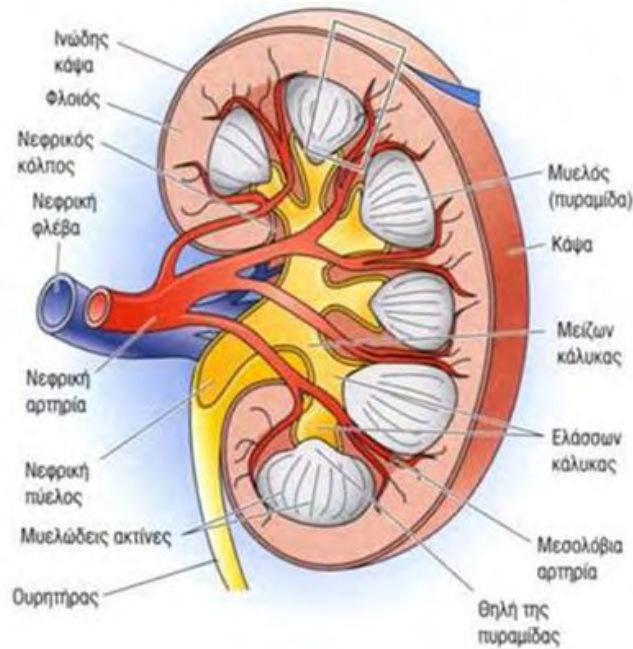


Εικόνα 5.2 Η εξωτερική όψη ενός νεφρού



Εικόνα 5.3 Το πάνω μέρος του αποχετευτικού συστήματος των νεφρών

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΝΕΦΡΩΝ



Εικόνα 5.4 Διαμήκης τομή του νεφρού, με αναφορά στις βασικές του δομές

5.2 Περιγραφή του Αγγειακού Συστήματος του Νεφρού

Πιο συγκεκριμένα η νεφρική αρτηρία η οποία μπαίνει μέσα στο νεφρό από την πύλη διακλαδίζεται σε ορισμένους κλάδους, οι οποίοι κατευθύνονται προς την περιφέρεια του οργάνου και στη συνέχεια δίνουν ευθείς κλάδους, τις μεσολόβιες αρτηρίες. Έπειτα αυτές διακλαδίζονται με τη σειρά τους σε τοξοειδείς κλάδους, τις λεγόμενες τοξοειδείς αρτηρίες. Πλέον οι τοξοειδείς πηγαίνουν προς την περιφέρεια και από το σημείο αυτό και έπειτα η διακλάδωση γίνεται εντονότερη, τα αρτηριακά στελέχη μικρότερα έως ότου να προκύψουν τα προσαγωγά αρτηρίδια, τα οποία τροφοδοτούν τους νεφρώνες με αρτηριακό αίμα. Στην Εικόνα 5.5 έχουμε μια μικρή αναπαράσταση των επιμέρους κατηγοριών των αρτηριών και των μελών ενός νεφρώνα.

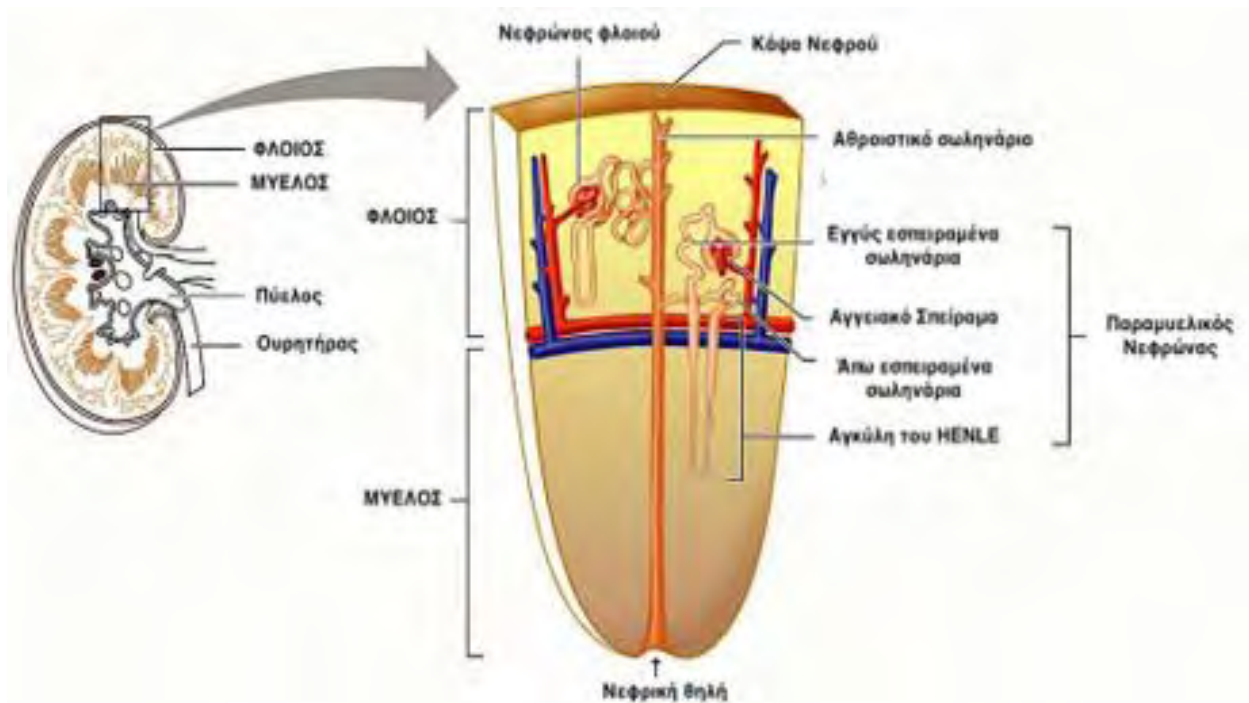


Εικόνα 5.5 Τα αρτηριακά μέλη ενός νεφρώνα

5.3 Δομή ενός Νεφρώνα

Η μικρότερη ανατομική μονάδα του νεφρού είναι ο νεφρώνας, ο οποίος αποτελείται από το σπείραμα ή αλλιώς σωματίο του Bowman το οποίο συνδέεται με ένα εσπειραμένο σωληνάριο που αποχετεύει στο αθροιστικό σωληνάριο. Το αίμα, το οποίο προσάγεται από τα αρτηρίδια κυκλοφορεί μέσα σε ένα εκτεταμένο λεπτότατο τριχοειδή δίκτυο, το οποίο ονομάζεται αγγειώδες σπείραμα. Κάθε νεφρικό σωληνάριο αποτελείται από το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, το οποίο βρίσκεται κοντά στο αγγειώδες σπείραμα. Στη συνέχεια ευθείαζεται και συναντά το λεπτό κατιόν μέρος της αγκύλης του Henle. Ακολουθεί το λεπτό ανιόν τμήμα και η παχιά μοίρα της αγκύλης επιστρέφοντας έτσι στο φλοιό και σχηματίζοντας τα άπω εσπειραμένα σωληνάρια. Τα τελευταία βρίσκονται και αυτά κοντά στο αγγειώδες σπείραμα και τα οποία με τη σειρά τους καταλήγουν στο αθροιστικό σωληνάριο. Πολλοί νεφρώνες εκβάλλουν σε ένα αθροιστικό σωληνάριο, ενώ πολλά αθροιστικά σωληνάρια συνενώνονται και εκβάλλουν μέσω των νεφρικών θηλών στη πύελο.

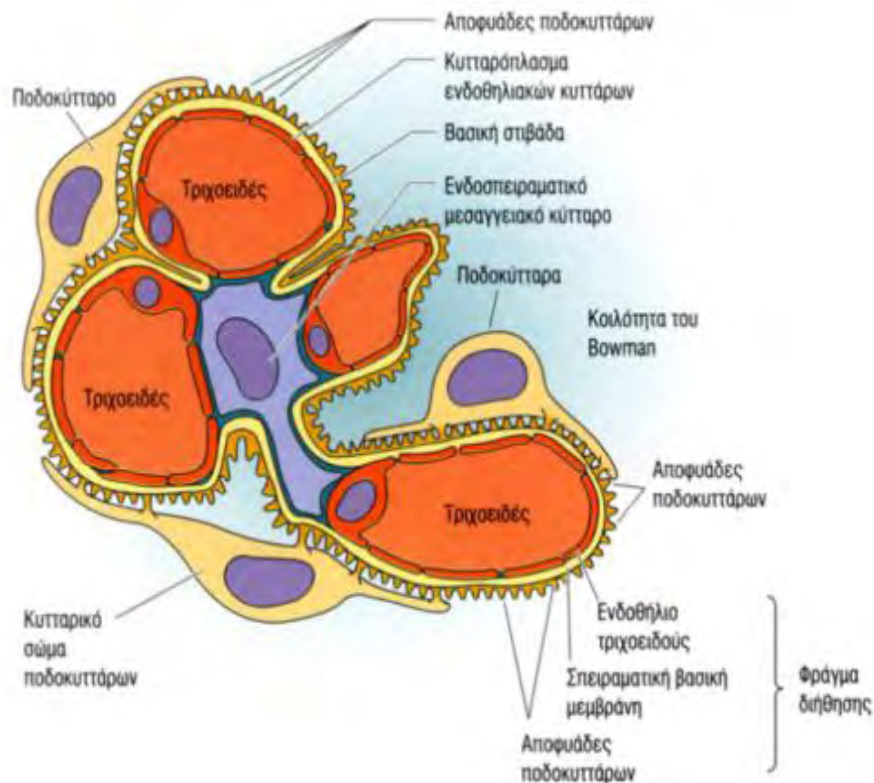
Οι νεφρώνες, ανάλογα με το μήκος και τη θέση τους μέσα στο νεφρικό παρέγχυμα διακρίνονται σε νεφρώνες φλοιώδους και σε νεφρώνες της εν τω βάθει μυελώδους μοίρας (φλοιώδης και παραμυελικός νεφρώνας). Ένα τέτοιο παράδειγμα διακρίνεται στην Εικόνα 5.6 με τις δύο κατηγορίες νεφρώνων. Επίσης ανάλογα με το μήκος της αγκύλης του Henle διακρίνονται σε αυτούς με μακριά και σε αυτούς με βραχεία αγκύλη.



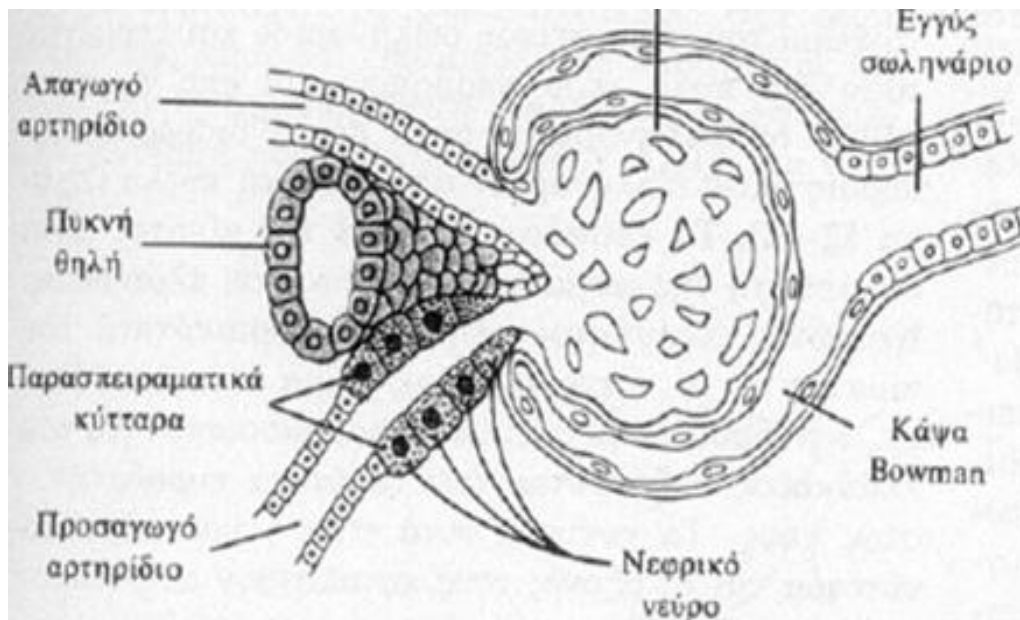
Εικόνα 5.6 Φλοιώδης και παραμυελικός νεφρώνας με τα βασικά δομικά τους στοιχεία

5.3 Το Νεφρικό Σπείραμα

Τα σπειράματα αποτελούνται από εξειδικευμένα τριχοειδή αγγεία τα οποία είναι σε συνέχεια των προσαγωγών αρτηριδίων, ενώ περιβάλλονται από επιθήλιο το οποίο σχηματίζει την κάψα του Bowman. Η κάψα του Bowman αποτελείται από δύο πέταλα, ένα περίσπλαχνο που επικαλύπτει τα σπειραματικά τριχοειδή και ένα περίτονο που καλύπτει όλη την κάψα πλην του αγγειακού πόλου. Ο χώρος μεταξύ του περίσπλαχνου και περιτόνου ονομάζεται ουροφόρος κοιλότητα. Η ουροφόρος κοιλότητα με τη σειρά της εκβάλλει στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο (Εικόνα 5.8). Το απαγωγό αρτηρίδιο του σπειράματος έχει δημιουργηθεί μέσα στο αυτό από την συνένωση πολλών τριχοειδών. Τα τριχοειδή αγγεία αυτά είναι εκατοντάδες φορές πιο διαπερατά από τα τυπικά τριχοειδή ενώ σχηματίζουν λοβία τα οποία περιελίσσονται γύρω από το μεσάγγειο (Εικόνα 5.7). Επιπλέον το νεφρικό σπείραμα αποτελείται από τη βασική μεμβράνη(BM), η οποία στην ουσία είναι ο βασικός σκελετός του δικτύου, από τα μεσάγγειο, από το ενδοθήλιο, το σπλαχνικό επιθήλιο (ποδοκύτταρα) και το τοιχωματικό επιθήλιο. Το μεσάγγειο με τη σειρά του αποτελείται από 3 είδη κυττάρων: τα μεσαγγειακά κύτταρα, τα ποδοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στο εσωτερικό της BM βρίσκονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα και στο εξωτερικό τα ποδοκύτταρα τα οποία εμφανίζουν προεκβολές προς την ουροφόρο κοιλότητα. Τέλος η βασική μεμβράνη των σπειραματικών τριχοειδών είναι παχύτερη από τις υπόλοιπες μεμβράνες αλλά ταυτόχρονα και πιο πορώδης, πράγμα που επιτρέπει τη διήθηση μεγάλων ποσοτήτων υγρών. Στην παρούσα έκθεση δεν θα εμβαθύνουμε περαιτέρω στα δομικά χαρακτηριστικά της κάψουλας Bowman παρά μόνο στη βασική λειτουργία του.



Εικόνα 5.7 Τα τριχοειδή αγγεία σχηματίζουν λοβία και περιελίσσονται γύρω από το μεσάγγειο



Εικόνα 5.8 Αναπαράσταση της εσωτερικής δομής της κάψουλας του Bowman

Το εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο είναι υπεύθυνο για την επαναρρόφηση του μεγαλύτερου ποσοστού του διηθημένου ύδατος μέσω των ακουαπορινών και των ηλεκτρολυτών όπως νάτριο, κάλιο, ασβέστιο, ενώ επαναρροφά και το μεγαλύτερο ποσοστό της διηθούμενης γλυκόζης. Η αγκύλη Henle που ακολουθεί, αποτελείται από το κατιόν μέρος (λεπτό τμήμα) και το ανιόν μέρος (συνήθως, αρχικά λεπτό και μετά παχύ τμήμα). Το κατιόν τμήμα είναι εξαιρετικά διαπερατό από νερό ενώ το ανιόν, είναι αδιαπέραστο από νερό ενώ επαναρροφά μεγάλες ποσότητες άλατος. Το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, στη συνέχεια ρυθμίζει τις συγκεντρώσεις των ιόντων των σωματικών υγρών αλλά και ελέγχει το Ph τους. Τελευταίος έλεγχος των υγρών του σώματος, γίνεται από το αθροιστικό σωληνάριο το οποίο είναι εξαιρετικά διαπερατό στο νερό.

5.4 Βασικές Αρχές Λειτουργίας-Σχηματισμός Ούρων

Όπως προαναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, σε γενικά πλαίσια κύριος ρόλος των νεφρών είναι να διατηρεί σταθερό τον όγκο και την σύσταση των διαλυμάτων του ανθρωπίνου σώματος απομακρύνοντας από αυτό ουσίες συχνά τοξικές. Επίσης άμεσα ρυθμίζουν την ισορροπία των μεταλλικών στοιχείων του νερού αλλά και βοηθούν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης του ανθρωπίνου οργανισμού. Οι κύριες λοιπόν λειτουργίες μπορούν να ενταχθούν σε τρεις επιμέρους κατηγορίες, την ρυθμιστική με την οποία διατηρείται σταθερή η σύσταση του σώματος, την απεκκριτική με την οποία αποβάλλονται οι τοξικές ουσίες του μεταβολισμού και τη παραγωγή με την οποία παράγονται σημαντικές ορμόνες και ένζυμα. Για την επιτέλεση όμως των παραπάνω λειτουργιών στους νεφρούς λαμβάνουν χώρα 3 φυσικοχημικές διαδικασίες:

