



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΖΟΥΡΟΣ**

**Διπλωματική Εργασία**

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

Βόλος, 2020

# ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΖΟΥΡΟΣ

Τμήμα Μηχανολόγων Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, 2020

Επιβλέπων Καθηγητής: Δρ. Βασίλης Μποντόζογλου

Καθηγητής Τμήματος Μηχανολόγων Μηχανικών

## Περίληψη

Η φαρμακοκινητική μελετά τη χρονική μεταβολή της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό. Στη συγκεκριμένη εργασία παρουσιάζεται η μοντελοποίηση της φαρμακοκινητικής ενός τυπικού οργανισμού, με έμφαση στα εισπνεόμενα φάρμακα. Καταρχάς προσδιορίζονται τα βασικά συστήματα του ανθρώπου και οι εναλλακτικοί τρόποι εισαγωγής φαρμάκου στον οργανισμό και εντοπίζονται οι ιδιαιτερότητες της εισαγωγής μέσω των πνευμόνων. Σημαντική παρατήρηση είναι ότι ο ρυθμός απορρόφησης του φαρμάκου διαφοροποιείται ανάλογα με το βάθος διείσδυσης στην αναπνευστική οδό. Στη συνέχεια εξετάζονται οι διαδικασίες εξάλειψης και αποβολής του φαρμάκου από τον οργανισμό, με έμφαση στη λειτουργία των νεφρών. Η σύνθεση των παραπάνω γίνεται με μεταβατικά ισοζύγια μάζας, όπου ο ανθρώπινος οργανισμός μοντελοποιείται ως ένα ή περισσότερα δοχεία πλήρους ανάμιξης. Βασικές παράμετροι που υπολογίζονται σε αυτό το μοντέλο είναι η μέγιστη συγκέντρωση  $C_{max}$ , και το χρονικό διάστημα,  $t_{max}$ , από την λήψη του φαρμάκου ώστε να εμφανιστεί το μέγιστο.

# **PHARMACOKINETICS MODELING OF INHALED DRUG**

ALEXANDROS ZOUROS

Department of Mechanical Engineering, University of Thessaly, 2020

Supervisor: Dr Vasilis Bontozoglou

Professor of Department of Mechanical Engineering

**Abstract**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1 ΚΥΡΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ.....	2
1.1 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	2
1.1.1 ΚΑΡΔΙΑ.....	2
1.1.2 ΑΙΜΑ .....	4
1.2 ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	5
1.2.1 ΝΕΦΡΑ.....	5
1.2.1.1 ΝΕΦΡΩΝΕΣ.....	6
1.3 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	7
1.3.1 Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	8
1.3.2 Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ .....	9
2 ΤΡΟΠΟΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ .....	11
2.1 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	11
2.1.1 ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	11
2.1.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑΧΙ.....	12
2.1.3 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΡΘΟ .....	13
2.1.4 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ .....	13
2.2 ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ.....	14
2.2.1 ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΔΟΣ.....	14
2.2.2 ΕΝΔΟΜΥΙΚΗ ΟΔΟΣ.....	15
2.2.3 ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΟΔΟΣ.....	16
2.2.4 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΕΙΣΠΝΟΕΣ .....	16
2.2.4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ .....	16
2.2.4.2 ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΩΝ .....	18
3 ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ .....	21
3.1 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΩΝ .....	21
3.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	21
3.3 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ.....	22
3.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	22
4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ.....	23
4.1 ΟΓΚΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ.....	23

4.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ .....	26
4.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ .....	27
4.3 ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ .....	29
5 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	32
5.1 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΑ ΝΕΦΡΑ .....	32
5.2 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ .....	33
6 ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ .....	34
6.1 ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ .....	36
6.1.1 ΒΑΣΙΚΑ ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	37
6.1.2 ΟΓΚΟΙ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΟΙ ΡΟΗΣ.....	41
6.1.3 ΔΙΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ .....	43
6.1.4 ΡΥΘΜΟΣ ΔΙΑΛΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ .....	44
7 ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΑ ΟΥΡΑ.....	47
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	48
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	50

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 6. 1: Γεωμετρικά χαρακτηριστικά του πνεύμονα με βάση το μοντέλο Weibel A (Weibel 1963) και τον Finlay (2000).....	40
Πίνακας 6. 2: Αναφορικές τιμές στους όγκους του πνεύμονα (Quarjer κ.ά. 1993) .....	42
Πίνακας 6. 3: Προσεγγιστικοί όγκοι για διάφορες ηλικίες (Hofmann κ.ά. 1989 ,Taussig κ.ά. 1977) .....	43

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εικόνα 1. 1: Η θέση της καρδιάς.....	3
Εικόνα 1. 2: Η ανατομία της καρδιάς .....	3
Εικόνα 1. 3: Συστατικά του αίματος και του πλάσματος .....	4
Εικόνα 1. 4: Ανατομία νεφρού.....	6
Εικόνα 1. 5: Ανατομία νεφρώνα .....	7
Εικόνα 1. 6: Αναπνευστικό σύστημα .....	8
Εικόνα 1. 7: Ανταλλαγή αερίων μεταξύ κυψελίδας και αίματος .....	10

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Εικόνα 2. 1: Συσκευή MDIs .....	18
Εικόνα 2. 2: Αναπαράσταση του τρόπου λειτουργίας της βαλβίδας μετρούμενης δόσεως.....	19
Εικόνα 2. 3: Μάσκα προσώπου για συσκευή MDIs .....	20

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Εικόνα 3. 1: Συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα .....	23
--	----

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εικόνα 4. 1: Ανατομία Αναπνευστικού συστήματος .....	27
Εικόνα 4. 2: Ανατομία νεφρώνα .....	31

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Εικόνα 6. 1: Μοντέλο με ένα διαμέρισμα με πρώτης τάξης απορρόφηση και εξουδετέρωση ..	35
Εικόνα 6. 2: Ποσοστιαία απεικόνιση των όγκων του πνεύμονα .....	42
Εικόνα 6. 3: Σχηματική εναπόθεση σωματιδίων, κάθαρση βλεννογόνου (MCC), διάλυση, απορρόφηση, εμπλοκή στόχου και διάχυση στο σύστημα .....	44
Εικόνα 6. 4: Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου των Weber και Hochhaus. ....	45

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κύρια επιδίωξη της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η κατανόηση ενός μαθηματικού μοντέλου που εντάσσεται στο τομέα της φαρμακοκινητικής και περιγράφει τη μεταβολή της συγκέντρωσης του φαρμάκου με το χρόνο, εστιάζοντας στις μεθόδους εισαγωγής φαρμάκων που εισέρχονται στον οργανισμό μέσω του αναπνευστικού συστήματος. 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 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 παρουσιάζονται οι τρόποι εισαγωγής και απορρόφησης του φαρμάκου στον ανθρώπινο οργανισμό. Στην συνέχεια αναφέρονται οι παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή του φαρμάκου και θα πρέπει να έχουμε υπόψη για τη σωστή κατανόηση του μοντέλου. Τέλος γίνεται η παρουσίαση και η επεξήγηση του μοντέλου πρώτης τάξης απορρόφησης για τη κατανόηση της διάλυσης του φαρμάκου σε όλα τα τμήματα του αναπνευστικού συστήματος.



## 1 ΚΥΡΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Σύστημα οργάνων είναι μια ομάδα οργάνων που συνεργάζονται για την εκτέλεση μιας συγκεκριμένης λειτουργίας. Μια ομάδα συστημάτων συνθέτει ένα οργανισμό. Τα κύρια συστήματα που μας απασχολούν και θα ασχοληθούμε παρακάτω είναι το κυκλοφορικό, το ουροποιητικό και το αναπνευστικό.

### 1.1 ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

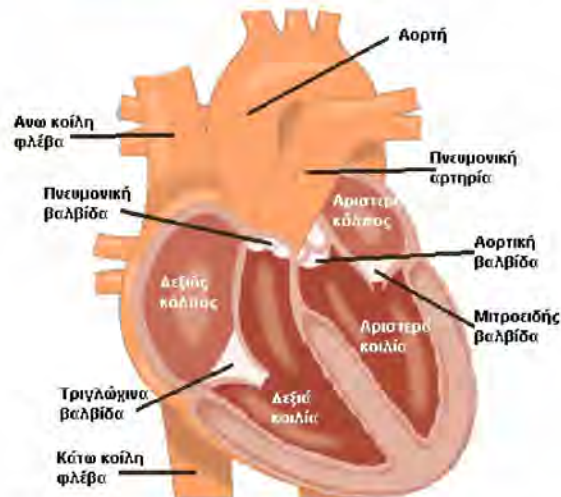
Αποτελείται από την καρδιά και τα αγγεία (αρτηρίες, φλέβες, τριχοειδή αγγεία). Η καρδιά με τους παλμικούς ρυθμούς στέλνει το αίμα στο σώμα. Οι αρτηρίες παίρνουν το αίμα από την καρδιά και το μεταφέρουν στην περιφέρεια ενώ οι φλέβες παίρνουν το αίμα από την περιφέρεια και το γυρίζουν στην καρδιά. Οι φλέβες στο σώμα είναι περισσότερες από τις αρτηρίες. Τα τριχοειδή είναι τα αφθονότερα αγγεία στο ανθρώπινο σώμα. Έχουν λεπτό τοίχωμα και μικρή διάμετρο. Διαμέσου των τριχοειδών το αίμα δίνει στους ιστούς  $O_2$  και άλλα θρεπτικά συστατικά και παίρνει το  $CO_2$  και άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού.

#### 1.1.1 ΚΑΡΔΙΑ

Η καρδιά είναι ένα μυώδες όργανο με διαπλεκόμενες μυϊκές ίνες. Προστατεύεται από το θώρακα, καθώς βρίσκεται πίσω από αυτόν και ανάμεσα στους δύο πνεύμονες. Τα 2/3 της είναι προς το αριστερό ημιθώρακιο από την 2η μέχρι την 5η πλευρά (Εικόνα 1.1). Η καρδιά αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα όργανα ενός 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. 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 1.2). 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 1. 1: Η θέση της καρδιάς



Εικόνα 1. 2: Η ανατομία της καρδιάς

Η κυκλοφορία του αίματος στον ανθρώπινο οργανισμό διακρίνεται σε μικρή ή πνευμονική (αφορά μόνο τους πνεύμονες) και μεγάλη ή συστηματική (αφορά το υπόλοιπο σώμα). Στην πνευμονική κυκλοφορία συστέλλεται ο δεξιός κόλπος και διαμέσου της τριχλώχινος βαλβίδας το αίμα ρέει στην δεξιά κοιλία και από εκεί το αίμα μεταφέρεται στην πνευμονική αρτηρία η οποία με την σειρά της μεταφέρει το αίμα στους πνεύμονες όπου αποδίδει το  $CO_2$  και δεσμεύει το  $O_2$ , μετά το αίμα επιστρέφει στον αριστερό κόλπο με τις πνευμονικές φλέβες. Οι πνεύμονες για να ζήσουν χρειάζονται  $O_2$  το οποίο δεν μπορούν να πάρουν από την πνευμονική αρτηρία γιατί περιέχει φλεβικό αίμα, έτσι το προμηθεύεται από αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας: τις βρογχικές αρτηρίες που είναι κλάδοι της θωρακικής αορτής. Στην συστηματική κυκλοφορία ο αριστερός κόλπος συσπάται και δια της μιτροειδούς βαλβίδας το αίμα εισέρχεται στην αριστερή κοιλία. Από εκεί διοχετεύεται στην αορτή και από εκεί στις αρτηρίες και στα τριχοειδή αγγεία σε όλο το σώμα. Από τους ιστούς διαμέσου των μικρών φλεβιδίων, φλεβών το αίμα καταλήγει στην άνω και κάτω κοίλη φλέβα και επιστρέφει στον δεξιό κόλπο.

### 1.1.2 ΑΙΜΑ

Αίμα είναι το υγρό που κυκλοφορεί στο αγγειακό σύστημα των ανθρώπων. Η κυκλοφορία του διαμέσου της καρδιάς, των αρτηριών, των φλεβών και των τριχοειδών αγγείων επιτελεί διάφορες λειτουργίες όπως η μεταφορά θρεπτικών ουσιών, ορμονών, βιταμινών, θερμότητας και οξυγόνου στους ιστούς και την απομάκρυνση άχρηστων ουσιών που παράγονται κατά τον μεταβολισμό και του διοξειδίου του άνθρακα. Επιπρόσθετα, παρέχει άμυνα κατά των λοιμώξεων μέσω της δράσης των λευκών αιμοσφαιρίων και των αντισωμάτων. Το αίμα αποτελεί έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο κυκλοφορούντα ιστό, ο οποίος αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων που συγκροτούνται μέσα σε ένα υγρό μέσο που ονομάζεται πλάσμα.

Το αίμα αποτελεί το 7% του βάρους του ανθρώπινου σώματος και, κατά συνέπεια, ο μέσος ενήλικος έχει συνολικό όγκο αίματος γύρω στα 5 λίτρα, από τα οποία τα 2,7 έως 3 λίτρα είναι πλάσμα και το υπόλοιπο της σύστασής του είναι τα έμμορφα κυτταρικά στοιχεία που αιωρούνται σε αυτό. Το αίμα διασχίζει το ανθρώπινο σώμα με μέση ταχύτητα 2 χιλιόμετρα την ώρα, καλύπτοντας όλο το δίκτυο των αιμοφόρων αγγείων, των οποίων η επιφάνεια υπολογίζεται σε 8.000 τετραγωνικά μέτρα.

Το πλάσμα είναι το μεγαλύτερο κύριο συστατικό του αίματος και αποτελεί το 55% του όγκου του. Είναι ένα υποκίτρινο υγρό μέσω του οποίου μεταφέρονται αιμοσφαίρια, πρωτεΐνες και άλλες ουσίες. Αποτελείται κατά 91% από νερό, κατά 7% από πρωτεΐνες, όπως η λευκωματίνη (αλβουμίνη), οι σφαιρίνες και το ινωδογόνο, και κατά 2% από άλλες ουσίες, όπως θρεπτικά συστατικά, ορμόνες, αναπνευστικά αέρια, ηλεκτρολύτες, βιταμίνες και άχρηστες αζωτούχες ουσίες (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3: Συστατικά του αίματος και του πλάσματος

Τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες (Εικόνα 1.3):  
α) τα ερυθρά αιμοσφαίρια

- β) τα λευκά αιμοσφαίρια
- γ) τα αιμοπετάλια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, 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 αμφίκυκλος 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.

Τα λευκά αιμοσφαίρια 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. Τα λευκά αιμοσφαίρια ζούνε από λίγες μέρες έως λίγες εβδομάδες και σχηματίζονται στον μυελό των οστών, στη σπλήνα και στους λεμφαδένες.

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

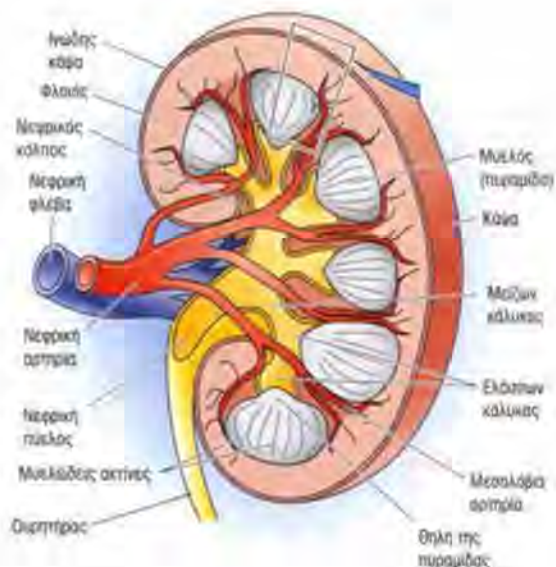
## 1.2 ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ουροποιητικό σύστημα του ανθρώπου αποτελείται από τους νεφρούς, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η παραγωγή και η αποβολή των ούρων και μαζί με αυτά μιας σειράς άχρηστων συστατικών που παράγονται στον οργανισμό από τις καύσεις, καθώς και η διατήρηση του ισοζυγίου του νερού και των ηλεκτρολυτών στο ανθρώπινο σώμα. Σε περίπτωση που στον οργανισμό έχει χορηγηθεί κάποια μορφή φαρμάκου, μαζί με τα ούρα αποβάλλεται και μια ποσότητα αυτού του φαρμάκου όπως θα δούμε και παρακάτω.

### 1.2.1 ΝΕΦΡΑ

Το κύριο όργανο του ουροποιητικού είναι ο νεφρός. Οι άνθρωποι φυσιολογικά έχουν δύο νεφρά, ένα σε κάθε πλευρά της σπονδυλικής στήλης στο κάτω μέρος της πλάτης. Το καθένα έχει μήκος περίπου 10 εκατοστά, πλάτος 5 εκατοστά και πάχος 2,5 εκατοστά και ζυγίζει από 110 ως 170 γραμμάρια. Τα υπόλοιπα όργανα του συστήματος χρησιμεύουν στην αποβολή των ούρων και γι αυτό τα λέμε και αποχετευτικά όργανα του ουροποιητικού συστήματος.

Η ανατομία του κάθε νεφρού φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1.4). Πιο αναλυτικά ο νεφρός περιβάλλεται από μια ινώδη κάψα που συνδέεται με αυτόν με χαλαρό συνδετικό ιστό, που αποκολλάται εύκολα. Στην πύλη, η ινώδης κάψα συνδέεται με τα αγγεία του νεφρού, τα πορεύονται στη νεφρική κοιλία. Το νεφρικό παρέγχυμα αποτελείται από τους νεφρώνες, τα αθροιστικά σωληνάκια και ένα εκτεταμένο δίκτυο τριχοειδών. Ο κάθε νεφρός περιέχει περίπου ένα εκατομμύριο νεφρώνες. Ο αριθμός αυτός έχει εγκατασταθεί κατά την γέννηση, ενώ μετά την γέννηση δεν σχηματίζονται νέοι νεφρώνες. Σε εγκάρσια διατομή το παρέγχυμα διαιρείται σε δύο ζώνες: εξωτερικά τη φλοιώδη και εσωτερικά τη μυελώδη. Η μυελώδης ζώνη αποτελείται αρχικά από αρκετούς νεφρικούς λοβούς, κάθε ένας από τους οποίους σχηματίζει μία πυραμίδα. Οι κορυφές αυτών των 5-11 πυραμίδων, καλούμενες νεφρικές θηλές, προβάλλουν μέσα στη νεφρική κοιλία.

