

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ -ΤΟΞΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Τζούλια Αττά – Πολίτου  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εργ. Αναλυτικής Χημείας  
Τμήματος Χημείας Πανεπιστημίου Αθηνών

1

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Μελετά :

- Τις **μεταβολές των συγκεντρώσεων** ή των ποσοτήτων ενός φαρμάκου στα υγρά του σώματος (αίμα, πλάσμα, ούρα, εκκρίσεις, κ.λ.π) ή και στους ιστούς **σε συνάρτηση με το χρόνο** σε όλη τη «διαδρομή» (διακίνηση) του φαρμάκου στον οργανισμό κατά τη διάρκεια των πορειών απορρόφησης, κατανομής, βιομετατροπής και απέκκρισης
- Τη σχέση των πορειών αυτών με την ένταση και διάρκεια του θεραπευτικού αποτελέσματος
- Τον υπολογισμό παραμέτρων που προκύπτουν από ανάλυση πειραματικών δεδομένων:
  - «συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα – χρόνος»
- Την αξιοποίηση των παραμέτρων για σωστή θεραπευτική αγωγή
- Τη διακίνηση του φαρμάκου στο αίμα μετά από:
  - εφ άπαξ ή επανειλημμένη χορήγηση
  - διάφορες οδούς χορήγησης αλλά κύρια από το στόμα και ενδοφλέβια
  - χορήγηση δόσεων γύρω από την περιοχή της θεραπευτικής δόσης

2

## ΤΟΞΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Μελετά:

- Την κινητική των πορειών απορρόφησης, κατανομής, βιομετατροπής και απέκκρισης σε **δόσεις μεγαλύτερες των θεραπευτικών** (τοξικές δόσεις ή και θανατηφόρες) και τη σχέση των πορειών αυτών με την ένταση και διάρκεια του τοξικού αποτελέσματος  
Προσδιορίζει την περιοχή των δόσεων στις οποίες η απομάκρυνση της ουσίας ακολουθεί κινητική πρωτοταξική ή μηδενοταξική, αντίστοιχα
- Αναφέρεται σε ποικίλες ξενοβιοτικές ουσίες με τις οποίες με τον οποιονδήποτε τρόπο έρχεται ο άνθρωπος σε επαφή (φάρμακα, παρασιτοκτόνα, ρυπαντές, μέταλλα, κ.λ.π)
- Χρησιμοποιεί τις παραμέτρους της Φαρμακοκινητικής, που προκύπτουν από ανάλυση πειραματικών δεδομένων :  
«συγκέντρωση ουσίας στο αίμα – χρόνος»
- Αξιοποιεί τις παραμέτρους αυτές για την εξαγωγή συμπερασμάτων:  
α) στις προκλινικές δοκιμασίες τοξικότητας που γίνονται σε πειραματόζωα σε νέα υπό ανάπτυξη φάρμακα, υποψήφια να εισαχθούν στη θεραπευτική  
Άνθρωπος = πρωτότυπο σύστημα, πειραματόζωο = φυσικό μοντέλο<sup>3</sup>  
β) Σε περιπτώσεις θανατηφόρων ή μη δηλητηριάσεων στον άνθρωπο<sup>3</sup>

## ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΝΝΟΙΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

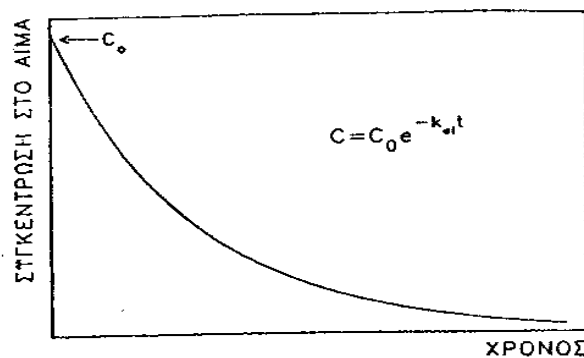
- Ανάπτυξη μοντέλων που περιγράφουν τμήμα ή τμήματα ή το σύνολο του σώματος για την ερμηνεία των πειραματικών δεδομένων
- Τα «Διαμερισματικά μοντέλα» αποτελούν το συνηθέστερο τύπο μοντέλων της Φαρμακοκινητικής και στηρίζονται στην έννοια του «διαμερίσματος»
- **Διαμέρισμα** : περιοχή του σώματος στους επιμέρους χώρους της οποίας η συγκέντρωση του φαρμάκου αυξομοιώνεται ομοιόμορφα με αποτέλεσμα ταχεία εξισορρόπηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου μέσα στο διαμέρισμα
- **Τύποι διαμερισματικών μοντέλων** :  
α) μονοδιαμερισματικό β) διδιαμερισματικό  
γ) πολυδιαμερισματικό