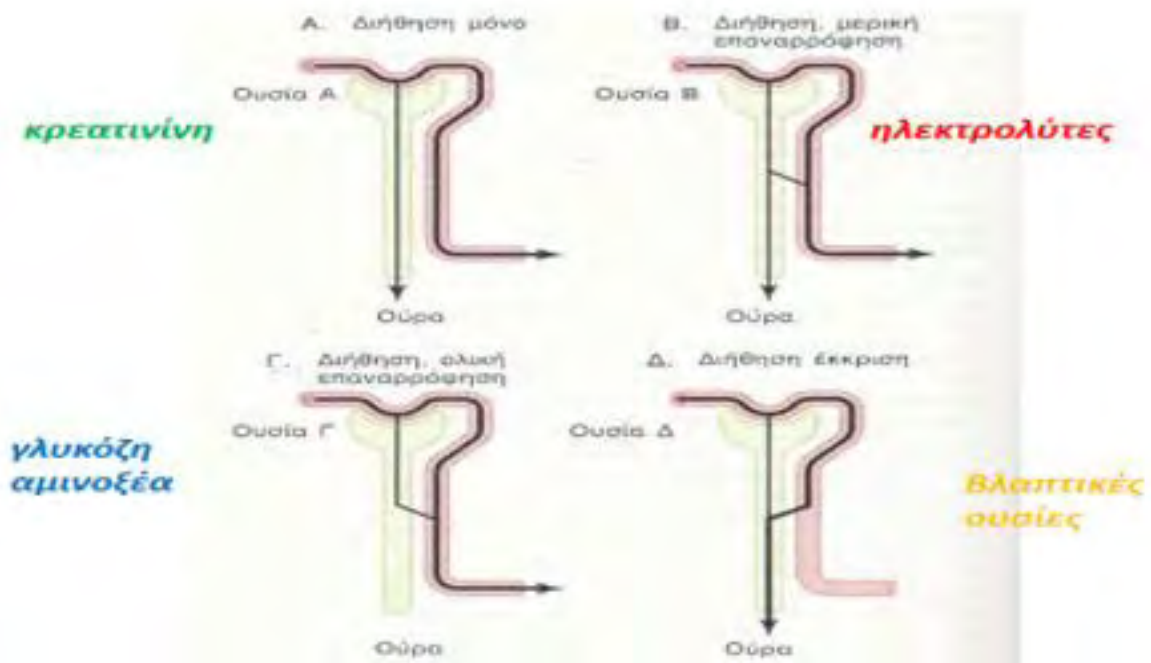
1)ΔΙΗΘΗΣΗ

2)ΕΚΚΡΙΣΗ

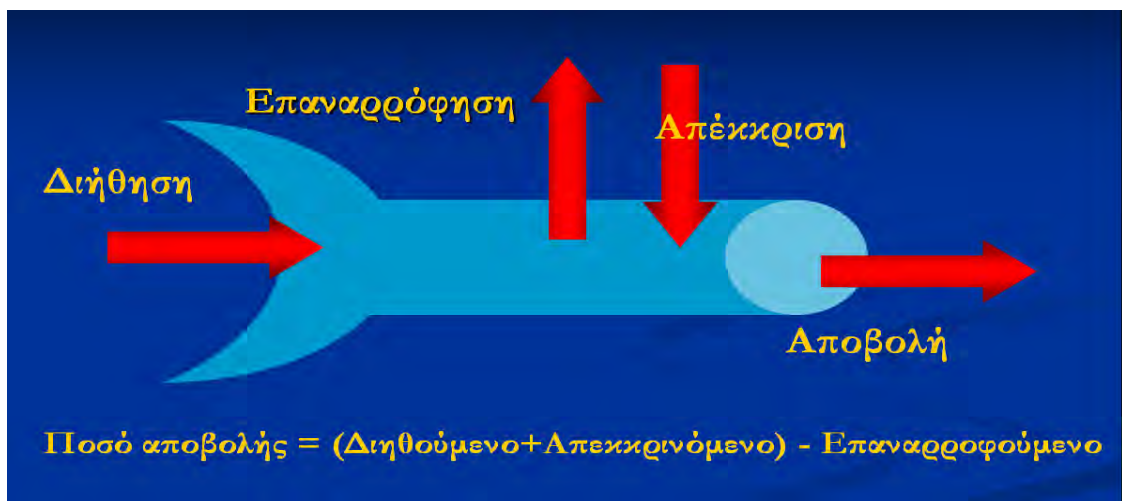
3)ΕΠΑΝΑΡΡΟΦΗΣΗ

Η διήθηση λαμβάνει χώρα από το αγγειώδες σπείραμα προς την ουροφόρο κοιλότητα , η έκκριση από το απαγωγό αρτηρίδιο προς το ουροφόρο σωληνάριο και η επαναρρόφηση από το ουροφόρο σωληνάριο προς το απαγωγό αρτηρίδιο (Εικόνα 5.11). Με τη διήθηση συγκεκριμένα επιτυγχάνεται η ταχύτατη αποβολή από τους νεφρούς μεγάλων ποσοτήτων του μεταβολισμού ενώ επίσης η υψηλή διήθηση επιτρέπει την επεξεργασία των σωματικών υγρών πολλαπλές φορές. Στην συνέχεια έχει διαπιστωθεί ότι η σωληναριακή επαναρρόφηση είναι πιο σημαντική από την σωληναριακή έκκριση στον σχηματισμό των ούρων. Υπάρχουν ουσίες οι οποίες δεν απορροφώνται τελείως ή απορροφώνται σε μικρή ποσότητα για τον απλούστατο λόγο ότι επιβάλλεται να απεκκριθούν (π.χ. κρεατινίνη και ουρικό οξύ). Από την άλλη πλευρά υπάρχουν ουσίες οι οποίες απορροφώνται μόνο όπως τα αμινοξέα και η γλυκόζη (Εικόνα 5.9).

Ο έλεγχος του όγκου και της σύστασης των διαλυμάτων του ανθρωπίνου οργανισμού πραγματοποιείται με την αποβολή ή την κατακράτηση ύδατος ή ηλεκτρολυτών ή οξέων (Εικόνα 5.10). Η αποβολή προϊόντων του μεταβολισμού και φαρμάκων αποτελεί σημαντική συμβολή στην διατήρηση της ισορροπίας της εσωτερικής ομοιόστασης. Ενώ με την παραγωγή ενζύμων και ορμονών, το νεφρικό σύστημα διασφαλίζει άλλες απαραίτητες λειτουργίες για τον οργανισμό (μεταβολισμός των οστών, αιμοποίηση κ.α.).



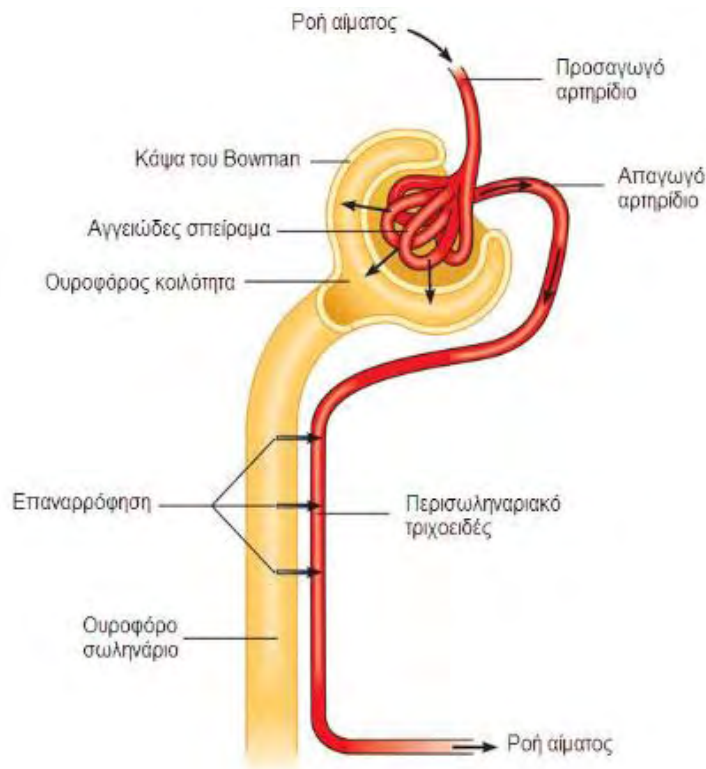
Εικόνα 5.9 Σχηματική αναπαράσταση της διήθησης ,της επαναρρόφισης(μερικής η ολικής) και της έκκρισης. Κάθε τέτοια φυσικοχημική διαδικασία αντιστοιχεί και σε διαφορετική ουσία όπως κρεατινίνη ηλεκτρολύτης γλυκόζη ή άλλες βλαπτικές ουσίες



Εικόνα 5.10 Σύμφωνα με την συνολική λειτουργία του νεφρού η συνολική ποσότητα αποβολής ούρων ισούται με το άθροισμα της διηθούμενης και απεκκρινόμενης ποσότητας μείον της ποσότητας που απορροφάται εκ νέου από τα σωληνάρια

Η κατανόηση της νεφρικής λειτουργίας και γενικότερα του νεφρικού συστήματος θα γίνεται υπό το πλαίσιο των φαρμάκων όπως εξάλλου είναι και ο σκοπός της παρούσας τεχνικής έκθεσης όπως προαναλύθηκε στην αρχή του βιβλίου. Στην συνέχεια για την κατανόηση της νεφρικής λειτουργίας ακολουθεί υποενότητα που αναλύει λεπτομερώς το μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών από τον οργανισμό μέσω της νεφρικής οδού. Εδώ αξίζει να τονιστεί ότι ο τρόπος λειτουργίας που θα αναλυθεί παρακάτω μπορεί να γενικευθεί σε ικανοποιητικό βαθμό και για

άλλες ουσίες πέρα από τις φαρμακευτικές καθότι οι διαφορές είναι μικρές και περιορίζονται στην φύση των ουσιών που απεκκρίνονται και όχι στη διαφορετική λειτουργία του νεφρικού συστήματος.



Εικόνα 5.11 Οι τρεις βασικές φυσικοχημικές αντιδράσεις της διήθησης, απέκκρισης κ επαναρρόφησης πάνω στα διάφορα σημεία του νεφρώνα

5.5 Λειτουργία Απέκκρισης Φαρμάκου Μέσω της Νεφρικής Οδού

Όπως αναλύεται και στο βιβλίο του Fournier, R. L., (2017), το αίμα εισέρχεται στο σπείραμα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου και το εγκαταλείπει μέσω του απαγωγού, διαφοροποιημένο όμως λόγω του διηθήματος η αλλιώς προσούρου, το οποίο διέρχεται από τα τριχοειδή προς τον εξωαγγειακό χώρο που είναι η ουροφόρος κοιλότητα του Bowman. Αυτό το σπειραματικό διήθημα, σχηματίζεται εξαιτίας της διαφοράς πίεσης μεταξύ των τριχοειδών του σπειράματος και του ουροφόρου χώρου του Bowman. Η σπειραματική βασική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που έχουν μοριακό βάρος πάνω από 69000 daltons. Έτσι φάρμακα τα οποία είναι συνδεδεμένα στις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν δύναται να διηθηθούν, αντίθετα φάρμακα τα οποία παραμένουν ασύνδετα με πρωτεΐνες και έχουν μοριακό βάρος μικρότερο των 69000 daltons διηθούνται κανονικά (Πίνακας 5.1). Με τη διήθηση επιτυγχάνεται η ταχύτατη αποβολή από τους νεφρούς μεγάλων ποσοτήτων του μεταβολισμού ενώ επίσης η υψηλή διήθηση επιτρέπει την επεξεργασία των σωματικών υγρών πολλαπλές φορές. Προχωρώντας πλέον με την επαναρρόφηση και την έκκριση, έχει διαπιστωθεί ότι η πρώτη είναι πιο σημαντική από την σωληνιακή έκκριση στον σχηματισμό των ούρων. Όπως έχει αναφερθεί, υπάρχουν ουσίες οι οποίες δεν απορροφώνται τελείως ή απορροφώνται σε μικρή

ποσότητα για τον απλούστατο λόγο ότι επιβάλλεται να απεκκριθούν (π.χ. ξένες ουσίες για τον οργανισμό, φάρμακα, κρεατινίνη και ουρικό οξύ). Από την άλλη πλευρά υπάρχουν ουσίες, όπως τα αμινοξέα και η γλυκόζη οι οποίες απορροφώνται μόνο. Κάθε μία από τις παραπάνω φυσικοχημικές διαδικασίες (σπειραματική διήθηση σωληνοειδής επαναρρόφηση και η σωληνωτή έκκριση) ρυθμίζεται ανάλογα με τις ανάγκες του σώματος. Για παράδειγμα, όταν υπάρχει πλεόνασμα νατρίου στο σώμα, ο ρυθμός με τον οποίο το νάτριο φιλτράρεται αυξάνεται και ένα μικρότερο κλάσμα του φιλτραρισμένου νατρίου επαναρροφάται, με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση του νατρίου στο ουροποιητικό σύστημα.

Πίνακας 5.1 Η διηθησιμότητα διαφόρων ουσιών σε σχέση με το μοριακό βάρος

Ουσία	MB	Διηθησιμότητα
Νερό	18	1,0
Νάτριο	23	1,0
Γλυκόζη	180	1,0
Ινουλίνη	5500	1,0
Μυοσφαιρίνη	17000	0,75
Αλβουμίνη	69000	0,005

Για κάθε ουσία στο πλάσμα, ένας συγκεκριμένος συνδυασμός της διήθησης, της επαναρρόφησης και της έκκρισης λαμβάνει χώρα. Ο ρυθμός με τον οποίο εκκρίνεται η ουσία στα ούρα εξαρτάται από τους σχετικούς ρυθμούς αυτών των τριών βασικών φυσικοχημικών διεργασιών. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης συμβολίζεται με τα αρχικά GFR (glomerular filtration rate) και ισούται με το άθροισμα του συνολικού σπειραματικού διηθήματος που σχηματίζεται και στα δύο νεφρά του ανθρωπίνου σώματος στη μονάδα του χρόνου. Στους ενήλικες είναι περίπου 125ml/min ή 180λιτρα/ημέρα, ποσότητα η οποία είναι διπλάσια από το μέσο βάρος του ανθρώπινου σώματος. Ο GFR εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδωσμητικής πίεσης και του συντελεστή σπειραματικής υπερδιήθησης (kf) που εκφράζει τη διαβατότητα και την επιφάνεια διήθησης των τριχοειδών. Τα σπειραματικά τριχοειδή εμφανίζουν μεγαλύτερο ρυθμό διήθησης από τα υπόλοιπα τριχοειδή.

Ο οργανισμός μέχρι τη φάση της σπειραματικής διήθησης κατάφερε να απομακρύνει την ουρία που πέρασε διαλυμένη μέσα στο διήθημα αλλά μαζί με αυτή έχασε σημαντικό όγκο νερού και διάφορα συστατικά του, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τον οργανισμό. Όλα αυτά λοιπόν τα ανακτά με την διαδικασία της επαναρρόφησης η οποία γίνεται στο ουροφόρο σωληνάριο. Έτσι στη συνέχεια αφότου το σπειραματικό διήθημα εγκαταλείψει την κάψουλα του Bowman εισέρχεται στο εγγύς σωληνάριο όπου λαμβάνει χώρα η επαναρρόφηση, από το σωληνάριο προς τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων, ιόντων νατρίου και νερού, αλλά και άλλων ουσιών όπως γλυκόζη και αμινοξέα. Στην εξάλειψη ενός φαρμάκου από τον οργανισμό, το εγγύς σωληνάριο θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό καθώς σε αυτό εκκρίνεται το μεγαλύτερο ποσοστό των αποβαλλόμενων φαρμακευτικών ουσιών, από τα τοιχώματα των τριχοειδών που περιβάλλουν τα σωληνάρια. Αυτό το φαινόμενο μεταφοράς είναι τόσο ταχύ ώστε να καθίσταται ικανό να διαχωρίσει τα φάρμακα που δεσμεύονται από πρωτεΐνες και τα οποία πλέον μπορούν να απεκκριθούν με ευκολία. Κατά τη φθίνουσα κλίση της αγκύλης του Henle, η επαναρρόφηση των

ιόντων και του νερού γίνεται με παθητική διάχυση, αντίθετα κατά την ανύψωση της καμπύλης τα φαινόμενα μεταφοράς περιορίζονται αρκετά καθώς το νερό και η ουρία δεν είναι διαπερατά στο τμήμα αυτό. Αποτέλεσμα αυτού του γεγονότος είναι η ύπαρξη ενός αραιού και όξινου υγρού μέσα σε αυτό το τμήμα. Εδώ αξίζει να τονιστεί ότι η αγκύλη του Henle δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη του φαρμάκου από τον οργανισμό. Στη συνέχεια, τα πρώτα τμήματα του άπρω εσπειραμένου σωληναρίου είναι παρόμοια με τα τμήματα της ανόδου της αγκύλης του Henle και έτσι δεν έχουμε παρά μόνο επαναρρόφηση ιόντων ενώ τα τοιχώματα του σωληναρίου είναι αδιαπέραστα από νερό και ουρία. Στα τελευταία τμήματα αντίθετα του άπρω εσπειραμένου σωληναρίου αλλά και του σωληναρίου συλλογής (αθροιστικό σωληνάριο) η διαπερατότητα σε νερό και ιόντα επανέρχεται με αποτέλεσμα την επαναρροφήσής τους και την όξυνση της ουρίας στο σωληνάριο. Έτσι επιτυγχάνεται ο έλεγχος της ισορροπίας οξέος-βάσης των σωματικών υγρών.

Ο ρυθμός επαναρρόφησης των ιόντων νατρίου ελέγχεται από την ορμόνη αλδοστερόνη. Επίσης η διαπερατότητα του νερού των απομακρυσμένων τμημάτων του άπρω εσπειραμένου σωληναρίου ελέγχεται από την αντιδιουρητική ορμόνη και αποτελεί ένα μέσο για τον έλεγχο του τελικού όγκου των ούρων που σχηματίζονται. Όσον αφορά τις φαρμακευτικές ουσίες, αυτές μπορούν να επαναρροφηθούν από τα συγκεκριμένα τμήματα του άπρω εσπειραμένου σωληναρίου επηρεάζοντας κατά αυτόν τον τρόπο το τελικό ρυθμό μεταβολισμού του φαρμάκου. Η επαναρρόφηση αυτή των φαρμάκων, μεγαλώνει όσο περισσότερο λιποδιαλυτά είναι αυτά. Ο οργανισμός με τη σειρά του προσπαθεί να εμποδίσει αυτή την επαναρρόφηση μέσω του μεταβολισμού του φαρμάκου στο ήπαρ, στο οποίο οι φαρμακευτικές ουσίες γίνονται λιγότερο λιποδιαλυτές.

Το αθροιστικό σωληνάριο συνεχίζει να απορροφά νερό υπό τον έλεγχο της αντιδιουρητικής ορμόνης, ενώ δεν έχει καμία επίδραση στην εξάλειψη του φαρμάκου. Συμπερασματικά λοιπόν, τα νεφρά συμμετέχουν στην εξάλειψη του φαρμάκου μέσω της σπειραματικής διήθησης, της απέκκρισης των τριχοειδών αγγείων στο εγγύς σωληνάριο και μέσω της επαναρρόφησης στο άπρω εσπειραμένο σωληνάριο.

5.6 GFR-Παράγοντες που το Επηρεάζουν

Όπως προαναφέρθηκε ο GFR εκφράζει το σύνολο του σπειραματικού διηθήματος που σχηματίζεται και στα δύο νεφρά στη μονάδα του χρόνου. Στους ενήλικες είναι περίπου 125ml/min ή 180λιτρα/ημέρα, ποσότητα η οποία είναι διπλάσια από το μέσο βάρος του ανθρώπινου σώματος. Αν λάβει κανείς υπόψη του, ότι το σύνολο του ανθρώπινου πλάσματος είναι 3L, τότε αντιλαμβάνεται ότι ο ρυθμός GFR είναι ιδιαίτερα υψηλός. Αυτό συμβαίνει για δύο κύριους λόγους. Ένα πρώτο πλεονέκτημα ενός υψηλού GFR είναι ότι, επιτρέπει την ταχεία απομάκρυνση από τους νεφρούς, αποβλήτων του μεταβολισμού που απεκκρίνονται με σπειραματική διήθηση. Πιο συγκεκριμένα τα περισσότερα απόβλητα δεν απορροφούνται ικανοποιητικά από τα σωληνάρια και έτσι η αποτελεσματική τους απομάκρυνση από τον οργανισμό εξαρτάται από τον υψηλό δείκτη GFR. Ένα δεύτερο πλεονέκτημα του υψηλού δείκτη είναι ότι επιτρέπει όλα τα σωματικά υγρά, τα οποία πρόκειται να φιλτραριστούν, να υποβληθούν σε επεξεργασία από τα νεφρά πολλές φορές κάθε μέρα. Με δεδομένο δηλαδή ότι το σύνολο του πλάσματος στον άνθρωπο είναι 3L, ενώ το GFR 180L/ημέρα, συνεπάγεται ότι όλο το πλάσμα μπορεί να φιλτραριστεί και να επεξεργαστεί περίπου 60 φορές την ημέρα. Έτσι επιτυγχάνεται με ακρίβεια και ταχύτητα, διόρθωση του όγκου και της σύνθεσης των σωματικών υγρών.

