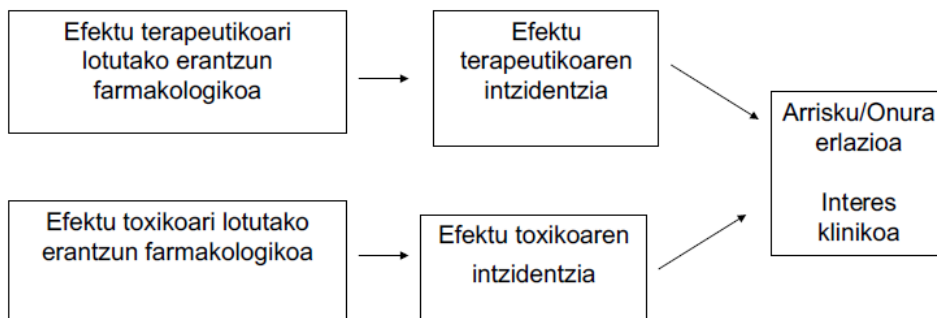


6. Medikamentuen administrazio bideak

Medikamentuak emateko bideen aukeraketa

Eman bideen aukeraketa prozesu multifaktoriala da, ez da gauza erraza. Batez ere, efektu farmakologikoak eta toxikologikoak konparatu behar ditugu. Horrez gain zein den efektu terapeutikoen intzidentzia eta toxikoen intzidentzia konparatu edo aztertu behar dugu.



Gaixotasunaren garapena, psikologikoki nola gauden, beste tratamendu batekin egon daitezkeen sinergiak aztertu behar dira. Arrisku onura kontuan izan beha dira baita interes klinikoa ere.

Medikamentu baten eman bidea aukeratzeko faktore anitz dira kontutan hartu beharrekoak:

1. Medikamentuaren eraginkortasuna

Hau eman bidearen menpe dago batzuk bide batetik eraginkorragoak dira beste batzuk baino. Hasiera batean eraginkortasun maximoa lortzea da helburua. Adibidez:

- Kloranfenikolaren sukzinato sodikoa: benabarnetik eraginkorra, giharretik ez
- Polioaren kontrako txertoa: ahobidez (SABIN) eraginkorragoa injekzioa (SALK) baino. Eraginorra izateko metabolismoan jasan behar du eta odolean banatzen bada, odol osoa pasa behar da metabolismotik eta horretarako denbora gehiago behar da, aho bidetik berriz zuzenean doa gibelera, metabolizatu ere aktibatuta egingo da.
- Polimixina B: *Pseudomonas aeruginosa* eragindako meningitisaren tratamendurako antibiotikoa da. Benabarnetik ez da eraginkorra, likido zefalorakidean injektatzen da zuzenean. Hau hilgarria izan daiteke umeen kasuan batez ere. Farmakoa ezin da benabarnetik eman.
- Oxizolina: aho bidez, muskulu barnetik edo benabarnetik eman daiteke. Muskuluak aktibatuzko erabiltzen da eta inpultsoa emateko erdizterako momentuan. Emakumeek flora bakterianoa konpartitzen dute umearekin. Jaiotzean duen babesa amak emandakoa izango da. Batez ere parto naturalean ematen da, zesarea baten kasuan emakumeak ez dizkio mikroorganismo onuragarri edo lagungarriak umeari pasako. Horregatik zesare bidez jaiotzen diren umeek infekzioak izateko arrisku gehiago dute.

2. Gaixoarekin erlazionaturiko faktoreak

Aibidez, adina, gaixoak preskripzioa betetzeam gaixotasuna.

Adina garrantzitsua izango da, umea, heldua edo adineko pertsona izatearen arabera bide ezberdina aukeratuko dugu. Ume txiki bat bada esaterako eman bideak orokorrean zailak izaten dira, baina normalean xarabeak erabiltzen dira likidoak edo kremak asko jota. Injekzioak gaizki toleratzen dituzte. Baina batzuetan muskulu barneko bidea erabiltzen da ez dagoelako beste aukerarik. Adinaren arabera aukeratuko da muskulua, gaizki hautatzen badugu sortu daitekeen lesioa konpontzeko kirurgia beharrezkoa izan baitaiteke. Adineko pertsonetan gauza bera gertatzen da irensteko arazoak izan ditzakete esate baterako.

Horrez gainera gaixoak preskripzioa betetzea eman behar da, esaterako gaixo eskizofrenikoa.

Konorte gabeko gaixo batean ere alternatibak bilatu beharko dira.

3. Segurtasuna

Tratamenduak ezin du beste arazo bat sortu eta sortzekotan kontrolatua izan behar du. Farmakoa ematen den bidearen arabera kasu batzuetan toxikoa zian daiteke.

Adibidez: SALBUTAMOL β -adrenergikoa. Inhalazio bidea eraginkorra da

4.- Faktore biofarmazeutikoak

Gibeledu iragaita efektua ekiditea, degradazioa azidoan edota efektu azkar bat bilatzea. Farmakoaren administrazio bidearen arabera prozesu bat edo beste jasango du. Esaterako egokia izan daiteke baina bat batean degradatu egin daiteke esaterako urdailean, edo entzima bat egon daiteke farmakoa degradatzen dutenak. Hauek gure ezagutzaren menpe daude.

Adibidez: GLIZERILO TRINITRATO: mihipetik larrialdietan dermisbarneko adabakiak efektu kronikoetarako.

Laburbilduz, medikamentu baten eman bidearen aukeraketa ondorengo faktoreen menpe dago

1. Lortu nahi den efektua: lokala edo sistemikoa
2. Efektua hasteko abiadura eta iraupena
3. Medikamentuaren propietate fisiko-kimikoak, dosifikazio eraren eta eman bidearen ezugarriak
4. Gaixoarekin zerikusia duten ezaugarriak: adina, osasun egoera, gaixotasun mota
5. Eman bide batek beste batzuekin konparaturik eskaintzen duen segurtasuna
6. Eman bideak suposatzen duen gastua.

Medikamentuak hartzeko bideen sailkapena

1. Mukosen zeharko bide topikoak: Larruazal gaineko bidea, Begietakoa, Sudurrekoa, Bagina-bidea, Uterobarnekoa, Entzunbidekoa, Birikietakoa
2. Bide enteralak: Aho bidea, Ondeste bidea, Mihipekoa, Ahoko-bidea
3. Bide parenteralak: Benabarnekoa, Muskulubarnekoa, Larruazalpekoa, Dermisbarnekoa, Errakibarnekoa, Tekabarnekoa, Pleurabarnekoa, Bihotzbarnekoa, Peritoneobarnekoa, Arteriabarnekoa

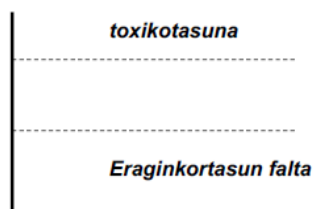
Dosifikazio erregimenak.

$$\frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$

- **Indize terapeutikoa:** Dosi letal 50 eta Dosi eraginkorra 50 zatituz kalkula daiteke, hau da, populazio talde baten %50ean eragin horiek lortzeko behar den dosia. Indize terapeutikoak farmako baten arriskuaren eta segurtasunaren berri ematen du, zenbat eta handiago izan, seguruagoa da.

Farmako guztiak dituzte balio hauek nahiz eta esaterako paracetamolaren kasuan DL balio oso handia izan. Beste batzen kasuan, bi balio hauen arteko tartea txikia da eta beraz arretaz erabili. Indize honek beraz farmakoaren arriskuaren edo segurtasunaren inguruko informazioa ematen du.

- **Tarte terapeutikoa** kontzentrazio minimo eraginkorra eta kontzentrazio minimo toxikoaren arteko tartea da. Tarte terapeutikoak ere ematen du farmakoen arriskuaren berri, tartea zenbat eta zabalagoa izan orduan eta seguruagoa da farmakoa. Farmako baten tarte terapeutikoa oso estua bada, oso arriskutsua izan daiteke eta pazentea monitorizatu egin behar da.



II MODULUA: SENDAGAIK ADMINISTRATZEKO BIDE ENTERALAK

7. Aho bidea (“via oral”)

Bide enterala da eta gehien erabiltzen den bidea da, izan ere, fisiologikoa da, hau da, eguneroko bizitzan erabiltzen da elikatzeko, beraz, farmakoak hartzeko ere erabiltzen da. Baina bide honetan zehar farmakoak bide konplexua du, lehendabizi irentsi egin behar da eta ondoren tektu gastrointestinal guztia igaro behar du. Beraz, farmako asko ezin dira aho bidez administratu, intsulina esaterako urdailean suntsitu egiten baita.

Aho bidearen ezaugarri nagusia erreztasuna da, administratzeko erraza da. Gainera, hoberen onartzen den bidea da gaixoen artean eta efektu lokala nahiz sistemikoak dituzten farmakoak emateko erabili daiteke.

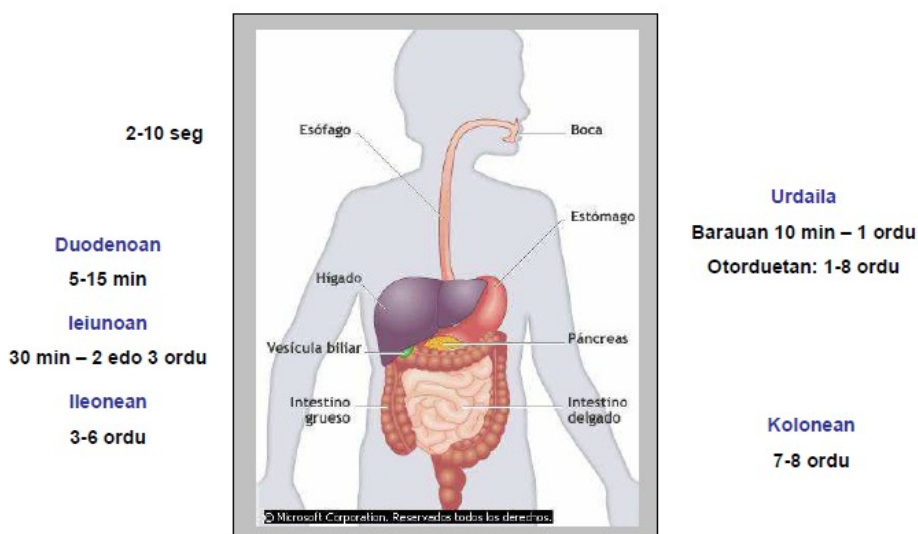
Hala ere, batzuetan arazoak sortarazten dituzte digestio aparatuan eta elkarrekintzek mukosaren narradura eragiten dute, ultzerak eragiten dituzte eta askotan xurgaezinak diren konplexuak sortzen dituzte.

Aho bidea erabiltzerakoan garrantzitsua da farmakozinetika aztertzea

Digestio aparatuko fisiologia

Traktu gastrointestinala luzea da, arazo kritikoak urdailean gertatzen dira eta farmakoak orokorrean heste meharrean xurgatzen dira eta xurgapen tokira iritsi baino lehen forma farmazeutikoan aldaketak gertatu behar dira xurgapen gunera modu xurgagarrian iristeko.

Farmakoaren efektua aldakorra da xurgapen gunearen, farmakoaren, forma farmazeutikoaren, gaixoaren, otorduaren... arabera.



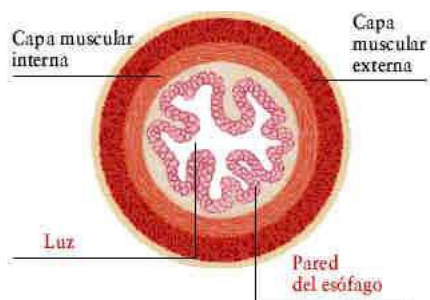
Digestio hodiko farmakoen xurgapena

Ahoa

Ahoan gertatzen den prozesu bakarira irensketa da (xurgapena hurrengo gaien)

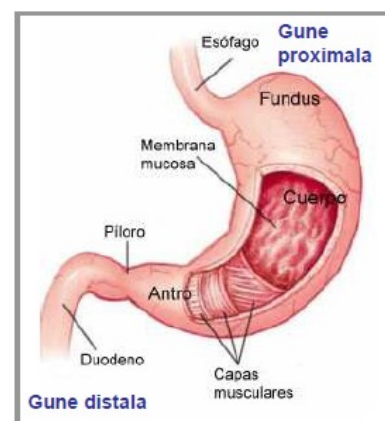
Hestegorria

Medikamentua irentsia izan ondoren hestegorrian zehar aurrera egiten du mugimendu peristaltikoei esker. Oro har, hestegorria ez da zurgapenerako gune egoki bat.



Urdaila

Medikamentua urdailera iristen da hestegorrian zehar kardias esfinterraren bidez. Urdailako paretak lodiak eta gutxi baskularizatuak dira, beraz ez dago anatomikoki diseinatuta xurgapenerako, digestiorako baizik. Urdailako pareta kanpoaldean muskulu geruza batez eta barrualdean guruin geruza mukosa batez osatuta dago. Barruko geruzak eztorratze (panal) egitura duten tolesturak ditu, mikrobilorik gabe eta muzina eta kolesterolen aberatsa da. Farmako batzuk ez dira degradatzen urdailako jariakinen eraginpean, baina beste batzuk bai (peptidoak eta proteinak).



- Urdailako jariakinen efektu negatiboak:
 - Azido klorhidrikoak: eritromizina
 - Pepsinak: farmako peptidiko era proteikoak (oxitozina, intsulina...)
 - Muzinak: karga positiboa duten farmakoak
 - Difenilbutazonak ultzerak sortu ditzazkete, glukoproteina sulfatatuen sintesia inhibitzen baitute.
- Efektu positiboak:
 - Aspirinak urdailako azidoarekin gatzak osatzen ditu
 - Pepsinak gelatinazko kapsilak degin eta barruko farmakoaren askapena errazten du
 - Limonenoak (eszipientea) mukiaren jariaketa estimulatu du, babesa faboratuz

1. Urdaileko xurgapenari eragiten dioten faktoreak

Urdaileko jariaketek eragina izan dezakete farmakoaren eraginean, baita farmakoek urdaileko fisiologian ere.

- **Faktore fisiko-kimikoak:** banatze koefizientea, pKa eta pHa. Farmakoak orokorrean base edo azido ahulak dira eta bakoitzak bere pKa du, beraz, farmakoaren pKa eta inguruko pHaren arabera farmakoa forma ionizatua edo ez-ionizatua egon daiteke. Urdaileko pHa baraualdian 1-2 izaten da eta jan ondoren 2-3 inguru, ondoren hestean basikoagoa da, 7-8 inguru. Beraz, farmakoaren oreka desplazatu egiten da. Farmakoaren frakzio ez-ionizatua xurgapenarekin erlazionatzen da eta ionizatua disoluzioarekin; beraz, farmakoaren frakzio gehiena ionizatuta badago ingurune hori oso ona da disoluziorako eta ez-ionizatua badago ingurunea egokia da xurgapenerako. Farmakoa lehenengo disolbatu egin behar da eta ondoren xurgatu eta beraz, ezaugarri fisiko-kimiko hauek garrantzitsuak dira.
- **Faktore patologikoak:** ultzerak, hipokloridriak. Urdaileko pHa aldatu egiten da. Adinarekin ultzerak agertzen dira eta hipoklorhidria gertatzen da, beraz, urdaileko pHa igoko da, farmakoaren oreka desplazatuko da, orduan gerta liteke farmakoa ondo ez disolbatzea eta ez bada ondo disolbatzen ez da ondo xurgatuko.
- **Faktore fisiologikoak:** pHa eta jariakinak. Urdaileko hainbat entzimek farmakoak suntsitzen dituzte, eta hori ekiditeko hainbat metodo daude:
 - Kimikoak: eritromizina eta kloroanfenil esterrak. Eritromizina degradatu egiten da entzimatikoki urdailean, baina ester bilakatuz, bere egitura kimikoa nolabait "ezkututzen" da, eraldaketa imikoa da eta ez da degradatuko.
 - Indargetzaile bat gehitzea (antiazidoa): urdaileko pHa igotzen da eta farmakoarentzako lagungarri den ingurunea lortzen da; adibidez, bikarbonato kaltziko eta alumnio hidroxidoak G penizilinaren desegitea ekiditen dute.
 - Estalki gastroerresistenteak erabili: Farmako sentikorra estalki babesle baten barruan sartzen da. Horretarako, hainbat aukera daude: disolbagarriak ez diren substantziak erabiliz (zelulosa azetofalatoa, goma laka...), substantzia lipidikoak (argizari geruzak)

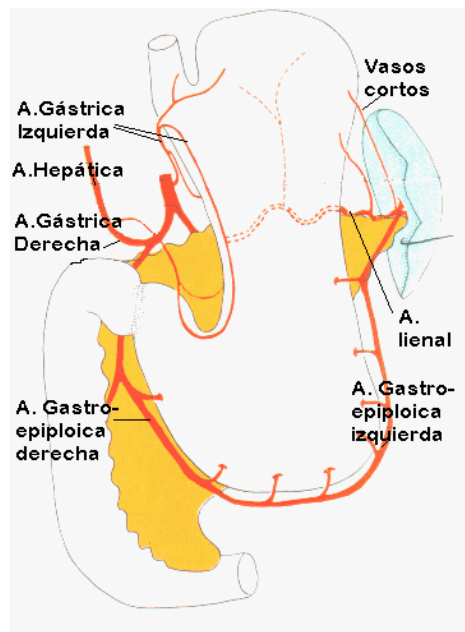
Estalki hauek gastroerresistenteak izan behar dira, urdailekan ez dira degradatu behar baina hestean bai, farmakoa askatuz.
- **Faktore teknologikoak:** konprimatu eferbeszenteak. Modu honetan farmakoaren efektuak azkarragoak dira. Konprimatu eferbeszentean bikarbonatoa dago, uretan disolbatu egiten da eta urdailera iristean azidoekin erreakzionatu eta azido karbonikoa sortzen du eta honek bi efektu onuragarri ditu: 1) mugimendu peristaltikoak azkartzen ditu, urdail pasoa azkartuz eta 2) hiperemia eragotzen du, baskularizazioa handitzen du (xurgapenerako onuragarria). Adibidez, parasetamol eferbeszenteak azkarrago kentzen du buruko mina.

2. Urdaileko baskularizazioa

Odol baskularizazioa

Urdailean nagusiki ez da farmakoa xurgatzen, baina batzuetan gertatzen da xurgapena. Odol baskularizazioa: urdaileko odol fluxua 250mL/min-koa da. Urdaila irrigatzen duten arteriak enbor zeliakoan jaiotzen dira eta urdaileko bi kurbadura jarraitzen dituzte. Arteria hauekin batera, porta benarekin elkartu ondoren odola gibelera eramaten duten benak daude (gastroepiploidea, piloriko eta urdaileko koronarioa). Beraz, urdailean xurgatutako farmakoak gibelera iristen dira, gibel pasoa dute (lehenengo pausuko gertakizuna edo "efecto de primer paso hepatico"). Gainera, lehenengo iragaite efektua gertatzen da.

Zirkulazio sistemikoa gibelaren ondoren dagoen odola da, beraz, urdailetik xurgatzen diren farmakoak ez dira zuzenean zirkulazio sistemikora pasatzen, gibel pasoa dute.



Zirkulazio linfatikoa

Digestio aparatuko hodi linfatikoez bi sare osatzen dituzte: submukosa eta subserosa. Kapilar linfatikoez elkartu ondoren arteria handietako gongoiletara eta arteria kolateralen noduloetan biltzen dira. Ondoren, Pequet-en zisternara pasa ondoren toraxeko hodian isurtzen dute linfa. Ondoren yugular eta ezkerreko subklabia elkartze puntuan nahasten da odol sistemarekin eta hemendik bena kabara.

Badago aukera farmakoa xurgatzen denean odolera joan beharrean zuzenean sistema linfatikora joateko. Hau gertatzen bada, gibeletik ez da pasako eta hau interesgarria izan daiteke hainbat kasutan. Beraz, eragin dezakegu farmako bat linfara xurgatzea eta ondoren subklabiaren elkartze puntuan odolera pasako da gibeletik pasatu gabe.

Heste meharra

Urdailetik pasa eta gero, farmakoa pixkanaka degradatzen da edo partzialki disolbatzen da eta heste meharrean xurgatu egingo da, heste meharra garatuta dago xurgapenerako, bai biologikoki eta bai ebolutiboki. Izan ere, bere anatomia eta fisiologia bikaina da xurgapenerako, perfusio edo odol zirkulazioa oso handia da gune honetan eta azkenik xurgapen mekanismo asko daude hestean zehar.

Heste meharrak hiru atal ditu: duodenoa, yeyunoa eta ileona. Duodenoak eta yeyunoko lehengo zatiak funtzio jariatzailerik bat dute batez ere. Bestalde, yeyunoko eta ileoneko bigarren zatiak xurgapen funtzio garrantzitsuago bat dute. Gainera, muki-mintza milimetro bat irteten diren biloez estalirik dago. Azkenik, mintz honetako zelulek 0,1 μm -ko diametroa duten mikrobiloez osaturik dauden eskuila-formako hertza dute. Egitura hauen artean mukimintzaren xurgapen azalera 600 aldiz handitzen da, heste mehe osoan 250 m^2 -ko azalera lortuz

Hesteetako xurgapena gertatzeko mekanismoak

Heste meharrean gerta daitezkeen xurgapen mekanismo guztiak daude, beraz, substantzia gehienak xurgatu ditezke, bai hidrosolugarri eta bai liposolugarriak:

- Barreiadura pasiboa: mekanismo honen bidez farmako liposolugarriak xurgatzen dira (karoenoak, bitamina liposolugarriak (A, D, E eta K). Lehen aipatu dugun bezala, behazun gatzaren presentzia substantzia hauen xurgapena errazten du.

Barreiadura pasibo bidez xurgatzeko, farmakoa modu ez-ionizatuan egon behar da, mintza zeharkatzeko. Azido eta base ahulak bere pKa eta hesteko zati desberdinetan dagoen pH-aren arabera ionizatuko dira, beti ere frakzio ez ionizatua xurgatuko delarik.

- Ur erretenean zehar iragaitea (filtrazioa): pisu molekular txikiko molekula hidrosolugarriak, ura eta alkola esate baterako.
- Lagundutako barreiadura: adibidez B12 bitamina faktore intrintsekoarekin elkartu ondoren.
- Garraio aktiboa: Mekanismo honen bidez ondorengo molekulak xurgatzen dira: Cl, Na eta potasio ioiak, base puriko eta pirimidinikoak, monosakaridoak, aminiazido gehienak eta molekula hauen antzeko egitura duten zenbait farmako (5-fluorouraziloa). Kidetasun eta asetze prozesuen menpe dago.
- Pinozitosia: besikulak sortzen dira zelulen baitan eta farmakoa garraiatzen dute leku batetik bestera. Makromolekulen garraiorako oso garrantzitsua da.