4

**ΠΑΡΑΔΟΧΕΣ ΜΟΝΟΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΙΚΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ  
ΕΦ ΑΠΑΞ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (i.v bolus)**

1. Όλο το σώμα αποτελεί ενιαίο χώρο, δηλ. ένα διαμέρισμα
2. Η εξισορρόπηση του φαρμάκου στο αίμα και τους ιστούς επέρχεται ταχύτατα
3. Αυξομοιώσεις των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα ακολουθούνται από αντίστοιχες αυξομοιώσεις στους ιστούς
4. Η απομάκρυνση του φαρμάκου από το ενιαίο διαμέρισμα ακολουθεί **πρωτοταξική κινητική** δηλαδή :
  - α) Ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης κάθε χρονική στιγμή είναι ανάλογος της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο σώμα
  - β) Η ποσότητα του φαρμάκου που απομακρύνεται κάθε χρονική στιγμή είναι ευθέως ανάλογη με αυτή που βρίσκεται στο σώμα και περιμένει για συμμετοχή στη διαδικασία της απομάκρυνσης

5



Σχήμα 4.4 Σχετική πτώση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά από ενδοφλέβια στιγμιαία χορήγηση.

(Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ.12)

6

## ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΚΦΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΤΑΞΙΚΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΣΤΟ ΜΟΝΟΔΙΑΜΕΡΙΣΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

Η μαθηματική έκφραση του μονοδιαμερισματικού μοντέλου δίδεται από την παρακάτω εξίσωση :

$$dC / dt = - K_{el} \cdot C \quad (1) \quad \text{όπου:}$$

$dC / dt$  : ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης  $C$  του φαρμάκου

$C$  : συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα

$K_{el}$  : πρωτοταξική σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης του φαρμάκου

Από ολοκλήρωση της σχέσης (1) προκύπτει η εκθετική σχέση:

$$C = C_0 \cdot e^{-K_{el} \cdot t} \quad (2), \quad \text{όπου:}$$

$C$  : συγκέντρωση στο αίμα σε χρόνο  $t$

$C_0$  : αρχική συγκέντρωση στο αίμα σε χρόνο  $t = 0$

$t$  : χρόνος

Με λογαρίθμηση της (2) προκύπτει η γραμμική εξίσωση :

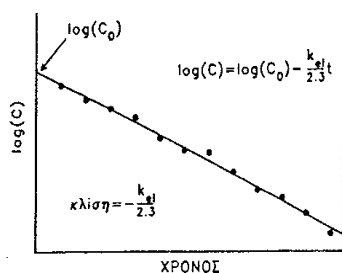
$$\ln C = \ln C_0 - k_{el} \cdot t \quad (3),$$

ή σε βάση δεκαδικών λογαρίθμων η σχέση :

$$\log C = \log C_0 - (k_{el}/2,3) \cdot t \quad (4)$$

7

## ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ( $t_{1/2}$ )



Σχήμα 4.5 Υπολογισμός των παραμέτρων  $C_0$  και  $k_{el}$  στο μονοδιαμερισματικό μοντέλο από δεδομένα συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα μετά από IV στιγμιαία χορήγηση.

Η γραφική παράσταση της εξίσωσης (4) είναι μία ευθεία.

Τεταγμένη στον άξονα των  $Y = \log C_0$   
( $C_0$  : αρχική συγκέντρωση σε χρόνο  $t=0$ )

Κλίση =  $-K_{el} / 2,3$

Από την κλίση υπολογίζεται η  $K_{el}$   
(πρωτοταξική σταθερά ρυθμού απομάκρυνσης)

Ο χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα ή το πλάσμα να μειωθεί κατά 50%

δίδεται από την εξίσωση:

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} \quad (5)$$

Η  $K_{el}$  έχει μονάδες αντιστρόφου χρόνου και χαρακτηρίζει τη συνολική απομάκρυνση του φαρμάκου από όλες τις οδούς

$$K_{el} = K_{νεφρική} + K_{ηπατική} + K_{χολική} \text{ κ.λ.π}$$

Ο  $t_{1/2}$  μιας ουσίας που απομακρύνεται με κινητική πρωτοταξική είναι : σταθερός και ανεξάρτητος από τη δόση.