Ο GFR κατά κύριο λόγο εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδοσμητικής πίεσης και από το συντελεστή σπειραματικής υπερδιήθησης (kf) που εκφράζει τη διαβατότητα και την επιφάνεια διήθησης των τριχοειδών. Όπως έχουμε αναφέρει τα σπειραματικά τριχοειδή εμφανίζουν μεγαλύτερο ρυθμό διήθησης από τα υπόλοιπα τριχοειδή ενώ το κλάσμα διήθησης, δηλαδή το κλάσμα της νεφρικής ροής του πλάσματος που διηθείται στα σπειραματικά τριχοειδή, στον ανθρώπινο οργανισμό ισούται με 0.2 και υπολογίζεται από τη σχέση:

$$\text{κλάσμα διήθησης} = \text{GFR} / \text{νεφρική ροή πλάσματος} \quad (5.1)$$

Ο GFR καθορίζεται όπως προείπαμε από το αλγεβρικό άθροισμα των υδροστατικών και των κολλοειδοσμητικών δυνάμεων κατά μήκος της σπειραματικής μεμβράνης, το οποίο δίνει την καθαρή πίεση διήθησης. Μαθηματικά ο GFR ,ο συντελεστής σπειραματικής υπερδιήθησης και η καθαρή πίεση διήθησης συνδέονται με τη σχέση:

$$\text{GFR} = \text{Kf} \times (\text{καθαρή πίεση διήθησης}) \quad (5.2)$$

Οι υδροστατικές και κολλοειδοσμητικές δυνάμεις που εμφανίζονται στα σπειραματικά τριχοειδή, είτε ευνοούν τη διήθηση είτε λειτουργούν προς την αντίθετη κατεύθυνση. Ειδικότερα περιλαμβάνουν:

α) την υδροστατική πίεση των σπειραματικών τριχοειδών (PG) , η οποία προωθεί τη διήθηση

β) την υδροστατική πίεση στη κάψουλα Bowman (PB) έξω από τα τριχοειδή αγγεία, η οποία αντιτίθεται στη διήθηση

γ) την κολλοειδοσμητική πίεση των τριχοειδών (πG), η οποία αντιτίθεται στη διήθηση λόγω της παρουσίας των πρωτεϊνών του πλάσματος.

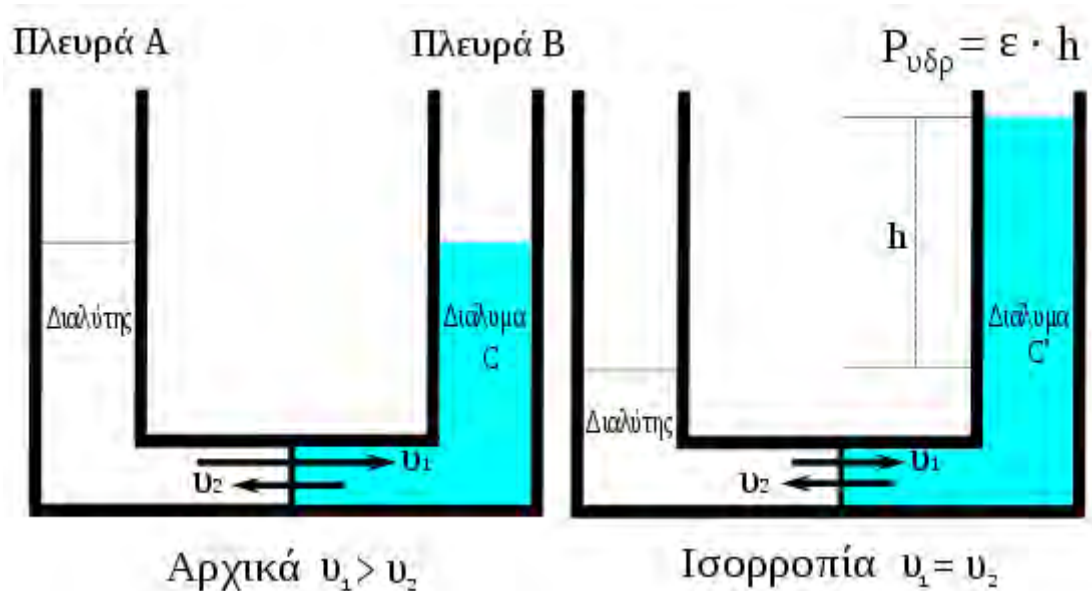
δ) την κολλοειδοσμητική πίεση της κάψας του Bowman (πB), η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες είναι μηδέν εξαιτίας της απουσίας πρωτεϊνών σε αυτήν.

Εδώ αξίζει να επισημανθεί αναλυτικά το φαινόμενο της ώσμωσης και της ωσμωτικής πίεσης που λαμβάνει χώρα στις διαφορές μεμβράνες του οργανισμού και στη συγκεκριμένη περίπτωση στη κάψα του Bowman.

Ωσμωση ονομάζεται το φαινόμενο της διέλευσης περισσότερων μορίων διαλύτη, μέσω ημιπερατής μεμβράνης, από το διαλύτη στο διάλυμα. Ημιπερατή είναι η μεμβράνη που επιτρέπει να περνούν μέσα από τους πόρους της τα μόρια του διαλύτη, αλλά δεν επιτρέπει να περνούν τα μόρια της διαλυμένης ουσίας. Η ώσμωση πραγματοποιείται με σκοπό να εξισωθούν οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων από τις δύο πλευρές της ημιπερατής μεμβράνης.

Ωσμωτική πίεση διαλύματος ονομάζεται η ελάχιστη πίεση που πρέπει να ασκηθεί εξωτερικά στο διάλυμα, ώστε να εμποδιστεί το φαινόμενο της ώσμωσης, χωρίς να μεταβληθεί ο όγκος του διαλύματος.

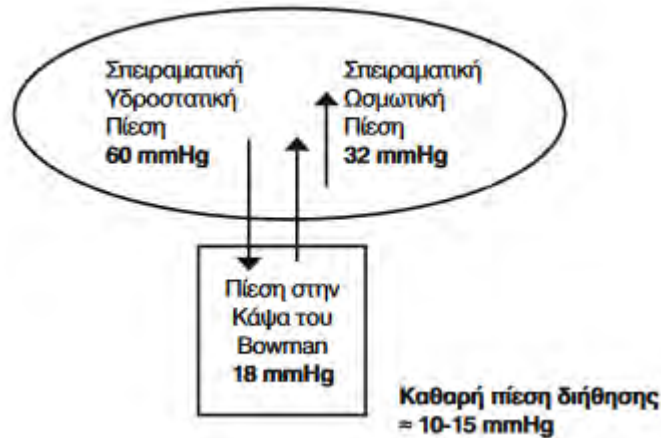
Πιο συγκεκριμένα, κατά το σχηματισμό του διηθήματος, διάλυμα θεωρείται το αίμα με τα έμμορφα συστατικά του στα σπειραματικά τριχοειδή και διαλύτης τα ούρα που σχηματίζονται στη ουροφόρο κοιλότητα, ενώ η ημιπερατή μεμβράνη είναι η βασική μεμβράνη (Εικόνα 5.12). Ο διαχωρισμός διαλύματος και διαλύτη έγινε με βάση τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών οι οποίες όπως αναφέρθηκε προηγουμένως είναι αδιαπέραστες από τη σπειραματική βασική μεμβράνη.



Εικόνα 5.12 Προσομοίωση της ώσμωσης μεταξύ 2 δοχείων

Στην Εικόνα 5.12 με u_1 αναπαριστάται η ταχύτητα μετακίνησης των μορίων του διαλύτη από την ουροφόρο κοιλότητα προς τα σπειραματικά τριχοειδή, ενώ με u_2 η ταχύτητα μετακίνησης των μορίων του διαλύτη του διαλύματος προς τον καθαρό διαλύτη της ουροφόρου κοιλότητας. Η ταχύτητα u_1 είναι μεγαλύτερη από τη u_2 . Συνεπώς, με το φαινόμενο της ώσμωσης, ο όγκος του διαλύματος αυξάνεται, προσπαθώντας να εξισώσει τις συγκεντρώσεις και από τις δύο πλευρές του διαλύματος. Αυτό καθίσταται αδύνατο να συμβεί διότι ο διαλύτης στην ουροφόρο κοιλότητα έχει μηδενική συγκέντρωση σε πρωτεΐνες. Η ύπαρξη του φαινομένου της ώσμωσης δημιουργεί μία πίεση η οποία αντιτίθεται στη διήθηση και καλείται ωσμωτική πίεση του διαλύματος των σπειραματικών τριχοειδών.

Η υδροστατική πίεση (PG) υπολογίζεται περίπου στα 60 mmHg και αποτελεί τη κινητήρια δύναμη της διήθησης. Οι πιέσεις που αντιτίθενται στην διήθηση είναι η ωσμωτική πίεση των σπειραματικών τριχοειδών (πG) η οποία υπολογίζεται περίπου στα 32 mmHg και η υδροστατική πίεση της ουροφόρου κοιλότητας (PB) στα 18mmHg. Η μικρή τιμή της υδροστατικής πίεσης της ουροφόρου κοιλότητας οφείλεται στη ροή των ούρων προς το ουροφόρο σωληνάριο. Από το αλγεβρικό άθροισμα των πιέσεων αυτών προκύπτει ότι η καθαρή πίεση διήθησης ή αλλιώς δραστική πίεση διήθησης ισούται με 10-15mmHg ενώ ο υπολογισμός της φαίνεται παραστατικά στην Εικόνα 5.13.



Εικόνα 5.13 Οι πιέσεις από τις οποίες προκύπτει η καθαρή πίεση διήθησης

Ενώ η σχέση (5.2) τροποποιείται και καταλήγει στη μορφή:

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B) \quad (5.3)$$

Από τη σχέση (5.2) μπορεί να υπολογιστεί και ο συντελεστής υπερδιήθησης:

$$K_f = GFR / (\text{καθαρή πίεση διήθησης}) \quad (5.4)$$

Ο συντελεστής υπερδιήθησης ισούται με 12,5 ml/min/mmHg/100gr, τιμή που είναι 400 φορές μεγαλύτερη από τα τριχοειδή άλλων συστημάτων. Αυξημένη τιμή του συντελεστή υπερδιήθησης αυξάνει την τιμή της GFR. Επίσης κάποιες χρόνιες ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση μειώνουν το K_f , με αποτέλεσμα την αύξηση του πάχους της σπειραματικής βασικής μεμβράνης. Αυτή η κατάσταση οδηγεί στην υπολειτουργία των τριχοειδών. Στην συνέχεια αναλύονται διάφορες περιπτώσεις και λειτουργίες που επηρεάζουν τον ρυθμό σπειραματικής καθίζησης (GFR). Τέτοιες είναι:

1) Η φυσιολογική υδροστατική πίεση στην κάψα του Bowman είναι 18mmHG. Αύξηση της τιμής της οδηγεί σε μείωση της GFR, ενώ μείωση της πίεσης, σε αύξηση της GFR. Σε ορισμένες καταστάσεις όπως στην απόφραξη του ουροποιητικού έχουμε απότομη αύξηση της πίεσης με ταυτόχρονη μεγάλη πτώση της GFR. Μία τέτοια κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε καταστροφή του νεφρού.

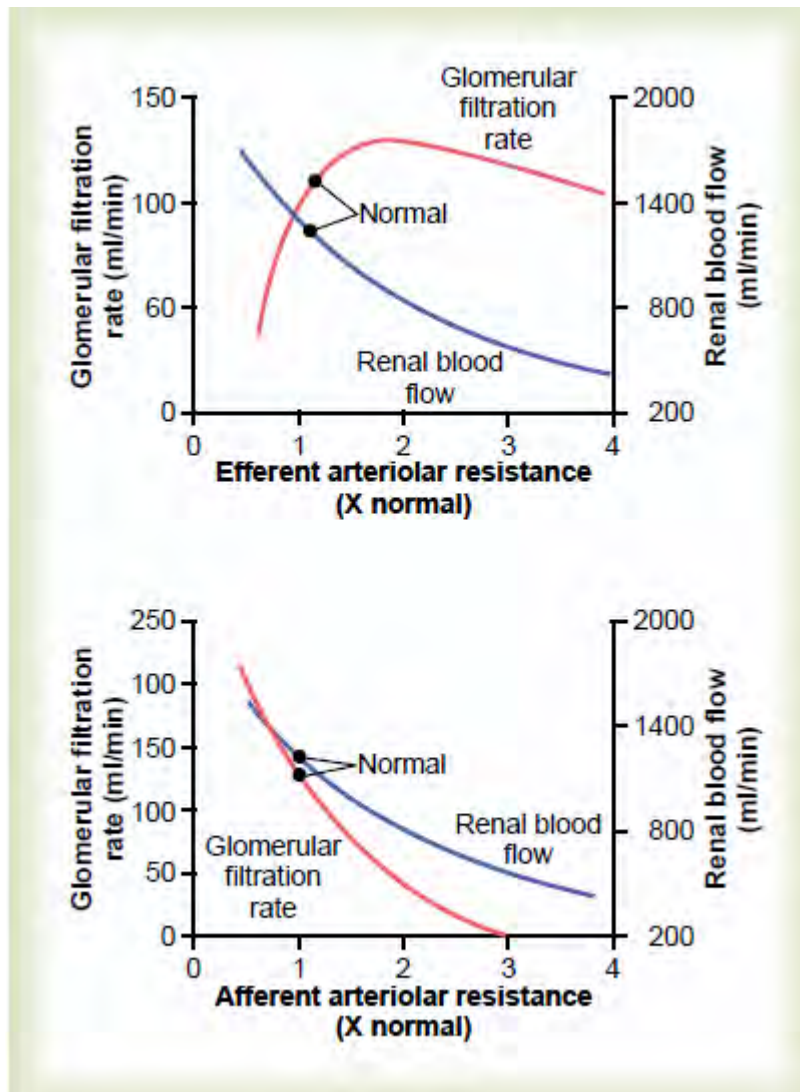
2) Οποιοδήποτε παράγοντες μεταβάλλουν την ωσμωτική πίεση των σπειραματικών τριχοειδών, μεταβάλλουν ταυτόχρονα το ρυθμό σπειραματικής καθίζησης. Πιο συγκεκριμένα όταν το αίμα περνάει από τα προσαγωγά αρτηρίδια στα σπειραματικά τριχοειδή και από εκεί στα απαγωγά, η συγκέντρωση των πρωτεϊνών αυξάνει καθώς διηθείται το $\frac{1}{5}$ του υγρού ροής και έχουμε συμπύκνωση του αίματος. Αν η ωσμωτική πίεση στο προσαγωγό είναι 28 και στο απαγωγό αρτηρίδιο 36, τότε η μέση ωσμωτική των τριχοειδών είναι 32mmHg. Έτσι οι δύο παράγοντες που επηρεάζουν την ωσμωτική πίεση των τριχοειδών είναι, (1) η κολοειδωσμωτική πίεση του

αρτηριακού αίματος και (2) το κλάσμα διήθησης. Αύξηση λοιπόν της ωσμωτικής πίεσης στα σπειραματικά τριχοειδή άρα και μείωση της GFR, μπορεί να προκληθεί από αύξηση της αρτηριακής ωσμωτικής πίεσης. Επίσης αυξάνοντας την κλασματική διήθηση προκαλείται συμπύκνωση των πρωτεϊνών του πλάσματος με συνεπακόλουθη αύξηση της ωσμωτικής πίεσης. Όμως όπως έχουμε αναφέρει η κλασματική διήθηση εκφράζεται από τη σχέση GFR/νεφρική ροή πλάσματος, συνεπώς η αύξησή της μπορεί να προκληθεί και από μεταβολή του GFR αλλά και από μεταβολή της ροής του πλάσματος στα νεφρά. Για παράδειγμα, μείωση της νεφρικής ροής του πλάσματος χωρίς ταυτόχρονη αρχική μεταβολή του δείκτη GFR, τείνει να αυξήσει το κλάσμα διήθησης, αλλά ταυτόχρονα αυξάνει την ωσμωτική πίεση στα τριχοειδή, με αποτέλεσμα τη μείωση της GFR. Συμπερασματικά λοιπόν, ακόμη και σε περιπτώσεις σταθερής υδροστατικής πίεσης στα τριχοειδή, η GFR μεταβάλλεται ανάλογα καθώς προσπαθεί να διατηρήσει το κλάσμα διήθησης σταθερό σε οποιοσδήποτε μεταβολές της νεφρικής παροχής πλάσματος.

3) Τέλος, η σύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων προκαλεί πάντα μείωση της GFR, από την άλλη πιο σοβαρή αγγειοσύσπαση οδηγεί σε πτώση της GFR ενώ, ελαφρά σύσπαση των απαγωγών προκαλεί αύξηση της GFR. Πιο αναλυτικά, η υδροστατική πίεση στα τριχοειδή ισούται περίπου με 60 mmHg ενώ εξαρτάται από (α) την αρτηριακή πίεση, (β) τις αντιστάσεις στο προσαγωγό αρτηρίδιο και (γ) τις αντιστάσεις στο απαγωγό.

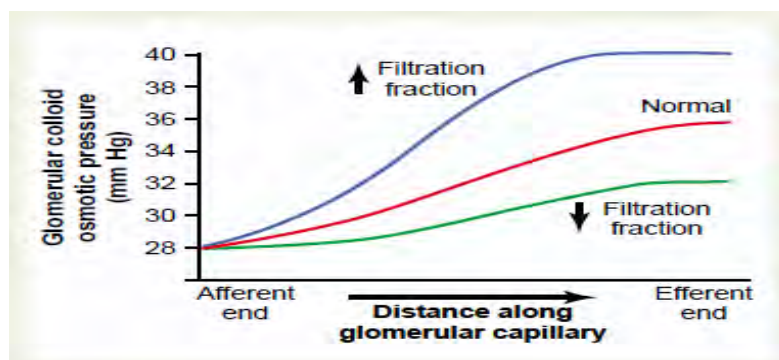
Με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, έχουμε αύξηση της υδροστατικής πίεσης με συνεπακόλουθη αύξηση της GFR. Αντίθετα με αυξημένη αντίσταση των προσαγωγών αρτηριδίων, προκαλείται μείωση της υδροστατικής πίεσης και αντίστοιχη μείωση της GFR. Ενώ τέλος η σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου έχει διπλή επίδραση στο ρυθμό σπειραματικής καθίζησης. Σε μέτρια επίπεδα σύσπασης έχουμε μία μικρή αύξηση του GFR εξαιτίας της αύξησης των αντιστάσεων στο απαγωγό αρτηρίδιο που οδηγεί σε αύξηση της υδροστατικής πίεσης. Αν όμως η σύσπαση είναι εντονότερη ελαττώνεται η νεφρική αιματική ροή και έτσι αυξάνονται η κλασματική διήθηση και η σπειραματική ωσμωτική πίεση. Οπότε με δεδομένο ότι η σύσπαση όπως είπαμε είναι σοβαρή, η αύξηση της ωσμωτικής πίεσης ξεπερνάει την αύξηση της υδροστατικής πίεσης, λόγω αντιστάσεων, με αποτέλεσμα τη μείωση της καθαρής πίεσης διήθησης. Τότε πλέον οδηγούμαστε σε μείωση της GFR.