Hesteko xurgapenari eragiten dioten faktoreak

- **Faktore fisikokimikoak:**
 - Farmakoaren banatze koefizientea: farmakoa disolbatuta dagoenean zein frakzio ionizatu eta ez-ionizatu dagoen adierazten du. Banatze koefizientea urtsua bada urari ematen zaio garrantzia eta frakzio ionizatuarekin erlazionatzen da eta oliotsua (mintz bioogikoak ingurune oliotsu baten moduan jokatzeko dute) frakzio ez-ionikoarekin dago erlazionatuta.
 - Biskositatea: oreka batean egon behar da, ez da egokia ingurunea oso urtsua ez oso biskosoa izatea. Ingurunearen biskositatea aldatu daiteke eszipienteen bidez. Farmakoak ingurune biskoso bat eratzen badu ez da ondo barreiatuko eta bioerabilgarritasuna murriztuko da.
- **Faktore fisiologikoak:**
 - pH eta hustuketa gastrikoa: mugimendu peristaltikoan eragina du, mugimendu peristaltikoak asko atzeratzen badira, denbora asko tardatuko du urdailerik pasatzen eta medikamentua degradatu egingo da.
 - Mugimendu persistaltikoak
 - Hesteetako urinetan agertzen diren entzimak (tripsina, pankreatina eta lipasak esate baterako). Behazun gatzek F lipidikoak emultsionatu
 - Heste-florako mikroorganismoak zenbait farmakoen metabolismoan duten paper garrantzitsua (Adbz: sulfasalizina, metronidazol, L-Dopa).
- **Faktore farmakoterapeutikoak:** farmakoek izaten dituzte elkarrekintzak.
 - Elikagaien eta medikamentuen arteko elkarreraginen ondorioz ematen da eta farmakoaren xurgapenean eragina izan dezaketen aldaketak. Ondorioz, gerta dateke: farmakoa disolbatzea, elikagaiekin elkartzea, hesteetako argian farmakoak degradatzea, iragite denbora aldatzea, muki mintzaren garraioa eragozte, digestio hodiko likidoen bolumena aldatzea eta metabolismoan aldaketak gertatzea.
 - Medikamentuen arteko elkarreraginen ondorioz eman eta farmakoaren xurgapenean eragina izan dezaketen aldaketak. Ondorioz: digestio-hodiko edukiaren eta propietate fisikoen aldaketak, muki mintzaren iragazkortasuna eta garraio aktiboan aldaketak, hesteetako odol fluxuan, digestio hodiko urinen pHan, hustuketa gastrikoa eta digestio hodiko mugimendua, digestio hodian ematen diren elkarrekintza fisiko kimikoak, eta metabolismoko aldaketak.
 - Medikamentua hartzeko era: medikamentu bat baraurik edo janariekin hartu daiteke, batez ere, likido beroekin batera. Hoberena baraurik hartzea da, ur pixka batekin lagunduz, izan ere, elikagaiek metabolismoa atzeratzen dute, eta batez ere gantzetan aberatsak diren otorduek. Hoberena da likido bero batekin hartzea, izan ere, hiperemia eragiten du digestio traktuan eta xurgapena nabarmen hobetzen da.
- **Faktore teknologikoak:** eszipienteeek xurgapena aldatzen dute, batez ere xurgapenaren aldatzaileak edo sustatzaileak (promotores de la absorcion). Hauek xurgapena hobetzen dute, izan ere, aldaketa kimiko batzuk eragiten dituzte mintz biologikoak iragazkorrago egiteko, ezkatatu egiten dute. Ez da ona hau gehiegi egitea, izan ere, mintza

iragazkorragoa eginez, farmakoaz gain beste substantzia batzuk igaro daitezke, bakterioak esaterako.

- EDTA agente kelantea: gutxi liposolugarriak diren zenbait farmakoen zurgapena hobetzen du, adibidez: heparina, hipogluzemiantek, azido sulfanilikoa.
- Gatz magnesikoak: hesteetako hormaren ezkatatze kimikoa eragiten dute eta zenbait farmakoen zurgapena hobetu. Adbz: tifusaren kontrako ahotiko txertoa.

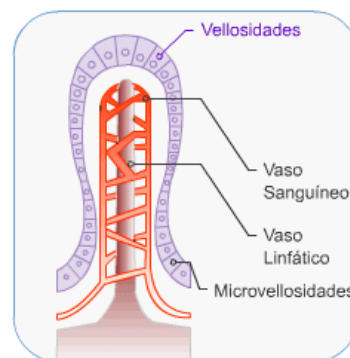
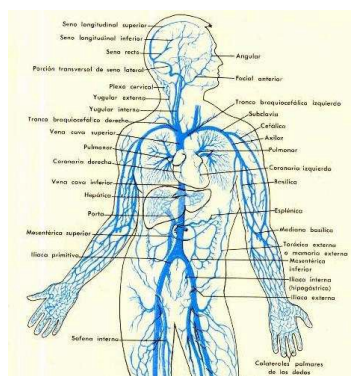
Heste meharreko baskularizazioa

Odol fluxua 900mL/min ingurukoa da.

Heste mehea irrigatzen duten arteriak aorta abdominaletik eta honen arteria kolateraletik datoz. Hesteetako arteriak uztai itxura duten egituretan elkartzen dira hesteko hormari paraleloa den baso bat osatuz. Biloetatik datozen kapilar benosoak, beraien artean elkartzen dira arku benosoetan elkartzen diren baso motzago batzuk osatuz. Baso hauek daramaten odola ileoko eta yeyunoko benetara eramaten dute eta azkenik mesenterioko goiko benan bildu ondoren portaren bidez gibelera doa. Beraz, urdailetik eta hestetik xurgatzen den guztia odoletik baldin bada, gibelera doa. Hortaz, lehenengo iragaite efektua jasaten du.

Baskularizazio linfatikoa: heste meharreko mikrobiloetan badaude linfa bideak beraz potetzialki aukera terapeutikoa izan daiteke linfa bidea erabiltzea gibel pasoa ekiditeko. Bilo bakoitzak bere kapilar linfatikoa edo kilifero zentrala du. Biloen mugimenduen eraginagatik kiliferoen edukia, bere azpiko aldean dauden kanal handiagoetara isuriko da. Kiliferoak (kapilar linfatikoak) hodi handiagoak osatzeko elkartzen dira.

Hodi hauek arteri mesenterikoaren ondoko gongoiloetan biltzen dira eta azkenik Pecquet-en zisternatik pasa ondoren toraxeko hodian isurtzen dute linfa. Toraxeko hodiak berriz, odol zirkulazioarekin elkartzen da yugular eta bena subklabioarekin elkartze puntuan eta hemendik bena kabara pasatuko da.



Badaude farmako batzuk, adibidez, txertoak edo erantzun immunologikoarekin erlazionatutako farmakoak saiateren gara sistema linfatikora xurgatzen, izan ere, modu honetan zuzenean gongoiletara doaz eta bertan erantzun immunologikoa pizten da. Hala ere, ez da ohikoena farmako bat sistema linfatikotik xurgatzea eta zaila da. Izan ere, horretarako farmakoa oso lipofiloa izan behar da.

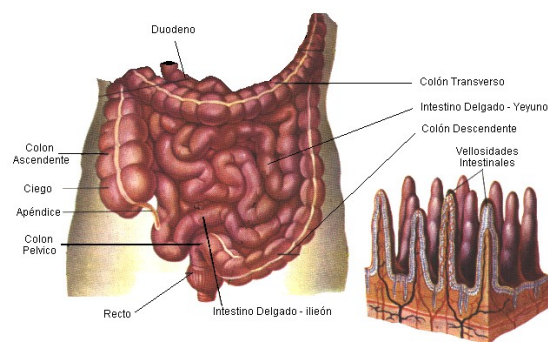
Heste lodia

Kolonean zati desberdinak daude: goranzko kolona zeharkakoa, beranzkoa, eta pelbikoa, azkenik ondestea.

Heste lodian zeharreko mugimendua astirotsua da, 18 ordukoa gutxi gora-behera. Heste lodiko muki-geruzak ez ditu heste meheak dituen tolestura eta biloak eta bere aktibitate jariatzailea txikiagoa da ere.

Heste lodian ere xurgapearen zati bat ematen da, baina heste meharrean baino askoz gutxiago. Tolesturak badaude baina ez dago anatomikoki diseinatuta xurgapenerako, ez daude bilo eta mikrobiloxkak. Ura eta elektrolitoak xurgatzen dira.

Gainera, heste lodian flora bakterianoa edo mikrobioma dago eta horrek eragina du farmakoengan batez ere metabolismoaren ikuspuntutik.



Odol baskularizazioa: kolon arteri mesenterikoak irrigatzen dute kolona (goikoa eta behekoa). Bestalde, itzulera benosoa bena mesenterikoen bidez egiten da (goikoa eta behekoa baita ere) eta ondoren portaren bidez gibelera. Lehenengo iragaite efektua gertatzen da beraz.

Baskularizazio linfatikoa heste mehekoaren berdina da.

Aho bidez hartzen ditugun medikamentu guztiak odolaren bidez xurgatzen badira bai edo bai gibelera doaz, baina linfaren bidez xurgatzen badira ez dute gibel pasorik.

DIGESTIO HODIKO FARMAKOEN XURGAPENA MUGATZEN DUTEN FAKTOREAK

1. Hustuketa gastrikoaren aldaketak ("Vaciado gastrico")

Urdailaren hustutze prozesua da, eta azkarrago edo motelago husten denarena arabera eragina du farmakoarengan. Hustuketa gastrikoaren abiadura bolumenaren menpe dago, eta konstante baten bidez erlazionatzen da.

Hustuketa gastrikoaren abiadura lehen mailako prozesu bat jarraitzen du. Zenbat eta bolumen handiagoa izan, urdaileko hustuketa azkarragoa izango da, farmakoa azkarrago iritsiko da heste meheko lehenengo zatira.

$$\frac{dv}{dt} = -K_e v$$

$$\frac{dv}{dt} = \text{Urdailean gelditzen den bolumena}$$

Formula hori integratzen bada, abiadura hasierako abiaduraren menpekoa da, lehen mailako zinetika jarraitzen du, hau da, bolumenaren menpe dago. Ikuspuntu pragmatiko batetik, urdailak zenbat eta bolumen gehiago izan azkarrago hustuko da, hustuketa abiadura handiagoa izango da bolumena handitzen den neurrian.

Integratu ondoren

$$v = v_0 e^{-k_e t}$$

Logaritmoak kontsideratuz

$$\ln v = \ln v_0 - K_e t$$

dv/dt = hustuketa gastrikoaren abiadura
 v = t denbora batetan urdailean gelditzen den bolumena
 v_0 = hasierako bolumena
 K_e = prozesuari dagokion lehenengo mailako abiadura konstantea

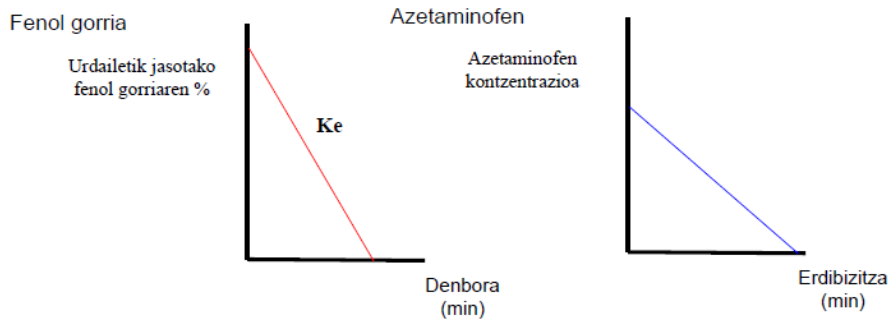
Urdailaren bolumena handitzen da ingestaren ondorioz, baina jariakiren edo likidoaren arabera ezberdina izango da. Jakiak aberatsak badira gantz eta proteinean hustuketa motelagoa da eta likidoekin azkarragoa da, horregatik gomendatzen da likido batekin hartzea.

K_e konstanteak adierazten du zein abiadurarekin garbitzen den urdaila farmakotik. Erdibizitzak adierazten du zenbat denbora behar den hustuketa hori gertatzeko, urdailaren bolumena bere erdira pasatzeko. Erdibizitza zenbat eta txikiagoa izan, esan nahi du hustuketa abiadura azkarragoa dela, urdailaren bolumenaren erdira iristeko denbora gutxiago behar da.

Hainbat proba egin daitezke kuantifikatzeko zein den urdaileko hustuketaren erdibizitza eta askotan egiten da, baina bereziki garrantzitsua da urdaileko urinetan sentikorrek diren farmakoen kasuan, izan ere, denbora hori kritikoa da askotan.

Erdibizitza

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_e}$$



Farmakoaren urdaileko hustuketa abiadura neurtzeko metodoak:

1. **Aspirazio metodoa:** inbasiboagoa da, hodi bat sartzen zaio gaixoari urdailaren ahorraino eta medikamendua gehitzen da. Farmako horrek nahastuta du markatzaile bat duen substantzia bat eta xurgaezina da (fenol gorria edo polietilenglikola) eta denbora tarte ezberdinetan neurtzen da zenbat medikamentu gelditzen den eta diferentzia hestera pasatzen dena da. Modu honetan jakin dezakegu zenbat farmako pasatu den hestera denbora tarte batean.
2. **Xurgaezina den erradioisotopo bat duen janari test bat irensten da.** Erradioisotopo bat administratzen da eta eskaner baten bidez ikusten da non dagoen farmakoa, beraz, urdailetik desagertu arte zenbat denbora pasatzen den neurtzen da. Soilik likido eta janari homogeneousekin egin daitezke.
3. **Xurgaezina eta erradiopakoa den substantzia bat duen janari teste bat irenstea.** Sulfato barikoa erabiltzen da, erradiografiak egiten dira. Erdi kuantitatiboa da metodo dau eta janari ez homogeneousoak erabili daitezke.

Hustuketa gastrikoan eragina duten faktoreak

Faktore fisiologikoak

- **Elikagaien presentzia:** urdailean edukia sartzerakoan hustuketa gastrikoa areagotzen da orokorrean. Baina proteinek eta batez ere gantzak hustuketa hori moteltzen dute, eta liidoek, ordea, hustuketa faboratzen dute, batez ere likido beroek.
- **Gaixoaren jarrera:** zutik badago hustuketa azkarragoa da, grabitatearen eraginez.
- **Gaixoaren pertsonalitatea:** emozioek (adibidez urduritasunak) eragina du mugimenduan, peristaltismoa azkartzen da urduritasunarekin eta hustuketa azkarragoa izango da. Baina depresioa, ordea, moteldu egiten du hustuketa.

Faktore patologikoak

- Hiperazidotetasunak azkartu egiten du hustuketa, likido gehiago baitago.
- Urdaileko minak ere handitzen du.
- Bihotzeko minak eta piloroko esterosiak moteldu.

Faktore farmakologikoak

- Dosifikazio eraren arabera aldakorra da, likidoen azkartzen dute eta solidoek moteltzen dute.
- Farmakoak ere ergaina du, adibidez, proprantelinak moteldu egiten du eta metoklopramidak azkartu egiten du eta azetaminofenarengan eragina dute.

Hustuketa gastrikoan eragina duten beste farmako batzuk: analgesiko narkotikoak, antihistaminikoak, antikolinergikoak, antidepresibo triziklikoak, aluminio hidroxidoa, antikolinesterasak eta alkohola

2. Heste florako mikroorganismoak

Mikroorganismo garrantzitsuenak bakterio anaerobioak eta bifidobakterioak dira, eta batez ere kolonean agertzen dira. Kopuru txikiagoan bada ere, ileoneko azkeneko zatian agertzen dira eta urdaila eta yeyunoa berriz normalean esterilak dira. Azkenik, listuan ere mikroorganismoak aurkitu daitezke, baina oso kopuru txikian.

Farmako askotan aldaketak eragiten dituzte, adibidez, digoxina degradatzen dute.

Ziklo enterohepatikoa badago. Farmakoa xurgatu egiten da heste mehean, portara doa eta gibeletik pasatzen da eta bertan hainbat prozesu jasan ondoren zati bat odolera joango da, bere eragina gauzatu eta berriro gibelerara doanean metabolizatu egingo da. Metabolismo mota batean, metabolito horiek behazunaren bidez berriro hestera bueltatzen dira eta metabolizatuta dagoen farmako hori mikroorganismoek suntsitu egiten dute metabolizazio hori eta farmakoa berriro aktibo bilakatzen da eta heste lodian bertan berriro xurgatu egiten da, berriro odolera doa eta eragina izango du. Modu honetan, farmakoaren erdibizitza luzatzen da, eta ondoreioz, bere eragina ere.

3. Hesteetako metabolismoa

Hesteetako hormaren zeluletan ere entzimak daude eta bertan ematen den metabolismoak farmakoaren xurgapenean eragina izan dezake (lehenengo eragaita efektua ere deritzo, gibel pasoarekin batera).

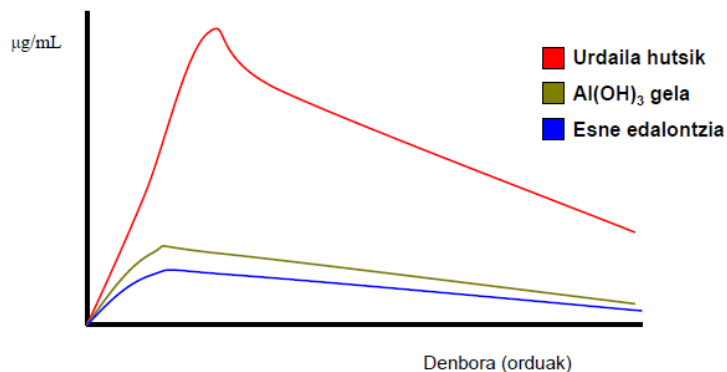
Hesteetako entzimak elikagaietan dauden zenbait substantziek edo beste medikamentu batzuek induzitu edo inhibititu ditzazkete. Metabolismo hori inhibitzen bada, bioerabigarritasunean aldaketak egongo dira, eta farmakoa zein denaren arabera arriskutsua da, adibidez, ibuprofenoaren kasuan ez da larria izango baina bai esaterako warfarinaren kasuan.

Salizilamida eta azido askorbikoak ISOPRENALINAREN hesteetako metabolismoa inhibitzen dute (inhibizio konpetitiboa). Isoprenalina b-agonista bonkodilatatzaile bat da.

Normalean aerosol moduan eman arren dosiaren portzentai bat irentsia izaten da eta hesteetan metabolizatu ondoren aktibitaterik gabe gelditzen da. Hesteetako entzimengatik lehiatuko duen farmako batekin batera ematen badugu ez da metabolizatu izango. Inhibizio konpetitibo honen ondorioz, bere efektu farmakologikoa potentziatu egingo da eta aurkako eraginak eman daitezke (bihotzeko estimulazioa).

4. Elikagaiekin eta beste farmakoekin elkarrekintzak

Tetraziklinak adibidez elkarrekintzak izaten ditu esnerekin eta esnearen dribatuekin, konplexuak sortzen baititu kaltzioarekin eta konplexu horiek xurgaezinak dira. Tetraziklina urdaila hutsik hartzen bada, kurba egokia da, baina esnearekin edo aluminio hidroxidoarekin hartzen bada xurgapena murriztu egiten da. Beraz, kasu honetan ez da esne edalontzi batekin hartu behar farmakoa.



Hidrosolugarritasun baxua duten farmakoen zurgapena hobetu egiten da lipidoetan aberatsak diren janariekin batera ematen ditugunean. Esate baterako griseofulbina eta nitrofurantoina antibiotikoak

Kaopektato (kaolin eta pektina) eta linomizina antibiotikoen artean ere elkarrekintzak agertzen dira.

Klorpromazinaren kontzentrazio plasmaticoak baxuagoak dira antiazidoekin batera hartzen dituzten gaixoen kasuan bakarrik hartzen duten gaixoetan baino.

KOLESTIRAMINA hipolipemientea da. Zenbait farmakoekin elkartu eta hauen zurgapena gutxitzen du. Adb: warfarina eta diuretiko tiazidikoak

5. Odol eta linfa fluxuaren eragina

Otorduetan odol fluxuaren gastu kardiakoa izugari aldatu daiteke, ezinbestekoa da xurgapenerako odol fluxu egokia izatea. Ezinbestekoa da bai garraio aktibo eta bai garraio pasiboan Odol fluxua txikiagoa bada, farmakoa astiroago igaroko da.

Odol fluxuaren aldaketa hauek farmakoen zurgapenean eragina izan dezakete mekanismo desberdinen bidez.

Odolak muki-mintzaren zelulak drenatu, soberakinak bildu eta oxigenoa eta energia eramaten die. Beraz, fluxua jaisten bada garraio aktiboa gutxitu egingo da.

Bestalde, fluxua gutxitzen bada polikiago pasatuko da zirkulazio sistemikora Antipirina, anilina, etanola eta ur tritiatuaren kasuan odol-fluxuaren efektu hau nabaria da baino beste batzuetan, sorbosa eta ribitol farmakoetan ez du hainbesteko eraginik.

Hainbat farmakok ere eragina dute odol fluxuan, basozabaltzailea edo basouzkrtaileak izan daitezke. Adibidez, basouzkrtaile bat erabiliz beste farmako baten xurgapena murriztu daiteke, Fluxua murrizten baitu.

Linfak ez du haibesteko garrantzirik, izan ere, bere etekina txikia da orokorrean, farmako kantitate txikia xurgatzen da linfaren bidez eta eragin izatekotan farmako liposolugarrietan ziango luke eragina. Adibidez, testosterona undekanoatoaren kasuan, hormona bat denez oso lipidikoa da eta lipidoetan aberatsa den formulazio batean eaten denean (eramaile oliotsu batekin esate baterako) bere zurgapen linfatikoa nabari igotzen da eta testosterona bera baino aktibitate handiago du (lehengo iragaite efektua saihesten da) .

6. Formulazioarekin erlazionatutako faktoreak

Dosifikazio eraren osagaien arteko elkarreraginak

- Digoxina hasiera batean nahiko gaizki xurgatzen zen, partikula tamaina erlatiboki handia baitzen, baina ondoren teknika berriak sortu ziren partikula tamaina txikitzeko (mikronizazio teknikak) eta modu honetan xurgapena asko hobetu zen eta bioerabilgarritasuna asko hobetu zen.
- Tentsoaktiboak: ingurune urtsu eta oliotsuen arteko erresistentzia txikitzeko eta substantziak hobeto disolbatzeko eta modu honetan hobeto xurgatzeko. Gainera, batzuek propietate antimikrobianoak dituzte. Medikamendu askok dituzte tentsoaktiboak eszzipiete gisa.
- Estalki gastroerresistenteak dituzten formulazioak, urdaileko azidotik babesteko.

Zurgapena hobetzeko lipidoeki formulatuak: lipidoz osatutako esfera txikiak dira eta horien barne farmakoa dago. Egitura anfipatikoa da, mintz biologikoa simulatzen du; farmakoa barruan dago (liposolugarria) eta kanpotik hidrofilikoa da beraz ondo disolbatzen da fluidoetan. Tamainaren eta konposizioaren arabera hainbat mota daude:

- 3-100 nm tamaina duten mizelak (egitura lipidiko txikiak)
- 25-1000 nm-tako tamaina duten liposomak.
- 200-10.000 nm- tako globulu tamaina duten emultsioak.

Hauek oso erabilgarriak dira farmako liposolugarriak xurgatzeko, gaizki disolbatzen direnak.

Zurgapen txarreko sindromea

Gaixotasun autoimmune bat da, non substantziak xurgatzeko zailtasunak dauden, bai elikagaiak eta bai farmakoak. Beraz, gaixo hauetan aho bidea ez da egokia, bide parenteraeltik administrazioa dira farmakoak. Gantzen, karbohidratoen, proteinen, bitaminen, mineralen eta uraren zurgapena gutxitua dagoen gaixotasun bat bezala definitzen da, hau da zurgapena oro har gutxitua egotea. Arazoa normalean heste meharrean kokatzen da, eta nahiko larria da, desnutrizioa gerta daiteke.