8

## ΧΡΟΝΟΣ ΗΜΙΣΕΙΑΣ ΖΩΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Ο χρόνος ημίσειας ζωής  $t_{1/2}$  είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε η συγκέντρωση του φαρμάκου ή της τοξικής ουσίας στο αίμα ή το πλάσμα να μειωθεί κατά 50%

Δίδεται από την εξίσωση :

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} \quad (5)$$

Η  $K_{el}$  έχει μονάδες αντιστρόφου χρόνου και χαρακτηρίζει τη συνολική απομάκρυνση του φαρμάκου από όλες τις οδούς

$$K_{el} = K_{νεφρική} + K_{ηπατική} + K_{χολική} \text{ κ.λ.π}$$

Ο  $t_{1/2}$  μιας ουσίας που απομακρύνεται με κινητική πρωτοταξική είναι σταθερός και ανεξάρτητος από τη δόση.

9

## ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΠΡΩΤΟΤΑΞΙΚΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (ή ΤΟΞΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ)

- $K_{el} = 0,3 \text{ hr}^{-1}$
- Στην 1<sup>η</sup> ώρα απομακρύνεται το 30% της δόσης
- Στην 2<sup>η</sup> ώρα απομακρύνεται το 30% της εναπομένουσας δόσης κ.λ.π

ΧΡΟΝΟΣ (hr)	0	1	2	3	4	5
Τοξική ουσία που παραμένει (mg)	60	42	29,4	20,6	14,4	10,1
Τοξική ουσία που απομακρύνεται (mg)		18	12,6	8,8	6,1	4,3
(Τοξική ουσία που απομακρύνεται / Τοξική ουσία που παραμένει) %		30	30	30	30	30

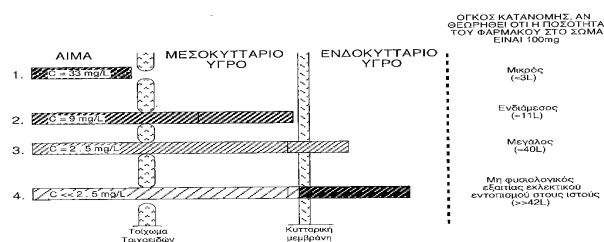
10

## ΟΓΚΟΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ( $V_d$ ) Volume of distribution

- Έκφραση της έκτασης κατανομής φαρμάκου στους ιστούς
- $V_d = Q_B / C$  (μονοδιαμερισματικό μοντέλο)  
 $Q_B$  : ολική ποσότητα της ουσίας στο σώμα  
 $C$  : συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ή το αίμα
- Εκφράζει τον υποτιθέμενο όγκο πλάσματος που απαιτείται για τη δημιουργία συγκέντρωσης  $C$ , ίσης με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ή το αίμα, αν θεωρηθεί ότι όλη η ποσότητα του φαρμάκου βρίσκεται μόνο στο πλάσμα
- Δεν έχει ανατομική ή φυσιολογική σημασία (δεν αφορά πραγματικό όγκο αλλά φαινόμενο)
- Μεγάλο όγκο κατανομής έχουν πολύ λιπόφιλες ουσίες που κατανέμονται στους ιστούς και δεν συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (π.χ. DDT).

11

## Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ



Σχήμα 10.4: Αναπαράσταση της έννοιας του φαινομένου όγκου κατανομής. Το μέγεθος της συγκέντρωσης του φαρμάκου, που προσδιορίζεται στο πλάσμα του αίματος, είναι αντίστροφα ανάλογο της αραίωσης (δηλ. του όγκου κατανομής του) στο σώμα.  
 (Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ.11)