Ακολουθούν δύο διαγράμματα (Εικόνα 5.14), τα οποία απεικονίζουν την μεταβολή του GFR και της νεφρικής παροχής αίματος συναρτήσει των αντιστάσεων στο προσαγωγό (1ο διάγραμμα) και απαγωγό (2ο) αρτηρίδιο.



Εικόνα 5.14 Διαγράμματα μεταβολής του GFR (κόκκινη καμπύλη) και της νεφρικής παροχής αίματος(μπλε καμπύλη) συναρτήσει των αντιστάσεων στο προσαγωγό(1ο διάγραμμα) και απαγωγό αρτηρίδιο (2ο διάγραμμα)

Ενώ ακολουθεί ένα τρίτο διάγραμμα (Εικόνα 5.15) το οποίο αναφέρεται στη δεύτερη περίπτωση επιρροής της GFR και το οποίο απεικονίζει τη μεταβολή της ωσμωτικής πίεσης των τριχοειδών συναρτήσει της διαδρομής του αίματος (από το προσαγωγό προς το απαγωγό αρτηρίδιο).



Εικόνα 5.15 Διάγραμμα μεταβολής της ωσμωτικής πίεσης των τριχοειδών συναρτήσει του μήκους διαδρομής του αίματος. Οι τρεις καμπύλες αναφέρονται στις περιπτώσεις : αύξησης του κλάσματος διήθησης(μπλε καμπύλη), φυσιολογικές συνθήκες(κόκκινη) και πτώση του κλάσματος διήθησης (πράσινη).

Κεφάλαιο 6 Φαρμακοκινητική Ανάλυση

Σε αυτό το κεφάλαιο θα μελετήσουμε κάποιες χρήσιμες τεχνικές στο χώρο της φαρμακοκινητικής. Φαρμακοκινητική, όπως περιγράφει και στο βιβλίο του ο Fournier, R. L., (2017), είναι ο προσδιορισμός των διαδικασιών, οι οποίες επηρεάζουν την κατανομή του φαρμάκου και μεταβάλλουν το ρυθμό συγκέντρωσής του σε διάφορες περιοχές στο ανθρώπινο σώμα. Ο τομέας της φαρμακοκινητικής είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών, ενώ η θεωρία της φαρμακοκινητικής εστιάζει κατά κύριο λόγο στα φαινόμενα μεταφοράς τα οποία λαμβάνουν χώρα μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό.

6.1 Διαδρομές Εισόδου του Φαρμάκου

Μέσω δύο διαδρομών μπορεί να εισέλθει το φάρμακο στον ανθρώπινο οργανισμό. Η εντερική οδός η οποία αντιστοιχεί σε φάρμακα τα οποία εισέρχονται στο σώμα μέσω του γαστρεντερικού συστήματος (GI), ενώ όλες οι άλλες διαδρομές ονομάζονται παρεντερικές. Συνεπώς είτε με άμεσο είτε με έμμεσο τρόπο, το φάρμακο μέσω των φλεβών, περνάει στο κυκλοφοριακό σύστημα. Η παρουσία του εκεί παρατηρείται μέσω της συγκέντρωσής του στο πλάσμα του αίματος. Εδώ να υπενθυμίσουμε ότι πλάσμα αναφέρεται στο υποκίτρινο υγρό το οποίο προκύπτει από το αίμα αν αφαιρεθούν από αυτό όλα τα κυτταρικά συστατικά, αποτελεί ουσιαστικά την “υδαρή” μήτρα του αίματος.

6.2 Προσεγγίσεις της Μοντελοποίησης

Στόχος του παρόντος κεφαλαίου είναι να παρουσιάσει με απλοϊκό τρόπο μαθηματικά μοντέλα τα οποία είναι κατανοητά και βοηθούν στην περιγραφή και στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα. Γενικότερα η φαρμακοκινητική μελέτη έχει αναπτύξει τρεις προσεγγίσεις: το μοντέλο των διαμερισμάτων, το μοντέλο της φυσιολογίας και το μοντέλο της ανεξάρτητης προσέγγισης. Στην περίπτωση μας θα ασχοληθούμε κατά κύριο λόγο με την μοντελοποίηση των διαμερισμάτων, η οποία υποθέτει ότι το φάρμακο διανέμεται σε ένα ή περισσότερα «διαμερίσματα» στο σώμα. Με τον όρο «διαμερίσματα» καλούμε συγκεκριμένες περιοχές στο σώμα, όργανα, ομάδες ιστών ή διάφορα σωματικά υγρά. Στην ιδανική περίπτωση θεωρούμε ότι τα «διαμερίσματα» είναι επαρκώς αναμειγμένα ώστε η συγκέντρωση του φαρμάκου σε αυτά να θεωρείται ομοιόμορφη. Επίσης η χωρική κατανομή του φαρμάκου οφείλεται στη χρήση πολλαπλών «διαμερισμάτων». Η παραδοχή της ικανοποιητικής ανάμειξης εντός των διαμερισμάτων είναι συνήθως έγκυρη από τη στιγμή που η καρδιακή παροχή είναι 5 L/min και ο όγκος του αίματος είναι 5L, ο χρόνος παραμονής ενός περάσματος, μέσω του κυκλοφοριακού συστήματος, είναι περίπου ένα λεπτό. Επιπλέον σύμφωνα με το κεφάλαιο 4 υπάρχει καθαρό φίλτράρισμα αρκετών χιλιοστολίτρων πλάσματος ανά λεπτό το οποίο στη συνέχεια κυκλοφορεί σε όλα τα κύτταρα του σώματος. Έτσι και με δεδομένο ότι η κατανομή φαρμάκου στον οργανισμό γίνεται ανά περιόδους ωρών ενώ η κινητική των ρευστών του οργανισμού εκδηλώνεται ανά περιόδους λεπτών, επιβεβαιώνεται ότι η παραδοχή της ικανοποιητικής ανάμειξης των «διαμερισμάτων» είναι αποδεκτή. Τέλος η κινητική του φαρμάκου από το ένα διαμέρισμα στο άλλο περιγράφεται από απλές εξισώσεις πρώτης τάξεως, οι οποίες θα παρουσιαστούν στην επόμενη ενότητα.

6.3 Παράγοντες που Επηρεάζουν την Κατανομή του Φαρμάκου

Ως *όγκο ελέγχου* ορίζεται η περιοχή όπου βρίσκεται το φάρμακο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι ογκος του κυκλοφορικού συστήματος στο οποίο κατανέμεται το φάρμακο.

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από διάφορες μορφές υγρών μέσα στα οποία μπορεί να κατανεμηθεί η δόση του φαρμάκου. Ανάλογα με τη δυνατότητα του φαρμάκου να κατανεμηθεί σε κάποιο από τα αυτά τα υγρά, ο όγκος αυτής της υγρής ποσότητας διαφέρει. Ο όγκος αυτός ονομάζεται *πραγματικός όγκος κατανομής* συμβολίζεται με (V) και στη περίπτωση κατανομής του φαρμάκου στο πλάσμα ο όγκος αυτός ισούται με 3 λίτρα.

Ο *φαινομενικός όγκος κατανομής* είναι ένας φανταστικός όγκος ο οποίος χρησιμεύει στη προσομοίωση της ομοιόμορφης κατανομής του φαρμάκου στον οργανισμό. Είναι ένας όγκος τέτοιος ώστε να περιέχει ομοιόμορφα κατανεμημένη όλη τη ποσότητα του φαρμάκου με συγκέντρωση ίση με τη συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα. Η συγκέντρωση του φαρμάκου κάθε στιγμή στον οργανισμό μπορεί να μετρηθεί από το αίμα και κατ' επέκταση από το πλάσμα του αίματος. Έτσι γνωρίζοντας τη συγκέντρωση και την αρχική δόση του φαρμάκου μπορεί να υπολογιστεί ο προσεγγιστικός φαινομενικός όγκος μέσα στον οποίο έχει κατανεμηθεί θεωρητικά ομοιόμορφα το φάρμακο. Στη πραγματικότητα ο όγκος αυτός είναι γνωστός για κάθε φάρμακο και αποτελεί χαρακτηριστικό του. Το φάρμακο δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες που υπάρχουν μέσα στο πλάσμα τους αίματος αλλά και από πρωτεΐνες των ιστών και το γεγονός αυτό μεταβάλλει τον φαινομενικό όγκο. Η μεταβολή του φαινομενικού όγκου λόγω δέσμευσης φαρμάκου από τις πρωτεΐνες μπορεί να γίνει εύκολα κατανοητή αν φανταστούμε όλα τα υγρά του ανθρώπινου οργανισμού ως έναν όγκο μέσα στον οποίο μπορεί να κατανεμηθεί η δόση φαρμάκου. Το πλάσμα αποτελεί τα 3 λίτρα του συνόλου των υγρών το οποία υπολογίζονται περίπου στα 40 λίτρα. Αν το φάρμακο δεσμευτεί από πρωτεΐνες των ιστών και των οργάνων η συγκέντρωση φαρμάκου που μετράται στο πλάσμα θα μειωθεί, καθώς με μία αρχική δόση φαρμάκου αν μειώσουμε τη συγκέντρωση ο λόγος μάζα δια συγκέντρωση θα αυξήσει τον φαινομενικό όγκο κατανομής. Μία άλλη οπτική της αύξησης του φαινομενικού όγκου κατανομής είναι ότι το φάρμακο έχει τη δυνατότητα να κατανεμηθεί πέραν από τα 3 λίτρα του πλάσματος στα υπόλοιπα 37 λίτρα του υπόλοιπου όγκου υγρών. Αντίστοιχα όταν το φάρμακο δεσμεύεται από πρωτεΐνες του πλάσματος αυτό συνεπάγεται την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα άρα τη μείωση του φαινομενικού όγκου. Η μείωση του φαινομενικού όγκου είναι αναμενόμενη σε αυτή τη περίπτωση καθώς το φάρμακο αφού δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μπορεί να κατανεμηθεί σε όγκο πέρα των τριών λίτρων του πλάσματος διότι μόνο το μη δεσμευμένο φάρμακο μπορεί να διαχυθεί στους ιστούς και συνεπώς το φάρμακο κατανέμεται στο ελάχιστο δυνατό όγκο.

Ο φαινομενικός όγκος συμβολίζεται με V_{apparent} και ισούται με:

$$V_{\text{apparent}} = \frac{A_{\text{body}}}{C_{\text{total}}} \quad (\text{L}) \quad (6.1)$$

C_{total} = Συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα

A_{body} = Συνολική ποσότητα φαρμάκου στον οργανισμό(mg).

Εξαιτίας της δέσμευσης του φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και τις πρωτεΐνες των ιστών του, εισάγονται τρεις νέες συγκεντρώσεις $C_{\text{BP}}, C_{\text{BT}}, C$:

- 1) C_{BP} : Συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.
- 2) C_{BT} : Συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες των ιστών.
- 3) C : Συγκέντρωση αδέσμευτου φαρμάκου στους ιστούς και στο πλάσμα.

Σύμφωνα με την υπόθεση της δέσμευσης φαρμάκου από πρωτεΐνες του πλάσματος και των ιστών, η συνολική συγκέντρωση φαρμάκου στον όγκο ελέγχου του πλάσματος αποτελείται από το άθροισμα δύο όρων. Ο πρώτος όρος είναι η συγκέντρωση C , που αναφέρθηκε προηγουμένως, και περιλαμβάνει τη συγκέντρωση της αδέσμευτη ποσότητας φαρμάκου που βρίσκεται κάθε χρονική στιγμή στον όγκο του πλάσματος αλλά και τη συγκέντρωση της αδέσμευτης ποσότητας φαρμάκου που έχει διαχυθεί στους ιστούς. Ο όγκος στον οποίο μετράται η συγκέντρωση C υπολογίζεται από τη σχέση (6.4) και αποτελείται από τους όγκους υγρών στους οποίους έχουμε κατανομή αδέσμευτου φαρμάκου, δηλαδή τον όγκο του πλάσματος που βρίσκεται στα αιμοφόρα αγγεία αλλά και τον όγκο των ιστών. Ο δεύτερο όρος είναι η συγκέντρωση C_{BP} που αναφέρεται στην υπόλοιπη ποσότητα φαρμάκου που έχει δεσμευτεί από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι:

$$C_{total} = C + C_{BP} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.2)$$

Παρατηρείται ότι η συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες των ιστών C_{BT} δεν συμπεριλαμβάνεται στο παραπάνω άθροισμα διότι η μέτρηση της συγκέντρωσης μετράται στο αίμα άρα στο πλάσμα.

Ισοζύγιο μάζας της συνολικής ποσότητας φαρμάκου στο σώμα:

$$A_{body} = VC + C_{BP} V_{plasma} + C_{BT} V_{tissue} \quad (\text{mg}) \quad (6.3)$$

$$V = V_{plasma} + V_{tissue} \quad (\text{L}) \quad (6.4)$$

$$\frac{C_{BP}}{C} = \frac{x}{1-x} \quad (6.5)$$

$$\frac{C_{BT}}{C} = \frac{y}{1-y} \quad (6.6)$$

χ : Το κλάσμα του συνολικού φαρμάκου στο πλάσμα που δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

y : Το κλάσμα του συνολικού φαρμάκου στους ιστούς που δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες των ιστών.

Τα δύο αυτά κλάσματα είναι σταθερές που έχουν βρεθεί από τις φαρμακοβιομηχανίες για κάθε είδος φαρμάκου. Είναι σταθερές που δείχνουν πως κάθε φάρμακο έχει τη τάση, σύμφωνα με την τιμή των σταθερών, να κατανέμεται στο πλάσμα ή τους ιστούς. Στην ανάλυση της μοντελοποίησης που θα ακολουθήσει δεν θα γίνει ξανά αναφορά στις συγκεκριμένες σταθερές διότι θα μελετηθούν οι γενικές εξισώσεις της μεταβολής της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου οι οποίες είναι ανεξάρτητες του μεγέθους του όγκου ελέγχου και κατ' επέκταση των σταθερών χ και y .

Από σχέσεις 6.4,6.5 και 6.6 η σχέση 3 γίνεται:

$$C = \frac{A_{body}}{V + \left(\frac{x}{1-x}\right)V_p + \left(\frac{y}{1-y}\right)(V - V_p)} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.7)$$

Από 6.2,6.3 και 6.7 προκύπτει:

$$V_{\text{apparent}} = (1-x)V + xV_{\text{plasma}} + y\left(\frac{1-x}{1-y}\right)(V - V_{\text{plasma}}) \quad (\text{L}) \quad (6.8)$$

Σύμφωνα με τη σχέση (6.8) προκύπτουν οι εξής περιπτώσεις:

- Όταν $x=0, y=0$, όλο το φάρμακο είναι αδέσμευτο και $V_{\text{apparent}}=V$. Θεωρητικά αυτό προκύπτει καθώς το $C_{\text{BP}}=0$ και από σχέση (6.2) προκύπτει $C_{\text{total}}=C$. Επομένως από τη σχέση (6.1) φαίνεται ότι η μάζα φαρμάκου κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλο τον πραγματικό όγκο κατανομής. Πρακτικά το συμπέρασμα αυτό προκύπτει καθώς το φάρμακο δεν δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες, οι οποίες κάνουν το φάρμακο να αποκλίνει από τις ιδανικές συνθήκες, και είναι ελεύθερο να κατανεμηθεί ομοιόμορφα σε όλο το πραγματικό όγκο κατανομής.
- Όταν $x \rightarrow 1, y=0$, η συγκέντρωση C_{BP} αυξάνεται καθώς το φάρμακο τείνει να δεσμευτεί πλήρως από τις πρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα η συνολική συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα να αυξάνεται. Το φάρμακο δεν κατανέμεται στους ιστούς και στα όργανα και ο όγκος κατανομής του περιορίζεται στον όγκο του πλάσματος με αποτέλεσμα να μειώνεται ο φαινομενικός όγκος κατανομής V_{apparent} .
- Όταν $x=0, y > 1$, τότε το V_{apparent} αυξάνεται συνεχώς έως ότου η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα γίνει πολύ μικρή. Αυτό συμβαίνει διότι η συγκέντρωση C_{BT} αυξάνεται απεριόριστα ενώ οι συγκεντρώσεις C και C_{BP} τείνουν στο μηδέν με αποτέλεσμα να μειώνεται το C_{total} το οποίο βρίσκεται στον παρονομαστή της σχέσης (6.1) που σημαίνει ότι θα αυξηθεί χωρίς όριο το V_{apparent} . Αυτό συμβαίνει διότι το V_{apparent} είναι ένας φανταστικός όγκος τον οποίο δημιουργήσαμε για να προσομοιώσουμε τη κατανομή του φαρμάκου στον οργανισμό και ο οποίος σε αυτή τη περίπτωση περιλαμβάνει όλο τον εξωαγγειακό όγκο στον οποίο το φάρμακο κατανέμεται και δεσμεύεται.

6.4 Καθαρισμός του Οργανισμού από το Φάρμακο

6.4.1 Καθαρισμός Νεφρού

Ο νεφρικός καθαρισμός είναι ο όγκος του πλάσματος που έχει καθαριστεί ολοκληρωτικά από φάρμακο, ανά μονάδα χρόνου, εξαιτίας της εξάλειψης του φαρμάκου από τη νεφρική λειτουργία. Για τον εξαγωγή του μαθηματικού μοντέλου θεωρείται η μοναδική διαδρομή καθαρισμού του φαρμάκου τα νεφρά. Ο όγκος V_{apparent} είναι ο ίδιος όπως ορίστηκε στη προηγούμενη ενότητα, ενώ ως συνολική συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ορίζεται η συγκέντρωση C . Επίσης εισάγεται μία νέα μεταβλητή το CL_{renal} η οποία αντιπροσωπεύει τη ροή του καθαρού νεφρικού πλάσματος και ο ρυθμός με τον οποίο απομακρύνεται το φάρμακο από τον οργανισμό δίνεται από το γινόμενο $CL_{\text{renal}} \times C$. Έτσι διαμορφώνεται ένα νέο ισοζύγιο μάζας στο φαινομενικό όγκο ελέγχου του σώματος:

$$V_{\text{apparent}} \frac{dc}{dt} = -CL_{\text{renal}} C \quad (6.9)$$

6.4.2 Καθαρισμός Πλάσματος

Από τη λύση της παραπάνω διαφορικής προκύπτει η συγκέντρωση του φαρμάκου στο σώμα συναρτήσει του χρόνου με αρχική συγκέντρωση C_0 :

$$C(t) = C_0 e^{\frac{-(CL_{\text{renal}})t}{V_{\text{apparent}}}} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.10)$$

Εισάγοντας τη σταθερά της νεφρικής αποδόμησης k_{renal} :

$$k_{\text{renal}} = \frac{CL_{\text{renal}}}{V_{\text{apparent}}} \quad (1/\text{min}) \quad (6.11)$$

Στη συνέχεια ορίζεται ως Q_{urine} την ογκομετρική παροχή των ούρων και C_{urine} τη συγκέντρωση του φαρμάκου στα ούρα καταλήγουμε σε ένα νέο ισοζύγιο μάζας:

$$CL_{\text{renal}} C = Q_{\text{urine}} C_{\text{urine}} \quad (6.12)$$

Ο καθαρισμός του πλάσματος αντιπροσωπεύει το σύνολο των διαδικασιών εξάλειψης φαρμάκου από το σώμα (μεταβολισμός, νεφρική λειτουργία, ιδρώτας, χολή, κόπρανα κ.α). Κάθε διαδικασία αντιπροσωπεύεται από τη δική της χαρακτηριστική σταθερά εξάλειψης η οποία ορίζεται ως εξής:

$$k_i = \frac{CL_i}{V_{apparent}} \quad (1/\text{min}) \quad (6.13)$$

όπου i = μεταβολισμός, νεφρική λειτουργία, ιδρώτας, χολή, κόπρανα. Όσο αυξάνεται η τιμή της ο ρυθμός εξάλειψης αυξάνεται.