Metotrexato, zisplatino binblastina eta bleomizina antineoplasikoen tratamenduaren ondoren eman daiteke. Fenitoina-ren zurgapen gutxitu: aho dosia gehitu arren kontzentrazio plasmaticoak oso baxuak dira. Emandako dosiaren % 20 bakarrik xurgatzen da, bolondres osasuntsuetan %80-ko bioerabilgarritasuna duen farmakoa izan arren.

Lehen iragaite efektua

Traktu gastrointestinalaren barne ematen diren farmako galerak hemen sartuko lirateke, lehenengo iragaite efektuaren barne. Adibidez, farmako baten 100mg ematen dira, baina odolera soilik %10a iristen da. %90 hori lehenengo iragaite efektuan galdu da: urdailen, hesteko entzimen degradazioz, gibelean...

Ziklo enterohepatikoa

Prozesu honetan, gibelean metabolismoare ondorioz osatutako konjokatuak behazunaren bidez hesteetara bueltatzen dira eta hemen, mikroorganismoek hidrolizatu ondoren jatorrizko farmakoa eman eta berriro ere zurgatua izan daiteke, ziklo bat da. Modu honetan, farmakoaren bizitza handitzen da.

Gibelean ematen den metabolismo hori bi motakoa izan daiteke lehenengo fasekoa edo bigarren fasekoa. Lehenengo faseko metabolismoan talde kimikoak aldatzen dira, normalean polarrago egiteko; eta bigarren faseko metabolismoan talde bat gehitzen da eta tamaina handitzen da. Horregatik, metabolizatu ondoren hobeto jariatzen dira hestera. Hesteko mikroorganismoen konjokatu hori apurtu eta berriro xurgagarri bilakatzen dira farmakoak.

Zirkulazio enterohepatikoa gibela, behazun hodiak eta hestearen arteko koordinazioaren bidez lortzen da. Bigarren faseko metabolismoa jasaten duten farmakoek izaten dute zirkulazio hau, izan ere, lehenengo faseko metabolitoak giltzurrunen bidez iraitzen dira.

Bioerabilgarritasuna: emandako farmako dositik aldatu gabe zirkulazio sistemikora iristen den dosi frakzioa eta prozesu hau gertatzen den abiadura.

$$\frac{(ABC)_0^{\infty} \text{ aho bidez}}{(ABC)_0^{\infty} \text{ benabarnetik}}$$

Generikoak egiten direnean, propietate biofarmazeutikoak berdinak direla demostratu behar da erreferentziako farmakoarekin aldaratuz, eta neurtzen den parametro garrantzitsua bioerabilgarritasuna da, bai kantitatean eta bai abiaduran.

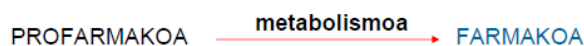
Bioerabilgarritasuna kalkulatzeko bena barnetik eman eta kurba azpiko azalera kalkulatu da, eta farmako bera aho bidez ematen da eta kontzentrazio plasmatikokoaren kurban azalera kalkulatu da. Bien arteko erlazioa da bioerabilgarritasuna. Baina hobeto egongo litzake normalizatuta, hau da, kurba azpiko azalera bakoitza bere dosiarengatik zatitzea, izan ere, aho bidez dosia handiagoa izaten da bena barneko administrazioan baino.

Erreferentzia beti bena barnekoa da, honen bioerabilgarritasuna %100 da.

Aho bidez administratzen den farmakoen bioerabilgarritasuna oso aldakorra da, batzuen %100 da, eta beste batzuen 0.

- **Aspirina:** ahotik ematen denean emandako dosi osoa zurgatua izaten dela frogatu da, baina dosiaren %30 gutxi gora-behera zirkulazio sistemikora heldu aurretik metabolizatua izaten dela ikusi da (hidrolizatua izaten da azido salizilikoa emanaz)
- **Alprenolol:** aho bidez bioerabilgarritasuna %7 da, lehenengo iragaite efektuan gehiena ezabatzen da.
- **Propranolol:** ahotik eman ondoren osoik xurgatzen da baina frakzio gehiena hibelean metabolizatua izaten da, bioerabilgarritasuna oso txikia baita (0 ingurukoa). Hala ere efektu farmakologikoa benabarnetik ematen denean lortzen dena baino handiagoa da (eratzen den metabolitoa (4-hidroxiopropanola) dela eta)

Bioerabilgarritasuna handitzeko estrategia bat profarmakoa bilakatzea da. Aktibitate gabeko farmakoa da, eta gibelean metabolizatzen denean aktibi bilakatu eta odolera farmako aktiboa iristen da.



Asetze kontzeptua: lehenengo iragaite efektua eragiten duten entzimak asetu egin daitezke eta kasu honetan bioerabilgarritasuna dosiaren menpe egingo litzake. Adib: salizilamida (mg baino txikiagoko dosiak guztiz metabolizatzen dira, hortik gora bioerabilgarritasuna handitzen da)

Kidetasuna ere gerta daiteke, bi farmako batera ematena garraiatzaile berari lotzen badira, afinitate handiena duena lotuko da eta beste farmakoaren metabolismoa inhibitzen du.

Aho bidearen abantaila eta desabantailak

Abantailak

- Emanbide fisiologikoena eta erosoena da
- Medikamentua norberak hartu ahal izatea, baina arriskua dago posologia ez betetzearena
- Gastua gutxitzea, ez da bide garestiena.
- Emanbide segurua da

Desabantailak

- Digestio hodiko narritasunak (salizilatoak, tuberkulosiaren aurkakoak, AINE-ak)
- Medikamentuen usai eta zaporearekin erlazionatutako arazoak
- Zurgapenean atzerapenak edo zurgapena gutxitua egotea
- Farmakoak digestio hodian desgradatuak izatea
- Lehenengo iragaite efektua

Aho bidez emateko era farmazeutikoak

- Dosifikazio era likidoak
 - Urtsuak Disoluzio urtsuak (Disoluzio hidroalkoholikoak, Jariakorrak), Lingirdatsuak (Jarabeak, Esekidurak)
 - Oliotsuak: Disoluzio oliotsuak, Emultsioak (o/w, oliurduna) eta w/o urolioduna), Dispertsio koloidalak
- Dosifikazio era solidoak: Bikortatuak, Konprimatuak, Konprimatu estaliak, Kapsulak, Microkapsulak, Grageak

Digestio-hodiko farmakoen zurgapena ikertzeko metodoak.

1. *In vitro* metodoak

In vitro laborategian egiten direnak, ehunekin edo zelulekin egiten direnak.

- a) **Heste meheko zaku alderantzizkatuak:** Saio honetan karraskari edo beste animali bati ateratako heste meheko segmentu edo zati bat erabiltzen da. Zati hau muki-mintza kanpoaldera geratzen dela alderantzizkatzen da eta alde bateko muturra lotu egiten da. Zaku itxi egiten da beste mututrra lotuz eta katater bat sartzen da indargetzailea gehitzeko. Hori guztia disoluzio batean murgiltzen da, hesteko fluidoak simulatzeko. Kamara batean sartzen da, 37°C-tan eta CO₂ erlazio egokian.

Modu honetan farmakoak mintz horren bidez xurgatzen diren edo ez jakin dezakegu. Normalean muki minza kanporantz geratzen da eta farmakoa disoluzioan dagoenez, denbora tarte batean zaku barrura zenbat igaro den ikusten da. Hainbat zaku erabiltzen dira, denbora tarte ezberdinetan neurtzeko edo lagin ezberdinak aztertzeko.

Modu honetan ikusi daiteke farmakoak mintzeaz zehar duen garraioa eta farmakoaren toxikotasuna, farmakoak mintz horretan kateren bat eragiten duen. Beraz, modu honetan xurgapena* eta toxikotasuna aztertu daiteke. *Hala ere, ezin dezakegu farmakoaren farmakozinetika determinatu, soilik xurgatzen den edo ez; izan ere, soilik hestearen zati bat da, ez dago irriगतuta eta ez da animalia bizi bat.

Saioa 37 gradutara eta % 95 oxigenoa eta %5 CO₂ aireztatua mantentzen da.



- b) **Heste eraztun edo uztai alderantzikatuak:** Heste eraztun edo uztai alderantzizkatuak. Zaku bat egin beharrean uztai bat egiten da karraskariaren heste meheko zatiarekin, eta muki mintza kanpora edo barrura geratzen denaren arabera farmakoa kanpo disoluzioan edo uztai barruan egongo da. Aurreko metodoaren berdina da eta helburua berdina da, farmakoa xurgatzen den edo ez jakiteko eta bere toxikotasunaren berri jakiteko.

Farmako kontzentrazioak disoluzioan edota eraztunean neurtzen dira. Eraztunak disoluziotik atera, homogeneizatu (txikitu) eta farmakoa erauzi ondoren kontzentrazioa neurtzen da. Kasu honetan prestaketa zertxobait errazagoa da baina farmakoak muki-mintza eta serosa zeharkatu behar ditu ere eta ez da egoera fisiologikoaren berdina.

Bi metodo hauetan heste meharreko zati oso bat hartzen da, non muki mintza odol kapilarrek, muskulua, serosa.. dauden.

- c) **Muki mintzaren zerrenda (zati) isolatuak.** Hirugarren entsegu honetan ia gauza bera egiten da, karraskariaren heste mehearen zati bat hartzen da, baina kasu honetan soilik muki mintzarekin geratzen da, bestea kendu egiten da. Modu honetan errealitatean gertatzen denetik gertuago dago.

Saio honetan hestea serosa eta muskulu geruzatik banatuak izan daitezken zerrenda edo zatitan ebakitzen da. Muki-mintzaren zati hauek garraio ikerlanetako erabiltzen diren barreadura-zelula edo gelatxoetan (células de difusión) jartzen dira. Mintzak konpartimentu hartzailea eta emaila bereizi edo banatzen ditu, hau da, farmakoaren disoluzioa mintzaren alde batetara kokatzen da eta beste aldean disoluzio indargetzaile bat jartzen da. Guztia termostatzaturik dago eta sistemaren zehar % 95 oxigenoa eta % 5 CO₂ duen aire-korronte bat pasatzen da.

Farmakoak ez ditu muskulu eta serosa geruzak zeharkatu behar. Beraz aurreko saioak baino fisiologikoagoa dela esan dezakegu. Ala ere, kontutan izan behar da mukosa isolatzeko zailtasuna eta tresneria sofistikuagoa erabili behar dela.

Modu honetan ere xurgapena gertatzen edo ez eta toxikoa den jakiten da.

Entsegu hauek kritikoa dira, izan ere, ehunak animaliatik atera eta berehala degreadatzen dira, beraz, azkar egun behar da tratamendua.

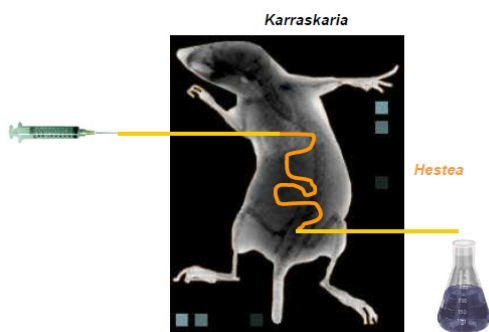
- d) **Hesteetako zelulen hazkuntza:** Zelulak erabiltzen dira, ez karraskariaren zatiak. Gizakien hesteetako zelula epitelialen geruzabakarrak erabiltzen dituzten metodoak garatu dira. Saio hauek egiteko zelula hilezkorak erabiltzen dira, hau da, mugagabe zatitzen diren zelulak. Adibidez: kolonaren adenokartzinomaren zelulak (Caco-2, HT-29, SW1116 eta LS174T). Badaude enpresa batzuk zelulak saltzen dituztenak, eta ondoren laborategian hazten dira, monokapa bat osatuz. Monokapa hori erabili diateke farmakoak igarotzen diren edo ez jakiteko, mintz biologiko moduko bat osatzen baita.

Metodo honek duen abantailarik garrantzitsuena gizakien zelulak direla da.

2. *in situ* metodoak

Anestesiaturik dagoen animalia baten hestearen zati bat isolatzen da, odol-fluxu mesenterikoa bere horretan mantentzen delarik. Animalia disezionatu eta heste zati bat kanulatzen da Disoluzio indargetzaile batekin garbitu ondoren farmakoaren disoluzio bat perfunditzen da (kanularen bidez sartu). Aurretik zehaztutako denbora tarteetan perfusio fluidoaren lagin bat hartu eta farmakoaren kontzentrazioa neurtzen da.

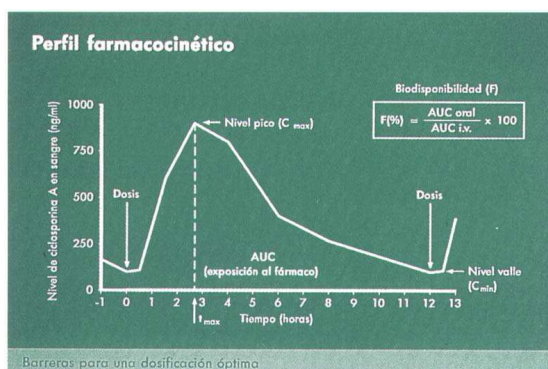
Farmakoarekin batera zurgaezina den markadore bat jartzen da (3H-inulina, fenol gorria edo erradiaktibitatearekin markatutako PEG 400, esate baterako).



3. *In vivo* metodoak

Era farmazeutikoa prestatu eta aniamliari ematen zaio, ondoren kontzentrazio eragin kurba determinatzeko. Horretarako metodo zuzena eta zeharkakoak erabili daitezke:

- Metodo zuzenak: Farmakoak odol-plasman edo gernuan duen kontzentrazioa neurtzen da.
- Zeharkako metodoak. Farmakoaren erantzun farmakologikoa edo toxikotasuna bere zurgapenaren indizetat hartzen da.



Gizakekin lan egiteko hainbat teknika erabilki daitezke:

- **Irudi nuklearrak erabiltzen dituzten teknikak:** eszintigrafia eta fluoroskopia. Kanpoko teknikak dira, ez dira inbasiboak
 - **Eszintigrafia:** farmakoa g- erradiazioa igortzen duen erradioisotopo batekin markatzen da eta ondoren gorputzeko eskanerrak egiten dira. Gehien erabiltzen diren isotopoak energi altua baino erdibizitza txikia dutenak dira, erradiazioari esposizioa gutxitzeko asmoz. Adb: Tecknezio-99, Indio-111, Indio-113 eta Yodo- 123.
 - **Fluoroskopia:** fluoreszentzia igortzen duen sustantziak erabiltzen dira.
- **Heidelberg kapsulak:** digestio-hodiko pH-a etengabe kanpoaldetik neurtzen duen elektrodo bat duen kapsula bat erabiltzen da. Kapsula honek 20 mm-ko luzera eta 7 mm-ko diametroa du. Saio honen bitartez lortu ditzakegun emaitzak honako hauek dira: urdaileko pH basala, hustuketa gastrikoaren denbora, eta hesteetako pH-a (urdaileko hustuketaren ondoren).
- **Frekuentzi altuko kapsulak:** 2,5 zm-tako luzera eta 0,7 zm-tako diametroa duten poliuretanozko kapsulak erabiltzen dira. Kapsularen barruan farmakoa aurkitzen da frekuentzi altuko seinaleen hargailu (errezeptore) batekin batera. Kapsularen kokapena X izpien bidez jarraitzeko bario sulfatoren kantitate txiki batekin batera hartzen da.

Farmakoa askatzea nahi dugun lekura iristen denean kanpotik bidalitako frekuentzi altuko seinalea hartzen duenean irekitzen da. Saio honekin farmakoa digestio-hodiko puntu desberdinetan askatu dezakegu eta kasu bakoitzean lortuta kontzentrazio plasmaticoak neurtu ondoren zurgapenerako lekurik egokiena zehaztu dezakegu.

Diseinatuta daude farmakoa moniorizatzeko eta kontrolatzeko. Frekuentzia altuko seinale baten bidez farmakoa kapsulatik askatzen da eta beraz nahi denean eragiten da askapena.

8. Ahoko bidea

Ahoan bertan xurgatzen da, eta bi administrazio mota daude ahoko (bucal) edo mihipeko (sublingual) administrazioa. Guztia ahoan gertatzen da.

Abantailak:

- Farmakoak ez du urdaileko azidotasuna jasan behar.
- Kontzentrazio plasmatico terapeutikoak azkar (mihipekoarekin bakarrik, ez ahokoarekin) lortzen dira.
- lehenengo iragaite efektua sahiesten da eta medikamendua zirkulazio sistemikora heltzen da zuzenean.

Mihipeko bidea azakarragoa da ahokoa baino, baina ahokoa egokiagoa da efektu kroniko bat lortzeko. Adibidez bularreko anginan pazienteek sintomatologia hasten duenean mihipeko bidetik medikamentua hartu eta infartoa ekiditen da, efektu azkarra baitu.

Ahoko anatomia eta fisiologia

Ahoa muki mintz batez estalita dago. Mingainaren gaineko muki-mintza gainontzekoa baino lodiagoa da eta oso diferentziaturik dago, bertan baitaude dastamen-papilak. Goikoa keratinizatuta dago lodiagoa da eta iragazkorragoa eta behekoan ez dago keratinarik eta meheagoa da. Mingainaren azpiko muki mintza meheagoa, gardena eta gutxi itsaskorra da. Mintza mehe honen azpian aurkitzen diren odol kapilarrak zurgapena errazten dute. Hain zuzen ere hau da mingainazpiko bidearen zurgapen lekua. Mihi azpiko bidearen desabantaila nagusia da jatea eta edatea oztopatzen duela.

Listua parotidako, masailezurpeko eta mihipeko guruinek jariaten dute. Lehengoek jariakin serosoa soilik ekoizten dute, hau da, almidoia digeritzeko funtzioa duen ptialina edo a-amilasa entzimaz osaturik dagoen jariakina. Beste biek, aldiz, jariakin serosoa eta muki-jariakina, hau da, lubrikatzeko funtzioa duen mukopolisakaridoz osaturiko muzina izeneko sustantzia.

Egunero 800 eta 1500 mL inguru listu-jariakin sortzen dira. Ph-a 6,7- eta 7,0 da. Ahoa da kanpoko mikroorganismo eta substantzia arrotzak sartzeko bide nagusia, horregatik pHa kontrolatzen da.

Listuaren konposizioan lehen aipatu ditugun ptialina, eta muzinaz gain ura, bikarbonato, potasio, kloro eta sodio ioiak ere baditu. Azkenik lisozima entzima proteolitikoa eta maltasa. Lisozimak hainbat farmakorengan ere ergaiten du eta hori kontuan hartu behar da.

Listuaren funtzioak: babespena eta hidratazioa

Mingaina arteria karotidatik datozen mingain arteriak eta arteria fazialak irrigatzen dute. Zirkulazio benosoa berriz bena fazialak eta mingainako bena raninak egiten dute. Bena hauek beste handiago batetan biltzen dira eta azkenik barruko yugularrean isurtzen dute bere odola.

Ahosabaia arteria eta bena maxilarrak irrigatzen dute. Bena maxilarrak kanpoko bena yugularrean isurtzen du bere odola.

Ahotik datorren odol benosoa, bihotzera bideratzen da eta hemendik gorputz guztian banatzen da, hau da, zirkulazio sistemikora heltzen da gibeletik pasa aurretik. Horrenbestez ahoan zurgatzen diren farmakoak lehenengo iragaite efektua saihesten dute.

Azkenik, ahoko muki-mintza sistema linfatikoak irrigaturik ere dago. Ala ere sistema linfatikoak farmakoen ahoko zurgapenean duten partehartzea ez dago oso argi.

Farmakoen ahoko zurgapenean eragina duten faktoreak

Aho bdietik farmakoak xurgatzeko mekanismo nagusia barreiadura pasiboa da, ez da energiarik behar, gradientearen alde gertatzen da. Gradientea egoteko mintz biologikoaren bi aldeen artean odol irrigazio egoki bat behar da eta farmakoaren frakzio ez-ionizatu proportzioa egokia izan behar da.

Ahoko muki-mintza oso baskularizaturik dagoen ehun bat dela kontutan izaten badugu, farmakoen ahoko zurgapenean eragina izango duten faktore garrantzitsuenak bi dira: Muki-mintzak farmakoarekiko duen iragazkortasuna eta farmakoaren propietate fisiko-kimikoak.

Farmakoa oso polarra bada (ionizaturia) eta bere kidetasuna muki mintzarekin oso txikia bada, ez da izango molekula egokiena bertatik igarotzeko.

Lagundutako barreiadura ere frogatua izan da, zenbait elikagaien garraiorako batez ere. Hain zuzen ere D-glucosa eta L-arabinosa.

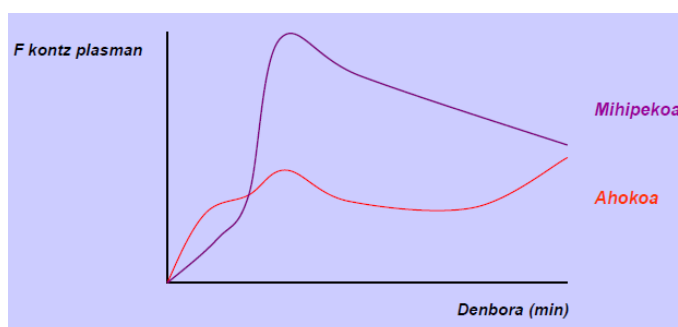
Muki-mintzak farmakoarekiko duen iragazkortasuna.

Ahoko muki-mintza makromolekulentzat iragaztezina da. Molekula txikien era ez ionizatuak nahiko erraz zeharkatzen dute. Iragaite hau bi norantzakoa da, hain zuzen ere farmakoa zirkulazio sistemikotik ahoan iragaitea terapeutikan erabili daiteke zenbait farmakoen kontzentrazio plasmatikoa txistuan monitoritzatzeko. Hau da, farmakoa odolera iritsiko da, zirkulazio sistemikora eta gainera gerta daiteke odolean dagoen farmako hori listura igarotzea, oreka moduko bat gertatuz, eta farmako batzuen kasuan korrelazio bat dago odoleko eta listuaren mailen artean, beraz, farmakoa monitorizatu egin daiteke listuaren bidez, ez dago odola atera beharrik.

Gune desberdinetan epitelioak lodiera eta egitura desberdinak ditu (keratinizaturia eta keratinizatu gabe egon daiteke). Hau dela eta ahoko leku batzuetako eta besteetako farmakoen zurgapena desberdina izan daiteke.

Pimlott eta Addy-k eginiko saioak: isosorbidaren dinitratoaren

Farmako berdin bat testatu arren, ahoko edo mihi azpiko profilak ezberdina dira nahiz eta kokapena ez izan horren ezberdina. Maila plasmatikoa ezberdinak izango dira farmakoa berdina izan arren.



Mingainazpiko epitelioaren zehar ematen den zurgapena ahoko epitelioarena baino handiagoa izateko hainbat arrazoi daude. Esate baterako, mingainazpiko epitelioa meheagoa da (ez dago keratinizatuta), baskularizazioa oso handia da eta txistu bolumen handiago batetan murgildurik dago (beraz disoluzioa bultzatzen da). Zentzu honetan, argi dago konprimatuak disgregatzeko nolabaiteko hezetasun gradu bat beharrezko dela eta horregatik nitroglizerinaren zurgapena nabarmen atzeratzen da mintza lehorra dagoenean. Konprimatu hauek diseinatu zirenean erantzun terapeutikoa gaixoen arean oso aldakorra zela ikusi zuten, hain zuzen lehortasun handia zutenen kasuan erantzun terapeutiko okerrenea izan zuten. Arazo honen konponbidea farmako aerosolak diseinatzea da, izan ere, modu honetan farmakoa iada disolbatuta dago likido tanta txikietan eta disolbatuta dagoenez azkarrago xurgatuko da eta boerabilgarritasun hobea izango du. Gainera, gaixoen erantzuna predezibleagoa izango da, ez baita egongo gaixo bakoitzaren listu sekrezioaren menpe.