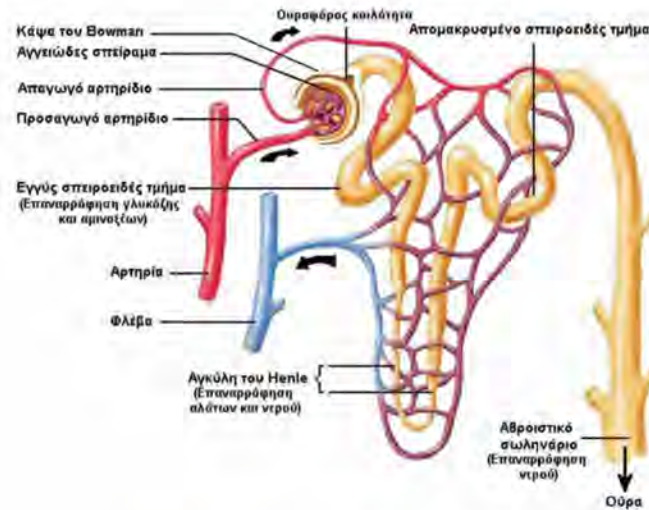


Εικόνα 1.4: Ανατομία νεφρού

### 1.2.1.1 ΝΕΦΡΩΝΕΣ

Η ανατομία κάθε νεφρώνα παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1.5). Σύμφωνα και με την αντίστοιχη εικόνα κάθε νεφρώνας αποτελείται από το σπείραμα ή αλλιώς κάψα 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 αποτελώντας το κατιόν μέρος της αγκύλης του Henle. Ακολουθεί η παχιά μοίρα της αγκύλης επιστρέφοντας στο φλοιό και σχηματίζοντας τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, τα οποία 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.



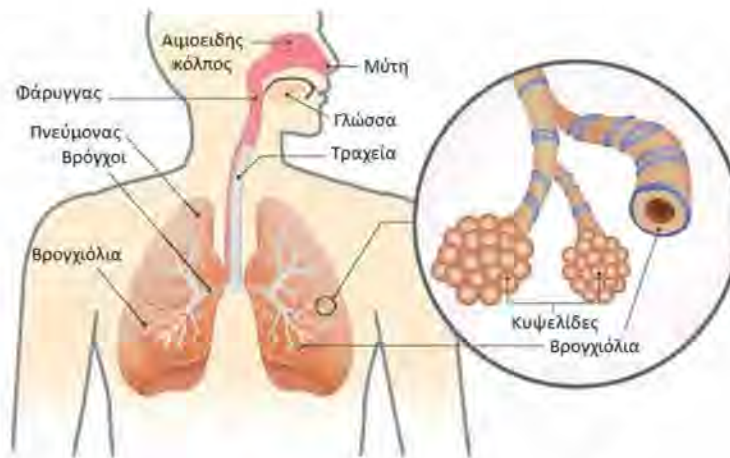
Εικόνα 1. 5: Ανατομία νεφρώνα

### 1.3 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το αναπνευστικό σύστημα είναι το σύστημα εκείνων των οργάνων που χρησιμεύουν στην πρόσληψη του ατμοσφαιρικού αέρα από το περιβάλλον, την εισαγωγή του στους πνεύμονες, την παραλαβή του οξυγόνου από αυτόν και την απόδοση σε αυτόν του διοξειδίου του άνθρακα. Όλη αυτή η διαδικασία που τροφοδοτεί τον οργανισμό με το απαραίτητο στη ζωή οξυγόνο είναι η αναπνοή.

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 από τον πνεύμονα εντός 24 ωρών. Όταν ένα φάρμακο χορηγηθεί από την αναπνευστική οδό υπάρχουν σωματίδια του φαρμάκου, τα οποία προσκολλώνται πάνω σε αυτό το στρώμα βλέννας. Έτσι, όπως θα δούμε και παρακάτω, αυτός είναι ένας από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν στην απέκκριση του φαρμάκου.

Τα όργανα που σχηματίζουν το αναπνευστικό σύστημα του ανθρώπου είναι η μύτη, ο ρινοφάρυγγας, ο λάρυγγας, η τραχεία, οι βρόγχοι και οι πνεύμονες (Εικόνα 1.6). Τα όργανα του αναπνευστικού υπάρχουν στο κεφάλι, στο λαιμό και στο θώρακα. Οι ανατομικοί αυτοί σχηματισμοί συμμετέχουν επίσης στη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος. Η μύτη, ο ρινοφάρυγγας και ο λάρυγγας αποτελούν την ανώτερη αναπνευστική οδό ή ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, ενώ η τραχεία και οι βρόγχοι την κατώτερη αναπνευστική οδό. Οι πνεύμονες είναι το κατ' εξοχήν όργανο της ανταλλαγής των αερίων, όπου ο αέρας έρχεται σε άμεση επαφή με το αίμα, ενώ τα υπόλοιπα όργανα απαρτίζουν τους αεραγωγούς.



Εικόνα 1. 6: Αναπνευστικό σύστημα

### 1.3.1 Η ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Οι πνεύμονες είναι δύο, ο κάθε πνεύμονας βρίσκεται στη σύστοιχη κοιλότητα του υπεζωκότα και έχει σχήμα κώνου, του οποίου η έσω μοίρα έχει κοπεί κατά μήκος. Ο δεξιός πνεύμονας είναι πιο ογκώδης και πιο βαρύς από τον αριστερό και γενικά οι πνεύμονες είναι πιο βάρεις στους άνδρες από τις γυναίκες. Στον πνεύμονα μορφολογικά διακρίνουμε τη βάση, την κορυφή, τις δύο επιφάνειες, έσω και έξω, και τρία χείλη. Στην έσω επιφάνεια κάθε πνεύμονα βρίσκεται η πύλη του πνεύμονα, από την οποία εισέρχεται στον πνεύμονα ο σύστοιχος βρόχος, ο σύστοιχος κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι βρογχικές αρτηρίες και τα νεύρα, και εξέρχονται οι πνευμονικές και βρογχικές φλέβες, όπως και τα λεμφαγγεία. Οι πνεύμονες διαιρούνται με βαθειά σχισμή τη μεσολόβια, σε λοβούς. Ο δεξιός πνεύμονας διαιρείται σε τρεις λοβούς, τον άνω, το μέσο και το κάτω και ο αριστερός πνεύμονας σε δύο λοβούς, τον άνω και κάτω. Ο κάθε πνεύμονας αποτελείται από το βρογχικό δένδρο, την πνευμονική ουσία, από αγγεία και νεύρα και περιβάλλεται εξωτερικά από τον περισπλάγγνιο υπεζωκότα.

Οι τελικοί αεροφόροι χώροι, όπου επιτελείται η διαδικασία της ανταλλαγής των αερίων (πρόσληψη οξυγόνου και αποβολή διοξειδίου του άνθρακα) είναι οι κυψελίδες (Εικόνα 1.6). Οι σχηματισμοί αυτοί μοιάζουν με μικρά «μπαλονάκια» και δημιουργούνται ως αποτέλεσμα των συνεχών διακλαδώσεων του βρογχικού δέντρου, ξεκινώντας από την τραχεία και φτάνοντας έως τις κυψελίδες.

Ο όγκος χωρητικότητας των πνευμόνων αλλάζει ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού 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 εκπνοής ο όγκος αυτός είναι μεγαλύτερος περίπου 3 λίτρα και ονομάζεται εφεδρικός εισπνεόμενος όγκος. Επίσης και στη βαθιά εκπνοή μπορούμε να εκπνεύσουμε περισσότερο αέρα από μία ήρεμη και ο όγκος του αέρα αυτό είναι 1.5 λίτρο και ονομάζεται εφεδρικός εκπνεόμενος όγκος. Ο όγκος που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μία δυνατή εκπνοή δεν μπορούμε να τον εκπνεύσουμε όσο και να προσπαθούμε 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. Οι πνευμονικοί όγκοι διαφέρουν από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από το ανάστημα, το φύλο, τη φυλή, την ηλικία και τη σωματική του σύσταση.

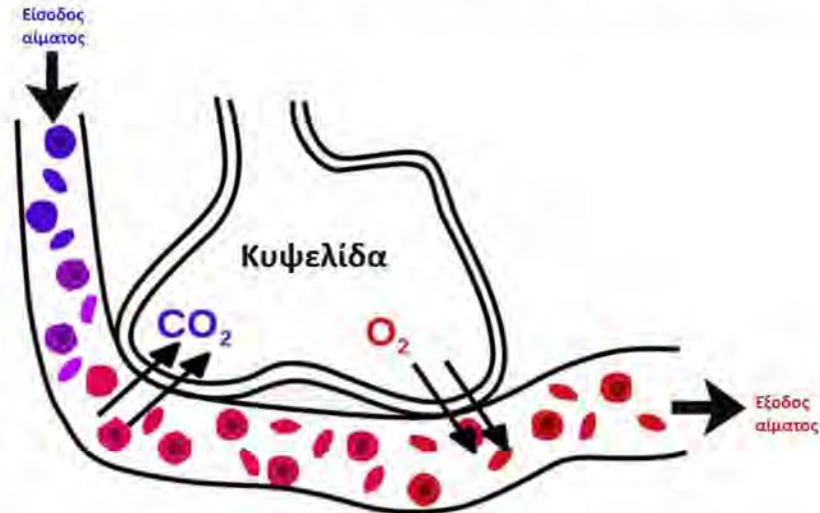
### 1.3.2 Η ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

Η λειτουργία της αναπνοής διακρίνεται σε δύο φάσεις, την εισπνοή και την εκπνοή. Κατά την εισπνοή ο αέρας περνά από τη μύτη στο ρινοφάρυγγα, θερμαίνεται και καθαρίζεται, στη συνέχεια περνά από τη σχισμή του λάρυγγα στην τραχεία, από εκεί στους βρόγχους που διακλαδιζόμενοι καταλήγουν στα αεροθυλάκια, τα οποία φέρουν σταφυλοειδείς προσεκβολές, τις αναπνευστικές κυψελίδες, όπου καταλήγει ο εισπνεόμενος αέρας. Οι κυψελίδες αποτελούνται από ένα λεπτό τοίχωμα, που σχηματίζει την αναπνευστική μεμβράνη και γύρω από αυτές υπάρχει ένα δίκτυο μικρών αγγείων, των πνευμονικών τριχοειδών, στα οποία κυκλοφορεί αίμα που επιστρέφει από τους ιστούς, μεταφερόμενο με την κυκλοφορία. Έτσι, ανάμεσα στον αέρα και το αίμα μεσολαβούν δύο πολύ λεπτές μεμβράνες, το τοίχωμα της κυψελίδας και το τοίχωμα του πνευμονικού τριχοειδούς, οι οποίες μαζί αποτελούν την προαναφερθείσα αναπνευστική μεμβράνη.

Στις κυψελίδες ο φρέσκος εισπνεόμενος αέρας είναι πλούσιος σε οξυγόνο και το αίμα που επιστρέφει από τους ιστούς, έχει δώσει το οξυγόνο στα κύτταρα και έχει πάρει από αυτά το διοξείδιο του άνθρακα. Το αέριο οξυγόνο έχει την ιδιότητα να προσκολλάται στα ερυθρά αιμοσφαίρια που υπάρχουν στο αίμα, ενώ το αέριο διοξείδιο του άνθρακα αποβάλλεται από αυτά και περνά στον αέρα των κυψελίδων (Εικόνα 1.7). Η σύσταση του αέρα έχει πλέον



μεταβληθεί: Είναι πτωχός σε οξυγόνο και πλούσιος σε διοξείδιο του άνθρακα, είναι δηλαδή έτοιμος για αποβολή, που γίνεται με την εκπνοή. Ο πλούσιος σε διοξείδιο του άνθρακα αέρας οδηγείται μέσω της αεροφόρου οδού στη μύτη και αποβάλλεται. Ακολουθεί νέα εισπνοή, που θα φέρει νέο καθαρό αέρα στις κυψελίδες. Αυτός ο αναπνευστικός κύκλος, που επαναλαμβάνεται διαρκώς, επιτυγχάνεται με τις αναπνευστικές κινήσεις του θώρακα που ρυθμίζονται από ένα ειδικό κέντρο στον εγκέφαλο, το αναπνευστικό κέντρο του εγκεφάλου και τη βοήθεια μυών (αναπνευστικοί μύες, κυριότερος των οποίων είναι το διάφραγμα).



Εικόνα 1.7: Ανταλλαγή αερίων μεταξύ κυψελίδας και αίματος

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

## 2 ΤΡΟΠΟΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ-ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Την απορρόφηση μπορεί κανείς να την διαχωρίσει σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την εντερική και την παρεντερική. Η εντερική απορρόφηση αφορά την στοματική, συνήθως υπογλώσσια, την γαστρεντερική και την απορρόφηση από το ορθό, σε υπόθετα. Η παρεντερική αφορά συνήθως την ενδομυϊκή, την υποδόρια, την ενδοφλέβια και σπανιότερα την διαδερμική και αυτή που επιτυγχάνεται διαμέσου του βλεννογόνου άλλων οργάνων όπως του κόλπου, της ρινός, των βρόγχων, των κυψελίδων των πνευμόνων κτλ.

### 2.1 ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα της εντερικής απορρόφησης, ιδιαίτερα αυτής που γίνεται σε φάρμακα που περιλαμβάνονται μέσα σε δισκία ή κάψουλες, είναι η ευκολία χορήγησης, που επιτυγχάνει υψηλή συμμόρφωση των ασθενών. Αντίθετα το μεγαλύτερο μειονέκτημα της ίδιας οδού χορήγησης είναι το φαινόμενο της πρώτης διόδου.

Το φαινόμενο πρώτης διόδου (first pass effect) είναι το φαινόμενο της εξουδετέρωσης ενός σημαντικού ποσοστού από την κανονική δόση ενός φαρμάκου που χορηγείται από το στόμα, λόγω καταστροφής του από τα ένζυμα του γαστρεντερικού συστήματος, τα βακτηρίδια του εντέρου, τα ένζυμα των κυττάρων του τοιχώματος του εντέρου και τα ηπατικά κύτταρα. Ένα φάρμακο, όταν χορηγείται από το στόμα, θα φτάσει στον αυλό του εντέρου και από εκεί θα περάσει στο εσωτερικό των αγγείων του κυκλοφορικού συστήματος και ιδιαίτερα στο φλεβικό σύστημα. Όλες οι φλέβες του εντέρου καταλήγουν στην πυλαία φλέβα, η οποία καταλήγει στο ήπαρ. Έτσι, ένα ποσοστό του φαρμάκου θα καταλήξει στα κύτταρα του ήπατος όπου θα μεταβολιστεί και θα εξουδετερωθεί. Επομένως αν θέλουμε να έχουμε φαρμακολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει να συνυπολογίσουμε στη δοσολογία μας και τη ποσότητα του φαρμάκου που θα υποστεί το φαινόμενο πρώτης διόδου. Το φαινόμενο πρώτης διόδου επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, δηλαδή τη ποσότητα του φαρμάκου που διατίθεται στην κυκλοφορία για να δράσει στα όργανα που χρειάζεται.

Οι βασικοί τρόποι με τους οποίους γίνεται η εντερική απορρόφηση στον οργανισμό είναι η υπογλώσσια απορρόφηση, η απορρόφηση από τον ορθό, από το λεπτό έντερο και από το στομάχι.

#### 2.1.1 ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΑ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Το στόμα, και ιδιαίτερα η περιοχή κάτω από τη γλώσσα, έχει χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς για τη χορήγηση φαρμάκων. Παρ' όλο που ο βλεννογόνος του στόματος απορροφά εύκολα και διαθέτει καλή αιμάτωση, το φάρμακο που θα χορηγηθεί υπογλώσσια χρειάζεται να εκπληρώνει ορισμένες προϋποθέσεις. Θα πρέπει να διαλύεται γρήγορα στην σίελο, να έχει φαρμακολογικό αποτέλεσμα σε μικρές δόσεις και να μην ενοχλεί τοπικά τον ασθενή.

Από την άλλη πλευρά απαιτεί ασθενή συνεργάσιμο. Το πλεονέκτημα της οδού αυτής είναι ότι το φάρμακο πρώτα δρα και μετά περνά από το έντερο και το ήπαρ για να μεταβολιστεί. Έτσι αποφεύγεται το φαινόμενο της πρώτης διόδου. Πολλά φάρμακα δίδονται σε υπογλώσσια χορήγηση όπως καρδιολογικά, βαρβιτουρικά, αντιφλεγμονώδη μη στεροειδή, βιταμίνες κ.ά.

Η νιτρογλυκερίνη είναι το πιο γνωστό φάρμακο για υπογλώσσια χορήγηση. Πρόκειται για φάρμακο που προκαλεί αγγειοδιαστολή στα περιφερικά και τα καρδιακά αγγεία. Η ταχύτατη δράση της (1-2 λεπτά) οφείλεται στο γεγονός ότι διαλύεται ταχύτατα στην σίελο, είναι αποτελεσματική σε πολύ μικρές δόσεις και τέλος ο μεταβολισμός της στο ήπαρ είναι ολοκληρωτικός.

### 2.1.2 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑΧΙ

Η από του στόματος χορήγηση φαρμάκων συνεπάγεται τη διέλευσή τους από το στόμαχι. Γενική αρχή είναι ότι οι περισσότερες φαρμακοτεχνικές μορφές για από του στόματος χορήγηση, αποσκοπούν στην αποφυγή οποιασδήποτε επίδρασης από το περιεχόμενο του στομάχου. Αυτό γίνεται 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 στη μορφή αυτή να διέλθουν μέσα στα κύτταρα του βλεννογόνου και να επηρεάσουν βλαπτικά τη λειτουργία τους. Ένας ακόμα λόγος είναι και επειδή 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 γαστρικό περιεχόμενο είναι το πρώτο περιβάλλον στο οποίο εισέρχεται ένα φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα. Το δισκίο ή η κάψουλα πρέπει συνήθως να διαλυθεί μετά την είσοδό του στο περιβάλλον αυτό. Η ταχύτητα διαλυτότητας είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην απορρόφηση κάποιου φαρμάκου. Αν π.χ. θέλουμε ένα φάρμακο να διαλυθεί γρήγορα (ταχείας αποδέσμευσης) ώστε να απορροφηθεί γρήγορα και από το έντερο και κατά συνέπεια να έχει γρήγορη δράση, όπως π.χ. ένα παυσίπονο, τότε το δισκίο καλύπτεται από σάκχαρο που διαλύεται ταχύτητα και αποδεσμεύει το φάρμακο. Αν αντίθετα μας ενδιαφέρει να φτιάξουμε ένα φάρμακο που θα πρέπει να διαλυθεί αργά (βραδείας αποδέσμευσης), ώστε να απορροφηθεί αργά και να δρα όσο το δυνατόν περισσότερο, τότε το καλύπτουμε με ένα έκδοχο που διαλύεται αργά. Τέτοια φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν λιγότερες φορές την ημέρα και να βελτιώσουν τη συμμόρφωση των ασθενών.

### 2.1.3 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΟΡΘΟ

Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου έχει στόχο να απορροφά μόνο νερό και ηλεκτρολύτες. Μόνο το τελευταίο τμήμα του, ο βλεννογόνος του ορθού, έχει καλή απορροφητικότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για χορήγηση φαρμάκων. Τα υπόθετα χορηγούνται για να δράσουν τοπικά ή συστηματικά. Έχουν κωνοειδές σχήμα, μήκος περί τα 2-3 εκατοστά και περιέχουν την δραστική ουσία μέσα σε έκδοχο που πρέπει να διαλύεται εύκολα στο περιβάλλον του ορθού.