Ο καθαρισμός του πλάσματος σχετίζεται με το παραπάνω σύνολο σταθερών εξάλειψης πρώτης τάξης σύμφωνα με τη παρακάτω σχέση και συμβολίζεται με k_{te} :

$$k_{te} = \sum_i k_i = \frac{1}{V_{apparent}} \sum_i CL_i = \frac{CL_{plasma}}{V_{apparent}} \quad (1/\text{min}) \quad (6.14)$$

Τέλος η μεταβολή της συγκέντρωσης φαρμάκου με το χρόνο σύμφωνα με όλες τις παραπάνω διεργασίες δίνεται από τη σχέση:

$$C(t) = C_0 e^{-(k_{te})t} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.15)$$

όπου C_0 είναι η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου.

Χρησιμοποιώντας την σχέση (6.15) και θέτοντας $C = \frac{C}{C_0}$ υπολογίζεται μία νέα χρονική παράμετρος που ονομάζεται *Βιολογικός Χρόνος Ημι-ζωής*. Η παράμετρος αυτή εκφράζει, το χρόνο που απαιτείται έτσι ώστε η συγκέντρωση να του πλάσματος να μειωθεί στο μισό και ισούται με:

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{te}} \quad (\text{min})$$

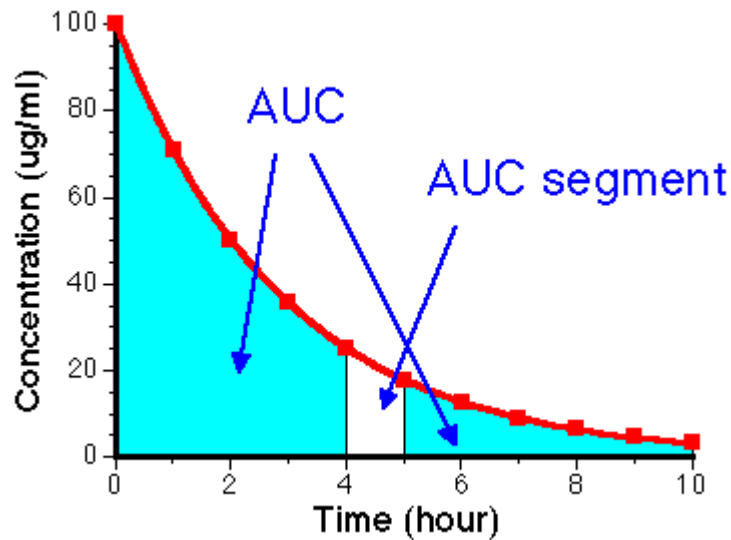
6.5 Ενδοφλέβια Έγχυση Φαρμάκου

Η σχέση (6.15) προκύπτει από τη ταχεία έγχυση φαρμάκου και αντιπροσωπεύει το πρώτο φαρμακοκινητικό μοντέλο ενός *διαμερίσματος* το οποίο περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες αποδόμησης του φαρμάκου με αρχική συγκέντρωση φαρμάκου. Το C_0 σχετίζεται με τη δόση (D) και με τον φαινομενικό όγκο κατανομής ($V_{apparent}$) σύμφωνα με τη σχέση:

$$C_0 = \frac{D}{V_{apparent}} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.16)$$

Το εμβαδόν του χώρου κάτω από τη καμπύλη C(t) (Διάγραμμα 6.1) και με τη βοήθεια της σχέσης (6.15) προκύπτει:

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{D}{CL_{plasma}} \quad (\text{mg/L/min}) \quad (6.17)$$



Διάγραμμα 6.1 Μεταβολή της συγκέντρωσης στη ταχεία έγχυση φαρμάκου

6.6 Συσσώρευση Φαρμάκου στα Ούρα

Το φάρμακο το οποίο δεν μεταβολίζεται οδηγείται στα νεφρά όπου φιλτράρεται και εμφανίζεται στα ούρα. Ο ρυθμός με τον οποίο το φάρμακο συσσωρεύεται στα ούρα δίνεται από τη παρακάτω σχέση στην οποία M_{urine} θεωρείται η μάζα του φαρμάκου στα ούρα κάθε χρονική στιγμή:

$$\frac{dM_{urine}}{dt} = k_{renal} V_{apparent} C \quad (6.18)$$

Ολοκληρώνοντας τη σχέση (6.18) και αντικαθιστώντας τη σχέση (6.15) προκύπτει η μάζα του φαρμάκου στα ούρα κάθε χρονική στιγμή για το μοντέλο της ταχείας έγχυσης μιας δόσης φαρμάκου:

$$M_{urine}(t) = \left(\frac{k_{renal} C_0 V_{apparent}}{k_{te}} \right) (1 - e^{-(k_{te})t}) \quad (\text{mg/min}) \quad (6.19)$$

Για $t \rightarrow \infty$ η ποσότητα φαρμάκου στα ούρα σύμφωνα με τη σχέση (6.19) προκύπτει:

$$M_{urine} = AUC^{0 \rightarrow \infty} \cdot CL_{renal} \quad (\text{mg}) \quad (6.20)$$

Παρατηρείται ότι αν η μοναδική διαδικασία αποδόμησης του φαρμάκου είναι τα νεφρά τότε η συνολική ποσότητα φαρμάκου που συλλέγεται στα ούρα πρέπει να είναι ίση με την αρχική δόση φαρμάκου που εισάγεται στον οργανισμό.

6.7 Συνεχής Έγχυση Φαρμάκου

Σε αντίθεση με τη προηγούμενη περίπτωση, ο ρυθμός έγχυσης φαρμάκου είναι σταθερός και συμβολίζεται με I_0 . Σε αυτή τη μορφή έγχυσης η συγκέντρωση φαρμάκου αυξάνεται σταδιακά και σταθεροποιείται εξαιτίας της ισορροπίας του ρυθμού εισαγωγής και του ρυθμού αποδόμησης του.

Το ισοζύγιο μάζας, ενός διαμερίσματος, με μεταβαλλόμενες με το χρόνο συνθήκες:

$$V_{\text{apparent}} \frac{dc}{dt} = I_0 - V_{\text{apparent}} k_{te} C \quad (6.21)$$

όπου εκφράζει ότι ο ρυθμός με τον οποίο μεταβάλλεται η μάζα του φαρμάκου στον φαινομενικό όγκο είναι ίσος με τη διαφορά της μάζας που εισάγεται στον οργανισμό μείων της μάζας που αποδομείται από τα νεφρά δηλαδή της μάζας που εξέρχεται από τον οργανισμό μέσω των ούρων.

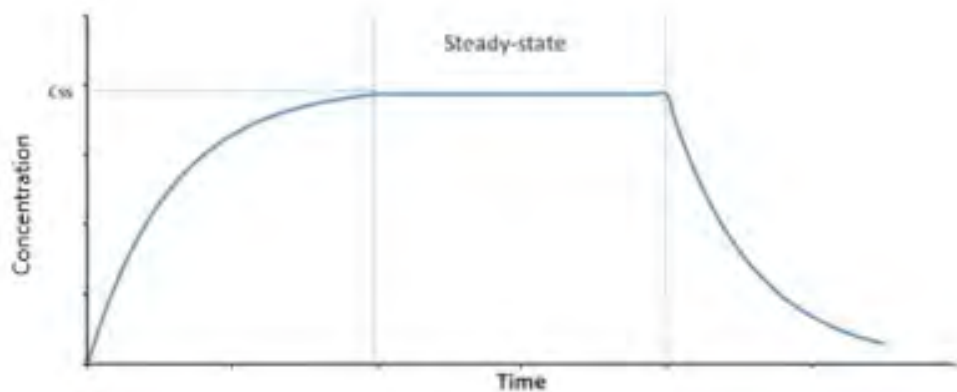
Ολοκληρώνοντας προκύπτει:

$$C(t) = \left(\frac{I_0}{V_{\text{apparent}} k_{te}} \right) (1 - e^{-(k_{te})t}) \quad (6.22)$$

Για μεγάλο χρονικό διάστημα η συγκέντρωση φαρμάκου σταθεροποιείται σε ένα πλατό συγκέντρωσης που υπολογίζεται από τη σχέση:

$$C_{ss} = \frac{I_0}{CL_{\text{plasma}}} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.23)$$

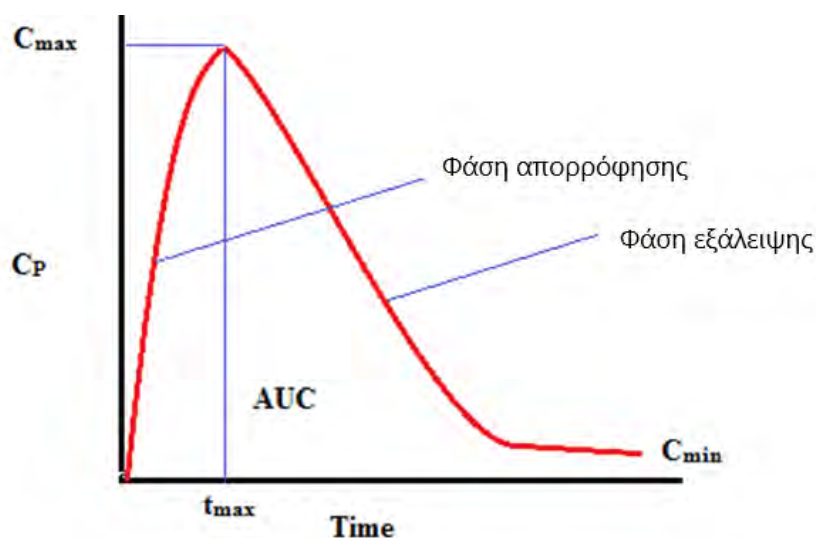
Στο Διάγραμμα 6.2 φαίνεται η συγκέντρωση του φαρμάκου η οποία αυξάνεται κατά τη διάρκεια της σταθερής έγχυσης. Μόλις ο ρυθμός εξάλειψης του φαρμάκου εξισορροπήσει τον ρυθμό εισαγωγής του, η συγκέντρωση γίνεται σταθερή με το χρόνο. Στη συνέχεια η έγχυση σταματάει, η συγκέντρωση του φαρμάκου μειώνεται και ακολουθεί τη καμπύλη της συγκέντρωσης σύμφωνα με την σχέση (6.15). Καθώς από την εξίσωση (6.21) ο όρος I_0 θα εξαλειφθεί και θα παραμείνει μία αρχική συγκέντρωση C_{ss} μέχρι να αποδομηθεί εντελώς από τα νεφρά.



Διάγραμμα 6.2 Μεταβολή της συγκέντρωσης στη συνεχή έγχυση φαρμάκου

6.8 Πρώτης Τάξης Απορρόφηση και Αποδόμηση Φαρμάκου

Πέρα από την ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκου υπάρχουν και άλλες εισοδοί όπως τη μύτη και το στόμα (εισπνοή). Σε αυτές τις περιπτώσεις, σε πρώτη φάση το φάρμακο απορροφάται και μέσω του πλάσματος διαχέεται στο υπόλοιπο σώμα και σε δεύτερη φάση αποδομείται μέσω των διεργασιών εξάλειψης (μεταβολισμός, νεφρική οδός κ.α). Κατ'αυτό τον τρόπο, αρχικά η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνεται. Τη χρονική στιγμή t_{max} , ο ρυθμός απορρόφησης του φαρμάκου γίνεται ίσος με το ρυθμό αποδόμησης. Ενώ στη συνέχεια ο ρυθμός εξάλειψης γίνεται μεγαλύτερος και η συγκέντρωση μειώνεται (Διάγραμμα 6.3). Η απορρόφηση του φαρμάκου μπορεί να περιγραφεί μέσω μιας πρώτης τάξης κινητικής εξίσωσης. Ο παράγοντας f υπολογίζει το κλάσμα της δόσης (D) φαρμάκου που είναι απορροφήσιμο, ενώ το $(1-f)D$ αντιπροσωπεύει τη ποσότητα της δόσης του φαρμάκου που δεν υπεισέρχεται στον φαινομενικό όγκο κατανομής και αποβάλλεται από το σώμα.



Διάγραμμα 6.3 Μεταβολή της συγκέντρωσης με χορήγηση φαρμάκου μέσω της γαστρεντερικής οδού

Το ισοζύγιο μάζας του φαρμάκου στο φαινομενικό όγκο κατανομής είναι:

$$V_{\text{apparent}} \frac{dc}{dt} = -CL_{\text{plasma}}C = k_a A_{\text{body}} - V_{\text{apparent}}k_{te}C \quad (6.24)$$

όπου A_{body} : η συνολική ποσότητα φαρμάκου που απομένει να απορροφηθεί
και k_a : αναπαριστά τη σταθερά ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου πρώτης τάξης

Ο όρος $k_a A_{\text{body}}$ υπολογίζει τη ποσότητα φαρμάκου που απορροφάται και μεταφέρεται στο πλάσμα ανα μονάδα χρόνου. Το ισοζύγιο παίρνει ξανά τη μορφή του ισοζυγίου της σχέσης (6.21) όπου η είσοδος φαρμάκου εκφράζεται από τον όρο $k_a A_{\text{body}}$ και η έξοδος του από τον όρο $CL_{\text{plasma}}C$.

Το ισοζύγιο μάζας της ποσότητας φαρμάκου που απομένει να απορροφηθεί είναι:

$$\frac{dA_{\text{body}}}{dt} = -k_a A_{\text{body}} \quad (6.25)$$

Με ολοκλήρωση αυτής της σχέσης και γνωρίζοντα, ότι η αρχική ποσότητα φαρμάκου είναι $A_{\text{body}}=fD$ τότε η ποσότητα φαρμάκου που απομένει να απορροφηθεί κάθε χρονική στιγμή δίνεται από το τύπο:

$$A_{\text{body}}(t)=fDe^{-(k_a)t} \quad (\text{mg}) \quad (6.26)$$

Από ολοκλήρωση της σχέσης (6.24) και γνωρίζοντας ότι η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου ισούται με το μηδέν, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα κάθε χρονική στιγμή είναι:

$$C(t)=\frac{fD}{V_{\text{apparent}}} \left(\frac{k_a}{k_a-k_{te}} \right) (e^{-(k_{te})t} - e^{-(k_a)t}) \quad (6.27)$$

Ο χρόνος στον οποίο η συγκέντρωση μεγιστοποιείται μπορεί να βρεθεί παραγωγίζοντας τη σχέση (6.27) και θέτοντάς τη ίση με το μηδέν και λύνοντας ως προς το χρόνο.

$$T_{\text{max}} = \frac{1}{k_a-k_{te}} \ln \left(\frac{k_a}{k_{te}} \right) \quad (\text{min}) \quad (6.28)$$

Παρατηρούμε ότι ο χρόνος στον οποίο μεγιστοποιείται η συγκέντρωση είναι ανεξάρτητος της δόσης.

Αντικαθιστώντας τη σχέση (6.28) στη σχέση (6.27) βρίσκουμε ότι:

$$C_{\max} = \left(\frac{fD}{V_{\text{apparent}}} \right) \left(\frac{k_a}{k_{te}} \right)^{\frac{k_a}{k_a - k_{te}}} \quad (\text{mg/L}) \quad (6.29)$$

Επίσης μπορούμε να βρούμε το $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ μέσω της σχέσεως (6.27) :

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{fD}{CL_{\text{plasma}}} \quad (\text{mg/L/min}) \quad (6.30)$$

Ο υπολογισμός του εμβαδού $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ είναι πολύ σημαντικός για την εύρεση της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου. *Βιοδιαθεσιμότητα* είναι το κλάσμα της χορηγούμενης ποσότητας φαρμάκου που φτάνει στον στόχο του. Συγκεκριμένα, συγκρίνοντας το εμβαδό $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ με το αντίστοιχο της ενδοφλέβιας χορήγησης του ίδιου φαρμάκου, προκύπτει η βιοδιαθεσιμότητά του. Ο λόγος που συγκρίνεται με τη ενδοφλέβια χορήγηση είναι, διότι το φάρμακο σε αυτή τη περίπτωση φτάνει εξ' ολοκλήρου στο στόχο του. Συνεπώς εάν διαιρεθεί το $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ της χορήγησης δια του στόματος, με το αντίστοιχο $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ της ενδοφλέβιας χορήγησης, προκύπτει η βιοδιαθεσιμότητα του.

Ο ρυθμός με τον οποίο το φάρμακο εισέρχεται στα ούρα εξακολουθεί να περιγράφεται από τη σχέση (6.19) και μέσω τη σχέσης (6.27) η ποσότητα αυτή του φαρμάκου κάθε χρονική στιγμή δίνεται από το τύπο:

$$M_{\text{urine}}(t) = \left(\frac{fDk_{\text{renal}}}{k_{te}} \right) \left[1 - \frac{1}{k_a - k_{te}} (k_a e^{-(k_{te})t} - k_{te} e^{-(k_a)t}) \right] \quad (\text{mg/min}) \quad (6.31)$$

Για $t \rightarrow \infty$ η ποσότητα του φαρμάκου που βρίσκεται στα ούρα ισούται με:

$$M_{\text{urine}}^{\infty} = fD \frac{k_{\text{renal}}}{k_{te}} \quad (\text{mg}) \quad (6.32)$$

Παρατηρούμε ότι η μοναδική δίοδος αποδόμησης του φαρμάκου είναι τα νεφρά τότε:

$$k_{\text{renal}} = k_{te} \Rightarrow M_{\text{urine}}^{\infty} = fD$$

Αφαιρώντας τη σχέση (6.32) από την (6.31) προκύπτει:

$$M_{\text{urine}}^{\infty} - M_{\text{urine}}(t) = \frac{M_{\text{urine}}^{\infty}}{(k_a - k_{te})} (k_a e^{-(k_{te})t} - k_{te} e^{-(k_a)t}) \quad (6.33)$$

Η σχέση αυτή υπολογίζει τη ποσότητα του φαρμάκου που απομένει να απεκκρηθεί από τα νεφρά.