Farmakoaren propietate fisiko-kimikoak

- 1. Pisu molekularra:** pisu molekular txikiko molekulak molekula handiak baino azkarrago zeharkatzen dute ahoko muki-mintza. Hala ere, badaude salbuespenak, adibidez, Heparina, insulina eta errefauaren entzima peroxidasa (horseradish peroxidase, 40.000 D) ez dira ondo zurgatzen eta dextranoak, ordea, (70.000 D) ondo xurgatzen dira.
- 2. Ionizazio maila:** pHaren eta pKa-ren arabera farmakoaren frakzio ionizatu eta ez-ionizatu ezberdina izango da, hala ere, hoberena da frakzio ez-ionizatu izatea gehiengoa, baina beharrezkoa da frakzio ionizatu bat egotea.
- 3. Liposolugarritasuna:** Orokorrean liposolugarriak diren subsrantsiek frakzio ez ionizatu gehiago dute, baina bi aldagai guztiz ezberdin dira. Hau da, Farmako baten era ez ionizatuak era ionizatuak baino liposolugarritasun altuagoa izan arren, farmako desberdinen era ez ionizatuak liposolugarritasun desberdina dute.

Liposolugarritasuna egokia izan behar da mintz biologikoa igarotzeko. Farmakoaren propietate lipiikoak aldatu egin daitezke, zurgapena hobetzeko amoz. Hobe solugarritasun bifasikoa, gehiengoa frakzio ez-onizatu baina baita ionizatu.

Molekula baten liposolugarritasuna bere (olio/ur) banatze koefizientearen bidez adierazi daiteke.

Farmako bat ahoan zurgatua izateko digestio-hodian zurgatzeko baino liposolugarritasun altuagoa izan behar du: Klindamizina

Farmako bat ahoko muki-mintzan zurgatua izateko zenbait baldintza bete behar ditu:

- Bere pisu molekularra nahiko txikia izatea.
- Disolbagarritasun bifasikoa erakustea, hau da txistuan eta mintza lipidikoan disolbagarria izatea.
- Txistuak duen pH-an behar adinako kantitate bat ionizatu gabe egotea.
- Ahoko epitelioaren osagarriei asko ez elkartzea. Kontuan izan behar da farmakoa entzimekin ez degradatzea (batez ere lisozimarekin), eta ez lotzea ahoko substantzeiei (esmalteari adibidez)

Ahoan emateko era farmazeutikoak

Efektu topikoa eragiten duten dosifikazioa erak

Farmakoak: antiseptiko eta desinfektagarriak, antifungikoak, anestesiko lokalak, antiinflamatorioak, eta espektoranteak.

Dosifikazio erak: kolutorioak eta konprimatuak, konprimatu muki-itsaskorrek (muko-adhesivos), gelak, pomadak, eta hortzei itsasten diren zenbait sistema.

Kokapena: mingainaren goiko aldean edo hortzoiengatik inguruan kokatu behar dira edo ahosabai-erretaren edo ahosabai bigunaren ondoan, non keratina gehiago dagoen, izan ere, efektu lokala bilatzen da.

Efektu sistemikoa eragiten duten dosifikazio erak

Dosifikazio erak bi kokagunetan jartzen dira: Lehengoa masailen poltsetan edota hortzoiengatik eta ezpainaren artean; eta bigarrena mingainazpian da.

Bi gune hauek oso ondo irrigaturik daude eta muki-mintza ere meheagoa da. Lehengo iragaite efektua sahiesten da.

Ahoko bidearen abantailak eta desabantailak

Abantailak

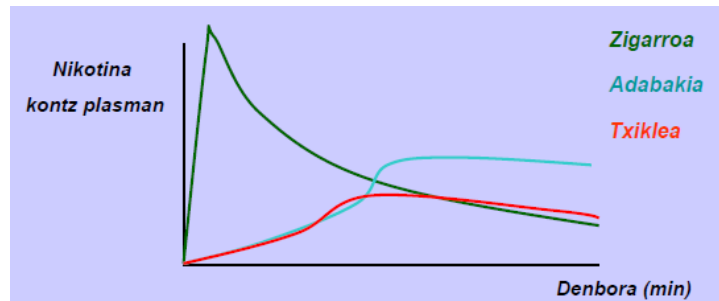
- Tratamendua bat-batean eteteko aukera, dosifikazio era kentze hutsarekin. Konprimatua ahotik kentzea erraza da.
- Bakterioen metabolismoak garrantzi txikia izatea, lehenengo iragaite efektua ekiditen da.
- Zenbait arrazoiengatik medikamentua ahotik eman ezin denan, bide alternatiboa izan daiteke, esate baterako irenketaren arazoak daudenean, gorakadak edo zurgapen txarreko sindromearen kasuan.

Desabantailak

- Konprimatua eman den lekuan denboraldi nahiko luze batetan mantendu beharra da. (ez da gomendatzen: hitz egin, jan edan edo erre egitea)
- Farmakoa listuarekin batera irentsia izan daiteke.
- Konprimatuaren disoluzio abiadura bere kokapenaren arabera ere aldatu daiteke listu-guruinen hurbiltasunaren ondorioz

Ahoko bidea

Lagapen luzatutako erak emateko bide egokia (peptidoak). Txikleak era farmazeutiko bezala erabili ditezke: Nikotina txikleak: ioiak trukutzen dituen erretxina batekin elkartzen da eta goma batekin formulatzen da. Bikarbonato indargetzaile bat gehitzen zaio nikotinaren ahoko zurgapena hobetzeko. Murtxikapenak farmakoaren eta ahoaren arteko kontaktu denbora luzatzen du eta nikotina guztia 20 edo 30 minutu bitarteko denboraldi baten zehar askatzen da.



Nikotina erretzean zuzenena biriketara, odolera berehala doa, beraz NS-ra ere berehala iristen da eta berehala ateratzen da eta horregatik da hain adiktiboa. Beraz, adikzioa eragiten duten substantzien sarrera eta ateratze perfil azkarra dute eta perfil hori zenbat eta potenteagoa izan orduan eta larriagoa izango da koadroa. Adibidez, heroina da droga natural potenteena, perfil oso bortitza du.

Beraz, adibidez erretzeari uzteko, nikotinaren perfila pikoduna izan beharrean konstantea izaten saiatu behar da, beraz, nikotina ematen zaio eta perfil konstantea duenean pixkanaka jeitsi egiten da.

Mingainazpiko bidearen ezaugarriak

Efektu azkarra lortzen da. Dosifikazio era: farmakoaren askapen azkarra bermatu behar du, listuan disolbatua eta azkar zurgatua izan dadin. Konprimatuak itxura borobila, eliptikoa edo ganbilbikoa dute. Angelurik gabe eta ahal den txikienak (oro har 130 mg baino txikiagoak).

Zenbait farmako: nitrito eta nitrato organikak dira, hau da nitroglizerina eta isosorbidaren dinitratoa bezalako basodilatatzailerik koronarioak, konprimatu moduan formulatuak. Adib: Nitroglizerina (aldakortasuna, era farmazeutiko berriak)

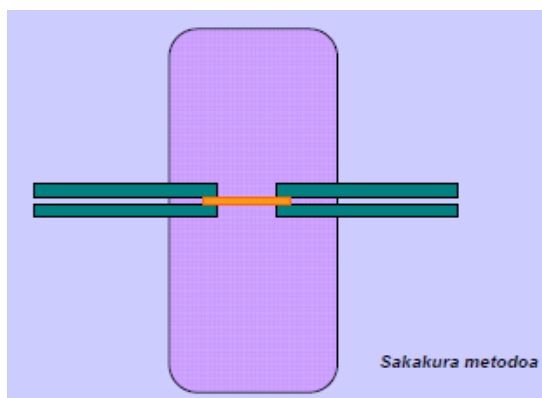
Farmakoen zurgapena ahoan ikertzeko metodoak

In vitro eta in vivo entseguak egiten dira

In vitro ereduak:

Bi kamara daude (emailea eta hartzailea) eta bien artean mintz erdiiragazkor bat dago, ahoko mukiaren mintzaren itxura duena.

Difusio gelak erabiliz mintz biologiko batek banatzen dituen konpartimentu emaile eta hartzailearen arteko farmakoaren difusioa ikertzen da.



In vivo ereduak:

- **Zirkulazio ereduak:** Normalean karraskariekin egiten dira saioak. Zirkulazio sistema bat eraikitzen da ahoko muki mintzean zehar, eta formulazioa optimizatu daiteke. Hau egiteko kirurgia puxka bat behar da.

Farmakoa disoluzio isotoniko batetan disolbatzen da eta disoluzioa hau birzirkulatuz muki-mintzarekin kontaktuan mantentzen da. Farmakoaren zurgapena kalkulatzeko, disoluzioan gelditzen den farmako kontzentrazioa neurtu daiteke edota zuzenean plasman agertzen den farmako kontzentrazioa neurtu daiteke.

Saio hauetan zenbait parametro fisiko-kimikoek zurgapenean duten eragina aztertu daiteke. Esate baterako disoluzioaren pH-a, banatze koefizientea, farmakoaren kontzentrazioa eta disolbatzailearen konposizioa.

Weillard Sistema: ahoan kamara mduko bat jartzen da eta zianoakrilatoari esker itsasten da. Orduan odola atera eta efektuak aztertzen dira odolean. Saio honetan muki-mintzari zianoakrilatoarekin itsatsi daitekeen silikonazko ganbara edo kamara malgu bat erabiltzen da. Anestesiaturik dagoen zakur bati jarri ondoren, ganbara horren zehar farmakoaren disoluzio bat birzirkulatzen da.

- **Eredu estatikoak:** zenbait parametro fisiko-kimikoen eragina aztertzeaz gain dosifikazio era desberdinen zurgapena ere ikertu daiteke

9. Ondeste bidea

Bide honen bidez efektu lokalak eta sistemikoak lor daitezke, eta herrialde batzuetan asko erabiltzen da. Hainbat farmako mota administratu daitezke bide honetatik:

- Antihistaminikoak: *prometazina*
- AINE-ak: *aspirina*
- Analgesikoak: *morfina, azetaminofenoa*
- Lo falta tratatzeko: *pentobarbital*
- Lasagarriak: *klorpromazina*
- Bronkodilatatzaileak: *aminofilina*
- Laxanteak: *glizerina*
- Hemorroideak tratatzeko: *hidrokortisona*

ONDESTEKO ANATOMIA ETA FISILOGIA

Ondestea digestio-hodiko azkeneko segmentua edo zatia da. Ondestean bi segmentu berezi daitezke: lehengoa goikoa edo pelbisekoa eta bigarrena behekoa, uzkiak edo uzki-ondokoa. Anatomikoki nahiko antzekoak dira, baina ezberdintasun nagusia irrigazioa da. Ondesteko hormaren egitura anatomikoki kolonean eta heste lodian dagoenaren antzekoa da, hau da, biloak daude baina ez dago mirkobilorik heste mehean bezala, beraz, ez da xurgapena gertatzeko leku egokia, zenbait substantzia hemen xurgatzen diren arren.

Argitik kanpoaldera ondorengo geruzak aurkitu ditzakegu:

- Mukosa edo muki-mintza
- Geruza submukosoa. Hemen dago plexu benoso hemorroidala, hona iritsiko dira ondostean xurgatzen diren substantziak eta bena hauek askotan inflamatu egiten dira, arazoak eraginez, askotan kirurgia behar da.
- Muskulu geruza
- Peritoneoko geruza serosoa

Ondestea hiru eratako benak irrigatzen dute: Goiko bena hemorroidalak eta beheko bena hemorroidalak eta erdiko bena hemorroidalak. Goiko bena hemorroidalak beheko bena mesenterikoarekin elkartu ondoren, bena portara eta zuzenean gibelera eramaten dute bere odola. Beheko eta erdiko bena hemorroidalak berriz, barruko bena iliakoekin elkartu ondoren beheko bena kabara isurtzen dute odola, beraz zuzenean zirkulazio sistemikora doa gibeletik pasa gabe.

Beraz, xurgapena non gertatzen denaren arabera, gibel pasoa eta lehenengo iragaite efektua ekidin daiteke. Goikoak zuzenean gibelera doaz baina erdiko eta behekoak ez, zirkulazio sistemikora iristen dira zuzenean. Hau garrantzitsua izan daiteke hainbat farmakoren kasuan, kokapenaren arabera, zenbait farmakoen bioerabilgarritasuna hobetzen da: lidokaina, propranolola eta salizilamida.

ONDESTE BIDEAREN ABANTAILA ETA ERAGOZPENAK

Bide honek hainbat abantaila eta desabantaila ditu beste administrazio bide batzuekin alderatuz:

Abantailak

- Egonkortasunaren hobekuntza: farmako proteiko eta peptidikoentzako batez ere. Izan ere, aho bidean ez bezala, ez dago urdail pasorik eta beraz peptidoak ez dira degradatuko. Gainera, gibel pasoa ekiditen da partzialki. Beraz, interesgarria izan daiteke adibidez insulina administratzeko (ez da merkaturatzen ez delako eroso eta zinetika ez delako ona).
- Lehenengo iragaita efektua gutxitzea, beheko eta erdiko bena hemorroidalen bidez xurgatzen bada, gibel pasoa ekiditen baita. *Lidokaina, propranolol, salizilamida*.
- Dosi altuagoak eman ahal izatea. Aho bidetik eman daitekeen dosi altuena gramo bat da, baina ondostean 2,5 gramo administratu daitezke.
- Zurgapen linfatikoa: *intsulina*. Ez da oso adierazgarria baina potentzialki posible da ondoste bidetik xurgapen linfatikoa gertatzea.
- Ingurune estatikoa da, hau da, pHa fisiologikoa da, ez dago gorabeherarik aho bidean bezala, non pHa aldakorra den; ez dago jariakin askorik eta ez dago flora mikrobianoarik; beraz, aho bidearekin alderatuz ingurune estatikoa da.
- Zenbait kasuetan hautazko bidea izatea. Alternatiba bat izan daiteke aho biderako, adibidez, peptidoen kasuan edo metabolizatzen diren farmakoen kasuan.
- Gaindosifikazio arriskua ezabatzea. Bere buruaz beste egitea zaila da bide honen bidez.

Eragozpenak

- Gaixoaren onarpena eta tratamendua betetzea, ez baita eroso.
- Farmakoaren galera ez espezifikoa. Batzuetan elkarrekintzak gertatzen dira ondostean aurkitzen diren substantziekin, adibidez, gorotzetan dauden substantziekin konplexu xurgaezinak eratu daitezke.
- Ondesteko fluidoaren bolumen txikia (2-3 mL) eta zelula arteko elkargune estuak (ez du iragazkortasun handirik, pasabidea zaila da, beraz, farmakoaren partikula tamaina txikia bada hobeto). Gainera, bolumen hori aldakorra da eta mugatuta egon daiteke kasu batzuetan farmakoaren disolbagarritasuna, adibidez, idorrerian.
- Formulazioa prestatzerakoan gauza asko hartu behar dira kontuan: Eszipientearen fusio ezaugarriak, Farmakoaren eszipientean duen disolbagarritasuna, Partikula tamaina, Eramailaren (eszipientean) biskositatea, Farmakoaren pKa eta banatze koefizientea, Indargetzaileen presentzia, Ondesteko fluidoaren pH-a, eta indargetzaile gaitasuna
- Gastua, normalean garestiagoa izaten baita bide hau besteak baino.

ONDESTE BIDETIK EMATEKO ERA FARMAZEUTIKOAK

Supositorioak

Ondeste bidetik ematen diren era farmazeutikoen % 98 da, gaur egun formula berriek garrantzi handia hartu duten arren.

Bere pisua gramo bat eta 2,5 gramo bitartekoa da Supositorioen konposaketa farmakoaren ezaugarri fisiko-kimikoen eta lortu nahi den askapen profilaren menpe dago, helburuaren arabera hainbat konposaketa mota izan ditzazkete supositorioek. Farmako lipofiliakoak eszipiente hidrosolugarriekin formulatzen dira eta farmako hidrosolugarriak, berriz, eszipiente lipidikoekin. Teorian, horrela formulatzeak farmakoaren askapena errazten du.

Hainbat motatako supositorioak daude, eta horren arabera eszipienteen konposaketa ezberdina da.

- Efektu mekanikoa duten supositorioak: Gorputz arrotz baten presentziak eragiten duen libratzeko erreflexua, glizerina supositorioak adibidez. Liposolugarriagoak dira.
- Efektu topiko edo lokala duten supositorioak, non farmakoak ondestean bertan duen efektua. Hidrosolugarriagoak.
- Efektu sistemikoa duten supositorioak. Hidrosolugarriagoak.

Disoluzioak edo enemak

Dosifikazio era hauek oso aplikazio mugatuak dituzte tratamenduaren ez betetze arazoengatik (gaixoak ez du agindutako tratamendua betetzen). Hau dela eta bere erabilpena hospitaletara bakarrik mugatzen dela esan dezakegu. Horrela formulatzen dira adibidez erradiografiak egiteko kontrasteak. Baita libratzeko ere erabiliak dira, idorreria dagoenean. Libratze efektua oso gogorra da.

Formulazio erdisolidoak

Gel, krema, pomadak... Odoluzkiak (hemorroideak), proktitisa edo ondesteko hanturak tratatzeko erabiliak. Ondestean edukitzea errezagoa da

Askapen kontrolatutako formulazioak

Hidrogelak, sistema osmotikoak... ikerkuntzan daudenak.

ONDESTE BIDETIK EMANDAKO FARMAKOEN XURGAPENA

Enemak likidoak dira, normalean hiperosmotikoak eta ondestera sartzen direnean, gorputzeko likidoa erakartzen dute eta horrek traktuaren mugimendua estimulatzen du.

Supositorio baten kasuan, farmakoaren xurgapena gertatzeko eman behar diren pasuak ondorengoak dira:

- Lehenengo supositorioa bigundu behar da, solidoa baita. Fusionatu edo disolbatu egin behar da, gel biskoso moduko bat eratuz.
- Ondoren, ondesteko jariakinekin nahastu behar da. Transferentzia hori gertatzen denean, barriadura gertatu behar da muki mintzeraino, eta banaketa horren arabera xurgapena ezberdina izango da, eragina izango du xurgapenean.
- Azkenik, disolbatu egiten da likido horretan eta farmakoaren pKa-ren arabera frakzio ionizatua eta ez-ionizatua ezberdina izango da eta frakzio ez-ionizatua xurgatuko da muki mintzaren bidez.

Farmakoa askatzerakoan eman diren egoera edo kasu desberdinak, supositorio motak helburu terapeutiko ezberdinak lortzeko, hidrosolugarrietik liposolugarrienera:

1. Farmakoaren disoluzio urtsua: farmakoa ursolugarria da eta eszipientea ere hidrofiloa da, beraz, farmakoa oso ondo askatuko da, baina efektuak ere laburragoak izango dira.
2. Farmakoaren disoluzio eta esekidura urtsua: farmakoa uretan partzialki disolbagarria da eta eszipientea hidrofiloa da.
3. Oliourdun emultsioa (o/w), ur fasea farmakoaren disoluzio urtsua delarik: farmakoa ursolugarria eszipiente lipofilo batetan formulatua.
4. Oliourdun emultsioa (o/w), ur fasea farmakoaren disoluzio eta esekidura delarik: farmakoa uretan partzialki disolbagarria da eta eszipiente lipofilo batetan formulatua dago.
5. Farmakoaren esekidura urtsua: farmakoa uretan disolbaezina da eta eszipientea hidrofiloa da.
6. Uroliodun emultsioa (w/o), ur fasea farmakoaren disoluzio bat delarik: farmakoa ursolugarria da eta eszipiente lipofilo batekin formulatzen da.
7. Farmakoa lipofiloa izanik emultsio baten olio fasean disolbaturik dago eta ez dago askapenik, beraz, efektu mekanikoak izateko egokiena da.

Guzti honetatik supositorioak prestatzerakoan kontutan hartu beharreko ondorengo arauak ondorioztatu ditzakegu:

- Farmako ursolugarriak eszipiente hidrofilo nahiz lipofiloetan formulatuak izan daitezke.
- Farmako liposolugarrien formulazioa zailagoa da. Kasu gehienetan eszipiente hidrofiloetan formulatzea komenigarriagoa da bere askapena ziurtatzeko; eszipiente liposolugarriak erabiltzen badira farmakoa ez baita askatuko (efektu mekanikoak eragiteko egokia)
- Beste farmako guztiak (1 inguruko banatze koefizientea dutenak) eszipiente hidrofiloetan formulatu beharko dira.

Wagnerrek, ondeste bidetik emandako farmakoen zurgapenarekin zerikusia duten ondorengo printzipio orokorrak proposatu zituen:

1. Ondesteko zurgapena azkarragoa eta eraginkorragoa da farmakoa disoluzio moduan ematen denean supositorio bezala ematen denean baino.
2. Disoluzio baten ondeste bideko zurgapena aho bidetik (disoluzioa moduan ere) ematen denean baino aldakorragoa da.
3. Ondestean gorozki-materiaren presentziak zurgapena atzeratzen du. Hau ekiditeko efektu libragarria duen enema bat eman daiteke.
4. Supositorioak formulatzeko erabiltzen diren zenbait eszzipiente (PEG adibidez) ondesterako narritagarriak dira eta libratzeko erreflexua eragiten dute eta ondorioz farmakoa galtzeko arriskua du.
5. Zenbait kasutan, supositorio moduan emandako farmakoen bioerabilgarritasuna txikia izan daiteke farmakoa askatzen ez delako edota oso poliki askatzen delako.

Farmakoen ondesteko zurgapenean eragina duten faktoreak

- **Banatze koefizientea:** oso garrantzitsua da, banatze koefizientea handia denean, xurgapena hobeagoa da eta bioerabilgarritasuna altua da. Hala ere, beharrezkoa da disolbagarritasuna egokia izatea, bestela faktore mugatzailea da.
- **Disolbagarritasuna:** farmakoen propietate intrintsekoa da eta disolbagarritasun minimo bat izatea beharrezkoa da. Disolbagarritasuna hobetzeko eszzipienteak erabili daitezke eta partikula tamainak ere eragina du disolbagarritasunean (zenbat eta azalera handiagoa egon disoluzioarekin kontaktuan errazago disolbatuko da)
- **Pisu molekularra:** pisu molekular txikiagoa duten farmakoak hobeto disolbatuko dira eta beraz xurgapena ere hobea izango da.
- **Karga (ionizazioa):** substantzia kargadunak gaizki xurgatzen dira, farmakoa modu ez-ionizatuan egon behar da. Karga hori blokeatu egin daiteke bikote ionikoak gehituz, hau da, kontrako karga duten substantziak gehitzen dira kargak neutralizatzeko.
- **Zurgapen ez espezifikoa:** farmakoak elkarrekintzak eratu ditzazke ondesteko ingurunean daden substantziekin konplexu ez xurgagarriak sortuz.
- **Dosifikazio eraren difusioa:** biskositearekin eta geruzaren lodierarekin dago erlazionatuta. Biskositea egokia izan behar da, ez txikia ez handia. Zabalerari dagokionez, zenbat eta azalera handiagoa izan, gainazal kontaktu eghiago egongo da muki mintzarekin. Baina zabalera hau gehiegizkoa bada goiko bena hemorroidalak barne hartuko ditu eta ez da komenigarria, bena hauek gibel pasoa baitute.