Η χορήγηση φαρμάκων σε υπόθετα έχει πολλά πλεονεκτήματα έναντι άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών διότι είναι δυνατή όταν ο ασθενής δεν είναι συνεργάσιμος (αναίσθητος κλπ), όταν ο ασθενής κάνει εμετούς, όταν το φάρμακο έχει άσχημη οσμή και γεύση και όταν τα γαστρικά ή εντερικά υγρά αλλοιώνουν την φαρμακευτική ουσία

Ακόμη, πρόκειται για μία εύκολη και ανώδυνη χορήγηση φαρμάκου, άρα γίνεται καλύτερα αποδεκτή από τον ασθενή και αυξάνει την συμμόρφωσή του συγκριτικά με τις παρεντερικές χορηγήσεις (ενδομυϊκή κλπ). Επίσης, το φαινόμενο της πρώτης διόδου παρουσιάζεται μόνο σε ποσοστό 50% περίπου διότι μόνο οι μισές αιμορροϊδικές φλέβες καταλήγουν στην πυλαία φλέβα.

### 2.1.4 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΛΕΠΤΟ ΕΝΤΕΡΟ

Το λεπτό έντερο αποτελεί το βασικότερο όργανο που χρησιμοποιούμε για την απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται από του στόματος για δύο κυρίως λόγους:

- η επιφάνεια που διαθέτει για απορρόφηση είναι τεράστια σε σχέση με το μήκος του. Αν υπολογίσει κανείς ότι το μήκος του λεπτού εντέρου είναι περίπου 3 μέτρα και η διάμετρός του 4 εκατοστά, η απορροφητική του επιφάνεια υπολογίζεται στα 200 τετραγωνικά μέτρα. Αυτό 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 ψήκτρα με 600 περίπου προεξοχές ανά κύτταρο, καταλαβαίνει κανείς την τεράστια επιφάνεια απορρόφησης που διαθέτει το λεπτό έντερο.
- 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 στομάχο μέχρι και αλκαλικό όσο απομακρύνεται από αυτόν. Οποιαδήποτε ουσία μπορεί να βρεθεί στο κατάλληλο περιβάλλον ώστε να μειωθεί το ποσοστό ιονισμού της και απορροφηθεί από τα κύτταρα του εντέρου.

Η απορρόφηση των περισσότερων φαρμάκων από το έντερο πραγματοποιείται με τους κανόνες της παθητικής διάχυσης όπως το νερό και τα λιπίδια. Μόνο οι πρωτεΐνες, τα αμινοξέα,

οι βιταμίνες, οι β-λακτάμες, οι περισσότερες τροφές και κάποια ιχνοστοιχεία όπως το νάτριο χρησιμοποιούν ενεργητικούς μηχανισμούς μεταφοράς.

Τα φάρμακα έχουν διάφορους τρόπους να διαπεράσουν τα κύτταρα του ενδοθηλίου του εντέρου. Κάποιοι από αυτούς είναι: 1) διαμέσου των κυττάρων (λιποφιλικά), 2) από τα ενδιάμεσα διαστήματα μεταξύ των κυττάρων (μόνο μικρά υδρόφιλα μόρια μικρότερα των 100-200 daltons)

Συμπερασματικά θα μπορούσε να πει κανείς ότι όσο ταχύτερα φτάσει ένα φάρμακο στο λεπτό έντερο, τόσο ταχύτερα θα απορροφηθεί, γι' αυτό και τις περισσότερες φορές συνιστούμε τη λήψη φαρμάκων σε κενό στομάχο μαζί με πολύ νερό, για να εξασφαλιστεί η ταχύτερη δίοδος του από τον στόμαχο στο έντερο. Παραδείγματα υπάρχουν πολλά ενώ το πιο χαρακτηριστικό είναι ο τρόπος που λαμβάνονται τα διφωσφονικά φάρμακα που χορηγούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης. Το ποσοστό απορρόφησης των φαρμάκων αυτών είναι περί το 1% και κατά συνέπεια είναι ιδιαίτερα δυσαπορρόφητα. Για να επιτύχουμε λοιπόν ποσοστό κάλυψης μεγαλύτερο του 1%, ο ασθενής λαμβάνει το φάρμακο νηστικός με ένα μεγάλο ποτήρι νερό και μετά παραμένει όρθιος για 30 έως 60 λεπτά. Το δισκίο περνά έτσι από τον οισοφάγο, τον στόμαχο και φτάνει με μεγαλύτερη ταχύτητα στο κενό έντερο όπου και απορροφάται.

## 2.2 ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Παρεντερική είναι η απορρόφηση όταν γίνεται γενικά με κάποια οδό χορήγησης που να παρακάμπτει το γαστρεντερικό σωλήνα. Υπάρχουν πολλές οδοί παρεντερικής χορήγησης φαρμάκων. Οι πιο συνηθισμένες είναι η ενδομυϊκή, η ενδοφλέβια, η υποδόρια και η χορήγηση με εισπνοές.

### 2.2.1 ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΟΔΟΣ

Η χορήγηση φαρμάκων με έγχυση εντός του φλεβικού συστήματος είναι μία μέθοδος που συγκεντρώνει πολλά πλεονεκτήματα. Αρχικά αποτελεί την μόνη μέθοδο με την οποία είμαστε σίγουροι για την ακριβή ποσότητα του φαρμάκου που απορροφήθηκε και εισήλθε στην κυκλοφορία (100% βιοδιαθεσιμότητα). Επίσης αποτελεί την ταχύτερη οδό για επείγουσες καταστάσεις και μπορεί να εφαρμοστεί ακόμα και σε αναισθητούς ασθενείς. Τέλος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για φάρμακα που ερεθίζουν αν χορηγηθούν με άλλο τρόπο και που μπορούν να υποστούν χημικές αλλαγές αν χορηγηθούν διαφορετικά.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου έχει και κάποια πολύ σημαντικά μειονεκτήματα και έτσι εφαρμόζεται μόνο σε επείγουσες καταστάσεις. Κάποια από αυτά είναι ότι εφαρμόζεται μόνο σε υδατοδιαλυτά φάρμακα και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενή, σε περίπτωση που αναπτυχθεί ανεπιθύμητη ενέργεια, διότι υπάρχει αμεσότητα στην φαρμακολογική δράση και ανεπαρκής χρόνος αντίδρασης.

Γι' αυτό η επιλογή της ενδοφλέβιας οδού απαιτεί εμπειρία και όσο το δυνατόν βραδύτερη χορήγηση του φαρμάκου. Η χρόνια ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων με ορό είναι συχνά αναγκαία. Παρόλα αυτά περιέχει και πολλούς κινδύνους όπως π.χ. τη δημιουργία φλεβίτιδας από ερεθισμό της φλέβας, τη μικροβιακή λοίμωξη γύρω από την είσοδο της βελόνας ή του καθετήρα, τη δημιουργία biofilm, δηλαδή την ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβίων μέσα στον καθετήρα, την υπερβολική χορήγηση ηλεκτρολυτών, την υπερβολική χορήγηση υγρών με αποτέλεσμα το πνευμονικό οίδημα, τη δημιουργία εμβόλων από φυσαλίδες αέρος που εισάγονται κατά λάθος στην φλέβα, τη διήθηση των ιστών γύρω από το σημείο της ένεσης και πολλά άλλα. Η χρόνια ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων απαιτεί μεγάλη προσοχή από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό.

### 2.2.2 ΕΝΔΟΜΥΪΚΗ ΟΔΟΣ

Η χορήγηση φαρμάκων εντός του μυϊκού συστήματος είναι ο πιο συνηθισμένος τρόπος παρεντερικής απορρόφησης φαρμάκων. Συνήθη σημεία ενδομυϊκής ένεσης αποτελούν ο γλουτός και ο δελτοειδής μυς του βραχίονα.

Το φάρμακο εγχέεται στο χώρο μεταξύ των μυϊκών κυττάρων και πρέπει να διαπεράσει το τοίχωμα των αγγείων του αντιστοιχού μυός για να εισέλθει στην κυκλοφορία. Η απορρόφηση όλων σχεδόν των φαρμάκων που χορηγούνται ενδομυϊκά εξαρτάται από την λιποφιλικότητά τους. Όσο μεγαλύτερη τόσο καλύτερα διέρχονται από τις κυτταρικές μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων. Παρ' όλα αυτά, υδροφιλικά μόρια ή πρωτεΐνες μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία, είτε διαμέσου των διαστημάτων που δημιουργούνται μεταξύ των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων, είτε διαμέσου του λεμφικού συστήματος. Η απορρόφηση των φαρμάκων στην ενδομυϊκή οδό γίνεται με τους κανόνες της παθητικής διάχυσης.

Η ενδομυϊκή οδός θεωρείται αρκετά γρήγορη οδός χορήγησης και μπορεί να γίνει ταχύτερη, αν μαλάξουμε τον μυ, οπότε ανοίγουν και άλλα παράπλευρα αγγεία με αποτέλεσμα η επιφάνεια απορρόφησης να αυξηθεί σημαντικά. Αντίθετα, αν είναι επιθυμητή η βραδεία χορήγηση, τότε χρησιμοποιούμε φαρμακοτεχνικές μορφές που αλλάζουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες του αντίστοιχου φαρμάκου, είτε αναμειγνύοντάς το με λιπαρά έκδοχα, είτε χρησιμοποιώντας ειδικά μικροκρυσταλλικά διαλύματα, όπως κατά τη χορήγηση πενικιλίνης και ινσουλίνης ή ακόμη και χορηγώντας το φάρμακο σε μορφή εστέρα.

Απόλυτη αντένδειξη για ενδομυϊκή χορήγηση φαρμάκων αποτελεί η πτώση των αιμοπεταλίων του αίματος ή νόσοι που οδηγούν σε αυξημένη τάση για αιμορραγίες, διότι μπορούν να δημιουργηθούν ευμεγέθη αιματώματα.

### 2.2.3 ΥΠΟΔΟΡΙΑ ΟΔΟΣ

Η υποδόρια οδός χορήγησης είναι βραδύτερη οδός από την ενδομυϊκή αν και το φάρμακο ακολουθεί τους ίδιους κανόνες με αυτήν. Χρησιμοποιείται κυρίως για ουσίες μη ερεθιστικές τοπικά για τους ιστούς και προτιμάται από την ενδομυϊκή για την ευκολία της. Είναι η βασική οδός χορήγησης ινσουλίνης και άλλων πιο σύγχρονων φαρμάκων όπου η δημιουργία ειδικών συσκευών έχουν βελτιώσει τόσο τον τρόπο χορήγησης του φαρμάκου ώστε ο ασθενής να μπορεί να την κάνει μόνος του και να είναι και σχετικά ανώδυνη. Επίσης, η οδός αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ακόμη και για μακροχρόνια συνεχή χορήγηση φαρμάκων, όπως τα οιστρογόνα, σε ειδικές φαρμακοτεχνικές μορφές, οι οποίες εμφυτεύονται υποδόρια και παρέχουν οιστρογόνα σε μικρές αλλά φαρμακολογικά δραστικές δόσεις, για 6 συνεχείς μήνες.

### 2.2.4 ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΕΙΣΠΝΟΕΣ

Μια πολύ διαδεδομένη μέθοδος χορήγησης φαρμακευτικών ουσιών, η οποία είναι και το επίκεντρο αυτής της εργασίας και θα ασχοληθούμε με περισσότερες λεπτομέρειες στα επόμενα κεφάλαια, 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.

Οι πνεύμονες αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά όργανα απορρόφησης φαρμάκων. Η μεγάλη απορροφητική δυνατότητα των κυψελίδων, η επιφάνεια των οποίων ξεπερνά τα 200 τετραγωνικά μέτρα, σε συνδυασμό με την τεράστια αγγειοβρίθεια του πνευμονικού ιστού έχουν σαν αποτέλεσμα την ταχύτατη απορρόφηση των ουσιών που χορηγούνται σε εισπνοές

Ενώ κατά την απορρόφηση των φαρμάκων από το γαστρεντερικό σύστημα ο βαθμός ιονισμού και η λιποφιλικότητά τους παίζει μεγάλο ρόλο στην απορρόφηση αερίων από τους πνεύμονες οι παράγοντες αυτοί δεν είναι τόσο σημαντικοί διότι τα ιονισμένα μόρια έχουν πολύ μικρή πτητικότητα και η συγκέντρωσή τους στον αέρα είναι χαμηλή ενώ τα επιθηλιακά κύτταρα στις κυψελίδες είναι πολύ λεπτά και έρχονται σε επαφή με τα αιμοφόρα τριχοειδή αγγεία και με τον τρόπο αυτό οι δραστικές ουσίες εισέρχονται ταχύτατα στο αίμα.

#### 2.2.4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ

Τα αερολύματα για φαρμακευτικούς λόγους 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, 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.

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 μικρομέτρων 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 κατακάθιση 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 όπου οι συγκρούσεις σωματιδίων μεταξύ μορίων στον αναπνευστικό σωλήνα αυξάνει τη θερμοκρασία με αποτέλεσμα να υπάρχει διάχυση Brownian όπου 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 το μέγεθος και 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 οποία 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.

#### 2.2.4.2 ΤΥΠΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΩΝ

Υπάρχουν δύο τύποι φαρμακευτικών αερολυμάτων: τα αερολύματα μετρούμενης δόσης (MDIs) και τα αερολύματα με εισπνευστήρες ξηράς κόνεως (DPIs).

##### Αερολύματα Μετρούμενης Δόσης (MDIs)

Τα αερολύματα μετρούμενης δόσης 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 2.1) στο οποίο περιέχεται το μείγμα υπό πίεση.

Τα αερολύματα που περιέχονται μέσα στον περιέκτη (μεταλλικό δοχείο) 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.



Εικόνα 2. 1: Συσκευή MDIs

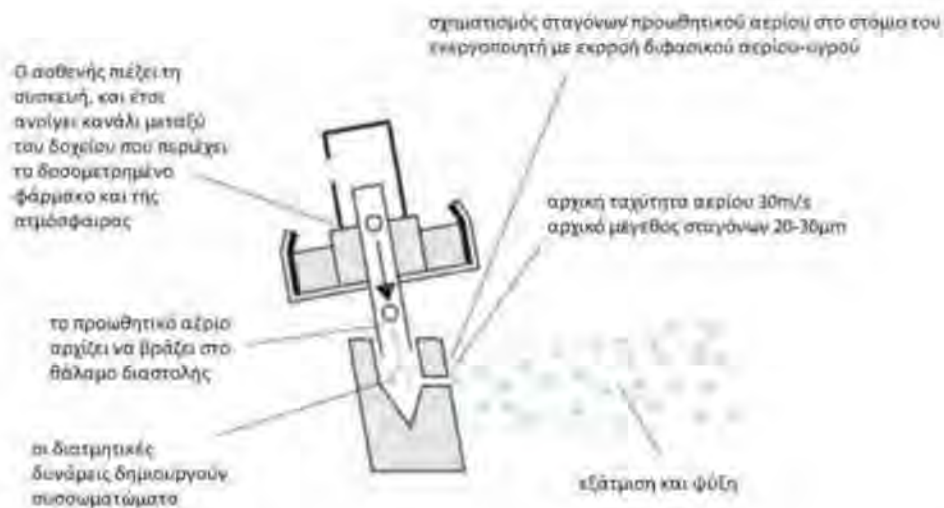
Τα τμήματα μιας συσκευής MDIs, όπως φαίνονται και στην παραπάνω εικόνα, είναι ο περιέκτης, το προωθητικό υγρό, η βαλβίδα μετρούμενης δόσεως και ο ενεργοποιητής.

**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.

**Οι προωθητικές ουσίες** δημιουργούν πίεση στον περιέκτη (κάνιστρο) και εξωθούν το περιεχόμενο έξω από τον περιέκτη όταν ανοίξει η βαλβίδα. Επίσης βοηθούν στην διασπορά του περιεχομένου σε σταγονίδια. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται είναι χλωρο-φθορο-υδρογονάνθρακες και φθορο-υδρογονάνθρακες. Η ιδιότητά τους είναι να διατηρούν την πίεση στον περιέκτη σταθερή και να παρέχεται σταθερή δόση κάθε φορά. Αν η πίεση δεν διατηρούταν σταθερή κατά την χρήση θα είχαμε λιγότερη πίεση μετά από κάθε ψεκάσμο και κατά συνέπεια θα είχαμε και μικρότερη δόση φαρμάκου.

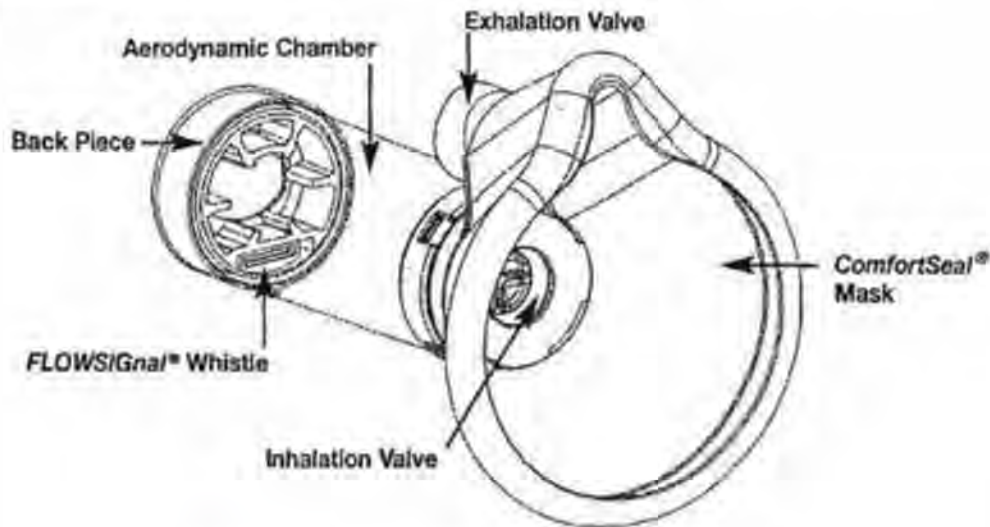
**Η βαλβίδα μετρούμενης δόσεως** επιτρέπει τη χορήγηση συγκεκριμένης σταθερής ποσότητας του προϊόντος (25-100 μl) σε κάθε ενεργοποίηση.

**Ο ενεργοποιητής** κατασκευάζεται από πολυαιθυλένιο ή πολυπροπυλένιο και είναι το τμήμα του προϊόντος που επιτρέπει το άνοιγμα και κλείσιμο της βαλβίδας. Επιπλέον φέρει το τμήμα (σωληνοειδές άκρο) που προσαρμόζεται στο στόμα του ασθενούς. Οι διαστάσεις της οπής εξόδου στον ενεργοποιητή καθορίζουν, μαζί με την πίεση ατμών του προωθητικού, το σχήμα και την ταχύτητα του εξερχόμενου αερολύματος



Εικόνα 2. 2: Αναπαράσταση του τρόπου λειτουργίας της βαλβίδας μετρούμενης δόσεως

Η πρώιμη εναπόθεση των σωματιδίων του αερολύματος ψηλά στους αεραγωγούς και η αδυναμία ορισμένων ασθενών για συγχρονισμό της χορήγησης με την εισπνοή, μπορούν να ξεπεραστούν με την προσθήκη προέκτασης της συσκευής και μάσκας προσώπου, η οποία προσαρμόζεται στην συσκευή MDIs (Εικόνα 2.3). Η χρήση της μάσκας προσώπου συνιστάται συνήθως σε παιδιά.