6.9 Πειραματικά Αποτελέσματα

Προκειμένου να γίνει κατανοητή η χρησιμότητα στη πράξη του φαρμακοκινητικού μοντέλου καθώς επίσης και να ελεγχθεί η αξιοπιστία του με πραγματικές μετρήσεις θα παρουσιαστούν και θα σχολιαστούν δύο εργαστηριακά πειράματα από το βιβλίο του Ronald L. Fournier. Στην ανάλυση των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκαν από οι κώδικες Παράρτημα Κώδικας 1 και Παράρτημα Κώδικας, όπου φαίνονται αναλυτικά και κάποιοι υπολογισμοί.

6.9.1 Πρώτο πείραμα

Στο πρώτο πείραμα (Sarver 1994) παρουσιάζονται οι μετρήσεις της εξάλειψης ραδιενεργούς ινουλίνης από έναν εργαστηριακό αρουραίο βάρους 392 g (Πίνακας 6.2). Στο ζώο δόθηκε τη χρονική στιγμή $t=0$ μία απευθείας ενδοφλέβια έγχυση φαρμάκου ίση με $1,01 \times 10^5$ cpm (counts per minute, radioactivity directly proportional to the inulin concentration). Αυτό έγινε για να επιτευχθεί η ανάπτυξη ενός σταθερού επιπέδου συγκέντρωσης ινουλίνης στο πλάσμα. Στη συνέχεια ξεκίνησε μία σταθερή συνεχής έγχυση φαρμάκου με ρυθμό ίσο με $2,76 \times 10^3$ cpm/min. Η συνεχής έγχυση φαρμάκου σταματάει μετά από 80 min. Με βάση αυτά τα δεδομένα θα προσδιοριστούν το GFR, σταθερά νεφρικού ρυθμού εξάλειψης K_{te} , ο φαινομενικός όγκος κατανομής της ινουλίνης.

Πίνακας 6.2 Πειραματικά δεδομένα συνεχής έγχυσης ινουλίνης σε αρουραίο

Time(minutes)	Inulin concentration (cpm/ml)
0	0
30	849
40	845
60	903
70	888
75	873
80	882 (Η έγχυση σταματάει)
90	565
100	412
110	271

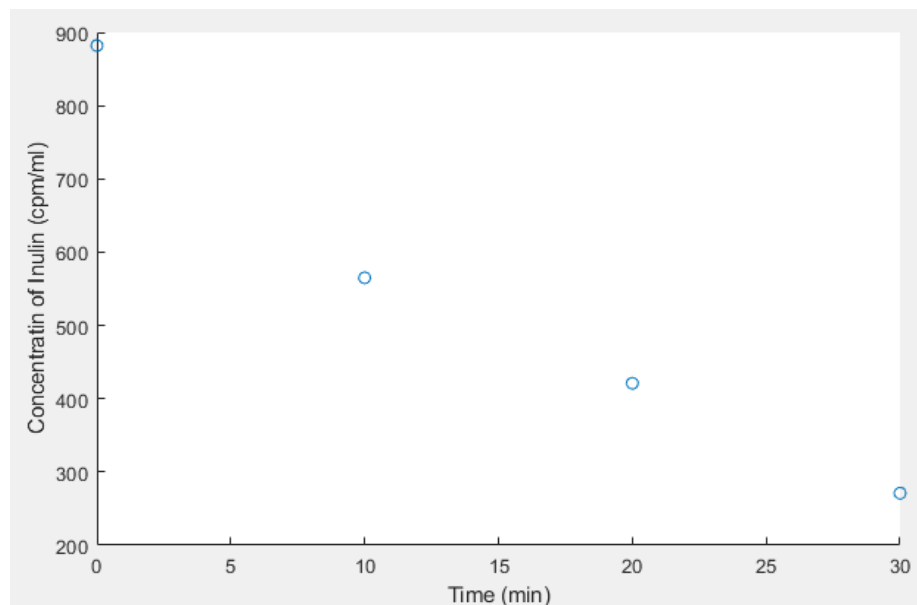
Το πείραμα διεξήχθη με βάση το φαρμακοκινητικό μοντέλο της συνεχής έγχυσης φαρμάκου που αναλύθηκε στην Ενότητα 6.5. Φαίνεται πως μετά από 30 λεπτά, η συγκέντρωση της ινουλίνης σταθεροποιείται περίπου στη τιμή 873 cpm/ml. Μόλις η έγχυση σταματήσει η συγκέντρωση της ινουλίνης μειώνεται ραγδαία. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ινουλίνη δεν μεταβολίζεται, ενώ επειδή έχει μοριακό βάρος 5000 daltons, περνάει εύκολα από τα σπειραματικά τριχοειδή. Επίσης για το λόγο ότι δεν επαναροφάται ούτε εκκρίνεται από τα ουροφόρα σωληνάκια, ο ρυθμός καθαρισμού του πλάσματος από την ινουλίνη στα νεφρά ισούται με το GFR.

Χρησιμοποιώντας τον κώδικα (Παράρτημα Κώδικας 1) υπολογίζονται κάποιες σημαντικές μεταβλητές και σταθερές. Αρχικά βρίσκεται ο μέσος όρος των συγκεντρώσεων των έξι πρώτων χρονικών στιγμών ίσος με $C_{ss}=873.33$ crm/ml και γνωρίζοντας τον σταθερό ρυθμό έγχυσης φαρμάκου $I_0 = 2,76 \times 10^3$ crm/min, από την εξίσωση (6.23) υπολογίζεται το CL_{plasma} το οποίο όπως ειπώθηκε πιο πάνω ισούται με το $GFR = 3.16$ ml/min. Το GFR είναι ανάλογο του βάρους του αρουραίου οπότε υπολογίζεται επίσης ως $GFR_{weight}=0.48$ ml/hr/gBW.

Στα πρώτα 80 λεπτά η συγκέντρωση παραμένει περίπου σταθερή ίση με $C_{ss}=873.33$ crm/ml. Στη συνέχεια σταματάει η συνεχής έγχυση φαρμάκου και η συγκέντρωση μεταβάλλεται σύμφωνα με τη σχέση (6.15). Η σχέση αυτή έχει εκθετική μορφή οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο φυσικός λογάριθμος για να μετατραπεί στη μορφή ευθείας γραμμής ($y=ax+b$ όπου $a=-K_{te}$ και $b=\ln C_0$):

$$\ln C(t) = \ln C_0 - K_{te}t \quad (6.33)$$

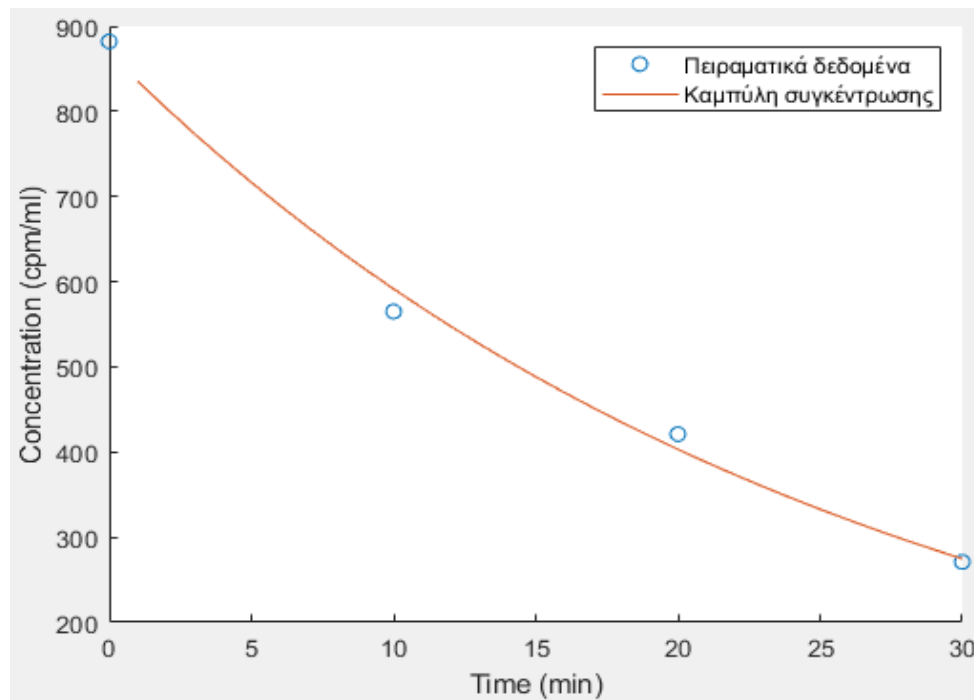
Έτσι θα χρησιμοποιηθεί μία ανάλυση παλινδρόμησης, με βάση τα πειραματικά δεδομένα, που θα προσδιορίσει μία ευθεία της μορφής (6.33) για να υπολογιστούν οι παράμετροι C_0 και K_{te} . Οι τιμές του πίνακα συγκεντρώσεων φθίνουν εκθετικά (Διάγραμμα 6.4). Συνεπώς θα μετατραπούν οι τιμές αυτές χρησιμοποιώντας τον φυσικό λογάριθμο ώστε να βρίσκονται σε μία νοητή ευθεία.



Διάγραμμα 6.4 Πειραματικά δεδομένα μετά τη διακοπή της έγχυσης ινουλίνης

Η ανάλυση παλινδρόμησης έδωσε μία ευθεία η οποία έχει ως κλίση $a = -0.03831/\text{min}$ και ως σταθερά $b = 6.7661$ άρα $C_0 = \exp(6.7661) = 867,9241$ crm/ml. Επίσης παρουσιάζεται και η σταθερά $R=0,997$ η οποία δείχνει πως υπάρχει τέλεια γραμμική συσχέτιση της ευθείας με τα πειραματικά δεδομένα.

Στο Διάγραμμα 6.5 παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις των τεσσάρων τελευταίων χρονικών στιγμών και η καμπύλη συγκέντρωσης με βάση τη σχέση (6.15) όπου $C_0 = 867,9241$ cpm/ml και $K_{te} = 0,0383$ $1/\text{min}$.



Διάγραμμα 6.5 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης της Σχέσης 6.15 και των πειραματικών δεδομένων

Από τη σχέση (6.14) όπου $CL_{\text{renal}} = \text{GFR}$ υπολογίζεται ο φαινομενικός όγκος κατανομής ίσος με:

$$V_{\text{apparent}} = 82.4195 \text{ ml}$$

και σχετίζοντας τον φαινομενικό όγκο κατανομής με το βάρος του αρουραίου προκύπτει

$$V_{\text{apparent_weight}} = 0.21 \text{ ml/gBW.}$$

6.9.2 Δεύτερο πείραμα

Στο πείραμα αυτό χρησιμοποιείται το φαρμακοκινητικό μοντέλο της πρώτης τάξης απορρόφησης και αποδόμησης για να περιγράψει το επίπεδο συγκέντρωσης της νικοτίνης στο πλάσμα που χορηγήθηκε μέσω τσίχλας νικοτίνης (McNabb, Ebert, and McCusker 1982). Στο παράδειγμα πραγματοποιείται επίσης μία μη γραμμική παλινδρόμηση με την οποία υπολογίζονται οι τρεις παράμετροι της εξίσωσης (6.27) ($\frac{fD}{V_{\text{apparent}}}, k_a, k_{te}$).

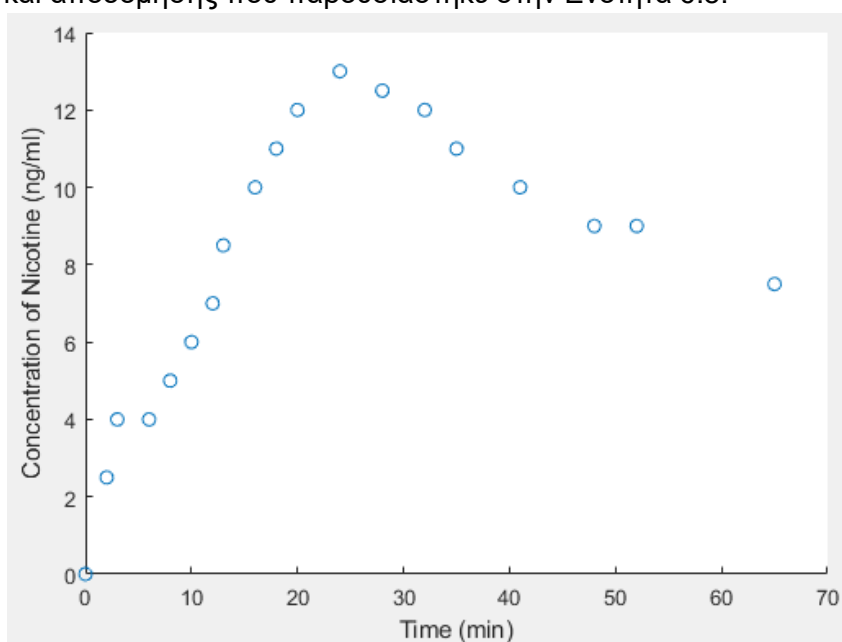
Στο Πίνακα 6.3 παρουσιάζονται τα δεδομένα από τα επίπεδα νικοτίνης στο πλάσμα που μετρήθηκαν σε έναν άντρα 27 χρονών που μασάει μία τσίχλα νικοτίνης η οποία περιέχει 4 mg νικοτίνης. Η τσίχλα νικοτίνης δημιουργήθηκε για να βοηθήσει τους καπνιστές παρέχοντας την ίδια ποσότητα νικοτίνης με αυτή του τσιγάρου. Η νικοτίνη θα απορροφηθεί από τη τσίχλα μασώντας

την σε περίοδο μεγαλύτερη των 30 λεπτών και θα απορροφηθεί εύκολα από τη στοματική κοιλότητα. Με βάση τα δεδομένα αυτά θα προσδιοριστούν οι φαρμακοκινητικοί παράγοντες που περιγράφουν την απορρόφηση και την εξάλειψη της νικοτίνης.

Πίνακας 6.3 Πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης φαρμάκου που απορροφάται από της τσιχλα νικοτίνης

Time (min)	Nicotine Concentration ng/ml
0	0
2	2,5
3	4
6	4
8	5
10	6
12	7
13	8,5
16	10
18	11
20	12
24	13
28	12,5
32	12
35	11
41	10
48	9
52	9
65	7,5

Στο Διάγραμμα 6.6 φαίνονται τα επίπεδα της συγκέντρωσης νικοτίνης πως μεταβάλλονται με το χρόνο. Παρατηρείται ότι η μεταβολή είναι παρόμοια με αυτή της πρώτης τάξης απορρόφησης και αποδόμησης που παρουσιάστηκε στην Ενότητα 6.8.



Διάγραμμα 6.6 Μεταβολή των μετρούμενης συγκέντρωσης νικοτίνης με τον χρόνο

Για να εξαχθούν οι παράμετροι $\frac{fD}{V_{apparent}}, k_a, k_{te}$ θα πραγματοποιηθεί μία μη γραμμική παλινδρόμηση μέσω του κώδικα (Παράρτημα Κώδικας 2). Με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων ελαχιστοποιείται η διαφορά μεταξύ των πειραματικών συγκεντρώσεων και της σχέσης (6.27) που περιγράφει το συγκεκριμένο μοντέλο θα βρεθούν οι βέλτιστοι παράμετροι που ελαχιστοποιούν τη συγκεκριμένη συνάρτηση.

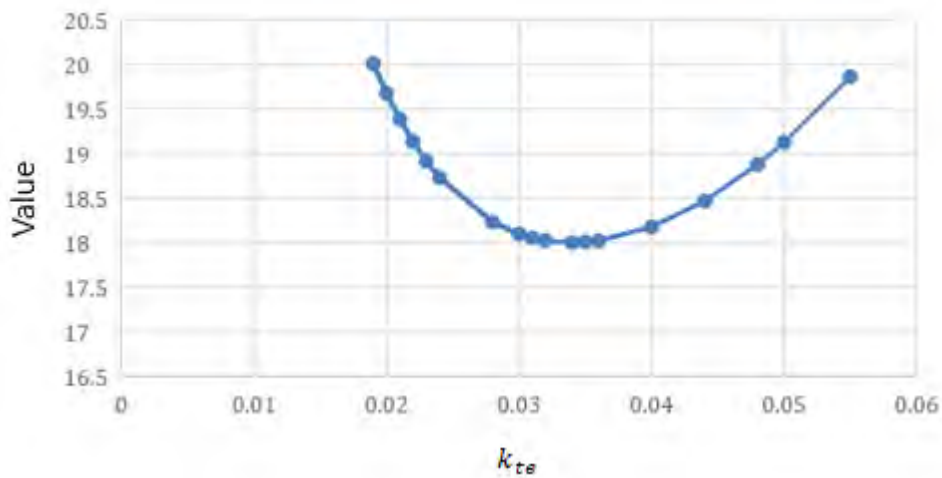
Επειδή η παράμετρος k_{te} αφορά την ιδιαιτερότητα κάθε οργανισμού και οι άλλες δύο το φάρμακο, θα γίνουν δοκιμές για διάφορες τιμές του k_{te} , δηλαδή για διαφορετικούς οργανισμούς, και θα βρεθούν οι αντίστοιχες βέλτιστες τιμές των παραμέτρων $\frac{fD}{V_{apparent}}$ και k_a που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση της διαφοράς τετραγώνων.

Στο Πίνακα 6.4 παρουσιάζονται οι δοκιμές που έγιναν για διαφορετικές τιμές του k_{te} και τα αποτελέσματα που διεξήχθησαν όπου, I_0 είναι η αρχική τιμή που δόθηκε για τη παράμετρο $\frac{fD}{V_{apparent}}$, k_a είναι η αρχική τιμή δεύτερης παραμέτρου, X1_min και X2_min είναι οι βέλτιστες τιμές που ελαχιστοποιούν τη συνάρτηση, Value η ελάχιστη τιμή που παίρνει η συνάρτηση και τέλος T_{max} είναι ο χρόνος που πραγματοποιείται η μέγιστη συγκέντρωση και C_{max} η μέγιστη συγκέντρωση.