Ondesteko zurgapenaren optimizazioa

Ondesteko xurgapena hobetzeko xurgapenaren aldatzaileak edo sustatzaileak erabili daitezke. Farmakoaren xurgapena hobetzen dute, bioerabilgarritasuna handituz. Erabiltzen diren eszipienteeak nahiko seguruak izaten dira, muki mintzean aldaketa itzulgarriak eragiten dituzte. Adibidez, *azilkarnitina, azilkolina, salzilatoak, behazun gatzak, eratorri fenotiazidikoak, enaminak eta gantz azidoak*.

Modu honetan, esaterako zefoxitina antibiotikoa ondeste bidetik salzilatoekin batera eman ondoren muskulu barnetik duen bioerabilgarritasunaren antzekoa lortzen da; eta Intsulina bezalako proteinen ondesteko zurgapena salzilatoekin batera ematen denan areagotu egiten da.

Ondesteko xurgapenaren optimizazioan hori dira talde nagusiak:

- **pH-aren kontrola:** eszipienteen bidez pHa erregulatu diateke. Izan ere, supositoria ondestean bigurndu egiten denean pH berezi bat sortzen da; eta eszipienteeen pH hori farmakoaren pKa-ren antzekoa izatea eragiten dute, modu honetan farmakoaren frakzio ionizatu eta ez-ionizatuaren arteko erlazioa %50ekoa izan dadin.

Baina kontuz ibili behar da, ez da komeni pHa asko alkalinizatzea, mukosan naritasura eragin dezakeelako eta plexu benosoa ere oso sentikorra delako.

- **Agente disolbatzaileak:** tentsioaktiboak izan daitezke esaterako; eta hauek farmakoaren xurgapenean laguntzeko dute, muki mintzaren iragazkortasuna handituz.
- **Biskositatearen aldatzaileak:** lortu nahi den biskositatea lor diateke eszipienteei esker.

Farmakoen ondesteko zurgapena ikertzeko metodoak

***In vivo* ereduak**

Arratoiak, untxiak edo txakurrak erabili daitezke:

- Arratorietan mikrosupositoriak edo mikroenemak erabiltzen dira (0,25mL inguru). Injekzio bidez aplikatzen dira anesthesiaren ondoren. Iraupena: egun bakarreko azterketa da, baina 12-16 ordu lehenago ondestea elikagaiez garbitu behar da eta azkenik odola ateratzen da lortu diren kontzentrazio plasmaticoak aztertzeko.
- Untxiak animalia maneigarriagoak eta handiagoak dira. Ondeste zelulen arteko elkargunea gizakiena baina handiagoa da, eta beraz, farmakoaren xurgapena hobea da. Farmakoa azkarrago xurgatuko da eta bioerabilgarritasun hobea lortuko da, beraz, gizakietan gertatuko litzakeenaren gainbalorazioa lortzen da.

Era farmazeutiko klasikoagoak erabiltzen dira, tamaina egokikoak.

- Beagle txakurrak animalia garestiak dira. 5mL-tako edemak eta 2,5g-ko supositorioak erabiltzen dira, gizakionak bezalakoak. Kasu honetan, ordea, odola ateratzea ez da hainbesteko arazoa.

***In vitro* ereduak**

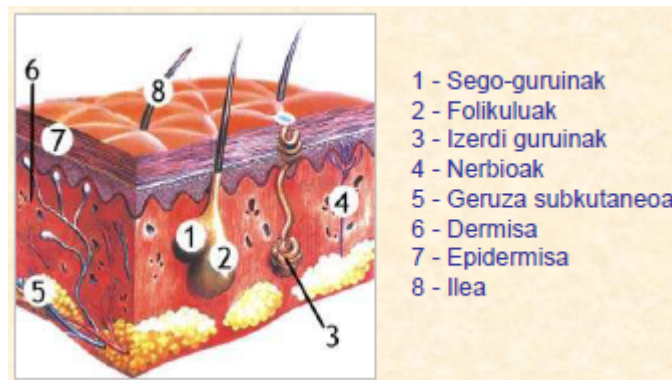
- Barreiadura zelulak edo gelak: monokapak egiten dira, ondesteko zelulen antzekoak eta muki mintz bat bezala jokatzen dute. Geletan ondesteko muki mintz bat jartzen da, normalean karraskari batena.
- Zelulen hazkuntza metodoak

10. Larruazal bidea

Larruazal gaieko bidea da, bide topikoa. Farmakoa azalaren gainean jartzen da eta hone bidez efektu lokala edota sistemikoa lor daiteke. Larruazal gainean efektu babeslea, analgesikoa, lehorgarria, hidratatzailea, esfoliatzailea e.a. eragin daitezke. Larruazal barruko egituretan berriz efektu antinflamatorioa, analgesikoa, anestesiko lokala, edota antihistaminikoa eragin daitezke. Efektu sistemikoak: analgesikoak, antihipertentsiboak, antianginosoak edota hormonen antzekoak lortu daitezke.

Larruazalaren egitura

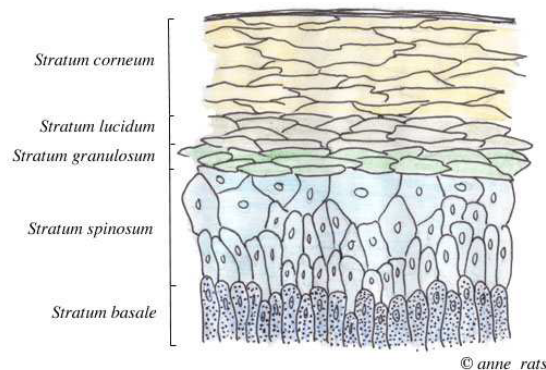
Larruazala organo konplexua da, bere egitura anatomikoa ezberdina da gorputz osoan eta pertsonaz pertsona aldatu egiten da (lodiera, konposizioa...). Horrek guztiak farmakoen xurgapenean eragina dute. Bere egiturari dagokionez, bi geruza ezberdinek osatzen dute: kanpoaldeko geruzari epidermis deritzo eta barnekoari dermis.



- **Epidermisa:** Jatorri ektodermikoa duen epitelio geruzatu, ezkatatsu eta keratinizatua da. 0,06 eta 0,1 mm inguruko lodiera du. Babes futzioa betetzen du substantzia arrotzen aurka eta keratina eta melanina sintetizatzen du (horegatik pertsona bakoitzak kolore ezberdina du).

Epidermisa bost azpigeruzaz dago osatuta, eta sakonetik geroz eta azalerago joan, zelulak zapalagoak dira, keratina kantitate handiagoan dago eta zelulen arteko guneak txikiagoak dira, beraz, "iragaztezinagoa" egiten da epidermisa.

- Ernetze geruza edo basala (barruen dagoena)
- Geruza arantzatsua (espinoso)
- Geruza bikortsua (estrato granuloso)
- Geruza argia (estrato lucido)
- Geruza korneoak substantzien pasabiderako muga egiten du, muga nagusia da, zailtasun gehien jartzen dituena farmakoak xurgatuak izateko; geruza hau igarotzen denean ez dago arazorik guztiz xurgatzeko.



- **Dermisa:** jatorri mesodermikoa du eta 3-5 mm inguruko lodiera du. Epidermisaren behealdean dago, bere funtzio nagusia euskarri funtzioa da, eta estrukturalki mantentze duten hainbat ageitura daude: guriak, ehun baskularra... eta epidermisa elikatzen dutenak.

Bere egitura proteina ezberdinez osatutako ehun konektiboak bat da. Zelula eta proteinak aurkitzen dira hemen: nagusiki fibroblastoak, eta baita ere mastozitoak, linfuzitoak eta makrofagoak (erantzun immuniaren zelulak, horregatik txertoak ere bide honetatik administratu daitezke eta bide hau erabiltzen da alergiaren probak egiteko). Proteinen artean kolajenoa, elastina eta erretikulina.

Bestalde, dermisean larruzaleko eranskinak (anejos) daude (ile folikuloak, sego-guriak eta izerdi-guriak), nerbioak eta odol kapilarrak.

Larruzalean zeharreko zurgapenerako dermiseko elementurik garrantzitsuena ehun baskularra da.

Izerdi guruien funtzio nagusia gorputzeko tenperatura kontrolatzea da.

Larruzaleko bidetik emandako farmakoaren dispozizioa

Farmakoa azalean ematen denean, lehenengo zabaldu egiten da, farmakoaren kontaktu gainazala handitzeko; eta ondoren farmakoa dosifikazio eratik askatu, eszipientek disolbatu eta barreiatu egiten da. Geruza korneoa xurgapen abiaduraren faktore mugatzailea da bere konposaketaren ondorioz.

Helburua efektu lokala edo sistemikoa izatea izan daiteke eta helburuaren arabera formulazioaren konposaketa ezberdina izango da. Efektu lokala gertatzeko farmakoa larruzaleko egituretan mantendu behar da eta efektu sistemikoa lortzeko odol kapilareetan barreiatu behar da.

Substantziak pasatzeko bi bide daude:

- Bide transfolikularra: larruzaleko seboan disolbatu eta guriak edo ile folikuluak erabiltzen ditu farmakoak sartzeko
- Bide transepidermikoa: zelulen arteko guneetatik igarotzen da geruza korneoaren zehar, baina izan daiteke zelulen bidez edo zelulen arteko guneen bidez.

Farmakoaren zurgapena bere ezaugarri fisiko-kimikoen arabera egongo da:

- Faseen arteko banaketa koefizientea: frakzio nagusia ez-ionizatua izatea
- Liposolugarritasuna: farmako liposolugarriek hobeto zeharkatzen dute larruazala
- Pisu molekularra: zenbat eta txikiagoa hobeto. Pisu molekular txikiko molekula liposolugarriak geruza korneoan eta segoguruinetan zehar azkar barneratzen dira.
- Ionizazio maila banakea koefizientearen araberakoa izango da, frakzio nagusia ez-ionizatua izan behar da. Ionizatutako molekulak eta konposatu polar funtzioanitzak berriz, organo eranskinetan zehar barreiatuak izaten dira, geruza korneoan zehar barreiadura oreka bat ezarri arte behintzat.

Pisu molekular altua eta barreiadura gaitasun txikia edo disolbagarritasun txikia duten molekuletan ematen den zurgapen mekanismo bakarra bide transfolikularra da

LARRUAZALEKO BARNERATZEAN ERAGINA DUTEN FAKTOREAK

1. **Larruazalarekin zeirkusia duten faktoreak**
2. **Farmakoaren propietate fisiko-kimikoak**
3. **Farmakoa prestatu den eramailearekin (formulazioarekin) erlazionatutako faktoreak**

1. Larruazalarekin zeirkusia duten faktoreak

- **Larruazaleko gunek ezberdinak:** larruazalean gunek ezberdinak daude, konposaketa eta ezaugarrien aldetik ez da uniforme gorputz osoan zehar, ezberdintasunak badaude leku batetik bestera: geruza korneoaren lodiera, konposaketa lipidikoa, zeulen tamaina, geruza kopurua, eranskinen sakonera eta distribuzioa

Difusio pasiboz pasatzea eta horrek Fick-en legea betetzen du, eta geruza korneoaren lodiera alderantziz proportzionala da xurgapen abiadurarekiko.

- **Larruazalaren egoera:** farmakoa soilik "osasuntsu" dagoen azalean aplikatu behar da, non zauririk edo orbainik ez dagoen eta irradiazio bidez tratatuak ez diren. Hainbat eragilek arazoak eragiten dituzte azalean: melanomak, dermatitisa, alergiak...

Adibidez, zauriren bat badago eta farmakoa aplikatzen bada, iragazkortasuna handiagoa denez, farmakoa askoz azkarrago xurgatuko da eta kaltegarria izan daiteke.

- **Larruazaleko tenperatura:** larruazalean beti dago likido bat, transpirazioan laguntzen duena. Adibidez, bero handia dugunean izerdia botatzen da gorputza hozteko. Hori aprobeztatu daiteke farmakologian, izan ere, hezetasun hori handitzen bada farmakoa ematerako orduan farmakoaren xurgapena handitzen da, hobeto disolbatzen baita. Esaterako krema eman ondoren bendaje oklusibo bat jartzen bada, horrek hezetasuna gordetzen duenez, farmakoaren xurgapena faboratzen da.

Modu honetan **sortasun denbora** aldatzen da, hau da, geruza korneoan egituren artean barneratzeko eta disusio gradientea ezartzen behar duen denbora da. Sortasund enbora zenbat eat txiigoa zian, farmakaren xurgaoena azkarragoa izango da. Hezetasuna mantenduz sortasun denbora murrizten da eta xurgapena handitu.

Hidratazioa bendaje oklusibo baten bidez mantentzen denean, sortasun denbora murrizteaz gain, temperatura pixka bat handitzen bada substantziak hobeto xurgatzen dira (efektu termodinaikoa)

- **pHa:** azalaren pHa pixka bat azidoa da, babes funtzioa betetzen duena. Hezetasuna galtzerakoan, pHa igo egiten da eta zimurrak agertzen dira. Farmakoaren pKa-ren eta abnatze koefizientearen arabera farakoaren ionizazio frakzioak ezberdinak izango dira.
- **Adina:** adinarekin iragzkortasuna txikitu egiten da eta haurretan azala oso oso oso iragazkorra da, izan ere, azala oraindik ez dago garatuta eta metabolismoa txikia da azalean. Adineko pertsonetan adliz iragazkortasuna oso tikia da, horregatik kontuan izan behar da.
- **Arraza:** zenbait farmakoren xurgapena ezberdina da arraza ezberdinetako pertsonen artean. Adibidez, propranolol barneratze abiadura lau aldiz txikiagoa da arraza beltzeko pertsonetan kaukasikoetan baino.

2. Farmakoaren propietate fisiko-kimikoak

- **Ur/olio banaketa keofizientea:** handiagoa hobeto, frakzio ez ionizatua altuagoa izateko baina ionozatu pixkat ere egon behar da. Banatze koefiziente hau liposolugarritasunarekin erlazionatuta dago, eta beraz, farmako liposolugarriak hobeto xurgatzen dira larruazal bidetik, adibidez, hormona sexualak eta kortikosteroideak. Orokorrean ez dira lehen aukerako farmakoak, kortikoideak oso arriskutsuak batira, atrofiak eragiten dituzte.
- **Pisu molekularrak:** jeitsi
- **Kontzentrazioa:** farmakoak kontzentrazio gradiente baten arabera barreiatzen dira. Gradiente handitzen bada, difusioa ere handituko da, beraz askotan kontzentrazioa pixka bat handitu diateke xurgapea handitzeko. Gainera, hori egiterakoan ikusten da xurgatzen den farmako kontzentrazioa Fick-en legearen bidez aurreikusitakoa baina gehiago dela, izan ere, kontzentrazioa handitzerakoan azalean aldaketa tenporalak gertatzen dira eta farmako gehiago pasatzen da. Beraz, hori interesgarria izan daiteke.
- **Partikula tamaina:** partikula tamaina txikiagopa eginez disolbagarritasun txikia duten zenbait molekulen barneratzea hobetzea lortu da, adibidez hidrokortisonaren kasuan, bioerabilgarritasuna hobetuz.
- **Polimorfismoa:** egitura kimiko berdian duten baina propietate fisiko ezberdina duten substantziak dira eta disolbagarritasun aldakorra dute.

3. Farmakoa prestatu den eramailearekin erlazionaturiko faktoreak

- **Biskositatea:** biskositate puntu minimo bat izaten du, normalean gutxi, izan ere, biskositatea alderantziz proportzionala da xurgapenarekiko eta beraz oreka bat lortu behar da, azalean mantentzeko baina aldi berean xurgapena gertatzeko. Oso biskosoa bada, farmakoaren disoluzioa eta xurgapena atzeratu egin daiteke.

- **pHa** egokitu egin daiteke frakzioaren arabera

Hegazkortasun efektua (volatilidad): formulazioak egiterako orduan, eszpiante hegazkor batzuk aukeratu daitezke, modu honetan azalean ematerakoan lurrundu egiten dira eta farmakoaren kontzentrazio erlatiboa handitzen da azalean eta efektu termodinamiko bat gertatzen da, bere xurgapena hobetuz. Gainera, usai goxoa badute substantzia horiek hobeto.

Eszpiante asko daude bide honetatik administratzeko farmakoekin erabiltzen direnak

- **Zurgapen sustatzaileak eta tentsoaktiboak:** geruza korneoaren hesi funtzioa murrizten dute, farmakoaren barneratzea hobetuz eta farmakoak eramaileak duen disolbagarritasuna handitzen dute. Gainera batzuetan efektu antibakterianoa izan dezakete batez ere egitura koaternarioa dutenak

Zurgapenaren sustatzaileak.

Zurgapenaren edo barneratzearen sustatzaileak geruza korneoaren erresistentzia gutxituz farmakoen barneratzea hobetzeko asmoz. Formulazioari gehitzen zaizkion sustantziak dira

Zurgapen sustatzaileen ezaugarriak:

- Farmakologikoki inerteia izatea.
- Toxikoa, narritagarria edota alergenikoa ez izatea.
- Bere eragina azkar hastea eta iraupena berriz erreproduziblea, hau da errepikatzen dena, eta aukeratutako farmakoarentzat egokia.
- Sustatzailea desagertu ondoren larruazalak bere ezaugarri normalak berreskuratu ahal izatea. Zauri edo narritadurarik ez eragitea, eragin itzulgarria izan behar dute.
- Larruazaleko hesi funtzioa zentzu batetan bakarrik aldatzea, hau da, gorputzeko sustantzia endogenoak ezin izango dira kanpoaldera barreiatuak izan; izan ere, mintza oso iragazkorra bilakatzen bada konposatu endogenoak atera ditezke kanpora.
- Formulazioaren beste osagaiekin bateragarria izatea.
- Sustatzailea bolumen nahiko handian erabiltzen den likido bat denean farmakoaren disolbatzaile ona izatea.
- Prestakin dermatologiko, desermisbarneko sistema edota larruazaleko adabaki moduan formulatzen errazak izatea.
- Usaingabeak, zaporegabeak, koloregabeak kosmetikoki egokiak eta ahal bada merkeak izatea.

1. Sulfoxidoak eta antzeko konposatuak:

Dimetil sulfoxidoa: antibiotikoen, esteroideen, narkotikoen eta salizilatoen zurgapena sustatzen du. Kontzentrazio altuetan toxikoak dira, larruazaleko narritadurak eta aldaketa itzulezinak eragin ditzakete. Beraz oso gutxitan erabiltzen dira.

2. **Pirrolidonak eta deribatuak:** Pirrolidonak eta bere erratorriak era farmazeutikoen sustatzaile bezala erabili izan ohi dira. Sustatzaile hauek emaitza hobek ematen dituzte farmako hidrosolugarriekin liposolugarriekin baino, eraginkorragoak dira farmako hidrosolugarriekin. Aurrekoak baino seguruagoak dira.

3. Gantz azidoak: Kate luzeko gantz azidoak: **azido oleikoa**

Gantz azidoen esterrak: **metilkapratoak** D3 bitamina, minoxidilo eta eritromizina farmakoen barneratzea handitzen du. Adibidez minoxidilo alopezia androgenetikoa tratatzeko erabiltzen den gela da, ile gutxiago erortzea eta gehiago sortzea laguntzen du.

4. **Azona: Metronidazol farmakoa eta esteroideak.** Bere egitura kimikoa pirrolidona bezalako amida zikliko baten eta alkilsulfoxido baten hibridoa da. Azonak ez dira oso narritagarriak eta kontzentrazio baxuetan eraginkorrak dira (0,1- 5 %).

5. **Surfaktante eta tensioaktiboak:** Tensioaktiboak helburu desberdinak dituzte: disolbatzaile bezala, emultsio eta esekiduren egonkortzaile bezala eta agente hezetzaile moduan ere erabiltzen dira. Disoluzio urtsu diluituetan zurgapenaren sustatzaile bezala erabili daitezke: **Lauril sulfato sodikoa (LSS), Tween 20.**

6. **Urea:** Urea ez da sustatzailea, larruazaleko zenbait gaixotasunen tratamendurako erabiltzen da (psoriasis, iktiosis eta beste zenbait patologi hiperkeratozitikoak). Ureak propietate keratolitikoak ditu, ez da inerteia.

Saio desberdinetan lortutako emaitzetan ureak hidrokortisona eta indometazinaren barnetatzea hobetzen dituela frogatu da.

7. Alkohola eta glikolak

Etanola, alkohol laurikoa, linoleikoa, 1-oktanola eta 1-propanola daude. Hain zuzen ere alkohol laurikoa edo linoleikoa %10 kontzentrazioan propilenglikolan disolbaturik NALOXONAREN barneratzea 29 eta 73 aldiz hobetzen dute hurrenez hurren.

Glikolak: Propilenglikolak 5-fluorourazilo eta estradiolaren zurgapena hobetzen du. Bestalde, Polietilenglikol 400-ak kontrako efektua du eta estradiolaren barneratzea gutxitzen du.

8. **Olio esentzialak, terpenoak eta terpenoideak:** Olio esentzialak landareen lore, fruitu eta sustraien estraktuen osagarri lurrinkorrak dira. Bere konposaketa konplexuan terpeno eta terpenoideak bezalako konposatu aromatikoak daude. **Mentola, Eukaliptol, Kamfor...**

Larruazaleko xurgapen zinetika.

Fick-en legearen arabera da larruazaleko xurgapena.

dQ/dt = denbora unitateko mintza zeharkatzen duen farmako kantitatea

K_p = iragazkortasun konstantea

S = Mintzaren gainazala

$C_1 - C_2$ = Mintzaren bi aldeen arteko kontzentrazio gradientea

$$\frac{dQ}{dt} = K_p S (C_1 - C_2)$$

Iragazkortasun konstantea (K_p) sustantzia baten barneratze ahalmenaren ezaugarri bat da, farmakoaren gaintasuna larruazala zeharlatzeko. Hain zuzen ere, konstante hau farmakoak larruazaleko geruza desberdinetan duen iragazkortasun konstanteen batuketa da, estrato korneoaren, epidermisaren eta dermisaren iragazkortasun konstanteen batura da.

Hala ere, estrato korneoak egiten duen muga edo erresistentzia hain gogorra da bestea mespezatu daitekeela, hau da, geruza korneoa zeharkatzen badu farmakoak ziur epidermis eta dermisa zeharkatuko dituela. Beraz, esan dezakegu k_p globala geruza korneoaren iragazkortasun ktea dela.

Konstante hori K_{mc} (eramaile eta geruza korneoaren arteko banatze koefizientea), difusio koefizientearen eta geruza korneoaren lodieraren arabera da. Lehenengo biak zuzenki proportzionalak dira kontsanterekiko eta lodiera alderantziz proportzionala. Hau da, farmako bat gehiago xurgatzeko, beharrezkoa da bere banatze koefizientea eta difusio koefizientea (barneratze ahalmena) handia izatea eta geruza korneoaren lodiera txikia izatea; modu honetan K_p altua ziango da eta barneratze prozesua azkarrago gertatuko da.

Kimikoki aldatu daiteke difusio koefizientea adibidez sustatzaileen bidez eta K_{mc} ere aldatu daiteke.

$$K_p = K_c + K_e + K_d$$

$$K_c \gg \gg \gg K_e, K_d$$

$$K_p = K_c = K_{mc} \frac{D_c}{e_c}$$

K_{mc} : eramaile eta geruza korneoaren arteko banatze koefizientea

D_c : Difusio koefizientea

E_c : geruza korneoaren lodiera

Farmakoen larruazaleko zurgapena ikertzeko metodoak.