Εικόνα 2.3: Μάσκα προσώπου για συσκευή MDIs

### **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 είναι 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.

Η πρώτη συσκευή για την εισπνοή ξηράς κόνεως, συγκεκριμένα χρωμογλυκικού νατρίου, διατέθηκε στο εμπόριο τη δεκαετία του 1960 με την ονομασία Spinhaler. Σήμερα, υπάρχουν διάφοροι τρόποι για τη χορήγηση κόνεων στους πνεύμονες. Μια συσκευή ξηράς κόνεως θα πρέπει να είναι μικρού όγκου, χαμηλού κόστους, να παράγει με επαναλήψιμο τρόπο αερολύματα με καλή διασπορά και κατά προτίμηση να έχει δυνατότητα χορήγησης

πολλαπλών δόσεων. Επίσης, οι συσκευές θα πρέπει να σχεδιάζονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να προβάλλουν όσο γίνεται μικρότερη αντίσταση στη ροή του αέρα για να μην απαιτείται έντονη προσπάθεια από μέρος του ασθενούς, δεδομένου ότι προορίζονται να χρησιμοποιηθούν από ανθρώπους με μειωμένη αναπνευστική ικανότητα. Καμία από τις συσκευές που φέρονται στο εμπόριο ως σήμερα δεν ικανοποιεί όλες τις παραπάνω απαιτήσεις, παρόλα αυτά, η χρήση των εισπνευστήρων ξηράς κόνεως εμφανίζει πολλά πλεονεκτήματα.

### **3 ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ**

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. Αυτό θα μας επιτρέψει να περιγράψουμε την συγκέντρωση του φαρμάκου στο σώμα συναρτήσει του χρόνου. Θα μπορούμε δηλαδή να δούμε πόσο φάρμακο θα υπάρχει μέσα στον οργανισμό κάθε χρονική στιγμή και θα μπορούμε να κρίνουμε μετά από πόση ώρα θα πρέπει να χορηγηθεί η επόμενη δόση. Γενικότερα η φαρμακοκινητική μελέτη έχει αναπτύξει τρεις προσεγγίσεις : το μοντέλο των διαμερισμάτων, το μοντέλο της φυσιολογίας και το μοντέλο της ανεξάρτητης προσέγγισης.

#### **3.1 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ ΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΩΝ**

Το συγκεκριμένο μοντέλο υποθέτει ότι το φάρμακο διανέμεται σε ένα η 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 αναμεμιγμένα 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 5L/min και ο όγκος του αίματος είναι 5 L, ο χρόνος παραμονής ενός περάσματος, μέσω του κυκλοφοριακού συστήματος, είναι περίπου ένα λεπτό. 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.

#### **3.2 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Στο μοντέλο της φυσιολογίας η κίνηση του φαρμάκου βασίζεται στη ροή του αίματος μέσα από συγκεκριμένα όργανα ή ιστούς και περιλαμβάνει την θεώρηση του ρυθμού που μας ενδιαφέρει. Για να ορίσουμε τις παραμέτρους στο μοντέλο αυτό πρέπει να ξέρουμε την

ποσότητα του αίματος που χρησιμοποιούμε για το πείραμα καθώς και την σύσταση του φαρμάκου μέσα στον ιστό

### 3.3 ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

Το μοντέλο της ανεξάρτητης προσέγγισης δεν προσπαθεί να κάνει κάποια φυσιολογική σύνδεση όπως τα προηγούμενα δύο μοντέλα. Αντιθέτως βρίσκει τις καλύτερες μαθηματικές εξισώσεις οι οποίες περιγράφουν την κατάσταση που μας απασχολεί. Αυτά τα μοντέλα θεωρούνται γραμμικά αν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα μπορεί να περιγραφεί με ένα απλό άθροισμα. Για παράδειγμα η παρακάτω εξίσωση (3.1) περιγράφει την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου.

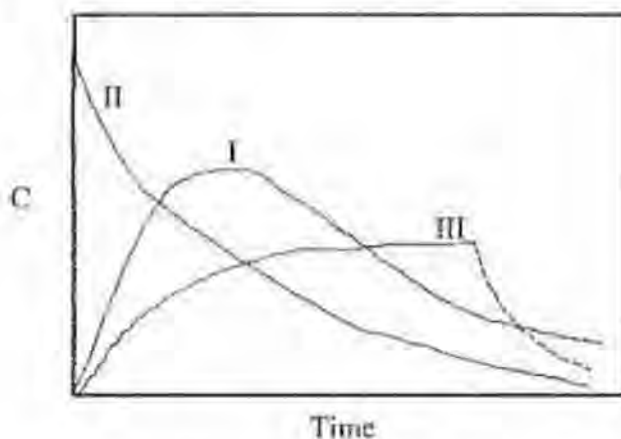
$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t} \quad (3.1)$$

### 3.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσω δύο διαδρομών μπορεί να εισέλθει το φάρμακο στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως είδαμε και στο δεύτερο καιφάλαιο. 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. Αυτή την συγκέντρωση μπορούμε να την περιγράψουμε με τα παραπάνω μοντέλα. Στην περίπτωση μας θα ασχοληθούμε κατά κύριο λόγο με την μοντελοποίηση των διαμερισμάτων. Βέβαια όποιο μοντέλο και να χρησιμοποιήσουμε τα αποτελέσματα θα έχουν την ίδια μορφή.

Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 3.1) παρουσιάζονται τρία τυπικά διαγράμματα, τα οποία δείχνουν την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου από την στιγμή της εισαγωγής του φαρμάκου στο σώμα. Η καμπύλη I παρουσιάζει την περίπτωση που το φάρμακο αρχικά απορροφάται αργά, έχοντας σαν αποτέλεσμα να αυξηθεί η συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα, αφού περάσει την καμπύλη που έχουμε την μέγιστη συγκέντρωση τότε η συγκέντρωση φαρμάκου μειώνεται ως αποτέλεσμα της εξουδετέρωσης του από τις διάφορες διαδικασίες του σώματος. Αυτή η περίπτωση αναφέρεται και ως απορρόφηση πρώτης τάξης, και όπως θα δούμε και στα επόμενα κεφάλαια, σε αυτή την περίπτωση εντάσσεται και η χορήγηση φαρμάκων από την αναπνευστική οδό. Η καμπύλη II δείχνει μία περίπτωση όπου όλη η ποσότητα του φαρμάκου εισέρχεται στιγμιαία στον οργανισμό και σιγά σιγά εξουδετερώνεται, για αυτόν τον λόγο η συγκέντρωση στην αρχή είναι μέγιστη και σιγά σιγά πέφτει. Ως συνήθως αυτή την συμπεριφορά την παρατηρούμε σε ενδοφλέβιες χορηγήσεις. Η καμπύλη III είναι αποτέλεσμα μίας συνεχής χορήγησης του φαρμάκου, εμφανίζεται πιο συχνά σε συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση (με ορό) και γενικά σε ελεγχόμενη χορήγηση. Είδαμε ότι μετά από μια μικρή χρονική περίοδο η συγκέντρωση μπορεί να μείνει

σταθερή. Αν όμως η χορήγηση σταματήσει, τότε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα θα πέσει, λόγω της εξουδετέρωσής του από τον οργανισμό (διακεκομμένη γραμμή).



Εικόνα 3.1: Συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα

#### **4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Προτού παρουσιάσουμε κάποια απλά μοντέλα των διαμερισμάτων, θα δείξουμε κάποιους παράγοντες που επηρεάζουν την κατανομή και την διανομή του φαρμάκου σε όλο το σώμα.

##### **4.1 ΟΓΚΟΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ**

Ως όγκο ελέγχου ορίζουμε τη περιοχή όπου βρίσκεται το φάρμακο. Στη περίπτωση μας είναι ο όγκος του κυκλοφορικού συστήματος στο οποίο κατανέμεται η δόση του φαρμάκου.

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 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 μπορούμε να υπολογίσουμε τον προσεγγιστικό φαινομενικό όγκο μέσα στον οποίο έχει κατανεμηθεί θεωρητικά ομοιόμορφα το φάρμακο. Στη πραγματικότητα ο όγκος αυτός είναι χαρακτηριστικό ενός φαρμάκου. 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 και με αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα άρα με 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.

Σε αυτό το σημείο η ανάλυση περιορίζεται στη κατανομή του αδέσμευτου φαρμάκου στο πλάσμα καθώς τα δεσμευμένα πλέον μόρια φαρμάκου από τις πρωτεΐνες δεν μπορούν να διηθηθούν από τα φίλτρα των νεφρών. Ο φαινομενικός όγκος συμβολίζεται με  $V_{apparent}$  και ισούται με:

$$V_{apparent} = \frac{A_{body}}{C_{total}} \quad (4.1)$$

όπου  $C_{total}$  η συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και  $A_{body}$  η συνολική ποσότητα φαρμάκου στο σώμα. Η ποσότητα του φαρμάκου στο σώμα μετριέται σε mg και η συγκέντρωση του φαρμάκου σε mg/ml το οποίο είναι το ίδιο με mg/L. Ως αποτέλεσμα έχουμε ο φαινομενικός όγκος να μετριέται ως συνήθως σε λίτρα (L).

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

$C_{BP}$ : Συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

$C_{BT}$ : Συγκέντρωση δεσμευμένου φαρμάκου από τις πρωτεΐνες των ιστών.

$C$ : 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 αναφέραμε 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 (4.6) 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:

$$C_{total} = C + C_{BP} \quad (4.2)$$

Παρατηρούμε 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:

$$A_{body} = VC + C_{BP}V_{plasma} + C_{BT}V_{tissue} \quad (4.3)$$

Αυτή η εξίσωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το αδέσμευτο φάρμακο στο πλάσμα και στους ιστούς, με:

$$\frac{C_{BP}}{C} = \frac{x}{1-x} \quad (4.4)$$

$$\frac{C_{BT}}{C} = \frac{y}{1-y} \quad (4.5)$$

$$V = V_{plasma} + V_{tissue} \Rightarrow V_{tissue} = V - V_{plasma} \quad (4.6)$$

Κάνοντας αντικατάσταση τις εξισώσεις (4.4), (4.5) και (4.6) στην εξίσωση (4.3) παίρνουμε:

$$C = \frac{A_{body}}{V + \left(\frac{x}{1-x}\right)V_{plasma} + \left(\frac{y}{1-y}\right)(V - V_{plasma})} \quad (4.7)$$

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής μπορεί να βρεθεί από την ακόλουθη εξίσωση, η οποία προκύπτει συνδυάζοντας τις εξισώσεις (4.1), (4.2) και (4.7):

$$V_{apparent} = (1-x)V + xV_{plasma} + y\left(\frac{1-x}{1-y}\right)(V - V_{plasma}) \quad (4.8)$$



Σύμφωνα με τη τελευταία σχέση καταλήγουμε στις 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 (4.2) προκύπτει  $C_{\text{total}}=C$ . Επομένως από τη σχέση (4.1) 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  $C_{\text{BP}}$  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  $V_{\text{apparent}}$ .
- Όταν  $x=0, y \rightarrow 1$ , τότε το  $V_{\text{apparent}}$  αυξάνεται συνεχώς έως ότου η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα γίνει πολύ μικρή. Αυτό συμβαίνει διότι η συγκέντρωση  $C_{\text{BT}}$  αυξάνεται απεριόριστα ενώ οι συγκεντρώσεις  $C$  και  $C_{\text{BP}}$  τείνουν στο μηδέν με αποτέλεσμα να μειώνεται το  $C_{\text{total}}$  το οποίο βρίσκεται στον παρονομαστή της εξίσωσης (4.1) που σημαίνει ότι θα αυξηθεί χωρίς όριο το  $V_{\text{apparent}}$ . Αυτό συμβαίνει διότι το  $V_{\text{apparent}}$  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 (περίπου 37 λίτρα) στον οποίο το φάρμακο κατανέμεται και δεσμεύεται.

## 4.2 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Καθώς το φάρμακο απορροφάται και διανέμεται σε όλο το σώμα, μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, μια σειρά από βιοχημικές αντιδράσεις ξεκινούν να υποβιβάζουν το φάρμακο. Αυτή η διαδικασία γίνεται από τις φυσικές άμυνες του σώματος σε ξένα στοιχεία. Οι βιοχημικές αντιδράσεις, οδηγούμενες από ένζυμα, εμφανίζονται σε ποικίλα όργανα και ιστούς. Ωστόσο, κατά κύριο λόγο ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται στο συκώτι. Ο ρυθμός με τον οποίο τα ένζυμα υποβιβάζουν τα φάρμακα δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

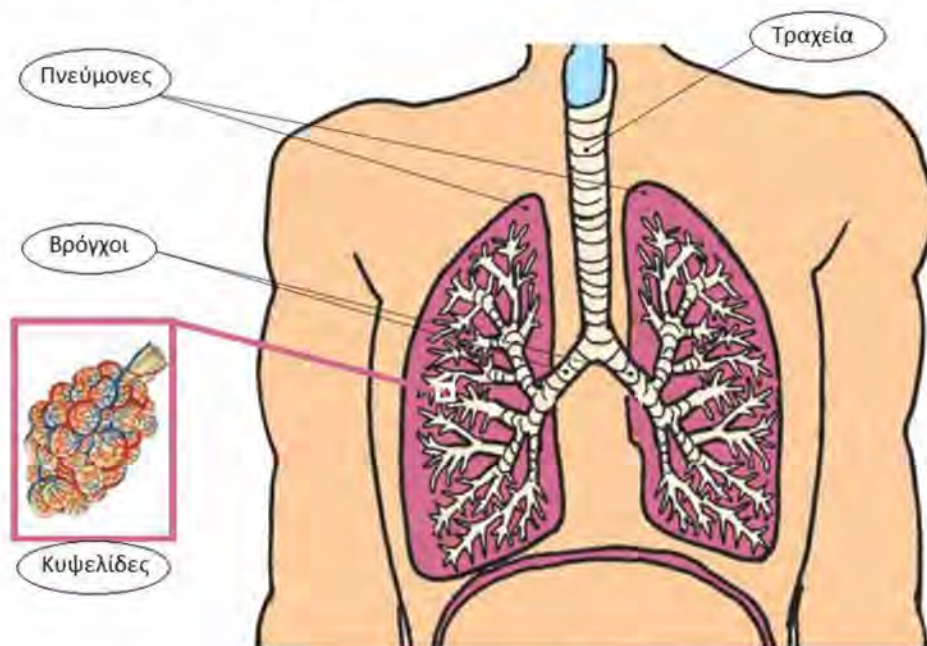
$$r_{\text{metabolic}} = \frac{V_{\text{max}} C}{K_m + C} \quad (4.9)$$

Συνήθως η συγκέντρωση του φαρμάκου είναι πολύ μικρότερη από την τιμή του  $K_m$ . Θέτοντας και  $k_{\text{metabolic}}=V_{\text{max}}/K_m$  παίρνουμε:

$$r_{\text{metabolic}} = k_{\text{metabolic}} C \quad (4.10)$$

#### 4.2.1 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Για την σωστή κατανόηση του συγκεκριμένου κεφαλαίου είναι χρήσιμο πρώτα να γίνει σωστή κατανόηση της ανατομίας του ανθρώπινου αναπνευστικού συστήματος. Τα κύρια μέρη του που θα χρειαστούν σε αυτό το κεφάλαιο είναι η τραχεία και οι πνεύμονες, οι οποίοι αποτελούνται από τους αεραγωγούς (βρόγχοι) και τις κυψελίδες (Εικόνα 4.1).



Εικόνα 4.1: Ανατομία Αναπνευστικού συστήματος

Υπάρχουν ουσιαστικά τρία μεγάλα οφέλη που μπορεί να επιτευχθούν με τη χορήγηση φαρμάκων στους πνεύμονες μέσω της εισπνεόμενης οδού: ταχεία έναρξη δράσης, υψηλή τοπική συγκέντρωση με παράδοση απευθείας στους αεραγωγούς του πνεύμονα και συνεπώς υψηλή θεραπευτική αναλογία και αυξημένη επιλεκτικότητα. Εάν κάποιο από αυτά τα οφέλη μπορεί να επιτευχθεί και έχει θεραπευτική σημασία, η εισπνοή θα είναι μια λογική οδός παράδοσης. Αυτά τα οφέλη εξαρτώνται από τον τρόπο και τον ρυθμό απομάκρυνσης του χορηγούμενου φαρμάκου από τους πνεύμονες από τους διάφορους μηχανισμούς κάθαρσης.

Μια εισπνεόμενη φαρμακευτική ουσία μπορεί να απομακρυνθεί από τον πνεύμονα μέσω βλεννογόνου ή κάθαρσης μέσω βήχα στη γαστρεντερική οδό, με παθητική ή ενεργή απορρόφηση στο τριχοειδές δίκτυο του αίματος, ή με μεταβολισμό στη βλέννα ή στον πνευμονικό ιστό. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να δρουν παράλληλα και είναι υπεύθυνοι για τη διάθεση και την εξάλειψη της αρχικά υψηλής τοπικής συγκέντρωσης φαρμάκου στους πνεύμονες με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, αυτοί οι μηχανισμοί έχουν σημαντικό

ρόλο, π.χ. στον προσδιορισμό της διάρκειας δράσης του φαρμάκου στους πνεύμονες και στην επιλεκτικότητα των αεραγωγών του εισπνεόμενου φαρμάκου.

Ο συνολικός διαθέσιμος υγρός όγκος στον ανθρώπινο πνεύμονα στον οποίο μπορεί να γίνει η διάλυση του φαρμάκου είναι περίπου 10-30 mL. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένα ελάχιστο διαλυτό φάρμακο θα απαιτούσε έναν όγκο άνω του 1 L για πλήρη διάλυση σε ένα στατικό σύστημα, ο όγκος του υγρού στον πνεύμονα είναι αρκετά μικρός. Το πάχος του υγρού κυμαίνεται από περίπου 5-10  $\mu\text{m}$  στους αεραγωγούς και σταδιακά μειώνεται απότομα σε περίπου 0,01-0,08  $\mu\text{m}$  στις κυψελίδες (Eljamal M, Nagarajan S, Patton JS, 1996). Ένα σωματίδιο φαρμάκου που εναποτίθεται στους αγωγίμους αεραγωγούς μπορεί έτσι να βυθιστεί στο υγρό ενώ στις κυψελίδες το φιλμ υγρού μπορεί να είναι πολύ λεπτότερο από τη διάμετρο ενός εναποτιθέμενου σωματιδίου φαρμάκου. Αυτό υποδηλώνει ότι τα σωματίδια που εναποτίθενται στους ανώτερους αεραγωγούς θα μπορούσαν να διαλύονται ταχύτερα από τα σωματίδια που εναποτίθενται στις κυψελίδες. Ωστόσο, άλλοι παράγοντες όπως μεγαλύτερη διαλυτότητα και μεγαλύτερη συνολική επιφάνεια θα μπορούσαν αναμφισβήτητα να οδηγήσουν σε αντίθετο αποτέλεσμα.