Πίνακας 6.4 Δοκιμές για διαφορετικές τιμές του k_{te}

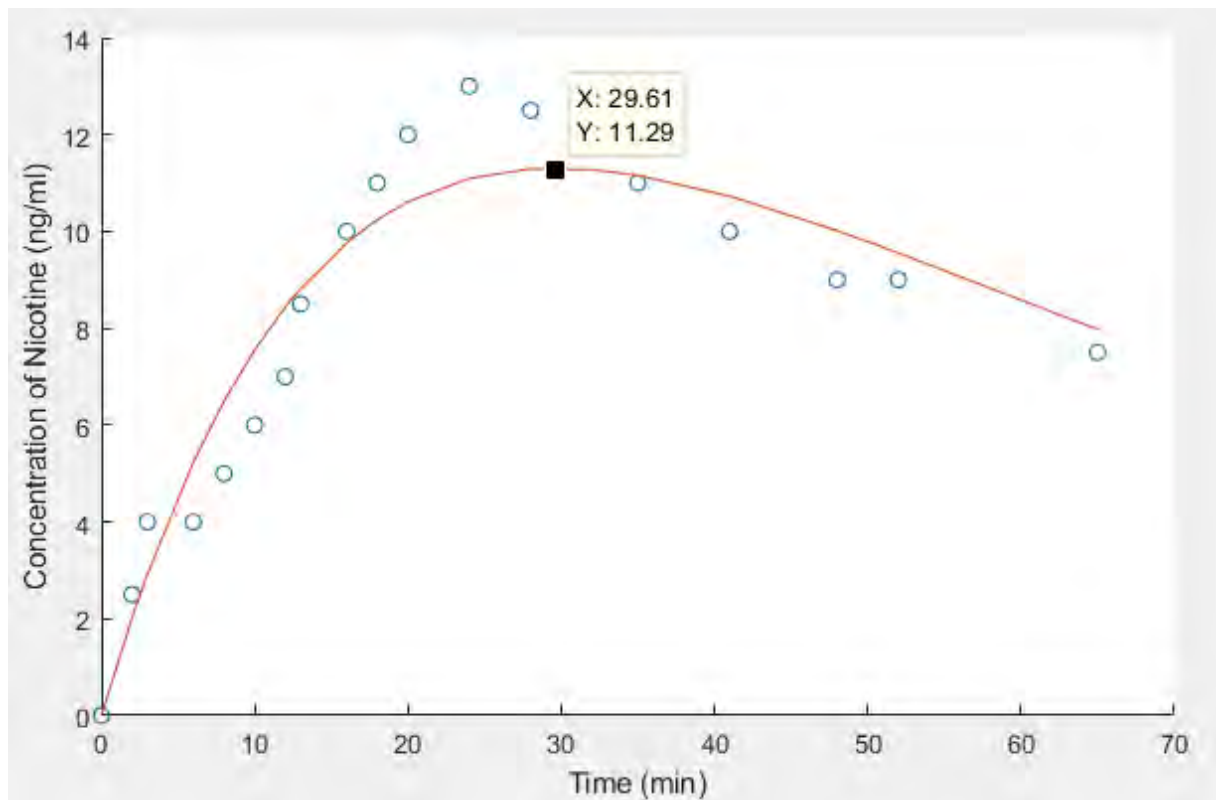
	k_{te}	I_0	k_a	X1_min	X2_min	Value	T_{max}	C_{max}
1	0.019	20	0.1	19.8504	0.0547	20.0103	29.614	11.3086
2	0.02	20	0.1	20.4717	0.0528	19.6753	29.5874	11.3282
3	0.021	20	0.1	21.1098	0.051	19.3845	29.5657	11.3459
4	0.022	20	0.1	21.7648	0.0493	19.1327	29.5475	11.3617
5	0.023	20	0.1	22.4372	0.0477	18.9156	29.5319	11.3758
6	0.024	20	0.1	23.1274	0.0462	18.7292	29.5182	11.3883
7	0.028	20	0.1	26.0726	0.0406	18.2302	29.4732	11.4231
8	0.03	20	0.1	27.661	0.0382	18.0966	29.4513	11.4328
9	0.031	20	0.1	28.4854	0.0371	18.0528	29.4397	11.4359
10	0.032	20	0.1	29.3305	0.036	18.0227	29.4275	11.4381
11	0.034	20	0.1	31.0843	0.034	17.9994	29.401	11.4395
12	0.035	20	0.1	31.9939	0.0331	18.0047	29.3865	11.4388
13	0.036	20	0.1	32.9257	0.0322	18.0203	29.3712	11.4374
14	0.04	20	0.1	36.8846	0.0289	18.1765	29.3009	11.4245
15	0.044	20	0.1	41.2363	0.026	18.4667	29.2168	11.4019
16	0.048	20	0.1	46.0126	0.0236	18.8774	29.1203	11.3718
17	0.05	20	0.1	48.5708	0.0224	19.1252	29.0682	11.3545
18	0.055	20	0.1	55.5008	0.02	19.8626	28.9287	11.3059

Στο Διάγραμμα 6.7 φαίνεται η μεταβολή της ελάχιστης τιμής που παίρνει η συνάρτηση για όλες τις δοκιμές του k_{te} . Παρατηρείται ότι το διάγραμμα έχει παραβολική μορφή, όπου το κατώτατο σημείο εμφανίζεται για $k_{te} = 0,034$ και οι ελάχιστες τιμές των παραμέτρων είναι, $\frac{fD}{V_{apparent}} = 31,0843$ και $k_a = 0,034$.



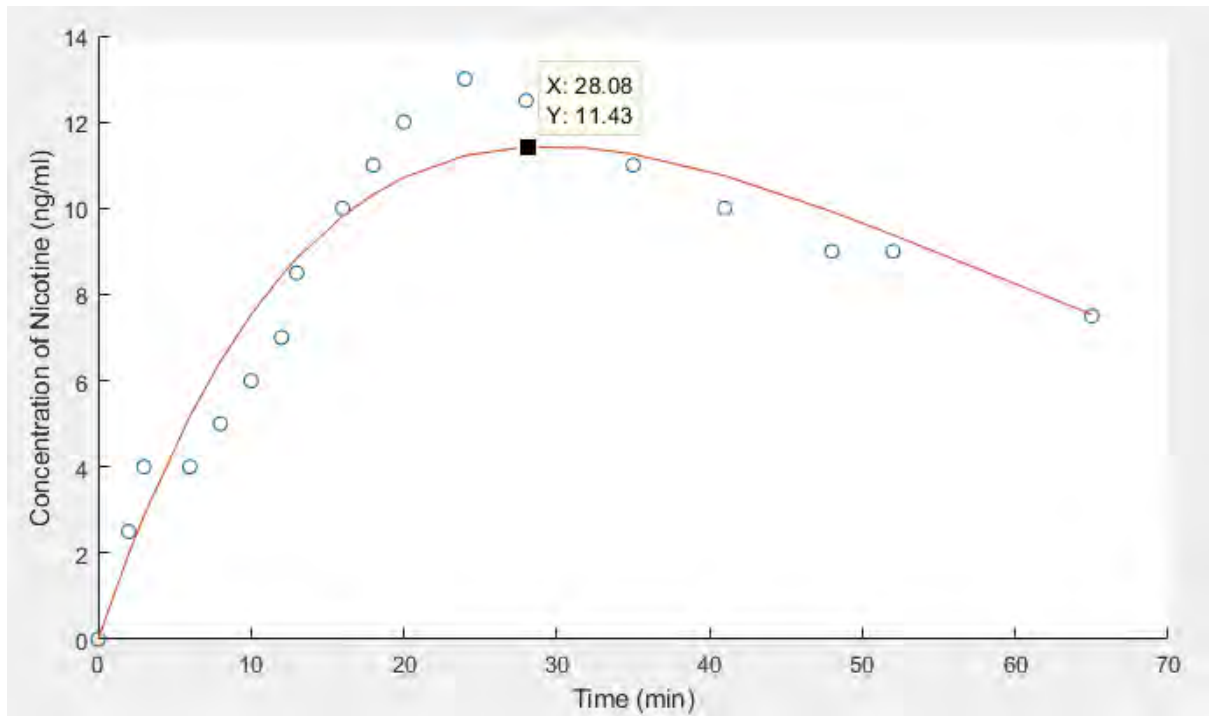
Διάγραμμα 6.7 Μεταβολή της τιμής Value με το k_{te}

Στα διαγράμματα (6.8,6.9,6.12) παρουσιάζονται οι καμπύλες της συγκέντρωσης της εξίσωσης (6.27) χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες παραμέτρους της 1^{ης}, 11^{ης} και 18^{ης} δοκιμής, καθώς και οι πειραματικές μετρήσεις.



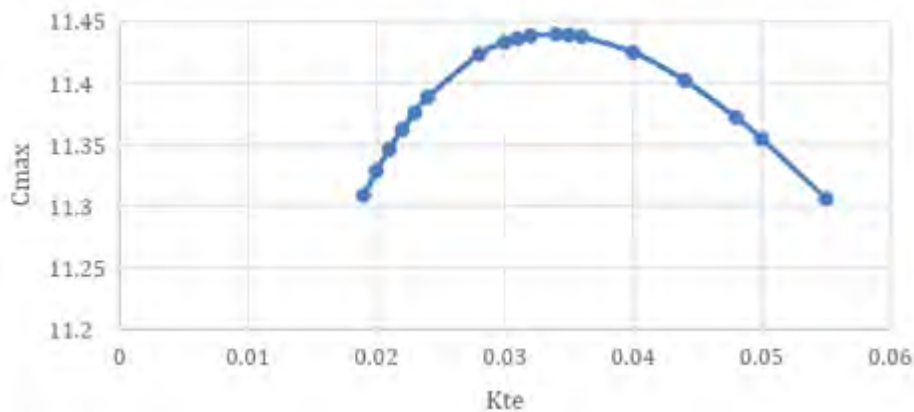
Διάγραμμα 6.2 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης με τα πειραματικά δεδομένα κατά τη πρώτη δοκιμή

Παρατηρείται πως στο Διάγραμμα 6.9 η μέγιστη συγκέντρωση παίρνει τη μεγαλύτερη τιμή το οποίο είναι λογικό καθώς για $k_{te} = 0,034$ η συνάρτηση της διαφοράς τετραγώνων ελαχιστοποιείται συνεπώς η καμπύλη της συνάρτησης του μαθηματικού μοντέλου βρίσκεται στο υψηλότερο δυνατό σημείο που προσεγγίζει τα πειραματικά δεδομένα.



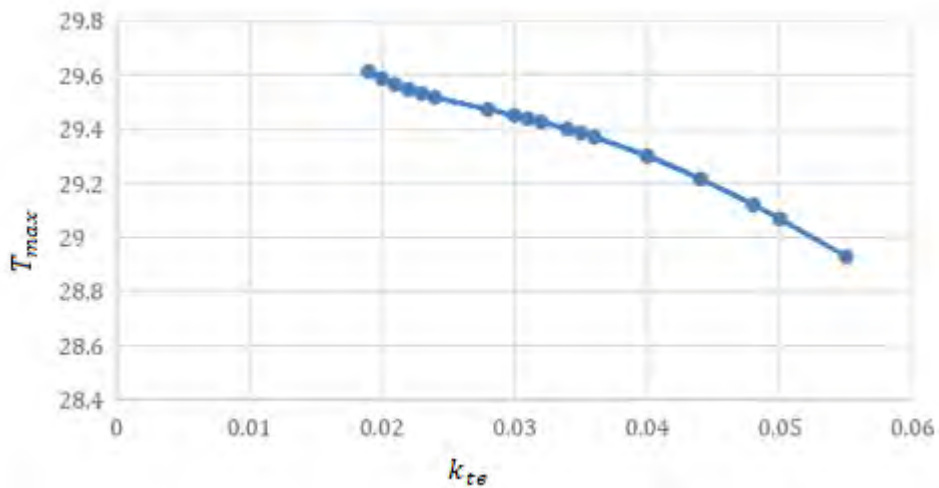
Διάγραμμα 6.3 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης με τα πειραματικά δεδομένα κατά την ενδέκατη δοκιμή

Η μεταβολή τη μέγιστης συγκέντρωσης συναρτήσει των δοκιμών παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 6.10

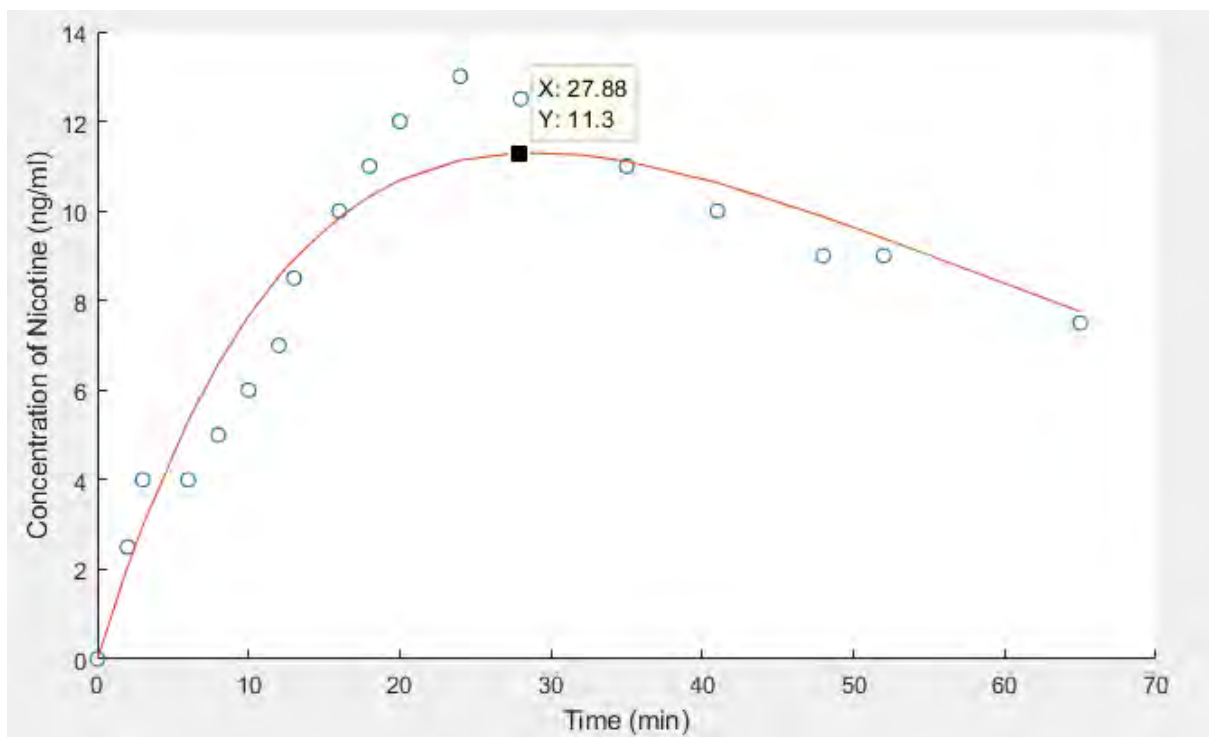


Διάγραμμα 6.4 Μεταβολή της συγκέντρωσης C_{max} συναρτήσει του k_{te}

Εξετάζοντας των πίνακα των δοκιμών, ο χρόνος στον οποίο η μέγιστη συγκέντρωση μεγιστοποιείται φαίνεται να μειώνεται καθώς αυξάνεται το k_{te} (Διάγραμμα 6.11). Η μείωση αυτή οφείλεται στο ότι η σταθερά ρυθμού εξάλειψης του φαρμάκου μεγαλώνει συνεπώς το φάρμακο αποδομείται πιο γρήγορα από τον οργανισμό.



Διάγραμμα 5 Μεταβολή του T_{max} συναρτήσει του k_{te}



Διάγραμμα 6.6 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης με τα πειραματικά δεδομένα κατά την δέκατη όγδοη δοκιμή

Κεφάλαιο 7 Συμπεράσματα

Κάνοντας μία σύνοψη των προηγούμενων κεφαλαίων, έγινε αναφορά αρχικά στο κυκλοφορικό σύστημα και αναλύθηκαν οι τρόποι εισόδου των φαρμάκων σε αυτόν, στη συνέχεια στο αναπνευστικό και στις κατηγορίες των εισπνεόμενων αερολυμάτων, ενώ στο γαστρεντερικό σύστημα έγινε εκτενή αναφορά στη χορήγηση, απορρόφηση και μεταβολισμό των φαρμάκων σε αυτό.

Το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί τον πιο διαδεδομένο τρόπο φαρμακοθεραπείας καθώς είναι πιο προσιτός προς τον μέσο άνθρωπο χωρίς να απαιτεί γνώση και εμπειρία. Από την άλλη το κυκλοφορικό σύστημα εμπεριέχει κινδύνους και απαιτεί τη διαμεσολάβηση εξειδικευμένου προσωπικού για τη χορήγηση φαρμάκων σε αυτό. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μεθόδους, οι οποίες στοχεύουν στη θεραπεία ευρύ φάσματος ασθενειών, τα εισπνεόμενα αερολύματα επιδιώκουν την θεραπεία κατά κύριο λόγο ασθενειών του αναπνευστικού συστήματος.

Μετά την εισαγωγή του φαρμάκου στον οργανισμό από τις παραπάνω οδούς, ένα μέρος του φαρμάκου απορροφάται σε όργανα και ιστούς και το υπόλοιπο μεταβολίζεται και εξαλείφεται. Ο μεταβολισμός λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ, ενώ η εξάλειψη στα νεφρά. Στο νεφρικό σύστημα έγινε εκτενή αναφορά και διακρίθηκε ο πολύπλοκος μηχανισμός του γεγονότος που το καθιστά το πιο σημαντικό φίλτρο στον ανθρώπινο οργανισμό. Στην ανάλυση της φυσιολογίας του παρατηρήθηκαν φαινόμενα μεταφοράς. Πιο συγκεκριμένα πραγματοποιούνται τρεις βασικές διαδικασίες, αυτές της διήθησης, έκκρισης και επαναρρόφησης, όπου η διήθηση εξαρτάται από την υδροστατική και την ωσμωτική πίεση, ενώ χαρακτηρίζεται και από το δείκτη GFR.

Από την ανάγκη, που τέθηκε αρχικά, της προσομοίωσης ενός μαθηματικού μοντέλου που να περιγράφει τον μηχανισμό της εξάλειψης του φαρμάκου αναπτύχθηκε η φαρμακοκινητική ανάλυση. Για το σκοπό αυτό έγιναν κάποιες προσεγγίσεις ώστε να είναι εφικτή η περιγραφή του ανθρώπινου οργανισμού ως ένα δοχείο με συγκεκριμένη είσοδο και έξοδο. Αυτή η είσοδος και έξοδος αφορά μία ογκομετρική παροχή με χρονικά μεταβαλλόμενη συγκέντρωση φαρμάκου.

Για την εξέταση της αποτελεσματικότητας του μοντέλου μελετήθηκαν δύο εργαστηριακά πειράματα. Το πρώτο πείραμα έγινε από τον Sarver 1994 με τη μέθοδο της συνεχής έγχυσης ινουλίνης σε έναν αρουραίο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αρχική θεώρηση που έγινε σχετικά με την προσομοίωση του οργανισμού ως ένα δοχείο λειτούργησε ικανοποιητικά καθώς στο Διάγραμμα 6.5 η καμπύλη της συγκέντρωσης (σχέση 6.15) προσεγγίζει την αντίστοιχη καμπύλη των πειραματικών δεδομένων. Το δεύτερο πείραμα έγινε από τους McNabb, Ebert, and McCusker 1982, και βασίζεται στην πρώτης τάξης απορρόφηση και αποδόμηση μιας ποσότητας νικοτίνης που προέκυψε από μία τσίχλα νικοτίνης. Όπως φαίνεται στα Διαγράμματα 6.8,6.9,6.12, αρχικά υπάρχει ικανοποιητική προσέγγιση μεταξύ των πειραματικών δεδομένων και της καμπύλης της συγκέντρωσης (σχέση 6.27). Στη συνέχεια, η καμπύλη αρχίζει να αποκλίνει και παρατηρείται έντονα σφάλμα στο σημείο που επιτυγχάνεται η μέγιστη συγκέντρωση. Αυτό συνεπάγεται αποτυχία της μοντελοποίησης του οργανισμού ως ένα δοχείο με την πρώτης τάξης εξίσωση απορρόφησης και αποδόμησης του φαρμάκου (σχέση 6.27). Αυτό καθιστά αναγκαίο την εξέλιξη του μοντέλου που προσομοιώνει τον οργανισμό σε περισσότερα δοχεία που περιγράφουν αποτελεσματικότερα την κατανομή του φαρμάκου σε αυτόν.