Bi eratakoak izan daitezke:

- Mintz biologikoen zehar ematen den difusioa ikertzeko metodoak.
- Banatze koefizientea ikertzen duten metodoak

In vitro

Badaude kamara batzuk, non geruza korneoa erdian jartzen den, kamara emaile eta hartzailearen artean, eta farmakoaren igarotzea aztertzen da. Ganbara bakarreko zelula bertikalak edo bi ganbaraz osatutako zelula horizontalak izan daitezke.

In vivo

Badaude enpresak azal zatiak jasotzen dituztenak eta azal hauen gainean jartzen dira formulazioak. Orduan azertu daiteke denbora tarte batean zuebat farmako igaro den, zein efektu gertatu diren...

- Ikerketa kuantitatiboak: Barneratze fluxua eta konstantea neurtzen dira. Sustantziaren desagertzea neurtzea eta Zurgatutako kantitateak neurtu
- Ikerketa kualitatiboak: Eszipienteek eta aplikazio baldintzak zurgapenean duten eragina ikertzen dira. Farmakoaren baloraketa eta Efektu biologiko bat neurtzea

Farmakoen kokapena aztertzeke erabilitako metodoak Azaleko estratoak banatzea, Ikerketa histologikoak, Azal-biopsien mozketak tangentialak

Larruazal gaineko bidetik erabiltzen diren farmakoak.

Kortikoide topikoak

Dermatitis alergiko eta seborreikoak, psoriasis, ekzema topikoa eta antzeko patologien tratamendurako erabiltzen dira. Kortikoideen aurkako eraginak: *larruazalaren atrofia, estriak, hipertrikosisia (ilearen hazkuntza), eta dermatitisa* bezalako aurkako eragin lokalak izaten dira. Horregatik gomandutzen da aurpegian ez erabiltzea.

Eragin sistemikoak berriz nahiko arraroak izaten dira eta kontzentrazio altuak zurgatzen direnean bakarrik gertatzen dira.

Antiseptiko eta desinfektagarriak

Antiseptikoak ehun bizidunetan mikroorganismoak hil edo bere ugaltzea eragozten duten sustantziak dira. Desinfektagarriak berriz, eragin berdina izaten dute baino egitura bizigabeetan. *Alkoholak, Klorhexidina, Iodoa, Ur oxigenatua, Azido benzoikoa, Benzalkonio kloruroa.*

Antibiotikoak eta antifungikoak

Antibiotikoen erabilpen topikoa oso eztabaidatsua da: erresistentziak agertzea faboratzen baita batzuetan. *Bazitrazina, Tirotrizina, Polimixina B, Neomizina, Gentamizina, Sulfadiazina, Eritromizina, Klindamizina, Metronidazol.*

Azalean gehienbat onddoak agertzen dira. Antifungikoen artean: *mikonazol, klotrimazol, ekonazol, bifonazol eta tiokonazola* daude. Lebadura eta dermatofitoen aurkako espektro zabala baitute.

Antihistaminikoak

Narritaduren aurka, eguzkiaren erreduren aurka eta eltxoen aurka. *Dexiclorfemiramina, Prometazina, Difenhidramina*

Androgenoak

Testosterona propionatoa (%1-5) hipoginadismoaren aurka. Hormonak oso interesgarriak dira bide honetatik administratzeko haien propietate lipidikoa dela eta.

AINE-ak

Mina eta hanturen kontra: artrosia, tendinitisa, zaintiratu eta lunbalgien tratamendurako.

Dosifikazio era topikoak

1. Hauts dermikoak: Oso modu finean zatiturik dauden sustantzien nahasketak dira. Larruazalari itsasteko gaitasuna dute eta normalean inerteak edota nolabaiteko efektu lehorgarria edo antiseptikoa dute.

2. Ore (pasta) dermikoak: Hauts absorbatzaile baten % handi bat dute (% 20-tik 50-ra). Eszipiente baten barruan dispersatuz lortzen dira, hau da, hauts bati eszipiente gehigarri bat gehituz. Erabiltzen diren eszipienteen arabera ore koipetsu edo oliotsuak eta urtsuak prestatu daitezke.

3. Pomadak: Eszipiente desberdinekin prestaturiko era dermatologiko erdisolidoak, non farmakoa disolbatu edo sakabanatzen den. Pomadak fase bakarreko edo anitzeko sistemak izan daitezke.

- Ukenduak: eszipiente hidrofoboekin eginak (baselina, landare olioak eta argizariak).
- Pomadak: eszipiente hidrofiloekin edota eszipiente lipofilo eta tensioaktiboekin prestatutak. Adib: PEG

4. Emultsioak: Egitura polifasikoa duten pomadak dira. Likido nahastezin bat beste likido batetan tensioaktibo baten laguntzarekin sakabanatzen da, globulu izaera edukiz. Bere sendotasunaren arabera erdisolidoak edota lozio edo esne modukoak izan daitezke.

5. Gelak: Polimero natural edo sintetiko batez osaturik dauden koloidal erako prestakin dermatologiko gardenak dira. Adib: Karbopol gela

6. Lozioak: Prestakin likido urtsu edo hidro-alkoholikoak dira. Osagai aktiboa esekidura edo emultsioan egon daiteke.

7. Linimentuak: Larruazalean igurtzeko zuzentzen diren prestakin koipetsu likido edo erdilikidoak dira. Igurzketaren ondorioz odol zirkulazioa bizkortzen dute eta farmakoen barneratzea hobetu.

8. Soluzioak: Likido urtsu edo ez urtsu batetan osagai aktiboak disolbatuz prestatzen diren era farmazeutikoak dira.

9. Aerosolak: Lehen aipatutako soluzio, esekidura edo emultsioak presioan ontziratua.

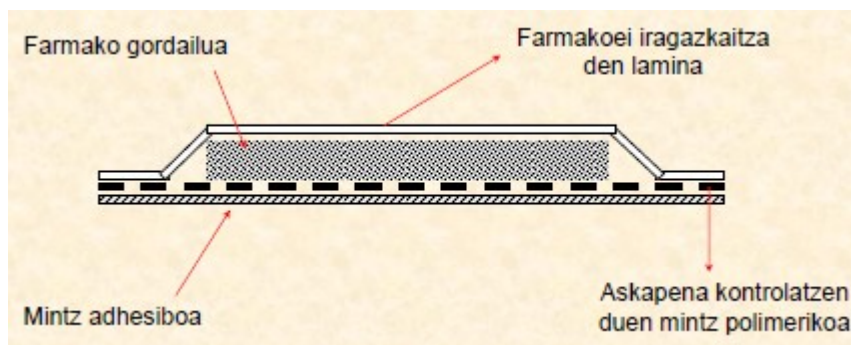
Askapen transdermikoaren duten sistemak

Sistema hauek etengabeko edo luzatutako askapena duten dosifikazio erak dira. Farmakoa programatutako abiadura edota denboraldi batetan larruazalean askatua izateko asmatuak. Hauek normalean, adabakiak edo partxeak izaten dira. Orokorrean farmakoaren askapen luzerako erabiltzen dira. Efektu kroniko edo luzerakoak lortzeko. Askapen zinetikoa kontrolatu daitezke eta zibernetikarekin aberasten ari dira (etorkizunean).

Abantailak:

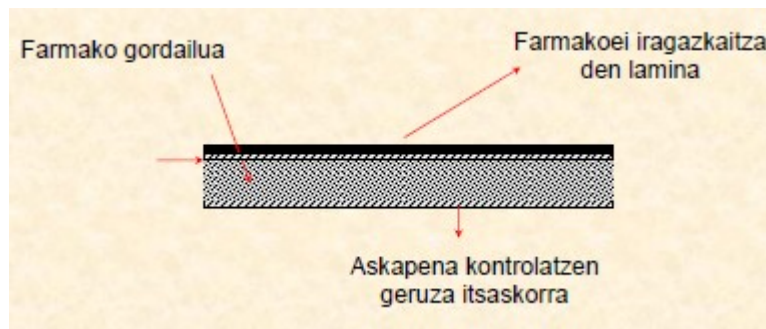
- Kontzentrazioa plasmatico konstante eta iraunkorrak (sostenido) lortzea
- Posologia betetzea.
- Lehengo iragaite efektua gutxitzea.
- Aurkako eraginak gutxitzea.
- Erdibizitza laburra duten farmakoentzako egokiak izan daitezke.
- Dosien maiztasun eta kantitatearen murrizketa.

1. Mintz polimeriko baten zehar ematen den difusioa kontrolatutako askapena duten sistemak.

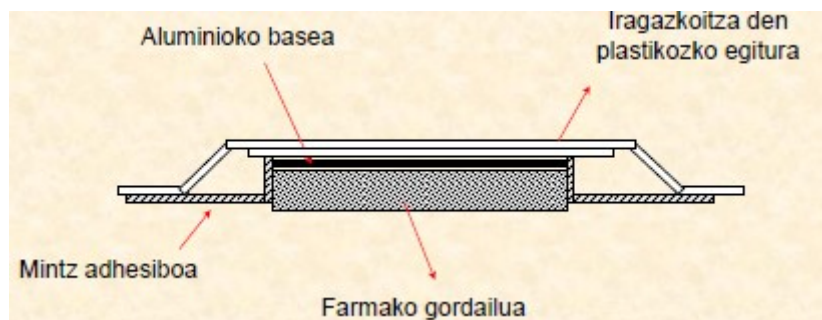


Gordailu bat behar da, farmako eta eszipientearentzat. Lamina iragazkgaitza behar da farmakoa beste aldetik ez ateratzeko. Mintz itsaskor bat atxikituta geratzeko eta erdi iragazgaitza dena. Txikiak badira poroak gutxinaka askatuko da eta handiagoak badira azkarragoa askatuko da farmakoa.

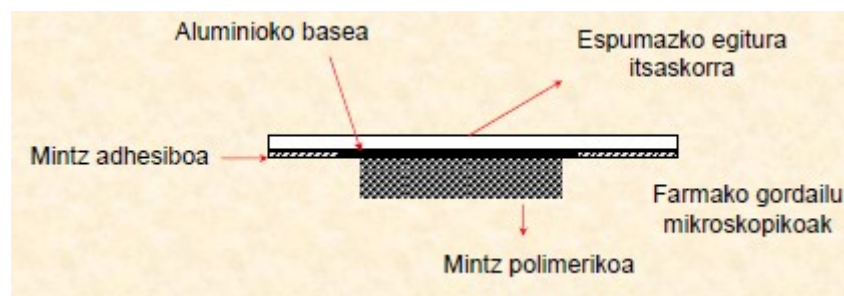
2. Geruza itsasgarri baten zehar ematen den difusioak kontrolatutako askapena duten sistemak.



3. Dispertsio matrize erako desmisbarneko askapen sistemak



4. Mikrogordailu erako desmisbarneko askapen sistemak.



Farmakoa partikuletan egoten da (mikropartikuletan) eta horiek dira farmakoaren askapena kontrolatzen dutenak.

Nitroglizerina: 5 edo 10 mg askatzen dituzte 24 orduren zehar eta bihotzeko gutxiegitasunak eragindako bularreko anginarene profilaxian erabiltzen dira. Tratamenduaren zehar gaixoaren kontrol hemodinamikoa egingo da.

Bere eragozpenen artean: kostu handia eta tolerantzia garatzea, aho bidetik hartzen direnean baino errazago. Adib: NITRODISC sistema.

Estradiola: Hiru dosifikazio mailako prestakinak daude merkatuan: Estraderm MATRIX-25, Estraderm MATRIX-50, Estraderm MATRIX-100, 0,75 mg, 1,5 eta 3 mg estradiol dituztenak hurrenez urren. Estradiola estrogenoen eskasiak eragiten dituen sintomen tratamendurako erabiltzen da (osteoporosia besteak beste), menopausia naturalaren edota histerektomiaren ondorioz.

Fentaniloa: Farmako honen adabaki transdermikoa minbiziak eragindako minaren eta min kirurgikoaren tratamendurako erabiltzen da. Ematen diren aurkako eraginaren artean narritadura lokalak, eritema, dermatitisa, goragalea, idorreria, logura eta arnasketarako depresioa daude.

Nikotina: Nikotina erretzeari uzteko ordezkotaria bezala erabiltzen da. Dosi eta tamaina desberdina duten adabakiak daude merkatuan: NICODISC, NICOMAX, NICORETTE, eta NICOTINEL besteak beste, 8,3 mg eta 52,5 mg bitarteko dosiak dituztenak. Tamaina berriz 10-30 cm² bitartekoa da. Prestakin hauen aurkako eraginak hazkura, eritema, buruko mina eta goragaleak izaten dira baino ez dira oso sarritan ematen

Eskopolamina eta klonidina: Eskopolamina mareoen aurkako farmakoa da

Iontoforesia

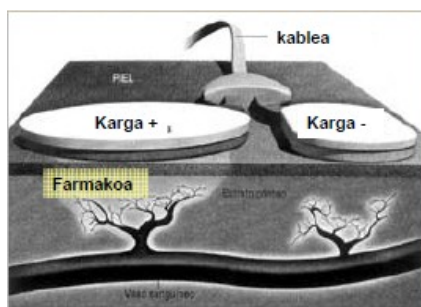
Adabakiez gain, badaude beste bi teknika larruazal bidetik farmakoak administratzeko. Iontoforesia izaera ionikoa duten farmakoak korrante elektriko bat aplikatuz larruazalaren zehar ematean datza.

Farmakoa ionikoa delarik, korrante elektriko bat erabiliz farmakoa administratzen da. Korrante positibo bat azalaren toki batean eta negatiboa beste batean, eta modu honetan farmakoa administratzen da. Hau interesgarria da xurgatzen ez diren farmako ionikoen kasuan.

Sistema honen oinarritzko osagaiak hiru dira:

- Indar elektrikoaren iturria: normalean bateria bat eta kontrol elektronikoa batez osaturik dago, karga sortzeko.
- Gordailu aktiboa: farmakoa kokatzen den lekua.
- Itzultze gordailua: bertan elektrolito bat egoten da eta zirkuitua osatzeko balio du.

Gordailu aktibo eta itzultze gordailuaren artean sortzen da korrantea, bata eman egiten du eta bestera itzultzen da.



Iontoforesiaren abantailak

- Programatutako askapena, farmakoaren askapena programatu daiteke. Askapen konstantea lortu nahi denean (zero mailakoa), adibidez. Gainera, dosifikazio erregimenak gaixo bakoitzarentzat egokitzea ahalbidetzen du.
- Betetze terapeutikoa handitzen da.
- Segurtasuna. “Dumping dosia”, Korrontea gelditzea eta Kontrako eraginak ez dira gertatzen normalean. “Dumping dosia” gordailua apurtzen denean gertatzen da, farmako guztia bat batean askatzen da eta oso arriskutsua izan daiteke.

Iontoforesiaren desabantailak

- Farmakoak molekula kargatuak izan behar dute.
- Dosifikazioa, hasiera batean, ez da zehatza. Egonkortzen den arte zaila da kontrolatzea.
- Korrontearen eraginkortasuna, ez dago gure esku.
- Kostua: minaren tratamendura, terapia antikoagulantea eta peptidoen administrazioa zuzenduta.

Sonoforesia

Farmakoen larruazaleko barneratzea hobetzeko asmoz ultrasoinuak aplikatzean oinarritzen den teknika da.

Ikertutako farmakoen artean: esteroideak (hidrokortisona eta dexametasona), AINE-ak (salizilatoak eta ibuprofenoa), anestesikoak (lidokaina), proteinak (intsulina)...

Ultrasoinuak 20KHz-tik gorako frekuentzia duten uhinak dira. Uhin hauen ezaugarri nagusienak frekuentzia eta anplitudea dira. Ultrasoinuak sonikagailu baten bidez sortzen dira era etengabe edo eta etenean aplikatuak izan daitezke. Sonikagailuak sortzen duen seinale elektrikoa kristal piezoelektriko batetan aplikatzen da (transduktorea) ultrasoinuak sortzeko. Uhinaren frekuentzia kristalaren lodieraren arabera egongo da.

Metodo honen bidez farmakoaren kontzentrazio plasmaticoak hobeto mantendu daitezke ionotoporesiarekin baino, parametro gutxiagoren menpe baikaude.

III. SENDAGAIK ADMINISTRATZEKO BIDE PARENTERALAK

11. Bide parenteralak

Etimologikoki "par enteron" = hestetik kanpo da; izan ere, ikusi zen askotan farmakoa odolera iristeko bide bakarra zuzenean odolera sartzea zela, baita organo zehatz batzuetara iristeko (dermisa, larruazalpeko gunea, muskuluak...). Bide parenteralen garapena egin zen bena barneko bide batetik hasita.

Prestakin injektagarriak: "injekzioak" 1, 2.....20 mL arte izan daitezke. Injekzio txikiei bolus deritze. Gainera, perfusiorako injektagarriak edo perfusioak (bol. handia) ere erabili daitezke bide honen bidez.

Bide honen bidez gaur egungo teknologiarekin ez dago arazo handirik bide honen bidez farmakoak administratzeko, baina orain dela urte batzuk arazo larriak gertatzen diren batez ere asepsia faltagatik.

Bide Parenteralaren zertarakoak

1. Farmakoa aho bidez eman ondoren zurgatzen ez delako edo nekez zurgatzen delako (aminoglikosidoak, zefalosporinak), aho biderako alternatiba klasiko bat da.
2. Farmakoak aho bidez eman ondoren galtze presistemik o garrantzitsuak jasaten dituenen. (G penizilina, morfina, pentazozina).
3. Erantzun azkarra lortu behar den egoeretan.
4. Farmakoak bere biofaseetara ondo banatzen ez direnean, adibidez, larruazal azpiko gunera edo NSZ-era.
5. Gaixoaren egoerak ahobidea eragozten edo galarazten duenean (konortea galtzen duenean adibidez).
6. Farmakoak liseri-aparatuan lortu nahi ez diren efektuak eragiten dituztenean.

Bide Parenteralaren eragozpenak

- Zenbait kasutan injekzioa mingarria da, nahiz eta anestesiko lokalak erabili.
- Emanbide garestiena da, zeren material berezia (xiringak, orratzak, etab.) eta langile espezializatuak erabili behar dira.
- Injektagarri diren prestakinak exigentzi edo behar teknologiko ugari dute. Hauen artean isotonia, pH-a, apirogenizitatea, esterilitatea eta partikula solidoen edukina daude

Administrazio Parenteral Motak

Bidea	Erabilera
Benabarnekoa	Efektu sistemikoak
Bihotzbarnekoa	Efektu lokala (larrialdiak)
Arteribarnekoa	Efektu lokalak (ehunak)
Hezurbarnekoa	Efektu sistemikoak
Errakibarnekoak	Efektu lokala
Epidurala	Efektu lokala (nerbio-sistema zentrala)
Peritoneobarnekoa	Efektu lokalak eta sistemikoak
Pleurabarnekoa	Efektu lokala (sepsia)
Giltzadurabarnekoa Artikulaziobarnekoa	Efektu lokala (sinobia)
Muskulubarnekoa Giharbarnekoa	Efektu sistemikoak
Larruazalpekoa	Efektu sistemikoa
Dermisabarnekoa	Anestesia lokala, txertoak

12. Bena barneko administrazioa

Administratzen den zainaren, iristeko moduaren eta farmakoaren bolumena eta nola administratzen den moduaren ezberdina izango da. Ematen diren farmakoen erdia administrazio bide honen bidez ematen dira gaur egun, hau da bide intrabenosotik. Ospitaleetan medikamentu eta fluidoek > % 40 benabarnetik ematen da.

- Benabarnetik bakarrik eman daitekeen farmako kopurua handia da.
- Ospitale batean aurkitzen diren gaixoak bereziak dira, askotan ez dago beste emanbide posiblearik, hau da zenbait kasutan erabil daitekeen bide bakarra da.
- Metodo eta ekipoen hobekuntza bide honetan nabaria izan da.
- Ingenieritza genetikoaren bidez ekoiztutako medikamentu gehienak proteina edo peptidoak dira. Horrez gain hazkuntza faktoreak eta beste hainbat ere badaude. Adituek diote alzhemerrarentzako eraginkorra izango den tratamendua benabarnekoa izan beharko duela.

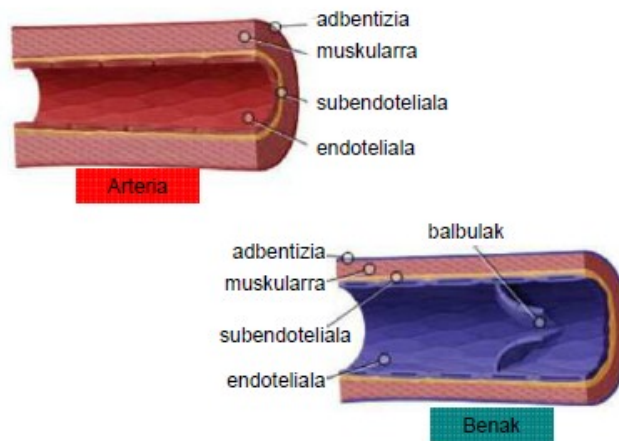
Benabarneko bidearen erabilera:

- Behar diren kontzentrazioak lehenbailen lortzeko larrialdi kasuetan. Zuzenean odolera doa, ez da galerarik ematen, beraz maila plasmatico batzuk lortuko ditugu eta horrekin eragin bat lortuko dugu. Ez da gibelesko metabolismoan emango bide honetan.
- Zenbat aldagai farmakozinetiko hobeto kontrolatzeko
- Beste bideetatik degradatzen edo xurgatzen ez diren farmakoak emateko
- Beste emanbideak ezinduak dituzten gaixoei emateko
- Fluidoek eta elektrolitoen balantzearen zuzenketa azkarra eta elikadura parenterala ematea errazten du. Pertsona batek jan ezin duenean elektrolitoak ematen zaizkio.

Odol-zirkulazio sistemaren anatomia eta fisiologia

Zainetan itzulera txarragoa izan daiteke eta ondorioz sistema linfatikoak lan gehiago egin beharko du eta likido akumulazioa emango da. Arteriak eta benak hiru ehun geruza ezberdinez osaturik daude, baina bien artean diferentziak daude.

1. Barruko tunika edo geruza: endotelioz osaturiko geruza bat da. Geruza honek benetan balbulak osatzen ditu (arterietan ez). Endotelio geruza zelula zapalez osatutako geruza estu bat da. Geruza honek odoleko zelulak odol hodien zehar etengabeko isuria edukitzea baimentzen du.
2. Erdialdeko tunika edo geruza: ehun muskularra eta elastikoa. Presioa mantentzeko izango da erabilgarria. Hemen dauden nerbio zuntzek hodien tonizitatea mantentzen dute.
3. Adbentizio tunika edo kanpoko geruza: ehun konektiboz osaturik. Odol hodiak inguratu eta eusten ditu. Arterietan benetan baino lodiagoa da, arterietan presio handiagoa dagoelako.



Benabarnetik emateko bideak: emateko erak

Medikamentua bide periferiko edo bide zentral baten bidez eman daiteke, zainak adarrean edo gorputz barruan (kutxa torazikoan) dagoenaren arabera

Bide periferikoa

Bide periferikoa punta toraxetik kanpo daukan orratz edo kateter baten bidez kanalizatuta dagoen azaleko bena bat da. Bide honetan agresiboak ez diren likido isotonikoak erabiltzen dira, eta perfusioaren luzaropena eta perfunditutako bolumena txikiak izan behar dira (72 ordu eta 2000 ml/24h hurrenez hurren).