Η κάθαρση των βλεννογόνων έχει θεμελιώδη σημασία για την απομάκρυνση των εκκρίσεων και των ξένων σωματιδίων που έχουν κατατεθεί στους αεραγωγούς. Μετά την εναπόθεση στους αεραγωγούς, η συντριπτική πλειονότητα των αδιάλυτων σωματιδίων είναι μεγαλύτερη από περίπου 6  $\mu\text{m}$  στη γεωμετρική διάμετρο και απομακρύνονται από τους αεραγωγούς με βλεννογονική κάθαρση (Stahlhofen WG, et. al. 1990). Μικρότερα σωματίδια είναι ικανά να διεισδύσουν στη βλέννα και να εισέλθουν στο βρογχικό επιθήλιο. Όσο μικρότερα είναι τα σωματίδια, τόσο πιο γρήγορα φτάνουν στο επιθήλιο και έτσι ξεφεύγουν από την κάθαρση των βλεννογόνων. Τα μικρά σωματίδια εναποτίθενται κατά προτίμηση στο κυψελιδικό τμήμα των πνευμόνων και θα διαλυθούν ή θα συκρατηθούν για ουσιαστικά μεγαλύτερες χρονικές περιόδους στον πνεύμονα από τα μεγαλύτερα αδιάλυτα σωματίδια που εναποτίθενται πιο κοντά. Στους πνεύμονες υγιών ατόμων, η παραγωγή βλέννας φτάνει περίπου τα 10-20 mL/ημέρα (Torgemalm NH 1960), σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα μπορεί να παραχθούν περίπου 10 φορές αυτοί οι όγκοι.

Η ταχύτητα του βλεννογόνου αυξάνεται από το περιφερειακό προς τους κεντρικούς αεραγωγούς. Σε υγιή άτομα, η βλέννα κινείται προς τα πάνω με ρυθμό περίπου 1 mm/min στους μικρούς περιφερειακούς αεραγωγούς, αλλά μπορεί να είναι τόσο γρήγορη όσο 20mm/min στην τραχεία (West JB 1992). Ο ρυθμός κάθαρσης των βλεννογόνων μειώνεται με την ηλικία σε υγιή άτομα. Η κάθαρση των βλεννογόνων μειώνεται επίσης σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Vastag E, κ.ά. 1986, Camner P, κ.ά. 1973) και μειώνεται και με το κάπνισμα. Όταν μειώνεται η κάθαρση των βλεννογόνων, ο βήχας καθίσταται όλο και πιο σημαντικός για την απομάκρυνση των εκκρίσεων από τους αεραγωγούς. Ένα πολύ

μεγάλο ποσοστό, περίπου το 60%, των κεντρικά εναποτιθέμενων σωματιδίων αποδείχθηκε ότι εξαλείφονται με τον βήχα σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε σύγκριση με υγιή άτομα, όπου η τιμή ήταν περίπου 8% (Puchelle E, Zahm JM, κ.ά. 1980).

Η πνευμονική απορρόφηση του φαρμάκου είναι ανεξάρτητη από το μέγεθος αλλά εξαρτάται από την υδατική διαλυτότητα σε φυσιολογικό pH, έτσι ώστε τα λιπόφιλα φάρμακα να απορροφώνται γρήγορα (με χρόνο ημιζωής απορρόφησης στο εύρος των λεπτών) και υδρόφιλα φάρμακα πιο αργά (με χρόνο ημιζωής απορρόφησης στο εύρος των ωρών) (Patton JS, Fishburn CS, κ.ά. 2004). Η αργή διάλυση και απορρόφηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως στρατηγική για την αύξηση της κατακράτησης του φαρμάκου στους πνεύμονες και με τον τρόπο αυτό παρατείνει τη διάρκεια του αποτελέσματος. Ωστόσο, εάν ο ρυθμός διάλυσης είναι πολύ αργός, το φάρμακο είναι πιο ευαίσθητο στην κάθαρση των βλεννογόνων (Mobley C, Hochhaus G 2001). Το εισπνεόμενο το οποίο είναι εξαιρετικά λιπόφιλο και διαλύεται αργά, διατηρείται στους πνεύμονες έως και 20 ώρες μετά την εισπνοή (Esmailpour N, Högger P, κ.ά. 1997).

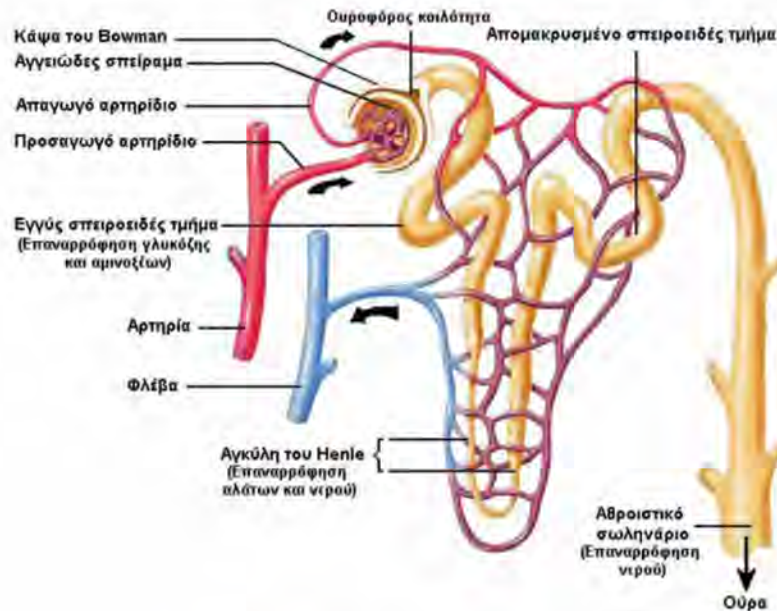
Η δραστηριότητα του φαρμάκου στον πνεύμονα εξαλείφεται και τροποποιείται με διάφορους μηχανισμούς. Αυτοί οι μηχανισμοί παίζουν σημαντικό ρόλο στα συνολικά φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά οποιουδήποτε εισπνεόμενου φαρμάκου, επηρεάζοντας την έναρξη δράσης και τη διάρκεια της επίδρασης. Αυτοί οι μηχανισμοί δρουν παράλληλα και είναι επομένως, πολύ δύσκολο να μελετηθεί κάποιος συγκεκριμένος μηχανισμός στον άνθρωπο, καθώς αυτό που παρατηρείται είναι το συνολικό άθροισμα.

#### **4.3 ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΠΕΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Όπως είδαμε και στα προηγούμενα κεφάλαια ο ρόλος των νεφρών είναι να φιλτράρουν το αίμα και να απομακρύνουν τις μη απαραίτητες ουσίες στα ούρα, έτσι μία ποσότητα του φαρμάκου που βρίσκεται στο αίμα αποβάλλεται μαζί με τα ούρα. Ένας από τους σημαντικότερους ρόλους στην εξουδετέρωση του φαρμάκου στο σώμα έχουν τα νεφρά. Τα νεφρά λαμβάνουν περίπου 1100ml/min ή 1,1liter /min αίματος ή περίπου το 22% της παροχής εξόδου της καρδιάς. Ο κύριος σκοπός τους είναι να απομακρύνουν τα ανεπιθύμητα προϊόντα όπως τα ούρα, η κρεατίνη, και το ουρικό οξύ από το αίμα, καθώς επίσης και να ελέγχουν την συγκέντρωση των ιόντων όπως το νάτριο, το κάλιο, το χλώριο και το υδρογόνο. Τα ούρα τα οποία συγκεντρώνονται από τα νεφρά, ανέρχονται περίπου στα 1,5 λίτρα την ημέρα.

Όπως είδαμε και στο 1<sup>ο</sup> κεφάλαιο κάθε νεφρό αποτελείται από εκατομμύρια νεφρώνες και κάθε νεφρώνας αποτελείται από το νεφρικό σπείραμα το οποίο περιέχεται μέσα στην κάψα του Bowman, το εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle και το αθροιστικό σωληνάριο. Το σπείραμα και εσπειραμένο σωληνάριο έχουν σημαντικό ρόλο στην εξουδετέρωση του φαρμάκου από το νεφρό.

Το αίμα όπως έχουμε προαναφέρει εισέρχεται στο σπείραμα μέσω του προσαγωγού αρτηριδίου και το εγκαταλείπει μέσω του απαγωγού, διαφοροποιημένο όμως λόγω του διηθήματος, το οποίο διέρχεται από τα τριχοειδή προς τον εξωαγγειακό χώρο που είναι η ουροφόρος κοιλότητα του Bowman (Εικόνα 4.2). Αυτό το πειραματικό διήθημα, σχηματίζεται εξαιτίας της διαφοράς πίεσης μεταξύ των τριχοειδών του σπειράματος και του ουροφόρου χώρου του Bowman. Η πειραματική βασική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη από τις πρωτεΐνες του πλάσματος που έχουν μοριακό βάρος πάνω από 69000 daltons. Έτσι φάρμακα τα οποία είναι δεσμευμένα στις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν δύναται να διηθηθούν, αντίθετα φάρμακα τα οποία παραμένουν αδέσμευτα με πρωτεΐνες και έχουν μοριακό βάρος μικρότερο των 69000 daltons διηθούνται κανονικά. 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 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. ξένες ουσίες για τον οργανισμό, φάρμακα, κρεατινίνη και ουρικό οξύ). Από την άλλη πλευρά υπάρχουν ουσίες οι οποίες απορροφώνται μόνο, όπως τα αμινοξέα και η γλυκόζη. Κάθε μία από τις παραπάνω φυσικοχημικές διαδικασίες, πειραματική 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 νάτριο φιλτράρεται αυξάνεται και ένα μικρότερο κλάσμα του φιλτραρισμένου νατρίου επαναρροφάται, με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση του νατρίου στο ουροποιητικό σύστημα.



Εικόνα 4. 2: Ανατομία νεφρώνα

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 ανθρωπίνου σώματος. Ο GFR εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ υδροστατικής και κολλοειδοσμοωτικής 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. Στο μεταβολισμό ενός φαρμάκου 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 σωληνάκια. 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 επαναρρόφιση 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. Γενικότερα πάντως η αγκύλη του Henle δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη του φαρμάκου από τον οργανισμό. Στη συνέχεια τα πρώτα τμήματα του άπυ εσπειραμένου σωληναρίου είναι παρόμοια με τα τμήματα της ανόδου της αγκύλης του Henle και έτσι δεν έχουμε παρά μόνο επαναρρόφιση ιόντων ενώ τα τοιχώματα του σωληναρίου είναι αδιαπέραστα από νερό και ουρία. Στα τελευταία τμήματα αντίθετα του άπυ εσπειραμένου σωληναρίου αλλά και του σωληναρίου συλλογής η διαπερατότητα σε νερό και ουρία επανέρχεται με αποτέλεσμα την όξυνση της ουρίας στο σωληνάριο και κατ'επέκταση τον έλεγχο της ισορροπίας οξέος-βάσης των σωματικών υγρών.

Ο ρυθμός επαναρρόφισης των ιόντων νατρίου ελέγχεται από την ορμόνη αλδοστερόνη. Επίσης η διαπερατότητα του νερού των απομακρυσμένων τμημάτων του άπυ 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 απορροφηθούν από τα συγκεκριμένα τμήματα του άπυ εσπειραμένου σωληναρίου επηρεάζοντας κατά αυτόν τον τρόπο το τελικό ρυθμό μεταβολισμού του φαρμάκου. Το αθροιστικό σωληνάριο συνεχίζει να απορροφά νερό υπό τον έλεγχο της αντιδιουρητικής ορμόνης ενώ δεν έχει καμία επίδραση στο μεταβολισμό 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 επαναρρόφισης στο άπυ εσπειραμένο σωληνάριο.

## 5 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

### 5.1 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟ ΤΑ ΝΕΦΡΑ

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 την εξαγωγή του μαθηματικού μοντέλου θεωρούμε μοναδική διαδρομή καθαρισμού του φαρμάκου τα νεφρά. Ο όγκος  $V_{\text{apparent}}$  είναι ο ίδιος όπως ορίσαμε στη προηγούμενη ενότητα ενώ ως συνολική συγκέντρωση φαρμάκου στο πλάσμα ορίζουμε τη συγκέντρωση  $C$  που αναφέρεται στο μη δεσμευμένο φάρμακο καθώς μόνο αυτό μπορεί να διηθηθεί στα νεφρά. Επίσης εισάγουμε μία νέα μεταβλητή το  $CL_{\text{renal}}$  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  $C_{L_{\text{renal}}}C$ . Έτσι διαμορφώνεται ένα νέο

ισοζύγιο μάζας στο φαινομενικό όγκο ελέγχου του σώματος:

$$V_{\text{apparent}} \frac{dC}{dt} = -CL_{\text{renal}}C \quad (5.1)$$

Αυτή η εξίσωση μπορεί να ολοκληρωθεί και να μας δώσει μια καινούρια εξίσωση, η οποία θα περιγράφει πως αλλάζει η συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στο σώμα συναρτήσει του χρόνου ξεκινώντας με μία αρχική συγκέντρωση στο πλάσμα:

$$C(t) = C_0 e^{-(CL_{\text{renal}}/V_{\text{apparent}})t} = C_0 e^{-k_{\text{renal}}t} \quad (5.2)$$

Βλέπουμε ότι η εξουδετέρωση του φαρμάκου από τα νεφρά είναι πρώτης τάξης, παρουσιάζοντας μία εκθετική πορεία στην συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Ο σταθερός ρυθμός εξουδετέρωσης από τα νεφρά,  $k_{\text{renal}}$ , σχετίζεται με τον νεφρικό καθαρισμό και τον φαινομενικό όγκο ( $V_{\text{apparent}}$ ) από την ακόλουθη εξίσωση:

$$k_{\text{renal}} = \frac{CL_{\text{renal}}}{V_{\text{apparent}}} \quad (5.3)$$

Αν το  $Q_{\text{urine}}$  παριστάνει τον ρυθμό ογκομετρικού σχηματισμού των ούρων, και  $C_{\text{urine}}$  την συγκέντρωση του φαρμάκου στα ούρα, τότε ένα ακόμα ισοζύγιο μάζας του φαρμάκου φαίνεται παρακάτω:

$$CL_{\text{renal}}C = Q_{\text{urine}}C_{\text{urine}} \quad \text{ή} \quad CL_{\text{renal}} = \frac{Q_{\text{urine}}C_{\text{urine}}}{C} \quad (5.4)$$

Αυτή η εξίσωση παρέχει μια σύνδεση ανάμεσα στο καθαρισμό από τα νεφρά και τον σχηματισμό των ούρων που περιέχουν ποσότητα του φαρμάκου.

## 5.2 ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

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:

$$k_i = \frac{CL_i}{V_{\text{apparent}}} \quad (5.5)$$

όπου  $i$  = μεταβολισμός, νεφρική λειτουργία, ιδρώτας, χολή, κόπρανα.



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

$$k_{te} = \sum_i k_i = \frac{1}{V_{apparent}} \sum_i CL_i = \frac{CL_{plasma}}{V_{apparent}} \quad (5.6)$$

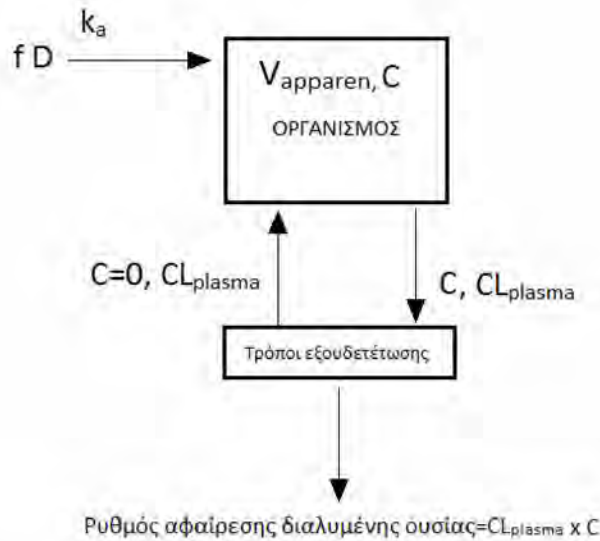
Τέλος η μεταβολή της συγκέντρωσης φαρμάκου με το χρόνο σύμφωνα με όλες τις παραπάνω διεργασίες δίνεται από τη σχέση:

$$C(t) = C_0 e^{-(k_{te})t} \quad (5.7)$$

## 6 ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ

Πολλά φάρμακα εισέρχονται στον οργανισμό από την στοματική κοιλότητα ή ενέσιμα. Άλλοι οδοί εισόδου είναι η ρινική κοιλότητα ή με την αναπνοή. 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. Κατ'αυτό τον τρόπο, αρχικά η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνεται και στη συνέχεια μειώνεται όπως φαίνεται στην καμπύλη I στην εικόνα του κεφαλαίου 3 (Εικόνα 3.1). Παρόλο που η απορρόφηση του φαρμάκου επηρεάζεται έντονα από την δοσολογία του, μπορεί να αποδειχτεί ότι, για τις περισσότερες περιπτώσεις, η διαδικασία απορρόφησης μπορεί να περιγραφεί με μία πρώτης τάξης κινηματική εξίσωση.

Η εικόνα 6.1 δείχνει ένα μοντέλο ενός διαμερίσματος στην περίπτωση της πρώτης τάξης απορρόφησης και εξουδετέρωσης. Σημειώνεται ότι χρειάζεται διαφορετικό ισοζύγιο μάζας για το φάρμακο στο σώμα το οποίο μειώνεται με τον χρόνο λόγω της απορρόφησης μέσα στο σώμα. 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.



**Εικόνα 6.1:** Μοντέλο με ένα διαμέρισμα με πρώτης τάξης απορρόφηση και εξουδετέρωση  
 Το ισοζύγιο μάζας του φαρμάκου στο φαινομενικό όγκο κατανομής μπορεί να γραφτεί:

$$V_{\text{apparent}} \frac{dC}{dt} = k_a A_{\text{body}} - CL_{\text{plasma}} C = k_a A_{\text{body}} - V_{\text{apparent}} k_{\text{te}} C \quad (6.1)$$

όπου  $A_{\text{body}}$  είναι η συνολική ποσότητα φαρμάκου που απομένει να απορροφηθεί και  $k_a$  αναπαριστά τη σταθερά ρυθμού απορρόφησης του φαρμάκου πρώτης τάξης.

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

$$\frac{dA_{\text{body}}}{dt} = -k_a A_{\text{body}} \quad (6.2)$$

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

$$A_{\text{body}}(t) = f D e^{-k_a t} \quad (6.3)$$

Αυτή η εξίσωση μπορεί να αντικατασταθεί στην 6.1 και έτσι να πάρουμε την έκφραση για την συνολική ποσότητα του φαρμάκου στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου. Υποθέτοντας ότι η αρχική συγκέντρωση του φαρμάκου ισούται με το μηδέν παίρνουμε:

$$C(t) = \frac{f D}{V_{\text{apparent}}} \left( \frac{k_a}{k_a - k_{\text{te}}} \right) (e^{-k_{\text{te}} t} - e^{-k_a t}) \quad (6.4)$$

Βλέπουμε ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα εξαρτάται από τον σταθερό ρυθμό πρώτης τάξης της απορρόφησης και της εξουδετέρωσης. Η συγκέντρωση είναι ανάλογη με το κλάσμα της δόσης του φαρμάκου που είναι απορροφήσιμο και αντιστρόφως ανάλογο την τον φαινομενικό όγκο ελέγχου.