Όπως φάνηκε από τα εργαστηριακά πειράματα, μέσω του μοντέλου που αναπτύχθηκε, υπολογίζονται σταθερές που χαρακτηρίζουν τις ιδιότητες του φαρμάκου και του οργανισμού. Εν κατακλείδι λοιπόν, η φαρμακοκινητική ανάλυση αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη συνεχή βελτιστοποίηση της τεχνολογίας των φαρμάκων.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

Abuhelwa, A. Y. *et al.* (2017) 'Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Elsevier B.V., 112, pp. 234–248. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.11.034.

Ballard, P. *et al.* (2012) 'Metabolism and pharmacokinetic optimization strategies in drug discovery', in *Drug Discovery and Development: Technology in Transition*. Elsevier Inc., pp. 135–155. doi: 10.1016/B978-0-7020-4299-7.00010-X.

Barton, P., Austin, R. P. and Fessey, R. E. (2006) 'In vitro models for plasma binding and tissue storage', *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 5, pp. 321–340.

Chambers, D. J. (2019) 'Principles of intravenous drug infusion', *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. Elsevier Ltd, 20(1), pp. 61–64. doi: 10.1016/j.mpaic.2018.11.005.

Collins, J. M. (2008) 'Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics¹', *The Molecular Basis of Cancer*, pp. 547–552. doi: 10.1016/B978-141603703-3.10046-9.

Derendorf, H. *et al.* (1998) 'Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 101(4 SUPPL.), pp. 440–446.
Di, L. *et al.* (2016) 'Chapter 19 – Pharmacokinetics', *Drug-Like Properties*, (Iv), pp. 267–281. doi: 10.1016/B978-0-12-801076-1.00019-8.

Fournier, R. L., (2017) *Pharmacokinetic Analysis, Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering*, CRC Press, Fourth Edition, 399-429.

Guyton, A. C and Hall, J. E (2005) *The Circulation*, Textbook of Medical Physiology, Elsevier Saunders, 11st Edition, 161-164, 171-173, 269-281

Guyton, A. C and Hall, J. E (2005) *The Bloody Fluids and Kidneys*, Elsevier Saunders, 11st Edition, 307-321

Guyton, A. C and Hall, J. E (2005) *Respiration*, Textbook of Medical Physiology, Elsevier Saunders, 11st Edition, 471-473, 483-488, 491-498, 502-504, 514-516

Guyton, A. C and Hall, J. E (2005) *Gastrointestinal Physiology*, Textbook of Medical Physiology, Elsevier Saunders, 11st Edition, 771-780, 784-789,

Hill, S. A. (2004) 'Pharmacokinetics of drug infusions', *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 4(3), pp. 76–80. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh021

Intravenous, C. (1994) 'Intravenous Drug Administration', *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 12(C), pp. 5–22. doi: 10.1016/B978-0-444-81871-3.50007-2.

Kirjavainen, M. *et al.* (2018) 'Pharmacokinetics of Salmeterol and Fluticasone Propionate Delivered in Combination via Easyhaler and Diskus Dry Powder Inhalers in Healthy Subjects', *Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery*, 31(5), pp. 290–297. doi: 10.1089/jamp.2017.1437.

Lin, L. and Wong, H. (2017) 'Predicting oral drug absorption: Mini review on physiologically-based pharmacokinetic models', *Pharmaceutics*, 9(4). doi: 10.3390/pharmaceutics9040041.

Maddison, J. E., Page, S. W. and Dyke, T. M. (2008) *Chapter 2 - Clinical pharmacokinetics*. Second Edi, *Small Animal Clinical Pharmacology*. Second Edi. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/B978-0-7020-2858-8.50004-X.

McLaughlin, J. (2009) 'Gastrointestinal physiology', *Surgery*. Elsevier Ltd., 27(6), pp. 225–230. doi: 10.1016/j.mpsur.2009.04.009.

Nnane, I. P. (2018) *Pharmacokinetics—Absorption, Distribution, and Elimination* ☆. 3rd edn, *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. 3rd edn. Elsevier Inc. doi: 10.1016/b978-0-12-409547-2.14439-7.

Sams, R. A. and Muir, W. W. (2009) *Principles of Drug Disposition and Drug Interaction in Horses, Equine Anesthesia*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-1-4160-2326-5.00009-2.

Sauer, J. M. and Merchant, H. A. (2017) *Physiology of the Gastrointestinal System*. Third Edit, *Comprehensive Toxicology: Third Edition*. Third Edit. Elsevier. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.99195-5.

Saxen, M. A. (2015) *Pharmacologic Management of Patient Behavior*. Tenth Edit, *McDonald and Avery's Dentistry for the Child and Adolescent: Tenth Edition*. Tenth Edit. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-323-28745-6.00017-X.

Solubilized, C. (1994) 'Oral drug administration', *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 12(C), pp. 59–115. doi: 10.1016/B978-0-444-81871-3.50011-4.

Finlay, W. H. (2001) Introduction to the Respiratory Tract, *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols An Introduction*, Academic Press, 1st Edition, 93-97, 19/06/2001

Finlay, W. H. (2001) Particle Deposition in the Respiratory Tract, *The Mechanics of Inhaled Pharmaceutical Aerosols An Introduction*, Academic Press, 1st Edition, 148-149, 19/06/2001

Williamson, P. B. and Cattlin, C. S. (2018) 'Central venous cannulation', *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. Elsevier Ltd, 19(12), pp. 627–628. doi: 10.1016/j.mpaic.2018.09.006.

Ελληνική Βιβλιογραφία

Ιωαννίδης, Η. (2007) Ανατομία Νεφρού, Επίτιμη Κλινική Νεφρολογία, Εκδόσεις Ροτόντα. 3-18

Μαρσέλος Μ. (2015). Φαρμακοκινητική- Μηχανισμοί απορρόφησης, κατανομής και απέκκρισης των φαρμάκων, στο Βιοχημική Φαρμακολογία-Μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων. Μαρσέλος Μ., Αντωνίου Αικ., Κωνσταντή Μ., Λεονταρίτης Γ., Μανωλόπουλος Ε., Παππάς Π., Χαρκίτης Π. Έκδοση: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών

Μπελτέ Ο. (2015). *Φαρμακευτική Τεχνολογία I & II*. Εκδόσεις: Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών Και Εκδόσεων «Διόφαντος»

Μπίτα Ν. Θεοδώρα, (2010) *Η επίδραση του ουραιμικού ορού στο σύστημα μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs/TIMPs) και σε βασικές βιολογικές δράσεις ενδοθηλιακών κυττάρων σε καλλιέργειες H.U.V.E.C.*, Εργαστήριο Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολόγος, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής

Αναφορές από το Διαδύκτιο

Αυγουστάκης Κ., Φαρμακευτική Τεχνολογία, Αερολύματα, Σχολή Επιστημών Υγείας Τμήμα Φαρμακευτικής Πανεπιστήμιο Πατρών, 12/07/2019

<https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/PHA1651/%CE%91%CE%BD%CE%BF%CE%B9%CF%87%CF%84%CE%AC%20%CE%BC%CE%B1%CE%B8%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1/%CE%91%CE%B5%CF%81%CE%BF%CE%BB%CF%8D%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1.pdf>

Δρ. Ανδρέας Φλουρής, Φυσιολογία Αναπνευστικού Συστήματος, Κέντρο έρευνας, Τεχνολογίας και Ανάπτυξης Θεσσαλίας, 05/07/2019

<https://docplayer.gr/12433768-Fysiologia-toy-anapneystikoy-systimatos.html>

Δρ. Αχιλ. Ε. Γεωργιάδης, Η απορρόφηση των φαρμάκων, ρευματολόγος, 15/07/2019

<http://www.myoskeletiko.com/34-i-aporrofisi-ton-farmakon-e-georgiadis.html>

Καρκαλούσος Π., Καθηγητής Εφαρμογών Κλινικής Χημείας-ΤΕΙ Αθηνών, *Το Ουροποιητικό Σύστημα Ενότητα 2*, Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων

<https://slideplayer.gr/slide/3625534/>

Κουσιδής Γ., Χειρουργός Παιδοουρολόγος, Ο Νεφρώνας (νεφρικό φίλτρο)

<https://grigorioskousidis.com/index.php/el/25-faq-leksiko/leksiko/69-ti-einai-o-nefronas?fbclid=IwAR3yL5bAXX2mmRJ94t9UCONeernYbeTrp06UHSEbwpB2SNsANDvFshllyCq>

Φαρμακοκινητική, Χορήγηση φαρμάκων, Απορρόφηση.

https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1928/1/02_chapter%2006.pdf

Η Ανατομία της Καρδιάς

<http://www.incardiology.gr/kardia/kardia.html>

Παράρτημα Εικόνων

Εικόνα 2.1 α) Ανατομία της καρδιάς β) Βαλβίδες της καρδιάς	3
Εικόνα 2.2 α) Πνευμονική βαλβίδα β) Τριγγχλώχινα βαλβίδα.....	4
Εικόνα 2.3 α) Μιτροειδής βαλβίδα β) Αορτική βαλβίδα	4
Εικόνα 2.4 Το κυκλοφορικό σύστημα και τα αγγεία που το αποτελούν	6
Εικόνα 2.5 Τα αγγεία του κυκλοφορικού συστήματος και η δομή τους.....	6
Εικόνα 2.6 Ερυθρά αιμοσφαίρια.....	7
Εικόνα 2.7 α)Συστατικά του αίματος β)Συστατικά του πλάσματος	8
Εικόνα 2.8 Απομόνωση της μόλυνσης από τα λευκά αιμοσφαίρια.....	8
Εικόνα 2.9 Τα λευκοκύτταρα διαπερνούν τα τοιχώματα των τριχοειδών για να φτάσουν στο σημείο δράσης	8
Εικόνα 2.10 Περιφερειακή γραμμή χορήγησης φαρμάκου	9
Εικόνα 2.11 Κεντρική γραμμή χορήγησης φαρμάκου	10
Εικόνα 2.12 Γραμμή PICC.....	10
Εικόνα 2.13 Γραμμή Hickman	11
Εικόνα 3.1 Αναπνευστικό σύστημα	12
Εικόνα 3.2 Τραχειοβρογχικό δέντρο.....	13
Εικόνα 3.3 Η πύκνωση των κυψελίδων στην αναπνευστική περιοχή.....	14
Εικόνα 3.4 Ανατομία αναπνευστικού συστήματος και ανταλλαγή αερίων στις κυψελίδες	15
Εικόνα 3.5 Πρώτος τρόπος αναπνοής-Ήρεμη αναπνοή.....	15
Εικόνα 3.6 Καθαρή διάχυση αερίων	17
Εικόνα 3.7 Ανταλλαγή αερίων μεταξύ αίματος και κυψελίδων	17
Εικόνα 3.8 Αναπνευστική μεμβράνη.....	18
Εικόνα 3.9 Στρώματα αναπνευστικής μεμβράνης.....	19
Εικόνα 3.10 Συσκευή MDIs	21
Εικόνα 3.11 α) Συσκευή Spinhaler) και β) συσκευή Rotahaler.....	23
Εικόνα 3.12 Συσκευή Dishhaler.....	23
Εικόνα 3.13 Συσκευή Turbohaler	24
Εικόνα 3.14(α) Συσκευή αεροδυναμικού ψεκαστήρα και (β) συσκευή υπερηχητικού ψεκαστήρα	25
Εικόνα 4.1 Γαστρεντερικό σύστημα	26
Εικόνα 4.2 Κίνηση ανάμειξης.....	27
Εικόνα 4.3 Κίνηση προώθησης ή περισταλτική κίνηση.....	27
Εικόνα 4.4 Γαστρεντερικό νευρικό σύστημα	29
Εικόνα 4.5 Ανατομία στομάχου	30
Εικόνα 4.6 Το τοίχωμα του στομάχου	31
Εικόνα 4.7 Το τοίχωμα του στομάχου	33
Εικόνα 4.8 Ανατομία παχέος εντέρου	34
Εικόνα 4.9 Ανατομία του παγκρέατος.....	36
Εικόνα 4.10 Χοληφόρο δέντρο	36
Εικόνα 4.11 Ανατομία ήπατος	37
Εικόνα 4.12 Σπλαχνική κυκλοφορία	38
Εικόνα 5.1 Η θέση των νεφρών στο σώμα (με κόκκινο χρώμα).....	42
Εικόνα 5.2 Η εξωτερική όψη ενός νεφρού	43
Εικόνα 5.3 Το πάνω μέρος του αποχετευτικού συστήματος των νεφρών	43
Εικόνα 5.4 Διαμήκης τομή του νεφρού, με αναφορά στις βασικές του δομές	44

Εικόνα 5.5 Τα αρτηριακά μέλη ενός νεφρώνα	44
Εικόνα 5.6 Φλοιώδης και παραμυελικός νεφρώνας με τα βασικά δομικά τους στοιχεία	45
Εικόνα 5.7 Τα τριχοειδή αγγεία σχηματίζουν λοβία και περιελίσσονται γύρω από το μεσάγγειο	46
Εικόνα 5.8 Αναπαράσταση της εσωτερικής δομής της κάψουλας του Bowman.....	47
Εικόνα 5.9 Σχηματική αναπαράσταση της διήθησης ,της επαναρρόφησης(μερικής η ολικής) και της έκκρισης. Κάθε φυσικοχημική τέτοια διαδικασία αντιστοιχεί και σε διαφορετική ουσία όπως κρεατινίνη ,ηλεκτρολύτης ,γλυκόζη η άλλες βλαπτικές ουσίες.....	49
Εικόνα 5.10 Σύμφωνα με την συνολική λειτουργία του νεφρού η συνολική ποσότητα αποβολής ούρων ισούται με το άθροισμα της διηθούμενης και απεκκρινόμενης ποσότητας μείον της ποσότητας που απορροφάται εκ νέου από τα σωληνάκια.....	49
Εικόνα 5.11 Οι τρεις βασικές φυσικοχημικές αντιδράσεις της διήθησης ,απέκκρισης κ επαναρρόφησης πάνω στα διάφορα σημεία του νεφρώνα	50
Εικόνα 5.12 Προσομοίωση της ώσμωσης μεταξύ 2 δοχείων	54
Εικόνα 5.13 Οι πιέσεις από τις οποίες προκύπτει η καθαρή πίεση διήθησης.....	55
Εικόνα 5.14 Διαγράμματα μεταβολής του GFR (κόκκινη καμπύλη) και της νεφρικής παροχής αίματος(μπλε καμπύλη) συναρτήσε των αντιστάσεων στο προσαγωγό(1ο διάγραμμα) και απαγωγό (2ο διάγραμμα).....	57
Εικόνα 5.15 Διάγραμμα μεταβολής της ωσμωτικής πίεσης των τριχοειδών συναρτήσε του μήκους διαδρομής του αίματος. Οι τρεις καμπύλες αναφέρονται στις περιπτώσεις : αύξησης του κλάσματος διήθησης(μπλε καμπύλη),φυσιολογικές συνθήκες(κόκκινη) και πτώση του κλάσματος διήθησης (πράσινη).....	57

Παράρτημα Πινάκων

Πίνακας 5.1 Η διηθησιμότητα διαφόρων ουσιών σε σχέση με το μοριακό βάρος.....	51
Πίνακας 6.1 Πειραματικά δεδομένα συνεχής έγχυσης ινουλίνης σε αρουραίο	69
Πίνακας 6.2 Πειραματικά δεδομένα της συγκέντρωσης φαρμάκου που απορροφάται από της τσίχλα νικοτίνης.....	72
Πίνακας 6.3 Δοκιμές για διαφορετικές τιμές του k _{te}	73

Παράρτημα Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 6.1 Μεταβολή της συγκέντρωσης στη ταχεία έγχυση φαρμάκου	64
Διάγραμμα 6.2 Μεταβολή της συγκέντρωσης στη συνεχή έγχυση φαρμάκου	66
Διάγραμμα 6.3 Μεταβολή της συγκέντρωσης με χορήγηση φαρμάκου μέσω της γαστρεντερικής οδού.....	66
Διάγραμμα 6.4 Πειραματικά δεδομένα μετά τη διακοπή της έγχυσης ινουλίνης	70
Διάγραμμα 6.5 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης της Σχέσης 6.15 και των πειραματικών δεδομένων	71
Διάγραμμα 6.6 Μεταβολή των μετρούμενης συγκέντρωσης νικοτίνης με τον χρόνο	72
Διάγραμμα 6.7 Μεταβολή της τιμής Value με το k_{te}	74
Διάγραμμα 6.8 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης με τα πειραματικά δεδομένα κατά τη πρώτη δοκιμή	74
Διάγραμμα 6.9 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης με τα πειραματικά δεδομένα κατά την ενδέκατη δοκιμή.....	75
Διάγραμμα 6.10 Μεταβολή της συγκέντρωσης C_{max} συναρτήσει του k_{te}	75
Διάγραμμα 6.11 Μεταβολή του T_{max} συναρτήσει του k_{te}	76
Διάγραμμα 6.12 Διαφορά καμπύλης συγκέντρωσης με τα πειραματικά δεδομένα κατά την δέκατη όγδοη δοκιμή.....	76

Παράρτημα Κώδικας 1

```
clc

weight_rat= 392;

bolus_injection= 1.01*(1e+5);

cnt_inf_rate=2.76*(1e+3);

timei=[30;40;60;70;75;80;90;100;110];

Ci=[849;845;903;888;873;882;565;421;271];

Css=0 ;

for i=1:6
    Css=Ci(i)+Css;
end

Css=(1/6)*Css;

C6=Css;

gfr = (cnt_inf_rate)/C6;

gfr_weight_rat = (gfr*60)/(weight_rat);

for j=1:4
    t(j)=timei(5+j)-80;
    y(j)=log(Ci(5+j));
end

p=polyfit(t,y,1);

Krenal = p(1);
```

```

p=polyfit(t,y,1);

Krenal = p(1);

Co=exp(p(2)) ;

R = corrcoef(t,y);

Vapparent=gfr/(-Krenal);

Vapparent_weight= Vapparent/weight_rat ;

time=1:30;

Cpred(time)=Co*exp(Krenal*time);

for j=1:4
    tj(j)=timei(5+j)-80;
    yj(j)=(Ci(5+j));
end

scatter(tj,yj)

hold on

plot(time,Cpred)

hold off

```

Παράρτημα Κώδικας 2

```
clc

timei=[0;2;3;6;8;10;12;13;16;18;20;24;28;32;35;41;48;52;65];
Ci=[0;2.5;4;4;5;6;7;8.5;10;11;12;13;12.5;12;11;10;9;9;7.5];

x0=[20;0.1];

Kte=0.019;
fun=@(x)sum((Ci-(x(1)*(x(2)/(x(2)-Kte))*(exp(-Kte*timei)-exp(-x(2)*timei))))).^2);

[x,value]=fminsearch(fun,x0);

x1_min=x(1);

x2_min=x(2);

Value=value;

scatter(timei,Ci)
C = x1_min*((x2_min/(x2_min-Kte))*(exp(-Kte*timei)-exp(-x2_min*timei)));

plot(timei,C)

hold off

Tmax=(1/(-Kte+x2_min))*(log(x2_min/Kte));

Cmax=x1_min*(x2_min/Kte)^(Kte/(Kte-x2_min));
```