Extremitate batean administratzen da, hau da toraxetik kanpo egongo litzateke. Farmakoak administratu daitezke baina ez dira narritagarriak izan behar eta iraupena eta bolumena kontrolpean egon behar dira. Likido isotionikoak erabiltzen dira (ez da narritagarria izango), bolumen txikiak eta 2-3 eguneko luzapena izaten du.

Bide periferikoen zertarakoak:

- Kirurgi aurreko edo ondorengo bidea mantentzeko erabiltzen da, kirurgia baten ingurunean bide periferikoak irekita izaten dituzu medikamentua emateko horrela ez da berriro xurgatu behar.
- Odol transfusioetan ere erabiltzen da bide hau.
- Baita behin behineko benabidea medikamentuak benabarnetik eman behar direnean ere (gaixoak fluido terapia behar ez badu).

Bide periferikoaren abantaila nagusienak:

- Ziztada egiteko teknika erraza da
- Organo garrantzitsuenetatik urrun dago- Segurtasun handiagoa

Eragozpenak edo limitazioak:

- Shock eta gorputz-adarretako patologietan bide honetara iristea zaila da
- Ezin dira osmolaritate handiko fluidoak eman (>700 mosm/L), nekrosi lokala gerta daiteke edo likidoa odol-hoditik atera daiteke.
- Gehienez 72 ordutan erabili daiteke

- Ez da nahikoa kalibre handiko bena bat behar denean (bihotzekoak, sindrome hemorragikoak...)

Erizaintzako Amerikar Sozietateak besokoak bakarrik erabiltzea gomendatzen du, hankak erabiltzea ezinbestekoa ez bada behintzat. Gehien erabiltzen diren besoetako benak ondorengoak dira: Hatzetako benak, Metakarpioko benak, Bena zefalikoak, Bena basilikok eta Erdiko benak.

Bide zentrala:

Kateterraren punta goiko bena kabaren bokalean (eskuineko aurikula) dagoenean ezartzen da. Farmakoa kaba bean uzten da. Horretarako bi aukera daude hau da zuzenean NSZ ra iristeko bi aukera ditugu. Alde batetik bide periferiko baten bidez eta bestalde kalibre handiko bena baten bidez.

Kabara kalibre handiko bide batez edo bide periferiko baten bidez heltzen zara. Bide periferiko baten bidez egiten bada ez da farmakoa administratzen, kasu honetan arriskua dago farmakoa interesatzen ez zaigun beste leku batean askatzeko. Bena periferikoa baten bidez burutzen denean bena basilikoa eta bena zefalikoa erabiltzen dira.

Zuzeneko bideak (bide zentralak) kasu hauetan erabiltzen dira:

- 700 mOsm/l gorako osmolaritatea duten disoluzioak emateko.
- Elikadura parenterala osoa emateko
- Bide periferikoak erabiltzea ezinezkoa denean
- Tratamenduaren iraupena 48-72 orduetik gorakoa denean

Bide zentral bat periferikoaren bidez egitearen abantailak:

- Bena horietara iristea oso erraza da
- Beraien kokapena oso egonkorra da, inguruan dituzten giharrak babesten dituztelako.
- Kalibre handikoak dira: bena zefalikoa kalibre handiagoa dauka eta larrualpetik gertuago dago bena basilikoarekin konparatzen badugu.

Bide honen eragozpenak:

- Flebitisa ager daiteke, kateterren eta endotelioaren arteko kontaktuagatik.
- Kateterra barruko bena jugularrera desbideratu daiteke.

Odola bena kabetara bideratzen duten kalibre handiko benak erabiliz: subklabioa, jugularra eta femorala

Kontraindikazio nagusiak hauek dira:

- Koagulazio-asaldurak dituzten gaixoengan (heparinizatuak edo hipoprotronebinemiadunak)
- Lepoan zauriak dituztenengan (kirurgikoak edo erradioterapiak eragindakoak).

Benabarneko administrazio motak

Bena barneko administrazioa periferikoa edo zentrala izan daiteke zainaren arabera. Administrazio motaren arabera ere bolus edo perfusioa.

1. Bolus era

Bolumena txikiko disoluzio bat zuzenean eta azkar ematean datza. Gehienetan, emandako bolumena 10 ml-tik beherakoa da eta administrazioaren abiadura kritikoa da, 0,5 eta 1 mL/min bitartekoa, ez da oso azkarra izan behar arazoak sor baitaitezke. Hori dela eta, administrazioaren iraupena 3-tik 10 minutura bitartekoa da.

Emateko era honen abantaila nagusia perfusiorako erabiltzen den ekipoa ematen diren medikamentu-galerak saihesten direla da, baina toxizitate arrisku handiagoa dago. Hau, denbora zero denean plasma kontzentrazioak oso altuak direlako da. Zuzeneran zainera sartzen denez farmakoa, odolaren banaketa oso azkarra denez, efektu farmakologikoa berehala gertatzen da.

Administratu eta berehala eragin maximoa lortzen da, kontzentrazio plasmatico altuenak lortzen dira. Beraz, oso bide azkarra da, efektu maximoak administratu bezain laster lortzen dira; baina efektuen iraupena oso motza da, gure grputzak degradatzen duelako farmakoa eta oso azkar josten dira maila plasmaticoak. Beraz, efektu luze bat izateko bide hau ez da egokiena.

Adibide ezberdinak:

- **Difenilhidantoina:** dosi arruntak 150-250 mg bitartekoak dira, eta dosi hau ezin da 50 mg/min gorako abiaduran injektatu. Hori dela eta, administrazioaren batezbesteko denbora 3-5 minutukoa izan beharko luke.
- **Disolbaezinak diren sustantziak:** emultsioak ezin dira benabarnetik eman, enbolismoak eragin dizaketelako. Ezta oso disolbaezinak diren sustantziak: diazepam edo konplexuak sortzen dituztenak.

Emultsioen erabilera arazo hau konpontzeko hautabide bat izan daiteke, adibidez soia-olioz egindakoak. Diazepam emultsio moduan ematen denean gaixoen %3ak bakarrik deserosotasuna jasaten du eta %0,3an mina agertzen da farmakoa ematen den tokian. Farmako bera disoluzio moduan ematen denean efektu hauen maiztasuna %43 eta %35ekoa da hurrenez hurren. Emultsionatzen diren substantziak ahoriekin hobeto disolbatzeko badaude eszipientek.

2. Perfusioa

Tantaka, administrazioaren abiadura matxarda edo pintza baten bidez erregulatzen da, perfusio endobenoso bidez poltsan dagoen farmakoa administratzen da. Poltsan farmako kantitate ezagun bat dago bolumen batean diolbatuta, beraz, fraakoaren kontzentrazio zehatza badakigu. Erregulatzailerik baten bitartez gaixoari konektatzen zaio. Poltsa ondoan dagoen erregulatzailerik horrek fluxua erregulatzen du, bolumena denborarekiko, alegia. Beraz, zenbat bolumen sartzen den kontrolatzen da eta horrekin batera zenbat farmako sartzen den.

Disoluzioa abiadura konstante batean ematen duten perfusio-ponpen bidez. Beraz, kontzentrazio kurba ezberdina da aurrekoarekin alderatuz, zero ordenako zinetika da, abiadura konstantean administratzen zaio gaixoari farmakoa. Momentu bat dago non administratzen den farmako kontzentrazioa eta grputzak metabolizatzen duena berdina diren, orekan daude eta modu horretan

konstante mantentzen dira kontzentrazio plasmaticoak. Izan ere, helburua farmako kontzentrazio plasmaticoak konstante mantentzea da, indize terapeutikoaren barruan.

Indize terapeutikoa handia bada ez dago arazo handirik baina estua bada, kontuz ibili behar da eta gaixoa monitorizatu egin behar da. Maila plasmaticoak ez badira kontzentrazio minimo eraginkorrera iristen, ez da efekturik izango eta toxikoa gainditzen bada eragin toxikoak agertzen dira. Beraz, bi muga horien artean mantendu behar da.

Poltsa amaitzen denean, ez bada berehala ordezkutzen maila plasmaticoak berriro jetsiko dira. Era berdian hasietan denbora bat kostatzen zaio orekatzea eta hori sahiesteko lehenengo bena barneko bidez bolus batekin sartu daiteke ta ondoren perfusioa eta modu honetan hasieratik lortzen dira maila plasmaticoak.

Bolumen handiko fluidoak (100-1000 ml) denbora luze batean ematea posiblea denez, fluidoaren eskasia berrezkuratzeko eta elektrolito eta zenbait elikagai emateko bide aproposa da.

Benabarneko bidearen abantailak

1. Benabarneko bideak zurgapen prozesuak sahiesten ditu, eta horrela emandako medikamentuaren kantitatea askoz zorrotzago kontrolatu dezakegu bioerabilgarritasun arazoak ezabatzen ditugulako. Bioerabilgarritasuna %100 da, eta askotan erreferentzia bezala hartzen da.

Zenbait ikerketetan ikusi da dexametasona fosfata dexametasonara aldatzen dela oso azkar. Batzbesteko aldageta %90koa da, aldagetaren erdibizitza 10 minutukoa delarik. Dexametasona sulfatoak, ordea, ez du dexametasona askatuaren askapena ahalbidetzen benabarnetik eman ondoren. Emandako dosiaren %60a gutxi gora behera gertuan aldatu gabe iraiztua izaten da.

2. Benabarneko administrazioak medikamentua odol-isurira eta eragite tokira lehenbailehen iristea ahalbidetzen du.
3. Benabarneko bide egokia da beste bideetatik zurgaezinak diren edo lehenengo iragaitea jasaten duten medikamentuak emateko. Giharrean edo larruazalpeko ehunean mina eragiten duten edo narritagarriak diren medikamentuak ematea ahalbidetzen du.

Benabarneko bidearen eragozpenak

1. Farmakoa eman ondoren, batez ere bolus erara eman badugu, oso zaila da efektu farmakologikoa kontrolatzea eta efektuaren itzulgarritasuna lortzea, ez dago atzera bueltarik.
2. Eragin farmakologikoa bezala, efektu toxikoak oso azkar agertzen dira. Farmakoaren administrazio azkarrak oso efektu larriak erakar ditzake arnas-aparatuarentzat eta aparatu kardiobaskularrarentzat.

3. Pertsona sensibilizatuengan agertutako erreakzio anafilaktikoen agerpenaren probabilitatea beste edozein bideetan ematen dena baino askoz handiagoa da. Arazo larriak gertatzen dira.
4. Bena barrura partikulak edo hauspeatzen diren sustantzi disolbaezinak iristen badira tronboenbolismoa agertu daiteke.
5. Haizearen sarrerak hurrengan oso arriskutsua den haize-enbolia eragin dezake. Haizea perfusiorako erabiltzen den ekipotik etorri daiteke, edo bide zentral batetik kateterra sartzen den unean ager daiteke (jujularra eta subklabioa).
6. Oso infusio luzeak edo narritagarriak diren farmakoak ematen badira flebitisa agertu daiteke. (mina, beroa, edema...).
7. Formulazioaren ekoizpen prozesua guztiz egokia izan ez bada, edo administrazioa egokia izan ez bada sepsisa eta toxemia agertu daitezke. Sepsisa, gehienetan, estafilokokokoak eta kandiden espezie batzuek eraginda da. Toxemia bakterio-toxinak ematen direnean agertzen da.

Arteriobarneko emanbidea

Oso gutxitan erabiltzen da bide hau, eta oso arriskutsua da, odoljario larriak eragin ditzazke.

Sustantzi erradio-opakoak edo antineoplasikoak emateko erabiltzen da, izan ere, odol fluxua handiagoa da, presio altuagoa dute eta gogorra dira; eta zuzenean organoetara doa beraz errazagoa da kontrolatzea. Beraz, sustantzia narritagarriak administratzeko egokiagoa da.

Minbiziaren aurkako kimioterapian, arteriobarneko administrazioak arterio horrek irrigatutako eremu edo organoan antineoplasikoaren askapena gehitzea ahalbidetzen du, farmakoaren kontzentrazioak gutxituz odolzirkulazio sistemikoan: 5-fluorourazilo eta 5-fluoro-2'-dioximidina

Karotidaren bidez farmako antineoplasikoen infusio geldoa egitea saiatzen ari dira

Arteriak benak baino sakonago kokatzen direnez aurkitzea zailagoa da eta bertako nerbio-zuntzak edo muskuluak mintzea errazagoa da.

13. Gihar barneko bidea

Txertoak eta pisu molekular baxuko heparinak adibidez bide honen bidez administratzen dira.

Administrazio bide honetan %100eko bioerabilgarritasuna lortzen da, administratu den farmako kantitate osoa iriten da zirkulazio sistemikora. Administrazioa errazagoa da zain barnean baino, beraz, bakoitzak bere burua ziztatu dezake adibidez tratemendu kronikoetan. Muskuluaren barruan odol sistema garatua dago, oso irrigazio handia dute muskuluek eta horrek ahalbidetzen du bioerabilgarritasuna %100 izatea. Baskularizazio bikaina du, gihar mm karratu bakoitzak 2500 kapilar ditu eta giharreko zentimetro kubiko bakoitzak 775 cm karratuzko zurgatzaile azalera dauka.

Gihar eskeletikoaren egitura anatomikoa zuntzak baletan enpaketatzen dira eta giharrak osatzen dituzte. Gainera, zuntzak kolagenodun ehun konektiboz inguraturik daude, geruza bakoitza inguratuta dago: Endomisio, perimisio, epimisio. Karga muskularra heredagarria da, bana ahalmen epigenetiko handia ere dute, karga muskularra modulatu daiteke modu naturalean entrenamendu bidez. Muskulu karga handitzeak abantailak ditu, adibidez, muskuluek odoleko glukosa hartzen dutenez, interesgarria izan daiteke diabetikoetan.

Muskulu perfusioa ez da konstantea, atsedenealdian %10 dago funtzionatzen, eta aktibitatean %100 dago erabilgarri. Beraz, farmakoa noiz administratzen denaren arabera xurgapen abiadura ezberdina da, muskulua aktibitatean dagoenean xurgapena askoz azkarragoa izango da eta hori zenbaitetan interesgarria izan daiteke eta beste kasu batzuetan arazoak sor daitezke.

Farmakoa sartzeko hori ehun zeharkatu behar dira: epidermisa, dermisa eta ehun subkutanea. Beraz, farmakoa ondo sartzea garrantzitsua da eremu egokian uzteko.

Gihar baretik hartzeko irizpideak:

- Nerbio zuntzik ez izatea
- Organo garrantzitsuak urrun izatea
- Leku horretan zauririk edo gaixotasunik ez izatea

Giharbaretik injektatzeko eremuak

Bost eremu nagusi bereizten dira giharbarneko injekzioa egiteko:

- **Gluteo-eremua** (ipurmasaileko muskulua): eremu honetan bentrogluteo eta dortso gluteo eremuak erabiltzen dira. Eremurik aiposenetakoa da, izan ere, ipurmasaileko muskulua lodiak dira eta maiz erabiltzen dira.

Dortso-gluteo eremuak muskulu gluteo erdia erabiltzen du. Pertsona helduengan erabilieta da baina gehienetan ez da bularreko haurren erabiltzen ez bai dituzte ipurmasaileko muskulua ondo garatuak.

Bentro-gluteo eremua femurraren trokanter nagusiak eta gandor iliakoak mugatzen dute. Eremu honek abantailak ditu aurrekoarekin konparatzen badugu: eremu honetan ez dago odol-hodi handirik, ezta nerbiorik, gantz gutxiago dauka eta ondesteko eremutik urrunago

dagoenez kontaminazio arrisku gutxiago dago. Beraz bide aproposa da umeengan nahiz helduengan erabiltzeko.

- **Kanpoko basto muskulua:** Ere mu hau izterraren saihetseko aurrealdean dago. Muskulu hau gehienetan muskulu lodia da, nahiko garatua dago haurrengan eta pertsona helduengan, eta odol-hodi eta nerbio-zuntz garrantzitsu gutxi dago.

Aukerako muskulua da, batez ere haurrengan eta pertsona gizen edo altuengan. Ere mu hau nahiko mingarria izan daiteke pertsona txiki edo argalantzako.

- **Deltoidea:** Ere mu hau besoaren saihetsean dago. Oso gutxitan erabiltzen den eremua da, nahiz eta muskulu horretara iristea oso erraza den. Muskulu-geruza estua da eta nerbio erradialetik eta arteria erradialetik oso gertu dago. Ere mu txikia denez injektatzen den bolumena ez da 2 mL-tik gorakoa eta injektatutako sustantziak ezingo dira narritagarriak izan.
- **Dorsal handia:** Muskulu dorsala zabala eta bolumen handikoa da eta gehienez 2 mL-ko bolumena duten injektagarriak ematea ahalbidetzen du. Muskulu hau hilabete bat baino gazteagoak diren haurrentzako eta ume goiztiarrentzako bakarrik erabiltzea gomendatzen da. Bigarren aukera da pertsona helduentzako. Muskulu dorsalak, nahiz eta fibrosia eragin, haurra ibiltzeko gai izan dezan ahalbidetzen du eta ebakuntza kirurgiko baten ondoren haurren pronostikoa hobetuzko izango da.

Gihar bidearen indikazioak

1. Ur-suspentsioak edo suspentsio oliotsuak bide parenteral batetik eman behar direnean. Bena barnetik oso zaila da gaizki disolbatzen baitira eta beraz errazagoa da muskulu barnetik ematea.
2. Bolumen txiki samarrak eman behar direnean (5mL gehienez).
3. Epe luze batean zurgatuak izan behar diren medikamentuak emateko.
4. Larrualpeko ehunarentzako narritagarriak diren farmakoak emateko, ezin denean beste bide batetik eman, gantz ingurunean narritagarriak direnak adibidez.
5. Larrualpean ematen den baino zurgapen abiadura handiagoa lortzeko. Adibidez, larrualpekoa baino azkarrago xurgatzea nahi denean.

Gihar bidearen kontraindikazioak

1. Odol-zirkulazio eskasiaren kasutan kontraindikaturatuta dago,
2. Bide hau kontraindikaturatuta dago ere medikamentu antikoagulanteak ematen direnean.
3. Adrenalina ezin da bide honetatik eman, ehun muskularra narritatzen duelako eta nodulazioak eragiteko arriskua dagoelako.

Gihar bidearen abantailak

Beste ehunekin konparatzen badugu, giharrek odol-irrigazio handiagoa dute, baita nerbio zuntz gutxiago ere. Horregatik, bere jarrera biofarmazeutikoa bena barneko bidearenaren antzekoa da.

Beste emanbideekin konparatuz:

- Medikamentuaren zurgapena osoa edo ia osoa da.
- Heste lodiko asaldurek ez dute eraginik medikamentuarengan.
- Konortetik gabeko pertsonengan erabili daiteke.

Larruazalpeko bidearekin alderatuz:

- Farmakoaren bolumen handiagoak administrazioa ahalbidetzen du
- Larruazalperako narritagarriak diren substantziak ematea ahalbidetzen du
- Nerbio zuntz gutxi daude
- Zurgapen abiadura handiagoa da odol irrigazioa handiagoa delako.

Gihar bidearen desabantailak

- Odol-hodiak zauritu ditzakegu.
- Farmakoa egokia ez den bide batetik eman dezakegu (benabarnetik adibidez).
- Nerbioak eta hezurak zauritu ditzakegu

Kontrako efektuak

Konplikazio lokalak

- 1. Mina:** Gihar barneko administrazio da mingarriena, muskulua oso konpresio handiko ehuna baita. Ehunaren disezioarengatik gertatzen da, Giharbarneko ehunaren konprimaketa fisikoarengatik, bolumen handiak injektatu ondoren batez ere. Medikamentuaren edo disolbatzailearen ezaugarrien arabera, horrela mingarriagoak dira:
 - pHa edo tonizitatea maila fisiologikotik urrun dauzkaten disoluzioak
 - Berez narritagarriak diren disoluzioak
 - Pisu molekular handiko molekulak
 - Eragin luzatutako medikamentuak
- 2. Kreatina fosfokinasaren (CPK) kontzentrazio serikoaren handitzea:** bihotzeko infartoa izaten denean edo edozein ehunetan zauri larria denean. Oso narritagarria bada sartzen den farmakoa gerta daiteke.
- 3. Nerbio ziatikoaren zauria**

4. **Ume goiztiarrarengan eta bularreko haurrengan agertutako fibrosia:** Normala izan daiteke, muskulu egokia aukeratu beharko genuke.
5. **Injekzioaren ondorengo gangrena**
6. **Beste konplikazio lokalak:** laruazalaren pigmentazioa, giharbarneko odoljariora, abzesu septikoa edo esterila, zelulitisa, fibrosia, gihar kontraktura eta ehunetako nekrosia.

Konplikazio sistemikoak

Giharbarneko xurgapena

Odol kapilaren edo linfaren bidez (> 20000 D). Xurgapen abaidura baldintzatzen duten faktoreak: emateko tokia (odol isuria handiagoa da bizkarreko muskuluan eta izterretan gluteoan baino), sexua, ariketa fisikoa, disolbagarritasuna.

14. Larruazalpeko bidea

Larruazalpeko bideaz edo bide hipodermikoaz hitz egiten dugu medikamentua larruazalpeko ehun konektibo laxoan edo ehun adiposoan ematen denean. Bide honetatik, bolumen txikiko disoluzioak edo esekidurak injekzio baten bidez ematen dira (0,5-2 ml). Hala ere, definizio honetan sartzen dira ere larruazalpean kokatzen diren konprimatuak eta pelletak.

Ehun konektibo laxoa eta ehun adiposoak, ehun bigun bat osatzen dute. Ehun hau kolageno zuntzez osaturik dago eta zuntz hauek azido hialuronikoaren bidez elkartzen dira. Horrela, ehun homogeen bat osatzen da, eremu ezberdinik gabe.

Azido hialuronikoak ehunaren biskositatea handitzen du, medikamentuen barreiadura eragotziz. Horregatik, kasu batzuetan hialuronidasa entzima erabiltzen da.

Larruazalpeko emanbidera iristea oso erraza da eta emanbidearen erabilerak arazo gutxi sortzen ditu. Larruazala osasuntsu agertu behar da, gogortasunik, hanturarik eta orbainik (cicatriz) gabe eta ahal bada beste medikamentu bat emateko sarritan erabiltzen ez den eremu bat izango da.

Sabelaren ingurunea oso erraza da emanbide hau erabiltzeko. Bat ispiluaren aurrean, hartu sabelaldea, paralelo baldin badago kanpoaldean uzteko arriskua dago, 45°-ra ondo izango litzateke. Muskulua ukitzean nerbio zuntzak daude eta mina eman dezake. Masaje bat hartzea garrantzitsua da. Ondo sakabanatzeko farmakoa. Kokagune hori osasuntsu egotea ezinbestekoa da. Oso garrantzitsua da lekuz aldatzea. Sortzen diren arazoak, gune berdinean ematen direlako da.



Gehien erabilitako (eta komenigarrienak diren) eremuak hauek dira: Izterraren kanpoaldeko erdiko herena eta Besoaren goialdearen atzeko erdiko herena

Baliagarriak diren beste eremuak (gutxiago erabiliak) hauek dira: Gandor iliakoaren azpitik dagoen sabelaldearen aurrealdea eta saihetsak eta Eskapulen arteko eremua.