Η έκφραση για τον χρόνο, στον οποίο υπάρχει η μέγιστη συγκέντρωση, μπορεί να υπολογιστεί βρίσκοντας την παράγωγο της εξίσωσης (6.4) ως προς τον χρόνο, θέτοντας την ίση με το μηδέν και λύνοντας ως προς τον χρόνο. Αυτός ο χρόνος συμβολίζεται  $\tau_{\max}$  και δίνεται από την ακόλουθη έκφραση:

$$\tau_{\max} = \frac{1}{k_a - k_{te}} \ln \left( \frac{k_a}{k_{te}} \right) \quad (6.5)$$

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

Η μέγιστη συγκέντρωση υπάρχει την χρονική στιγμή  $\tau_{\max}$ . Άρα κάνοντας αντικατάσταση την εξίσωση (6.5) στη (6.4) βρίσκουμε για την μέγιστη συγκέντρωση ότι:

$$C_{\max} = \left( \frac{fD}{V_{\text{apparent}}} \right) \left( \frac{k_a}{k_{te}} \right)^{\frac{k_{te}}{k_a - k_{te}}} \quad (6.6)$$

Αρκετά σημαντικός είναι και ο συνολικός χώρος κάτω από την καμπύλη C συναρτήσε του χρόνου ο οποίος συμβολίζεται  $AUC^{0 \rightarrow \infty}$  και ορίζεται από την ακόλουθη μαθηματική έκφραση:

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} \equiv \int_0^{\infty} C(t) dt \quad (6.7)$$

Αντικαθιστώντας τώρα την εξίσωση (5.4) στην παραπάνω και ολοκληρώνοντας βρίσκουμε για το  $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ :

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \frac{fD}{V_{\text{apparent}} k_{te}} = \frac{fD}{CL_{\text{plasma}}} \quad (6.8)$$

Είναι χρήσιμο να αναφέρουμε ότι η τιμή του  $AUC^{0 \rightarrow \infty}$  δεν εξαρτάται από την σταθερά του ρυθμού απορρόφησης.

## 6.1 ΠΡΩΤΗΣ ΤΑΞΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΣΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Όπως είδαμε μια μέθοδος για απορρόφηση πρώτης τάξης είναι μέσω της αναπνοής και με την είσοδο του φαρμάκου στο αναπνευστικό σύστημα. Σε αυτό το κεφάλαιο θα ασχοληθούμε

με τη διάλυση του φαρμάκου στο αναπνευστικό σύστημα και με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του.

### 6.1.1 ΒΑΣΙΚΑ ΓΕΩΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Από την μεριά της μηχανολογίας, η γεωμετρία της αναπνευστικής οδού δεν είναι πολύ γνωστή. Αυτή η έλλειψη της γνώσης υπάρχει για πολλούς λόγους. Πρώτον, η γεωμετρία των πνευμόνων περιέχει πολλές μικρές λεπτομέρειες (υπάρχουν εκατομμύρια κυψελίδες με διαμέτρους της τάξης του 300μm, καθεμία με απειροελάχιστη διαφορά από την άλλη) και για αυτό δεν είναι εφικτό να προσδιορίσουμε όλες τις λεπτομερείς πληροφορίες σε μεγάλο βαθμό. Δεύτερον, η γεωμετρία της αναπνευστικής οδού μεταβάλλεται με τον χρόνο λόγω της ίδιας της φύσης της αναπνοής στην οποία οι λεπτές δομές (οι κυψελίδες) γεμίζουν και αδειάζουν με την αναπνοή (και η χρονική εξάρτηση του σχήματος των κυψελίδων είναι άγνωστη). Τέλος, η γεωμετρία του αναπνευστικού σωλήνα ποικίλει σημαντικά στις λεπτομέρειες του από άνθρωπο σε άνθρωπο. Έτσι η τρισδιάστατη απεικόνιση όλων των αεραγωγών του πνεύμονα δεν είναι εφικτή για κάθε ανθρώπινο πνεύμονα, και δεν είναι πιθανόν να υπάρχει τέτοια ενημέρωση σύντομα.

Αυτή η έλλειψη της γνώσης είναι πιθανόν απογοητευτική για την μοντελοποίηση της μοίρας των εισπνεόμενων φαρμάκων στον πνεύμονα. Ωστόσο, ανεξάρτητα από αυτή την έλλειψη της γνώσης, υπάρχουν αρκετά που γνωρίζουμε σχετικά με τις βασικές πτυχές της αναπνευστικής οδού έτσι ώστε να σχεδιάσουμε απλά μοντέλα για την γεωμετρία της αναπνευστικής οδού. Λεπτομέρειες για την γνώση των γεωμετρικών χαρακτηριστικών της αναπνευστικής οδού δίνονται από αρκετά κείμενα (ICRP 1994, Mogen κ.ά. 1993), έτσι θα κάνουμε μία σύντομη παρουσίαση εδώ. Οι πνεύμονες αποτελούνται ουσιαστικά από μία σειρά σωλήνων που διακλαδώνονται, με τους σωλήνες να γίνονται σταδιακά όλο και μικρότεροι. Φυσικά οι σωλήνες καταλήγουν σε κυψελίδες. Τα βασικά χαρακτηριστικά του αναπνευστικού συστήματος φαίνονται στις εικόνα 4.1 και 1.6 (του κεφαλαίου 4 και 1 αντίστοιχα).

Μπορούν να οριστούν τρία βασικά τμήματα της αναπνευστικής οδού: η εξωθωρακική περιοχή, η τραχειοβρογχική περιοχή και η κυψελιδική περιοχή. Η εξωθωρακική περιοχή είναι η περιοχή της αναπνευστικής οδού η οποία βρίσκεται στην αρχή του αναπνευστικού συστήματος και καταλήγει μέχρι λίγο πριν την τραχεία. Η εξωθωρακική περιοχή περιλαμβάνει τα ακόλουθα συστατικά:

- Τη στοματική κοιλότητα (δηλαδή το στόμα)
- τη ρινική κοιλότητα (δηλαδή τη μύτη).
- Τον λάρυγγα, που περιέχει το φωνητικές χορδές
- Τον φάρυγγα, που είναι η περιοχή του λαιμού μεταξύ του λάρυγγα και είτε του στόματος είτε της μύτης. Ο όρος «λαιμός» συνήθως σημαίνει φάρυγγα και λάρυγγα

Η εξωθωρακική περιοχή είναι μια περιοχή με περίπλοκη γεωμετρία (Stapleton κ.ά. 2000), με σημαντική διακύμανση από άτομο σε άτομο. Σε ένα άτομο μπορεί να υπάρξει σημαντική διακύμανση στο σχήμα της στοματικής κοιλότητας λόγω αλλαγών στη θέση της γλώσσας και των γνάθων. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι το λαρυγγικό άνοιγμα στην τραχεία αλλάζει σχήμα με ρυθμό ροής (Brancaisano κ.ά. 1983), και έτσι αυτή είναι μια γεωμετρία που εξαρτάται από το χρόνο. Μια τυπική επιφάνεια διατομής του λάρυγγα είναι περίπου  $1 \text{ cm}^2$ , και μια τυπική διάσταση αυτού του ανοίγματος είναι 0,5-1,0 cm (Cheng et al. 1997, Stapleton κ.ά. 2000).

Αμέσως μετά την εξωθωρακική περιοχή είναι η τραχειοβρογχική περιοχή, μερικές φορές ονομάζεται επίσης «κατώτεροι αεραγωγοί» ('lower airways'). Αυτή η περιοχή διατηρεί τους αεραγωγούς που εκπέμπουν αέρα από τον λάρυγγα προς τις περιοχές ανταλλαγής αερίων του πνεύμονα, ξεκινώντας από την τραχεία, περνώντας από τους βρόγχους και σταματώντας στο τέλος των λεγόμενων «τερματικών βρογχιολίων» ('terminal bronchioles'). Οι βρόγχοι είναι οι πρώτες τρεις γενιές διακλαδισμένων αεραγωγών μετά την τραχεία. Οι δύο αεραγωγοί που διακλαδίζονται από την τραχεία ονομάζονται οι κύριοι βρόγχοι. Αυτά διακλαδίζονται στους λοβούς βρόγχους (εκ των οποίων υπάρχουν δύο στον αριστερό πνεύμονα και τρεις στον δεξιό πνεύμονα), οι οποίοι στη συνέχεια διακλαδίζονται στους τμηματικούς βρόγχους.

Συνολικά, οι εξωθωρακικοί και τραχειοβρογχικοί αεραγωγοί ονομάζονται «αγώγιμοι αεραγωγοί» ('conducting airways') δεδομένου ότι διοχετεύουν στον αέρα τις περιοχές ανταλλαγής αερίων του πνεύμονα. Ο όρος «κεντρικοί αεραγωγοί» ('central airways') μερικές φορές χρησιμοποιείται για να υποδείξει τις ανώτερες περιοχές των τραχειοβρογχικών αεραγωγών.

Οι τραχειοβρογχικοί αεραγωγοί καλύπτονται σε στρώμα βλέννας που επικαλύπτει τις λεπτές τρίχες (οι οποίες ονομάζονται βλεφαρίδες) που συνδέονται με τα τοιχώματα των αεραγωγών. Οι βλεφαρίδες συνεχώς κυματίζουν σε συγχρονισμό και δρουν για να καθαρίσουν τον λαιμό από το στρώμα βλέννας, όπου καταπίνεται ή αποχωρίζεται. Η κίνηση της βλέννας που προκαλείται από τις βλεφαρίδες οδηγεί σε αρκετά γρήγορη κάθαρση των σωματιδίων που εναποτίθενται στο στρώμα βλέννας στην τραχειοβρογχική περιοχή (δηλ. Συχνά σε 24 ώρες) . Ωστόσο, ορισμένα μικρότερα σωματίδια (με διάμετρο μικρότερα από λίγα μικρά) μπορεί να εισχωρήσουν κάτω από το στρώμα βλέννας λόγω μιας σειράς πιθανών επιδράσεων και μπορεί στη συνέχεια να μην καθαριστούν αμέσως από την κάθαρση των βλεννογόνων, αλλά μπορεί να παραμείνουν στους αγώγιμους αεραγωγούς για 24 ώρες ή περισσότερο . Έτσι, η αυστηρή διαίρεση της αναπνευστικής οδού σε περιοχές όπου τα σωματίδια εναπόθεσης καθαρίζονται γρήγορα (δηλ. Εντός 24 ωρών) και αργά (δηλ. Δεν καθαρίζονται εντός 24 ωρών) πιθανώς δεν είναι κατάλληλη για μικρότερα μεγέθη σωματιδίων

Αν και έχουν γίνει αρκετές μελέτες που έχουν μετρήσει διάφορες διαστάσεις των τμημάτων της αναπνευστικής οδού που αναφέρθηκαν παραπάνω, αυτές οι δομές έχουν τρισδιάστατο χαρακτήρα και οι λεπτομερείς διαστάσεις αυτής της τρισδιάστατης δομής δεν είναι γενικά γνωστές. Ωστόσο, πολλοί από τους αεραγωγούς έχουν περίπου κυλινδρικό σχήμα σε μεγάλο μέρος του μήκους τους, έτσι ώστε να μπορεί να χρησιμοποιηθεί διάμετρος και μήκος για τον χαρακτηρισμό τους. Ορισμένοι συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει μετρήσεις εκμαγείων φυσιολογικών πνευμόνων για να προτείνουν κατά προσέγγιση μοντέλα για τα μήκη, τις διαμέτρους και τον αριθμό των αεραγωγών για κάθε γενιά στον ανθρώπινο πνεύμονα (Weibel 1963, Horsfield and Cumming 1968, Hansen and Ampaya 1975, Phalen et al. 1978, Yeh and Schum 1980, Haefeli-Bleuer and Weibel 1988, Weibel 1991, μεταξύ άλλων). Αυτά τα μοντέλα αποτελούν φυσικά αρκετά δραστικές απλοποιήσεις της πραγματικής γεωμετρίας των πνευμόνων, αλλά οι πληροφορίες που παρέχουν είναι αρκετά χρήσιμες.

Ένα από τα πιο γνωστά από αυτά τα μοντέλα των πνευμόνων είναι το συμμετρικό μοντέλο του Weibel (1963), συνήθως αναφέρεται ως το μοντέλο Weibel A, το οποίο, παρά τα ελαττώματά του, έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς στη μοντελοποίηση της ροής αέρα στον πνεύμονα. Το μοντέλο Weibel A μοντελοποιεί τον πνεύμονα σε 24 «γενιές» ('Generations'). Προϋποθέτει ότι κάθε γενιά των πνευμόνων διακλαδίζεται συμμετρικά σε δύο πανομοιότυπα θυγατρικά κλαδιά. Οι «γενιές» 0-16 είναι η τραχειοβρογχική περιοχή, ενώ οι «γενιές» 17-23 αποτελούν την κυψελιδική περιοχή. Οι γενιές 17-19 είναι τα αναπνευστικά βρογχιόλια (με τον αριθμό των κυψελίδων σε ένα βρογχιόλιο να είναι 5, 8 και 12 για τις γενιές 17, 18 και 19 αντίστοιχα), ενώ οι γενιές 20-23 είναι κυψελιδικοί αγωγοί (με 20 κυψελίδες ανά αγωγό σε αυτό μοντέλο).

Η υπόθεση συμμετρικής διακλάδωσης απλοποιεί αρκετά την ανάλυση, δεδομένου ότι οι διάμετροι και τα μήκη των αεραγωγών μπορεί να διαφέρουν αρκετά σε πραγματικούς ανθρώπινους πνεύμονες, και έτσι δεν είναι απολύτως ακριβές. Αρκετά από τα πνευμονικά μοντέλα που αναφέρονται παραπάνω περιλαμβάνουν κάποια ασυμμετρία στην διακλάδωση. Ωστόσο, η υπόθεση συμμετρικής διακλάδωσης είναι αρκετά λογική για ορισμένους σκοπούς.

Οι διάμετροι και τα μήκη των αεραγωγών στην κυψελιδική περιοχή του μοντέλου Weibel A είναι γνωστό ότι είναι πολύ μικρά. Ένα αναθεωρημένο μοντέλο που εξηγεί αυτά τα γεγονότα δίνεται από τους Haefeli-Bleuer και Weibel (1988). Επιπλέον, το αρχικό μοντέλο Weibel A αντιστοιχεί σε όγκο του πνεύμονα  $4.8 \text{ l}$ , ενώ ένας μέσος ενήλικος άνδρας έχει όγκο πνεύμονα περίπου  $\text{FRC} = 3 \text{ l}$  [ $\text{FRC}$  σημαίνει λειτουργική υπολειμματική χωρητικότητα (Functional Residual Capacity)] που είναι ο όγκος των πνευμόνων στο τέλος μιας αναπνοής. Οι διαφορετικές γενιές των «αγωγίμων αεραγωγών» διογκώνονται διαφορετικά, για παράδειγμα η τραχεία αλλάζει λίγο το μέγεθος της καθώς τα πνευμόνια γεμίζουν κατά την εισπνοή, ενώ στα τερματικά βρογχιόλια αλλάζει πιο πολύ το μέγεθός τους (Lambert κ.ά. 1982).

Το μοντέλο Weibel A είναι επίσης γνωστό ότι υπολογίζει τις διαμέτρους των τραχειοβρογχικών αεραγωγών. Ο Phillips (1994) ανέλυσε τις μετρήσεις από ένα δείγμα που έλαβε από τον Raabe (1976) και πρότεινε πιο ρεαλιστικές τιμές για τις διαμέτρους των αεραγωγών. Μια συμμετρική γεωμετρία των πνευμόνων με βάση τα δεδομένα των αεραγωγών τους και τα κυψελιδικά δεδομένα των Haefeli-Bleuer και Weibel (1988) δίνονται από τον Finlay (2000) και φαίνεται στον Πίνακα 5.1. Σημειώστε ότι οι «αγώγιμοι αεραγωγοί» τελειώνουν στη γενιά 14 στο μοντέλο Finlay et al (2000), σε αντίθεση με μοντέλο Weibel A που τελειώνουν στη γενιά 16. Για λόγους σύγκρισης, στον Πίνακα 5.1 φαίνεται επίσης ένα μοντέλο Weibel A κλιμακούμενο σε FRC=3 λίτρα.

Πίνακας 6. 1: Γεωμετρικά χαρακτηριστικά του πνεύμονα με βάση το μοντέλο Weibel A (Weibel 1963) και τον Finlay (2000).

«Γενιές»	Μήκος Finlay κ.ά. (cm)	Μήκος Weibel A (cm)	Διάμετρος Finlay κ.ά. (cm)	Διάμετρος Weibel A (cm)	Αθροιστικός Όγκος Finlay κ.ά. (cm <sup>3</sup> )	Αθροιστικός Όγκος Weibel A (cm <sup>3</sup> )
0	12.456	10.26	1.81	1.539	32.05	19.07
1	3.164	4.07	1.414	1.043	43.401	25.64
2	2.862	1.624	1.115	0.71	54.572	28.64
3	2.281	0.65	0.885	0.479	65.786	29.5
4	1.78	1.086	0.706	0.385	76.918	31.7
5	1.126	0.915	0.565	0.299	85.948	33.76
6	0.897	0.769	0.454	0.239	95.237	35.95
7	0.828	0.65	0.364	0.197	106.236	38.39
8	0.745	0.547	0.286	0.159	118.458	41.14
9	0.653	0.462	0.218	0.132	130.922	44.39
10	0.555	0.393	0.162	0.111	142.711	48.26
11	0.454	0.333	0.121	0.093	153.381	53.01
12	0.357	0.282	0.092	0.081	163.119	59.14
13	0.277	0.231	0.073	0.07	172.644	66.26
14	0.219	0.197	0.061	0.063	183.13	77.14
15	0.134	0.171	0.049	0.056	204.967	90.7
16	0.109	0.141	0.048	0.051	239.898	190.26
17	0.091	0.121	0.039	0.046	284.101	139.32
18	0.081	0.1	0.037	0.043	357.893	190.61
19	0.068	0.085	0.035	0.04	474.046	288.17
20	0.068	0.071	0.033	0.038	689.872	512.95
21	0.068	0.06	0.03	0.037	1067.707	925.25
22	0.065	0.05	0.028	0.035	1742.742	1694.17
23	0.073	0.043	0.024	0.035	3000	3000

Στον Πίνακα 5.1 παρατηρούμε, επίσης, ότι το μεγαλύτερο μέρος του όγκου των πνευμόνων περιέχεται στην κυψελιδική περιοχή. Πιο συγκεκριμένα, οι εξωθωρακικοί αεραγωγοί σε έναν ενήλικα έχουν όγκο περίπου 50 ml. ενώ η τραχειοβρογχική περιοχή έχει όγκο περίπου 100 ml. Ένας χρήσιμος κανόνας που ανέπτυξε ο West (1974) βρίσκει τον αγωγίμο όγκο των αεραγωγών (σε ml) περίπου ίσο με το σωματικό βάρος σε λίβρες . Το υπόλοιπο του όγκου των πνευμόνων (που είναι συνήθως μεταξύ 2000 και 4000 ml κατά την αναπνοή, αλλά είναι περίπου 6000 ml σε έναν ενήλικο άνδρα όταν είναι πλήρως διογκωμένο) καταλαμβάνεται από τις 300 εκατομμύρια κυψελίδες

Είναι χρήσιμο να αναφέρουμε ότι οι παραπάνω περιγραφές της γεωμετρίας των πνευμόνων βασίζονται σε μετρήσεις που έγιναν σε φυσιολογικούς πνεύμονες. Τα άτομα με πνευμονική νόσο, όπως άσθμα, κυστική ίνωση, εμφύσημα κ.λπ., μπορεί να έχουν μέρη των πνευμόνων τους που διαφέρουν αρκετά από την κανονική γεωμετρία.