- Φάρμακο 1** : ισχυρότατη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κατακράτηση εξ ολοκλήρου στο πλάσμα
- Φάρμακο 2** : διάχυση προς το μεσοκυττάριο υγρό αλλά, λόγω έλλειψης λιπόφιλων χαρακτηριστικών, αδύνατη η προσέγγιση στο ενδοκυττάριο υγρό
- Φάρμακο 3** : λιπόφιλα χαρακτηριστικά, εφικτή η διαπότιση στο ενδοκυττάριο υγρό
- Φάρμακο 4** : λιπόφιλα χαρακτηριστικά, εφικτή η αλληλεπίδραση με συστατικά των ιστών

12

## ΟΛΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ (Clearance) Cl

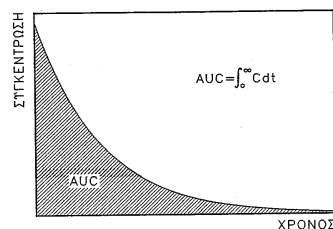
- Υποδηλώνει τον όγκο του αίματος που «καθαρίζεται» από το φάρμακο ή την τοξική ουσία ανά μονάδα χρόνου
- Χαρακτηρίζει τη διαδικασία απομάκρυνσης του φαρμάκου  

$$Cl = K_{el} \cdot Vd = Q_0 / AUC = \text{Δόση i.v} / AUC$$
- Μονάδες κάθαρσης : mL/min, L/h, mL/min/Kg, L/h/Kg
- Κάθαρση 100 mL/min για μια ουσία σημαίνει ότι: 100 mL πλάσματος «καθαρίζονται» πλήρως από την ουσία ανά min
- $Cl = Cl \text{ ολική} = Cl \text{ νεφρική} + Cl \text{ ηπατική} + Cl \text{ μέσω χολής κ.λ.π}$

13

## ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΚΑΤΩ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΑΜΠΥΛΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ – ΧΡΟΝΟΥ Area under the curve (AUC)

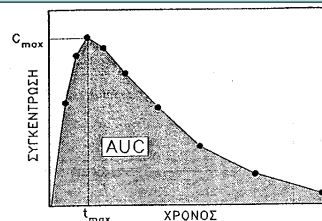
**Χορήγηση εφ'άπαξ ενδοφλέβια**  
Όλη η ποσότητα εισάγεται στην κυκλοφορία



Σχήμα 4.7 Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου, AUC, για ενδοφλέβια στιγμιαία χορήγηση.

(Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ.12)

**Χορήγηση εφ'άπαξ από το στόμα**  
Το ποσοστό της δόσης που απορροφάται εισάγεται στην κυκλοφορία



Σχήμα 4.31 Διεκίνηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με το χρόνο, μετά από εφ'άπαξ χορήγηση ενός σκευάσματος.

(Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ.12)

Η AUC, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, σχετίζεται με την έκταση της απορρόφησης και είναι πάντα ανάλογη της ποσότητας του φαρμάκου που φθάνει στη γενική κυκλοφορία του αίματος

14

## ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ (Bioavailability) F

- Μέτρο της έκτασης της απορρόφησης σε εξωαγγειακή χορήγηση
- Παριστά το ποσοστό της δόσης που φθάνει στη γενική κυκλοφορία  
Η βιοδιαθεσιμότητα (F) έχει τιμές : 0 -1
- Για ίδιες δόσεις από το στόμα (oral) και ενδοφλέβια (i.v) :

$$F = AUC, \text{ oral} / AUC, \text{ i.v}$$

- Για διαφορετικές δόσεις από το στόμα (oral) και ενδοφλέβια (i.v) :

$$F = \text{Δόση i.v} \times AUC, \text{ oral} / \text{Δόση oral} \times AUC, \text{ i.v}$$

- Παράγοντες που επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα :
  - α) μη πλήρης απορρόφηση της ουσίας μετά από χορήγηση από το στόμα, το δέρμα, κ.λ.π
  - β) προβλήματα διαλυτοποίησης της φαρμακοτεχνικής μορφής κ.λ.π

15

## ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

### Η έννοια της συχνότητας χορήγησης

1. Χορήγηση επόμενης δόσης **META** την απομάκρυνση της προηγούμενης δόσης :

- Δεν επέρχεται συσσώρευση του φαρμάκου στον οργανισμό
- Ο ασθενής παραμένει ακάλυπτος από τη θεραπευτική επίδραση του φαρμάκου για κάποιο χρονικό διάστημα κατά το οποίο η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα αντιστοιχεί σε υποθεραπευτικά επίπεδα