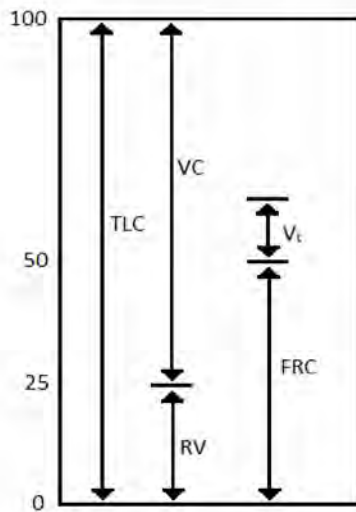
### 6.1.2 ΟΓΚΟΙ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΟΙ ΡΟΗΣ

Υπάρχει μεγάλη ποσότητα βιβλιογραφίας σχετικά με τη φυσιολογική αναπνευστική δυναμική (Chang και Ραίνα 1989). Ωστόσο, για τους σκοπούς μας ενδιαφερόμαστε μόνο για τους ρυθμούς ροής και τους όγκους που αναμένονται κατά την εισπνοή. Μερικοί βασικοί ορισμοί είναι οι εξής:

- Αναπνεόμενος όγκος, VT: ονομάζεται ο όγκος που εισπνέεται (ή εκπνέεται) κατά το φυσιολογικό αναπνευστικό κύκλο. Μετριέται σε l ή, συχνότερα, σε ml. Συνήθως μετριέται ο εκπνεόμενος VT και μετριέται σε ml και η φυσιολογική του τιμή για νεογέννητα είναι 15 ml, ενώ για νεαρούς ενήλικες άνδρες, 500ml.
- συχνότητα αναπνοής f: ο αριθμός των αναπνοών ανά λεπτό - συνήθως περίπου 12 για ενήλικες.
- συνολική χωρητικότητα των πνευμόνων (TLC): ο συνολικός όγκος των εναέριων χώρων στον πνεύμονα όταν διογκώνεται στο μέγιστο (με όσο μεγαλύτερη αναπνοή μπορεί να πάρει) - συνήθως περίπου 6 λίτρα σε ενήλικες
- λειτουργική υπολειμματική χωρητικότητα (FRC): ο όγκος των πνευμόνων στο τέλος μιας αναπνοής - συνήθως περίπου 3 λίτρα σε ενήλικες.
- υπολειπόμενος όγκος (RV): ο όγκος των εναέριων χώρων όταν ο πνεύμονας διογκώνεται ελάχιστα (με την εκπνοή όσο περισσότερου αέρα από έναν πνεύμονα)
- ζωτική χωρητικότητα (VC): ο μεγαλύτερος δυνατός όγκος που μπορεί να εισπνεύσει (λαμβάνεται με την εκπνοή στον υπολειπόμενο όγκο και έπειτα στην εισπνοή στο TLC) - συνήθως πάνω από 4 λίτρα.
- FEV<sub>1</sub> (αναγκαστικός όγκος εκπνοής σε ένα δευτερόλεπτο): ο μέγιστος όγκος που μπορεί να εκπνεθεί εντός ενός δευτερολέπτου ξεκινώντας από το TLC.



Οι παραπάνω όγκοι συνδέονται μεταξύ τους. Για την καλύτερη κατανόηση των όγκων αυτών καθώς και την συσχέτισή τους βοηθάει η παρακάτω εικόνα (Εικόνα 6.2).



Εικόνα 6. 2: Ποσοστιαία απεικόνιση των όγκων του πνεύμονα

Οι τυπικές τιμές αυτών των όγκων είναι συνάρτηση της ηλικίας, του ύψους, του βάρους και της φυλής (Quanjer κ.ά. 1993, ICRP 1994) καθώς και της νόσου. Παρόλα αυτά, έχουν συμφωνηθεί τυπικές τιμές αναφοράς αρκετών πνευμονικών όγκων (Quanjer κ.ά. 1993) οι οποίοι φαίνονται στον παρακάτω πίνακα συναρτήσει της ηλικίας του ύψους και του φύλου (Πίνακας 6.2).

Πίνακας 6. 2: Αναφορικές τιμές στους όγκους του πνεύμονα (Quanjer κ.ά. 1993)

Όγκοι	Αναφορική τιμή σε λίτρα (A: ηλικία σε χρόνια, H: ύψος σε m)	Σχετική Τυπική Απόκλιση
VC	Άνδρας: 5,76H-0,026A-4,34	0,61
	Γυναίκα: 4,43H-0,026A-2,89	0,43
FRC	Άνδρας: 2,34H-0,0009A-1,09	0,60
	Γυναίκα: 2,24H-0,001A-1	0,50
TLC	Άνδρας: 7,99H-7,08	0,70
	Γυναίκα: 6,60H-5,79	0,50

Στην αναπνοή, οι χρόνοι εκπνοής είναι συνήθως μεγαλύτεροι από τους χρόνους εισπνοής, έτσι ώστε οι ρυθμοί εισπνοής να είναι ελαφρώς υψηλότεροι από τους ρυθμούς εκπνοής. Ο όρος «κύκλος λειτουργίας» ('duty cycle') χρησιμοποιείται για να αναφέρεται στην αναλογία του χρόνου εισπνοής διαιρούμενη με την περίοδο αναπνοής. Η Ομάδα Εργασίας για τη Δυναμική των Πνευμόνων (The Task Group on Lung Dynamics) (1966) προτείνει έναν κύκλο

αναπνοής όπου η εισπνοή καταλαμβάνει το 43,5% της περιόδου αναπνοής, ενώ η εκπνοή καταλαμβάνει το 51,5% ενός κύκλου, με μια παύση 5% πριν από την εκπνοή.

Τυπικές τιμές των όγκων του πνεύμονα και ρυθμών ροής για διάφορες ηλικιακές ομάδες φαίνονται στον Πίνακα 6.3 με βάση τους Hofmann κ.ά. (1989) και Taussig κ.ά. (1977).

Πίνακας 6.3: Προσεγγιστικοί όγκοι για διάφορες ηλικίες (Hofmann κ.ά. 1989 ,Taussig κ.ά. 1977)

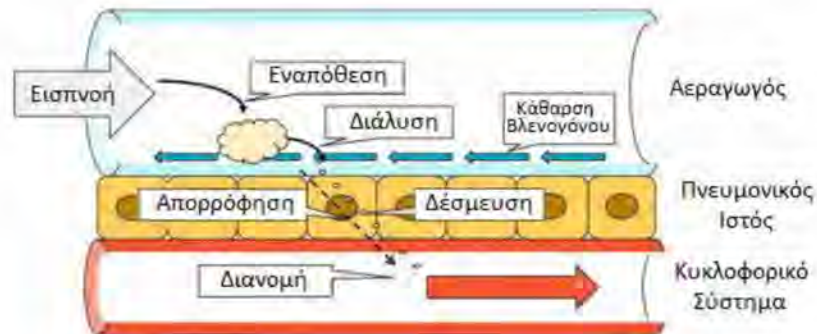
Ηλικία	Αναπνεόμενος όγκος (l)	Ρυθμός ροής (l/min)	Συχνότητα (αναπνοές/min)
<b>6 μηνών</b>			
Ενώ κοιμάται	0.075	4.8	32
Σε χαμηλή δραστηριότητα	0.175	6.0	17
<b>2 χρονών</b>	0.19	8.2	21.6
<b>4 χρονών</b>	0.23	11.1	24
<b>8 χρονών</b>	0.325	13	20
<b>Ενήλικας άνδρας</b>	0.750	18	12

### 6.1.3 ΔΙΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Σύμφωνα με τον Forbes η διάλυση σε μια διαδικασία, η οποία γίνεται σε έμβιο οργανισμό (in vivo), δεν επηρεάζεται μόνο από ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας, όπως η διαλυτότητα και η επιφάνεια του- τα οποία μπορούν να ελεγχθούν και να μετρηθούν σε μια διαδικασία, η οποία γίνεται σε πειραματικό σωλήνα (in vitro)- αλλά και από φυσιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου της σύνθεσης των υγρών επένδυσης των αεραγωγών, την διαπερατότητα του επιθηλίου των αεραγωγών και τον ρυθμό εκκαθάρισης σωματιδίων, τα οποία ποικίλλουν μεταξύ διαφορετικών περιοχών του πνεύμονα. Για παράδειγμα, η επιθηλιακή διαπερατότητα για πολλές ενώσεις (ανάλογα με τις μοριακές ιδιότητες) είναι σημαντικά υψηλότερη σε αναπνευστικές περιοχές σε σύγκριση με τους αεραγωγούς και η διείσδυση θα μπορούσε ενδεχομένως να αντικαταστήσει τη διάλυση ως βήμα περιορισμού του ρυθμού καθώς η θέση εναπόθεσης κινείται από το περιφερειακό τμήμα προς το κεντρικό τμήμα του πνεύμονα.

Η απορρόφηση των φαρμάκων από τους πνεύμονες στο κυκλοφορικό σύστημα είναι γενικά γρήγορη, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα για ενώσεις με ένα ευρύ φάσμα φυσικοχημικών ιδιοτήτων . Η παθητική διάχυση φαίνεται να είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός. Η διαπερατότητα στα φάρμακα σε διαφορετικές περιοχές των πνευμόνων θεωρείται ότι ποικίλλει ανάλογα με το πώς οι ιδιότητες των μορίων επιτρέπουν την αλληλεπίδρασή τους με το περιβάλλον έξω από τα κύτταρα, όπως είναι , σύνθεση υγρού επένδυσης, ο τύπος κυττάρου και το πάχος του, η έκταση και οι διαστάσεις των συνδέσεων μεταξύ κυττάρων, η ροή αίματος , και οι μηχανισμοί εκκαθάρισης. Για παράδειγμα, η απορρόφηση ενός μικρού, υδρόφιλου μορίου σε ανθρώπους παρατηρήθηκε σε μεγαλύτερη έκταση με ταυτόχρονη εφαρμογή απορρόφησης όταν

χορηγείται περιφερειακά. Αν και μπορεί να χορηγηθούν κυρίως σε κεντρικές ή περιφερειακές περιοχές, τα τρέχοντα εισπνεόμενα φάρμακα δεν στοχεύουν αποκλειστικά μια συγκεκριμένη περιοχή των πνευμόνων και η απορρόφηση του φαρμάκου γίνεται από διάφορες περιοχές.



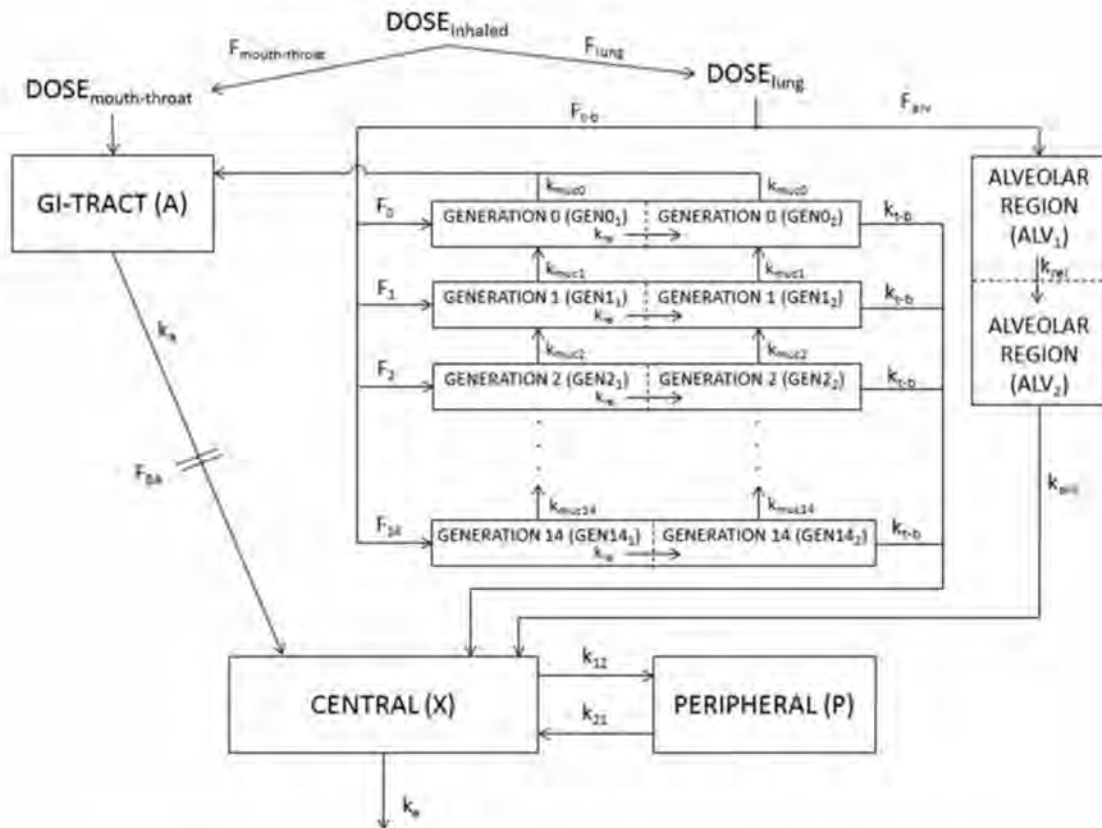
**Εικόνα 6. 3:** Σχηματική εναπόθεση σωματιδίων, καθαρση βλεννογόνου (MCC), διάλυση, απορρόφηση, εμπλοκή στόχου και διάχυση στο σύστημα

Το αποτέλεσμα της διάλυσης στους τοπικούς ιστούς σε προφίλ συγκέντρωσης – χρόνου, και κατά συνέπεια στην αποτελεσματικότητα και στην διάρκεια της επίδρασης, είναι λιγότερο εμφανή και μπορεί να διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών περιοχών των πνευμόνων.

Για την πρόβλεψη της θεραπευτικής απόδοσης χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της διάλυσης στους τοπικούς ιστούς, και πιο συγκεκριμένα στην σχέση μεταξύ της διάλυσης, της διαπερατότητας και της εκκαθάρισης σωματιδίων.

#### 6.1.4 ΡΥΘΜΟΣ ΔΙΑΛΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Για την πρόβλεψη της εξέλιξης των εισπνεόμενων φαρμάκων με την πάροδο του χρόνου θα χρησιμοποιήσουμε το μοντέλο των Finlay, Weber και Hochhaus, το οποίο απεικονίζεται σχηματικά στην παρακάτω εικόνα (**Εικόνα 6.4**). Οι πνεύμονες αντιπροσωπεύονται από ένα μόνο κυψελιδικό διαμέρισμα (ALV) μαζί με 15 διαμερίσματα που αντιστοιχούν στις «γενιές» τραχειοβρογχιακών αεραγωγών 0 έως 14 (GEN0 έως GEN14). Κάθε ένα από αυτά τα διαμερίσματα υποδιαιρείται σε δύο, (ALV1, ALV2).



**Εικόνα 6. 4:** Σχηματική απεικόνιση του μοντέλου των Weber και Hochhaus.

Υπάρχει ακόμα ένα διαμέρισμα που αντιπροσωπεύει τη γαστρεντερική οδό (A), στην οποία μπορεί να καταλήξει ακόμα και το 50% της δόσης ενός εισπνεόμενου φαρμάκου και συμπεριλήφθηκε για να καταλογίσει την απόθεση φαρμάκων απευθείας στην εξωθωρακική περιοχή, στον λαϊμό, τους αεραγωγούς και το φάρμακο που εισέρχεται στο γαστρεντερικό σωλήνα μέσω κάθαρσης των βλεννογόνων. Επίσης υπάρχει ένα πρότυπο μοντέλο δύο διαμερισμάτων που υιοθετήθηκε για να αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο σώμα. Το κεντρικό διαμέρισμα (X) αντιπροσωπεύει το αίμα και τα άλλα όργανα, ενώ το περιφερειακό διαμέρισμα (P) αντιπροσωπεύει τους ιστούς τους οποίους δεν αιματώνονται καλά.

Με αναφορά στο σχήμα στην παραπάνω εικόνα (**Εικόνα 6.4**), το μοντέλο λαμβάνει είσοδο από το μοντέλο εναπόθεσης εισπνεόμενων φαρμάκων με τη μορφή περιφερειακών κλασμάτων ( $F_{mouth-throat}$ ,  $F_{t-br}$ ,  $F_{alv}$ ,  $F_0$ ,  $F_1, \dots, F_{14}$ ) με βάση το μοντέλο πνευμόνων και αναπνοής. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης, οι σταθερές ρυθμού πρώτης τάξης  $k_{t-b}$  και  $k_{alv}$  για να μοντελοποιήσουν την απορρόφηση του ελεύθερου φαρμάκου από τραχειοβρογχικούς και κυψελιδικούς χώρους, αντίστοιχα.

Ο ρυθμός μεταβολής της μάζας ενός διαλυόμενου σωματιδίου μπορεί να εκφράζεται ως:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{-SD}{h} (C_s - C_b) \quad (6.9)$$

όπου  $m$  είναι η μάζα του αδιάλυτου σωματιδίου,  $S$  είναι η επιφάνεια μεταξύ του διαλυόμενου σωματιδίου και του διαλύτη,  $D$  είναι ο συντελεστής διάχυσης των διαλυμένων ειδών στο διαλύτη,  $h$  η διάλυση του οριακού πάχους της επιφάνειας του σωματιδίου,  $C_s$  και  $C_b$  οι συγκεντρώσεις μάζας των διαλυμένων ουσιών στην επιφάνεια (surface) των σωματιδίων και στον όγκο, αντίστοιχα.

Για τον υπολογισμό του ρυθμού διάλυσης του φαρμάκου σε κάθε γενιά η εξίσωση (6.9) αντικαταστέιτε με την ακόλουθη έκφραση:

$$\frac{dm_i}{dt} = -k_{diss,TB} m_i^{2/3} (C_s - C_{b,i}) \quad (6.10)$$

όπου  $m_i$  είναι η μάζα του αδιάλυτου φαρμάκου στην ίσθη τραχειοβρογχική «γενιά»,  $C_{b,i}$  είναι η συγκέντρωση του ελεύθερου (διαλυμένου) φαρμάκου στην  $i$  «γενιά»,  $C_s$  είναι η διαλυτότητα του φαρμάκου στο υγρό των αεραγωγών και  $k_{diss,TB}$  είναι μια σταθερά η οποία είναι ίδια σε όλους τους τραχειοβρογχικούς αεραγωγούς. Για σφαιρικά σωματίδια διασκορπισμένα και πλήρως βυθισμένα στο υγρό της επιφάνειας των αεραγωγών, η συνολική επιφάνεια μεταξύ σωματιδίων και διαλύτη σε μια δεδομένη «γενιά» είναι ανάλογη με το  $m_i^{2/3}$ , όπως σημειώνεται από τους Hixson και Crowell για τη διάλυση συμπαγών σωματιδίων γενικά.

Η σταθερά  $k_{diss,TB}$  που χρησιμοποιείται στο μοντέλο τραχειοβρογχικής διάλυσης μπορεί να διερευνηθεί περαιτέρω εξισώνοντας τη δεξιά πλευρά των εξισώσεων (6.9) και (6.10). Με την υπόθεση ότι όλη η μάζα του φαρμάκου σε μια δεδομένη «γενιά» περιέχεται σε διεσπαρμένα και πλήρως βυθισμένα σφαιρικά σωματίδια ομοιόμορφης πυκνότητας, μπορεί να γίνει ο ακόλουθος ορισμός:

$$k_{diss,TB} = \frac{D}{h} \left( \frac{6\sqrt{\pi}}{\rho} \right)^{2/3} \quad (6.11)$$

όπου  $\rho$  είναι η πυκνότητα των σωματιδίων.

Η εξίσωση αυτή επιτρέπει την εκτίμηση του  $k_{diss,TB}$  με βάση τις τιμές του συντελεστή διάχυσης,  $D$ , το πάχος του στρώματος διάλυσης,  $h$ , και την πυκνότητα σωματιδίων,  $\rho$ . Για τον συντελεστή διάχυσης χρησιμοποιείται μια τιμή ίση με  $6,87 \cdot 10^{-6}$  cm<sup>2</sup>/s. Για την πυκνότητα σωματιδίων μπορεί να γίνει μια εκτίμηση περίπου στα 0,5 g/cm<sup>3</sup>. Για ένα διαλυόμενο σωματίδιο, το πάχος της διάλυσης συνήθως προσεγγίζεται ως η ακτίνα των σωματιδίων.

## 7 ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

Καθώς το φάρμακο εισέλθει στο αναπνευστικό σύστημα (και σε οποιοδήποτε άλλο σύστημα), όπως είδαμε και στα προηγούμενα κεφάλαια, απορροφάται από το αίμα και στη συνέχεια το φάρμακο το οποίο δεν μεταβολίζεται οδηγείται στα νεφρά όπου φιλτράρεται και τελικά εμφανίζεται στα ούρα. Ο ρυθμός με τον οποίο το φάρμακο συσσωρεύεται στα ούρα δίνεται από τη παρακάτω σχέση στην οποία  $M_{urine}$  θεωρούμε τη μάζα του φαρμάκου στα ούρα κάθε χρονική στιγμή:

$$\frac{dM_{urine}}{dt} = k_{renal} V_{apparent} C \quad (7.1)$$

Ολοκληρώνοντας την εξίσωση (7.1) και αντικαθιστώντας την εξίσωση (5.7) (του κεφαλαίου 5) προκύπτει η μάζα του φαρμάκου στα ούρα κάθε χρονική στιγμή για το μοντέλο της ταχείας έγχυσης μιας δόσης φαρμάκου:

$$M_{urine}(t) = \left( \frac{k_{renal} C_0 V_{apparent}}{k_{te}} \right) (1 - e^{-(k_{te})t}) \quad (7.2)$$

Μετά από αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα ( $t \rightarrow \infty$ ), η εξίσωση (7.2) μας παρέχει πληροφορίες για την συνολική ποσότητα του φαρμάκου στα ούρα,  $M_{urine}$ .

$$M_{urine} = \frac{k_{renal} C_0 V_{apparent}}{k_{te}} = D \frac{k_{renal}}{k_{te}} = AUC^{0 \rightarrow \infty} CL_{renal} \quad (7.3)$$

Έτσι βρίσκουμε μία σχέση ανάμεσα στην συνολική ποσότητα του φαρμάκου που έχει συσσωρευτεί στα ούρα, τον καθαρισμό από τα νεφρά και της συνολικής επιφάνειας κάτω από την καμπύλη ( $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ ). Παρατηρούμε, επίσης, ότι αν η μοναδική διαδικασία αποδόμησης του φαρμάκου είναι τα νεφρά ( $k_{renal} = k_{te}$ ) τότε η συνολική ποσότητα φαρμάκου που συλλέγεται στα ούρα πρέπει να είναι ίση με την αρχική δόση φαρμάκου που εισάγουμε στον οργανισμό.

Ο ρυθμός με τον οποίο το φάρμακο εισέρχεται στα ούρα εξακολουθεί να περιγράφεται από την εξίσωση (7.1) και μέσω της εξίσωσης (6.4) (του κεφαλαίου 6) η ποσότητα αυτή του φαρμάκου κάθε χρονική στιγμή δίνεται από το τύπο:

$$M_{urine}(t) = \left( \frac{fDk_{renal}}{k_{te}} \right) \left[ 1 - \frac{1}{k_a - k_{te}} (k_a e^{-(k_{te})t} - k_{te} e^{-(k_a)t}) \right] \quad (7.4)$$

Μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα ( $t \rightarrow \infty$ ), και εφόσον έχει καθαριστεί όλο το σώμα από το φάρμακο, η συνολική ποσότητα του φαρμάκου που υπάρχει στα ούρα δίνεται από την παρακάτω σχέση:

$$M_{urine}^{\infty} = fD \frac{k_{renal}}{k_{te}} \quad (7.5)$$

Παρατηρούμε ότι η μοναδική δίοδος αποδόμησης του φαρμάκου είναι τα νεφρά ( $k_{renal}=k_{te}$ ) τότε  $M_{urine}^{\infty} = fD$

Αν από την εξίσωση (7.5) αφαιρέσουμε την (7.4), τότε η εξίσωση που παίρνουμε μας δείχνει τη ποσότητα του φαρμάκου που απομένει για να εκκριθεί από τα νεφρά. Αυτή η εξίσωση είναι μία βολική μορφή για τον προσδιορισμό των σταθερών ρυθμών απορρόφησης και εξουδετέρωσης του φαρμάκου, από τα δεδομένα που λαμβάνουμε από την αποβολή των ούρων:

$$M_{urine}^{\infty} - M_{urine}(t) = \frac{M_{urine}^{\infty}}{k_a - k_{te}} \left( k_a e^{-(k_a)t} - k_{te} e^{-(k_{te})t} \right) \quad (7.6)$$

Οι παράμετροι ( $k_a$  και  $k_{te}$ ) μπορούν να προσδιοριστούν εκτελώντας μη γραμμική παλινδρόμηση (στατιστική προσεγγιστική μέθοδος) από τα δεδομένα των ούρων που αποβάλλονται.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Υπάρχουν πολλοί τρόποι να εισέλθει ένα φάρμακο στον οργανισμό. Χωρίζονται ωστόσο σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την εντερική και την παρεντερική. Στην εντερική οδό τα φάρμακα εισέρχονται στο σώμα μέσω του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ όλες οι άλλες διαδρομές ονομάζονται παρεντερικές. Στις παρεντερικές η πιο διαδεδομένη μέθοδος είναι η χορήγηση φαρμάκων μέσω του αναπνευστικού συστήματος.

Η μέθοδος με την οποία το φάρμακο εισέρχεται στο αναπνευστικό σύστημα εντάσσεται και σε μία ακόμα κατηγορία, αυτή της πρώτης τάξης απορρόφησης και εξουδετέρωσης. Στη περίπτωση της πρώτης τάξης απορρόφησης σε πρώτη φάση το φάρμακο απορροφάται και μέσω του πλάσματος διαχέεται στο υπόλοιπο σώμα και σε δεύτερη φάση αποδομείται μέσω των διεργασιών εξάλειψης. Κατ' αυτό τον τρόπο, αρχικά η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα αυξάνεται και στη συνέχεια μειώνεται.

Για την πρόβλεψη της εξέλιξης των εισπνεόμενων φαρμάκων με τη πάροδο του χρόνου έχουν αναπτυχθεί αρκετά μοντέλα. Το μοντέλο το οποίο αναλύσαμε σε αυτή την εργασία είναι το μοντέλο των Finlay, Weber και Hochhaus, στο οποίο οι πνεύμονες χωρίζονται σε 15 διαμερίσματα. Έτσι η διαδικασία της μοντελοποίησης είναι πιο απλή διότι μπορεί να προβλεφτεί σε ποιο διαμέρισμα θα παραμείνει το φάρμακο και με τη ρυθμό θα απορροφηθεί.

Μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα έχει εκμηδενιστεί. Ανάλογα από το φάρμακο, αυτό το διάστημα μπορεί να είναι από μερικές ώρες μέχρι και μερικές εβδομάδες. Ένα ποσοστό έχει απορροφηθεί από τον οργανισμό και το υπόλοιπο έχει αποβληθεί από τα ούρα. Τότε έχει “κλείσει ο κύκλος” του φαρμάκου και δεν θα υπάρχει καθόλου στον οργανισμό. Αυτή η χρονική στιγμή πρέπει να προβλεφθεί σωστά γιατί με αυτόν τον τρόπο θα γνωρίζουμε πότε ο οργανισμός θα είναι “καθαρός” από το φάρμακο και επίσης θα μπορούμε να προσδιορίσουμε σωστά την χρονική στιγμή της επόμενης χορήγησης του φαρμάκου έτσι ώστε να είναι σταθερή η συγκέντρωση του στον οργανισμό αν αυτό θεωρηθεί απαραίτητο.



## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Brancatisano, T., Collett, P. W. and Engel L. A. (1983), Respiratory movements of the vocal cords, *Journal of Applied Physiology*, 54 (5), 1269-1276.
- [2] Camner P, Mossberg B, Philipson K (1973) Tracheobronchial clearance and chronic obstructive lung disease, *Scandinavian journal of respiratory diseases*, 54 (5), 272–281.
- [3] Chang, H. H. and Paiva, M., *Respiratory Physiology: An Analytical Approach*, Marcel Dekker, New York, 1989.
- [4] Cheng, K.H., Cheng, Y.S., Yeh, H.C. and Swift D. L. (1997) Measurements of airway dimensions and calculations of mass transfer characteristics of human oral passages, *Journal of Biomechanical Engineering.*, 119 (4), 476-482.
- [5] Eljamal M, Nagarajan S, Patton JS (1996) In situ and in vivo methods for pulmonary delivery, *Pharmaceutical Biotechnology*, 8 (3), 361–374.
- [6] Esmailpour N, Högger P, Rabe KF, Heitmann U, Nakashima M, Rohdewald P (1997) Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo, *European Respiratory Journal*, 10 (7), 1496–1499.
- [7] Finlay, W. H. and Gehmlich, M. G. (2000) Inertial sizing of aerosol inhaled from two dry powder inhalers with realistic breath patterns vs. constant flow rates, *International Journal of Pharmaceutics*, 210 (1-2), 83-95.
- [8] Finlay, W. H., Lange, C. F., King, M. and Speert, D. (2000) Lung delivery of aerosolized dextran, *Lung delivery of aerosolized dextran*, 161 (1), 91-97.
- [9] Forbes B, Ehrhardt C. (2005) Human respiratory epithelial cell culture for drug delivery applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60 (2), 193-205.
- [10] Forbes B, Shah A, Martin GP, Lansley A.B. (2003) The human bronchial epithelial cell line 16HBE14o—as a model system of the airways for studying drug transport. *International Journal of Pharmaceutics*, 257 (1-2), 161–167.
- [11] Haefeli-Bleuer, B. and Weibel, E. R. (1988) Morphometry of the human pulmonary acinus, *The Anatomical Record*, 220 (4), 401-424.
- [12] Hansen, J. E. and Ampaya, E. P. (1975) Human air space shapes, sizes, areas and volumes, *Journal of Applied Physiology*, 38 (6), 990-995.
- [13] Hixson A, and Crowell J.H. (1931) Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, *Industrial & Engineering Chemistry*, 23 (8), 923–931.
- [14] Hofmann, W. (1982) Mathematical model for the postnatal growth of the human lung, *Respiration Physiology*, 49 (1), 115-129.
- [15] Hofmann, W., Martonen, T. B. and Graham, R. C. (1989) Predicted deposition of nonhygroscopic aerosols in the human lung as a function of subject age, *Journal of Aerosol Medicine*, 2 (1), 49-68.

- [16] Horsfield, K. and Cumming, G. (1968) Morphology of the bronchial tree in man, *Journal of Applied Physiology*, 24 (3), 373-383.
- [17] ICRP (1994) Publication 66: Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, *Annals of the ICRP*, 24 (1-3).
- [18] Lambert, R. K., Wilson, T. A., Hyatt, R. E. and Rodarte, J. R. (1982) A computation methodology for expiratory flow, *Journal of Applied Physiology*, 52 (1), 44-56.
- [19] Mobley C, Hochhaus G (2001) Methods used to assess pulmonary deposition and absorption of drugs, *Drug Discovery Today*, 6 (7), 367-375.
- [20] Moren, F., Dolovich, M. B., Newhouse, M. T. and Newman, S. P., *Aerosols in Medicine: Principles, Diagnosis and Therapy*, Elsevier, New York, 1993.
- [21] Patton JS, Fishburn CS, Weers JG (2004) The lungs as a portal of entry for systemic drug delivery, *Proceeding of the American Thoracic Society*, 1 (4), 338-344.
- [22] Phalen, R. F., Oldham, M. J., Beaucage, C. B., Crocker, T. T. and Mortensen, J. D. (1985) Postnatal enlargement of the human tracheobronchial airways and implications for particle deposition, *The Anatomical Record*, 212 (4), 368-380.
- [23] Phalen, R. F., Yeh, H. C., Schum, G. M. and Raabe, O. G. (1978) Application of an idealized model to morphometry of the mammalian tracheobronchial tree, *The Anatomical Record*, 190 (2), 167-176.
- [24] Phillips, C. G., Kaye, S. R. and Schroter, R. C. (1994) A diameter-based reconstruction of the branching pattern of the human bronchial tree, *Respiration Physiology*, 98 (2), 193-217.
- [25] Puchelle E, Zahm JM, Girard F, Bertrand A, Polu JM, Aug F, Sadoul P (1980) Mucociliary transport in vivo and in vitro. Relations to sputum properties in chronic bronchitis, *European journal of respiratory diseases*, 61 (5), 254-264.
- [26] Quanjer, Ph. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pederson, O. F., Peslin, R. and Yernault, J.C. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows, *European Respiratory Journal*, 16 (supplement), 5-40
- [27] Raabe, O.G., Yeh, H. C., Schum, G. M. and Phalen, R. F. *Tracheobronchial Geometry: Human, Dog, Rat, Hamster*, Lovelace Foundation for Medical Education and Research, Albuquerque, New Mexico, 1976.
- [28] Stahlhofen W, Köbrich R, Rudolf G, Scheuch G (1990) Short-term and long-term clearance of particles from the upper human respiratory tract as function of particle size, *Journal of Aerosol Science*, 21 (1), 407-410.
- [29] Stapleton, K. W., Guentsch, E., Hoskinson, M. K. and Finlay. W. H. (2000) On the suitability of k-ε turbulence modeling for aerosol deposition in the mouth and throat: a comparison with experiment, *Journal of Aerosol Science*, 31 (6), 739-749.
- [30] Task Group on Lung Dynamics (1966) Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract, *Health Physics*, 12 (2), 173-207.

- [31] Toremalm NH (1960) The daily amount of tracheobronchial secretion in man: a method for continuous tracheal aspiration in laryngectomized and tracheostomized patients, *Acta Oto-laryngologica Supplementum*, 158 (52),43–53.
- [32] Vastag E, Matthys H, Zsomboki G, Kohler D (1986) Mucociliary clearance in smokers, *European Journal of Respiratory Diseases*, 68 (2), 107–113.
- [33] Weber B, and Hochhaus G, (2013) A pharmacokinetic simulation tool for inhaled corticosteroids, *The AAPS Journal*, 15 (1), 159-171.
- [34] Weibel, E. R., *Morphometry of the Human Lung*, Academic Press, New York, 1963.
- [35] West, J. B., *Respiration Physiology - the Essentials*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1974.
- [36] West JB , *Pulmonary pathophysiology: The essentials*, 4th Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
- [37] Yeh, H. C. and Schum, G. M. (1980) Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition, *Bulletin of Mathematical Biology*, 42 (3), 461-480.

#### **Αναφορές από το διαδίκτυο:**

- [1] (1997) Τα Νεφρά Σας - Φίλτρο Ζωής  
[<https://wol.jw.org/el/wol/d/r11/lp-g/101997570#h=12>, ανακτήθηκε 15/11/2020]
- [2] Δρ. Αχιλ. Ε. Γεωργιάδης (2010) Η απορρόφηση των φαρμάκων  
[<https://www.myoskeletiko.com/34-i-aporrofisi-ton-farmakon-e-georgiadis.html>, ανακτήθηκε 15/11/2020]
- [3] Φαρμακοκινητική  
[[https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1928/1/02\\_chapter%2006.pdf](https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1928/1/02_chapter%2006.pdf), ανακτήθηκε 15/11/2020]
- [4] Οσμωρύθμιση και απέκριση, για τα νεφρά  
[[http://archeia.moec.gov.cy/sm/47/10\\_viologia\\_c\\_lykeiou\\_osmorithmisi\\_kai\\_apekkrisi.pdf](http://archeia.moec.gov.cy/sm/47/10_viologia_c_lykeiou_osmorithmisi_kai_apekkrisi.pdf), ανακτήθηκε 15/11/2020]
- [5] Ιωαννίδης, Η. (2007) Ανατομία του νεφρού  
[<https://www.vasiliadis-books.gr/Vasiliadis-books/wp-content/uploads/2017/11/%CE%94%CE%B5%CE%AF%CF%84%CE%B5-%CE%91%CF%80%CF%8C%CF%83%CF%80%CE%B1%CF%83%CE%BC%CE%B1-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CE%92%CE%B9%CE%B2%CE%BB%CE%AF%CE%BF%CF%85-11.pdf>, ανακτήθηκε 15/11/2020]
- [6] (2017) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ  
[<https://eclass.hmu.gr/modules/document/file.php/YD233/5%CE%B1.%20%CE%9A%CE%A5%CE%9A%CE%9B%CE%9F%CE%A6%CE%9F%CE%A1%CE%99%CE%9A%CE%9F%20%CE%A3%CE%A5%CE%A3%CE%A4%CE%97%CE%9C%CE%91-2017.pdf>, ανακτήθηκε 15/11/2020]

[7] Νεφρολογικό τμήμα Γ.Ν.Α. (2015) Δομή και λειτουργία των νεφρών  
[<https://slideplayer.gr/slide/11642357/>, ανακτήθηκε 15/11/2020]