2. Χορήγηση επόμενης δόσης **ΠΡΙΝ** την απομάκρυνση της προηγούμενης δόσης :

- Επέρχεται συσσώρευση του φαρμάκου στον οργανισμό μέχρι την επέλευση της σταθεροποιημένης κατάστασης

16



## ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ θεραπευτικών δόσεων σε σταθερά χρονικά διαστήματα (από το στόμα ή ενδοφλέβια)

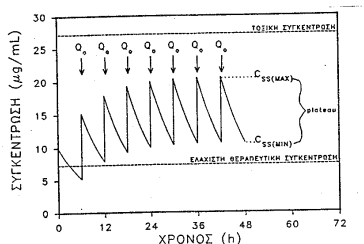
- α) η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα μετά τη 2<sup>η</sup> και τις επόμενες χορηγήσεις είναι πάντα μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση μετά την 1<sup>η</sup> δόση
- β) όσο αυξάνει ο αριθμός των χορηγήσεων αυξάνει και η συσσώρευση του φαρμάκου
- γ) με τη συνεχιζόμενη αύξηση της ποσότητας του φαρμάκου στο σώμα αυξάνεται ανάλογα και ο ρυθμός απομάκρυνσης (πρωτοταξική κινητική)
- δ) σε κάποια χρονική στιγμή ο «ρυθμός άφιξης» του φαρμάκου και ο «ρυθμός απομάκρυνσης» εξισώνονται
- ε) δημιουργείται τότε η ονομαζόμενη:

**ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ (steady state)**  
“plateau” συγκεντρώσεων φαρμάκου στο αίμα

17

## ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ

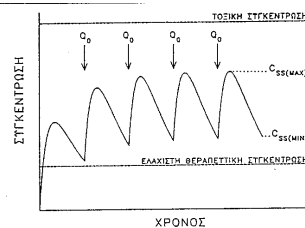
**Ενδοφλέβια  
Επαναλαμβανόμενη χορήγηση**



Σχήμα 4.17 Πεικόνιση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε συνάρτηση με το χρόνο μετά από ενδοφλέβια επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης  $Q_0$  σε σταθερά χρονικά διαστήματα. (ανά ώρα)

Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 12

**Από το στόμα  
Επαναλαμβανόμενη χορήγηση**



Σχήμα 4.37 Πεικόνιση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε συνάρτηση με το χρόνο μετά από oral επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης  $Q_0$  σε σταθερά χρονικά διαστήματα.

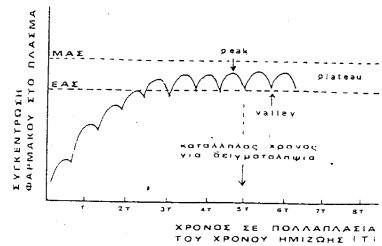
Εικόνα από βιβλιογραφία υπ. αριθμ. 12

Στη σταθεροποιημένη κατάσταση η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα κυμαίνεται μεταξύ μιας **μέγιστης τιμής** [steady state concentration max,  $C_{ss}(max)$  ή peak] και μιας **ελάχιστης τιμής** [steady state concentration min,  $C_{ss}(min)$  ή valley]

18

## ΧΡΟΝΟΣ ΕΠΕΛΕΥΣΗΣ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

- Μετά από παρέλευση χρόνου ίσου προς 5 πολλαπλάσια του χρόνου ημιζωής του φαρμάκου, από την έναρξη χορήγησής του, η μετρούμενη συγκέντρωση στο αίμα είναι ίση προς το 97% της θεωρητικά αναμενόμενης μέσης σταθεροποιημένης συγκέντρωσης (κατάλληλος χρόνος για δειγματοληψία)



Σχήμα 2: Σχηματική παράσταση των συγκεντρώσεων φαρμάκου στο πλάσμα σε συνάρτηση με το χρόνο, σε επανειλημμένη χορήγηση από το στόμα.  
ΕΑΣ = Ελαχίστη Αποτελεσματική Συγκέντρωση (Minimum Effective Concentration-MEC).  
ΜΑΣ = Μεγίστη Αποτελεσματική Συγκέντρωση

19

## ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

Ανάλογα με τη χορηγούμενη δόση και τη συχνότητα χορήγησης τα επίπεδα (συγκεντρώσεις) του φαρμάκου στο αίμα μπορεί να είναι :

- ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ
- ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ
- ΤΟΞΙΚΑ
- ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ

20

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΟΥ (ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΥΡΟΣ)

- Θεραπευτικό εύρος είναι το εύρος μεταξύ ελάχιστης και μέγιστης αποτελεσματικής (θεραπευτικής) συγκέντρωσης φαρμάκου στο αίμα
- Τα θεραπευτικά επίπεδα (θεραπευτικό εύρος):
  - Καθορίζονται για την «πλειοψηφία των ασθενών»
  - Αφορούν το σύνολο πρωτεϊνικά συνδεδεμένου και ελεύθερου φαρμάκου στο αίμα (πλάσμα)
  - Αναφέρονται σε σταθεροποιημένη κατάσταση
- Για σωστή θεραπευτική αγωγή καθορίζονται για κάθε ασθενή:
  - α) η δόση και
  - β) η συχνότητα χορήγησηςώστε τόσο η  $C_{ss}(max)$  όσο και η  $C_{ss}(min)$  να βρίσκονται μέσα στο εύρος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων

21

## ΤΟΞΙΚΑ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ Η ΜΗ ΟΥΣΙΩΝ ΣΤΟ ΑΙΜΑ

- Καθορίζονται στη διεθνή βιβλιογραφία μετά από αναφορά περιστατικών που προέρχονται από:
  - α) Κέντρα Δηλητηριάσεων και
  - β) Επιστημονικούς φορείς όπως οι:
- European Association of Poison Control Centres
- International Association of Forensic Toxicologists

22

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Toxicology, the basic science of poisons, Casarett and Doull's, 7<sup>th</sup> edition, Editor: Curtis D. Klaasen, McGraw-Hill Publishing Co., 2008.
2. Disposition of toxic drugs and chemicals in man, R.C. Baselt, 8<sup>th</sup> edition, Biomedical Publications, Foster City, CA, ISBN 978-0-9626523-7-0, 2008.
3. General and Applied Toxicology, B. Ballantyne, T. Marrs, T. Syversen (editors), 3<sup>rd</sup> edition, 2009.
4. Principles of drug action, A. Goldstein, L. Aronow, S. Kalman, 2<sup>nd</sup> edition, J. Wiley, editor.
5. The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman's, 11<sup>th</sup> edition, Laurence L. Brunton, editor in chief, John S. Lazo and Keith L. Parker, Associate editors, McGraw – Hill International editions.
6. An introduction to pharmacokinetics, B. Clark and D. Smith, Blackwell Scientific Publications, 1981.
7. Στοιχεία Φαρμακοκινητικής, Σ. Καζάζης, Εκδόσεις Modern Medicine, Αθήνα 1979.
8. Τοξικολογία, Α. Κουτσελίνη, Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, 2004.
9. Θέματα Τοξικολογίας, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1993, Κεφ. «Παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων. Πρακτικές αρχές για την εφαρμογή της στην κλινική πράξη», Τ. Αττά – Πολίτου, σελ. 82-93.
10. Θέματα Τοξικολογίας, Τεύχος Β, Επιμέλεια Έκδοσης Α. Κουτσελίνης, 1994, Κεφ. «Παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων. Πρακτικές αρχές για την εφαρμογή της στην κλινική πράξη», Τ. Αττά – Πολίτου, σελ. 63-70.
11. Βιοφαρμακευτική, Π. Μαχαίρας, Χ. Ρέππας, 1992.
12. Φαρμακοκινητική, Π. Μαχαίρας, Μ. Συμιλλίδου, 1993.
13. Drug Toxicokinetics, P. Welling and F. de la Inglesia, Marcel Dekker Inc., 1993.
14. Fundamental toxicology for chemists, J. Duffus and H. Worth, The royal Society of Chemistry, 1996.
15. Στοιχεία Βιοφαρμακευτικής Φαρμακοκινητικής, Π. Μαχαίρας, 1984.
16. Παρακολούθηση θεραπευτικών συγκεντρώσεων φαρμάκων. Πρακτικές αρχές για την εφαρμογή της στην κλινική πράξη», Τ. Αττά – Πολίτου, Φαρμακευτική 2, II, 93-97, 1989.  
Δελτίο Νοσοκομειακής Φαρμακευτικής, 8(3), 137-141 (αναδημοσίευση)