Bidearen abantailak eta eragozpenak

- Medikamentuaren zurgapena geldoa, luzatua eta kontrolatua lortzeko. Xurgapena motela denez, efektu luzeak izaten dira; adibidez, gaixo batek afaldu baino lehen intsulina bat injektatzen du gau osorako.
- Ehun adiposoak baskularizazio eskasa dauka gihar-ehunarekin konparatzen badugu. Gantz asko badago perfusioa txikiagoa da eta xurgapena motelagoa.
- Gehienetan, zurgapena geldoagoa izango da. Hala ere, kasu batzutan zurgapen abiadura antzekoa izaten da (heparina adibidez). Heparinaren xurgapena oso azkarra da.

Abantailak

- Oso komodoa da, ez du min askorik ematen
- Erabiltzeko errazak dira, administraziorako eta mantenurako
- Eragin desiragaitz edo konplikazio gutxi dituzte
- Ospitalizazioa ez da beharrezkoak
- Etxean pazienteak erabiltzea ahalbidetzen du
- Toxikotasuna oso gutxitan agertzen da
- Pazientearen autonomia eta kalitatea ematen du
- Infusio sistema bat dago, larruazalpeko perfusioa ahalbidetzen du

Eragozpenak:

- Larrialdi batean farmakoa ezin da kendu
- Shock egoeran ezin da erabili
- Aplikazio gunean lesio edo gaixotasunen bat badago ezin da erabili
- Xurgapenean aldaketak egon daitezke eta hainbat faktorek eragiten dute:
 - Xurgapena handitzen duten faktoreak: sukarra, masajea, ariketa fisikoa, beroa
 - Xurgapena murrizten duten faktoreak: basozabaltzaileak, hotza aplikatzea.

Bidearen erabilpenak

- Beste bide parenteralen arabera, ahobidea kontraindikaturatuta dagoenean.
- Bide honetatik beste bideetatik baino hobeto zurgatzen diren farmakoak emateko.
- Eragin luzatua duten administrazio parenteralak erabiltzea nahiago denean.
- Xurgapen motel, matendu eta kontrolatua nahi denean, izan ere, ehun adipotsuak muskuluak baino baskularizazio txikiagoa dute. Salbuespena: heparina (intramuskularraren xurgapen bera du)

Larruazalpeko bidea kontraindikaturatuta dago ondorengo kasuetan:

- Anarsaka eta "transtorno vascular opresivo" duten pazienteak
- Larruazal azpiko gunea aldatuta duten pazienteak: erredurak, gogortasunak, tumefakzioak..
- Askotan erabili diren guneetan
- Eszzipiente gantzatsuak dituzte printzipio aktiboak
- Komenigarriak ez diren printzipio aktiboak: kortikoideak (panatrofiak)
- Edeman, shock periferikoan, koagulopatietan...

Zailtasunak

- Lipodistrofiak edo gantz ehunaren distrofiak: gantzen metabolismoan sortzen diren asaldurak dira. Farmakoa administratu den leku horretan bertan agertzen da, ez biratzeagatik. Bi motatakoak izan daitezke: **lipohipertrofia** (handitu egiten da gantz proportzioa) eta **lipoatrofia** (gantz proportzioa txikitzen da).
 - **Lipoatrofian** grasa galera, elutxa (“hoyuelo”) eta plaken agerpena injekzio gunean. Emakume eta haurretan ohikoak dira.
 - **Lipohipertrofia** gantz subkutaneoan loditu egiten da. Gizon eta umeetan ohikoak dira.

Lipodistrofiak ekiditeko hainbat pausu jarraitu daitezke:

- Injekzio bakoitzean orratza aldatu, izan ere, berrerabiltzen bada punta mindu egiten da, ehuna kaltetuz
 - Egunero injekzio lekua aldatzea
 - Kaltetutako gunea deskantsatzen utzi berreskuratzen den arte
 - Masajeak egin gune horretan
- Nodulazioak (“reaccion a cuerpo extraño”): plaka hipodermiko gogorak agertzen dira azalean, xurgaezina den gantz bat administratzean gertatzen dena. Farmakoa sartzen denean, makrofagoek detektatu eta zitozinak pro inflamatorioak askatzen dituzte, orduan gainontzeko zelula immuneak bertaraten dira eta fibroblastoen substantzia hori inguratzen dute. Orduan plaka gogor bat eratzen da. Erabiltzen den gantz motaren arabera bi motako nodulazioak sor daitezke: eleidomak eta parafinomak.
 - **Eleidomak**: olio begetala eszipientetzat duen printzipio aktibo bat administratu (alcanfor olio). Nodulo edo plaka gogor eta sakonak, progresiboki hedatzen direnak. Gorritasuna, linfagitis, adenopatiak, abzesuak eta fistula supuratiboak eragiten dituzte.
 - **Parafinomak**: hidrokarburoen moduko olio mineralak eszipientetzat dituzten printzipio aktiboak administratu. Ez dira berxurgatzen baia ondo jasaten dira. Azaleri eta larruazalpeko guneari afektatzen diote.

Sartzen den kantitatearen eta substantziaren arabera larritasuna aldakorra da, eta batzuetan kirurgia beharrezkoa da.

- Alergiak: erreakzio hauek printzipio aktiboarekiko edota formulaziko beste osagai batekiko sentzibilitateak eragiten ditu; eta ondorioz gorritasuna, hantura eta indurazioa agertzen da azalean injekzio gunean.

Farmakoen dispozizioa eragiten duten faktoreak

- **Eraginkortasuna:** oso eraginkorra da, administrazio subkutaneo bidez lortutako farmakoaren maila plasmaticoak bena barneko bidetik lortzen direnekiko antzekoak dira.
- **Segurua** da. Konplikazio arinak: eritema, gogortasuna, infekzio lokala, orratzaren ateratze akzidentala.
- **Bolumen maximoa:** injektagarria denez gehienez 2mL administratzen dira. Batzuetan, perfusioak erabili daitezke
- **Mantenimentua:** intserzio puntua aldatu egin behar da 5-7 egunetik behin, eta infusore baten bataz besteko iraupena 4-5 egun dira.

Farmakoen administrazioa

Bi modutan administratu daiteke: injektagarri bolus edo infusio moduan.

1. **Bolus administrazioa:** lehenengo azala garbitu edo desinfektatu egiten da (adibidez betadine erabiliz), azala pintzatu egiten da larruazala hatuz (kontuz muskulua ez hartzeko) eta angelu zehatz batekin (45°) administratu behar da, pliegearen basetik 3-4 zentimetrotara. Angelua txikiagoa bada arriskua dago dermisen sartzeko. Orduan pliegea askatu eta farmakoa pixkanaka banatu egiten da, eta masaje batekin lagun dakioko.

Palomilla administrazio intermitente eta errepikatuak behar dituzten pazineteetan gomdatzen da.

2. **Infusio subkutaneo jarraitua:** maila plasmatico konstanteak mantentzea ahalbidetzen du eta farmakoz famako aldatu daiteke, baita hainbat farmako aldi berean administratu ere. Forma jarraitu hori infusore izeneko gailu batzuen bidez egiten da, farmakoa modu jarraian liberatzen dutenak ehun zelular subkutaneoan.

<i>Administración en bolos</i>	<i>Infusión continua</i>
<ul style="list-style-type: none">• Efecto discontinuo de fármacos• Pequeños volúmenes• Mejor efecto dolor agudo• Más manipulaciones• Menor coste	<ul style="list-style-type: none">• Niveles plasmáticos uniformes• Volúmenes más grandes• Peor efecto en dolor agudo• Evita manipulaciones• Coste elevado• Mezcla de fármacos

Farmakoen dispozizioa aldarazten duten faktoreak

Farmakoak barreadura pasibo bidez xurgatzen dira eta hainbat faktorek eragiten dute xurgapen honetan:

1. **Farmakoa eta forma farmazeutikoarekiko inherteak**

1. **Disolbagarritasuna:** likido interstizial akuosoan disolbagarriak diren substantziek xurgapen abaidura handiagoa dute.
2. **Koloideak (gelatina, pektina, PVP, CMC, alginatoak):** formulazio hauek izaten dituzten eszipeinte nagusienak koloideak dira. Farmakoaren askapena kontrolatzea ahalbidetzen du; modu honetan absortzioa motelagoa izango da, izan ere, xurgapena askapenaren menpe dago. Adibidez, farmakoa koloideekin batera nahasten bada xurgapen atzeratua lor daiteke: kortikotropina depot (gelatinaren agregatzailea).

2. **Pazientearen egoera fisiopatologikoarekiko inherteak**

1. **Ehunaren konposizioa:** azido hialuronikoa askotan muga izaten da farmakoa igartzeko eta batzuetan hialuronidasa administratzen da farmakoarekin batera. Baina honen arazoa da infekzio arriskua handiagoa dela.
 2. **Zirkulazio lokala:** bide intramuskularraren bidez baino irrigazio txikiagoa da. Masaje bat, kirola, beroa eta hialuronidasak xurgapen abiadura handitzen du. Basouzkurtzaileek eta hotzak, ordea xurgapen abaidura moteltzen dute eta hipergluzemia mantendu diateke.
 3. **Gorputz tenperatura:** basodilatatzaileak eta basouzkurtzaileak
 4. **Ariketa fisikoa:** odol fluxua eta xurgapena handitzen dute
3. **Tabakoa:** tabakoaren kontsumoa larruazal azpiko gunetik administratutako intsulinarekin xurgapenaren murrizpenarekin erlazionatuta dago, beraz, paziente erretzaileetan intsulina dosi handiagoak administrazio behar dira.

Larruazalpeko era farmazeutikoak

Hiru motatako era farmazeutikoak dira, normalean likidoak edo esekidurak. Esekiduretan kontuz ibili behar da konposizioarekin, batez ere olioak erabiltzen direnean. Badaude sistema solidoak ere, pellet oduko batzuk, larruazalpeko ingurunean injektatzen direnak eta bertatik farmakoa pixkanaka xurgatzen da.

- a) **Likido homogeneoak:** gehien erabiltzen direnak dira, ez dira narrigarriak eta metatzeko arriskua txikiagoa da. Bolumena txikia da, 0,5-1mL. Garraiatzaile hidrosolugarriak erabiltzen dira normalean, baita oliotsu batzuk ere (esekidurak), batez ere olio begetalak.
- b) **Sistema heterogeneo suspentsioak:** garrantzitsua da partikula tamaina, disolbagarritasuna eta garraiatzailea zein diren kontuan hartzea.
- c) **Sistema solidoak:** oso gutxitan erabiltzen dira, izan ere, mozketa bat egin behar da larruazalean eta bertan konprimatu txiki bat sartzen da. Partikula tamainak, konpaktazioak, forma geometrikoak (normalean esferak erabiltzen dira, askapen abidura handiagoa dutenak) eta gainazal azalerak garrantzi handia dute.

Larruazalpeko bidetik administratzen diren farmakoak

- **a) Intsulinak:** Banting eta Best-ek ikertu zuten lehenengo aldiz 1922an eta hortik aurrera diabetesa tratatzeko hainbat intsulina garatu izan dira: 30. hamarkadan ekintza luzatuko intsulinak sintetizatu zituzten eta 40. hamarkadan NPH intsulina (neutral protamine Hagedorn). Gaur egun, DNA-ren bioteknologiari esker, kaltetuta dauden geneak bakterio bati sartu eta ondoren gaixoari txertatzen zaio, orduan, intsulina ekoiztuko du bakterioak gaixoaren gorputzaren barruan. Hala ere, gaur egun tratamenduetan erabiltzen diren intsulinak berriagoak dira, analogoak dira, efektuak azkarrago ikusten dira, seguruagoak dira, eta efektuak gutxiago irauten dute. Modu honetan lortzen da tratamendu farmakologikoak areak egiten duen funtzio bera betetzea eta horretarako azkartasuna ere garrantzitsua da.

Kontuz ibili behar da xurgapena zein abaiduratan gertatzen den, ez da oso motel xurgatu behar, bestela hipergluzemia eragin dezakelako eta ez oso azkar hipogluzemia eragin dezakelako. Hainbat faktorek eragiten dute intsulinarekin administrazioan:

- Gune abdominalean administratzen denean xurgapena azkarragoa da eta ondoren masaje bat ematen bada hobeto.
- Beroa, alkoholak eta ariketa fisikoak intsulinarekin xurgapena handitu dezakete
- Hotzak, basouzkurdurak eta tabakoak intsulinarekin xurgapena murriztu dezakete.
- Injekzio errepiakorrek lipohipertropia arriskua handitzen dute

Intsulinarekin jariatzen fisiologikoa ez da estatikoa edo uniformea, horregatik da hain zaila odoleko gluzemia kontrolatzea. Intsulinarekin jariatzen fisiologikoan bi osagai daude: akutua eta basala. Era **akutu** batean jariatzen da otorduen ondoren (30 minututara gehienez), eta glukosa ehunetan sartzen da (muskulu eta gibelean). Terapeutikoki oso zaila da modu akutuan administratzen den intsulina kantitate hori kalkulatzeko eta beraz aurreikustea zenbat intsulina beharko duen gaixoak. Gainera, areak modu **basalean** intsulina jariatzen du glukoneogenesisa inhibititu eta baraualdiko hipergluzemia sahisteko. Honen zailtasuna da porta bidezko administrazio fisiologikoa bezala izatea, profil fisiologikoa imitatzea.

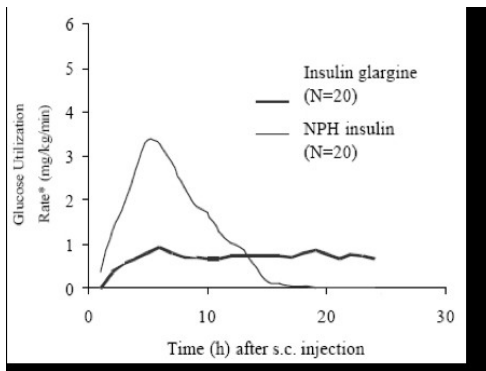
Gure gorputzak egoera osasuntsuan ahalbidetzen duen gluzemia aldaketak oso txikiak dira, gorputza egoera bakoitzari egokitzen da eta horren arabera intsulina jariatzen du beharrezkoan arabera, gluzemia erregulatuz. Hestera janaria iristen denean inkretinak (GLP) aktibatzen dira eta areak intsulina askatzea eragiten dute modu akutuan prebentzio moduan ta ondoren areak berak erregulatzen du gluzemia mailaren arabera zenbat intsulina jariatu behar duen.

Bi motatako intsulinak daude: ekintza luzekoak eta ekintza motzekoak. Ekintza laburrekoak otorduetan administratzen dira eta ekintza luzekoak baraualdietan. Intsulinak sailkatzeko beste sailkapen odu bat dago, berritasunaren arabera eta bakoitzaren barruan azkarrak eta motelak daude.

- **Intsulina konbentzionalak** zaharrenak dira, eta honen barruan ere ekintza luze (NPH) eta laburrekoak daude.
 - Ekintza azkarreko intsulinak: berkrizalizazio bidez lortzen dira. Ekintza sortzeko behar duen denbora 30-60 min da (motela), eragin maximoa 1-3 ordutara lortzen da

eta 5-8 ordu irauten du (hipogluzemia postprandialaren arriskua dago). Immunologikoki giza intsulinaren antzekoa da.

- Tarteko ekintza duen intsulina (NPH): Efectua bi ordutara ikusten da (oso motela), efektu maximoa 5-7 ordutara gertatzen da eta iraupena 13-18 ordutakoa (gaueko hipogluzemiaren arriskua). Gainera, pertsonen artean aldakortasun handia dago (variabilidad intraindividual, %40-50).
 - **Nahastutako intsulinak**: azkarrak edo tartekoak izan daitezke, nahasketa aurreprestatuak dira eta flexibilitate terapeutiko mugatua dute.
 - **Intsulinaren analogoak** dira berrienak eta hemen ere ekintza luze (**glargina, detemir**) eta laburrekoak (**lispro, aspart, glulisina**)
 - Ekintza azkarrekoak: gizakion intsulinak baino joera gutxiago du konplexu hexamerikoak osatzeko, eta xurgapena, ekinztaren hasiera eta eliminazioa azkarragoak dira.
 - **Lispro**: Inbertsioak ditu B-28 prolinan eta B-29 lisinan. Ekintza 5-15 minututan hasten da (azkarra), eragin maximoa 60 minututara ikusten da (Cmax azkarra), eta iraupena 2-4 ordutakoa (hipogluzemia postprandialaren arrisku txikiagoa). Aurrekoak baino hobea den arren, ez da optimoena, izan ere, garestia da eta ekintza laburregia da. Ez du alergia eragiten.
 - **Aspart**: B-28 prolina azido aspartikoarengatik ordezkaturik dago. Lispro-ren antzekoa da farmakozinetikoki, baina gibel edo giltzurrun arazoak dituzten gaixotan ez du eraginik, eta bariabilitate intraindividual txikiagoa du eta alergia gutxiago eragiten ditu. Hala ere, kontuz ibili behar da haurdunaldi eta edoskitzaroan.
 - **Glulisina**: B-29 lisina azido glutamikoarengatik eta B-3 asparragina lisinarengatik ordezkaturik dira. Lispro eta asparten ekintza antzekoa du eta eragin desiragaitz lokalak ditu.
 - Ekintza motelekoak: intsulinaren askapena motelagoa da eta ez da pikorik agertzen. Beraz, gaueko hipogluzemia gutxiagotan ematen da.
 - **Glargina**: A-21 hondarrean bi arginina gehitu eta asparragina ordezkaturik da. PH azidoan disolagarria da eta pH neutroan hauspeatu egiten da. Xurgapenaren aldakortasuna txikia da eta NPHren aurrean, %20-30 murrizten da dosia. Gaueko hipogluzemiak izateko arriskua txikitzen da.
- Farmakozinetika aldetik efektua ordu bat ondoren ikusten da, efektu maximoa 4-5 ordutara ikusten da eta iraupena 24 ordukoa dosi bakarrean. Baina baditu bere alde txarrak: bere erabilerak intsulina azakraren dosi handiagoak behar izatea eragin dezake eta ezin da beste intsulina batzuekin nahastu.



Grafikoa: Glargina vs NPH. Glarginarekin gluzemia nahiko ondo mantentzen da, baina NPH erabiliz piko bat ikusten da eta oso zaila da kontrolatzea, eta hasieran hipergluzemia eta amaieran hipogluzemia gerta diateke.

- **Detemir:** B-29 lisinan azido miristikoa gehitzen da. Albuminari lotzen zaio (%98), reserborio bat sortuz. Aldakortasun intraindividuala oso txikia da (txikiena duena). Iraupena 24 ordukoa da.

Baina NPHak baina eragin hipogluzemiatzaile txikiagoa du eta dosi altuagoak hartu behar dira.

- **Pisu molekular txikiko heparinak (HBPM)**
- **Zainketa palitiboetan** erabiltzen diren farmakoak
- **Interferoiak** (hepatitis B eta C, linfomak, esklerosi anitza)
- Beste farmako batzuk

Intsulinarekin administrazio sistemak

- **Bialak** ekonomikoki merkeak dira baina maneiatzeko zailak dira.
- **Lumak edo boligrafoak** maneiatzeko arrazak dira eta erabilera bakarrekoak edo rekargableak izan daitezke.
- **Jet-aren** bidez intsulina orratzik gabe sartzen da, presio altuak erabiliz, baina oso garestia da.
- **Infusio ponpa:** intsulinarekin kasuan pankreas artifizial moduko bat da ponpa hau, gordailu bat adago intsulina dosi handi batekin eta automatikoki intsulina injektatzen da gaixoan eta administrazio hori gaixo bakoitzari egokitzen zaio.

Gaur egun entsegu klinikoak egiten ari dira pankreak bioartifizialak egiteko, hau da, zelulak injektatzen dira gaixoan eta zelula horiek beraiek dira intsulina askatzen dutenak.

b) Heparinak (pisu molekular baxuko heparinak (HBPM)). Heparina koagulazio arazoak tratatzeko erabiltzen da, koagulazioa blokeatzen da eta arriskua dago zauri bat izan eta odoljario larri bat izateko. HBPM Despolimerizazio bidez lortutako heparinaren zatiak dira eta heparinarein alderatuz zenbait abantaila dituzte, heparinaren eragin desiragaitz batzuen arriskua murrizten dute: ez da hainbeste lotzen proteinei eta tronbina ez dute hainbeste inhibitzen.

Bioerabilgarritasuna oso ona da larruazapeko bidetik (>%90). Erantzun terapeutikoa predezibleagoa da, iraunkorragoa eta bariabilitate txikiagoarekin. Odoljarioak izateko arriskua txikiagoa da. Gomendatzen da sabelean injektatzea.

Taula: hainbat heparina mota daude farmakozinetikaren arabera eta kasu ezberdinetan erabiltzen dira:

Indikazioa	Nadroparina	Enoxaparina	Dalteparina	Bemiparina	Tinzaparina
ETV profilaxia	x	x	x	x	x
ETV tratamendua	x	x	x	x	x
Profilaxia (2) ETV			Onkologia	x	
Angina Inestable eta IAM ez-Q	x	x	x		
IAMEST		x			
Hemodialisia	x	x	x	x	x

ETV: Enfermedad Trombo-Embólica venosa; IAM: infarto agudo miocardio; IAMEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

c) Zainketa paliatiboak. Helburua sintoma multzo bat murriztea da, gaixoaren bizi kalitatea hobetzeko hil aurreko azkenengo momentuetan. Mina da zainketa paliatiboak aplikatzeko sintoma nagusia. Hainbat farmako administratzen dira, mina, antsietatea... jeitseko. Larruazal azpiko bidea ez da oso agresiboa eta autoadministrazioa baimentzen du.

Zenbait farmako nahasten dira, lortu nahi diren eraginaren arabera:

- **Morfina:** min moderatua eta disnearen aurka eta sedatzailea
- **Eskopolamina:** estertore premortem-ak ekiditeko (hil aurretik gertatzen diren okadak).
- **Midazolam:** sedatzailea eta antikonbulstsiboa
- **Metoklopramida:** okadak
- **Haloperidol:** eragin zentralako antiemetikoa, agitazio eta konfusio egoeretan
- **Levomepromazina:** konfusio eta agitazio egoeretan

Beraz, okadak ekiditeko farmako bat, sedatzaile bat eta analgesiko bat nahasten dira orokorrean.

- **Dexametasona:** laguntzaile bezala minaren tratamenduan, hipertentsio intrakranealean, konpresio medularrean, goiko kaba zainaren sindromean, izerditzean eta sukarrean
- **Ketorolaco:** antiinflamatorioa, antitermikoa, analgesikoa
- **Octotido:** obstrukzio intestinalean
- **Tramadol:** min moderatuan
- **Hioscina:** antiespasmodikoa, antiemetikoa, arnas sekrezioak murizten ditu, eta premortem estertoreak tratatzeko.
- **Calcitocina:** hezurreko metastasietan minaren tratamenduan laguntzeko

d) Inerferoiak produktu biologikoak dira, eta merkatuan geroz eta garrantzi gehiago izaten ari dira. Hainbat interferoi mota daude:

- **Interferoi alfa:** T zelulen linfoma kutanea, leuzemia mieloidearen fase kronikoan filadelfia kromosoma positiboarekin, trikoleuzemia, Kaposi-ren sarkoma, linfoma ez Hodgkin folikularra, giltzurrun zelulen kartzinoma aurreratuan, melanoma gaiztoan
- **Peginterferoi alfa2b:** hepatitis C kronikoa
- **Interferoi beta 1b:** esklerosi anitza

e) Beste farmako batzuk. Badaude beste hainbat farmako larruazalpeko bidetik administratu daitezkeenak:

- Golimumab (anti TNF): Artritis reumatoide
- Adrenalina, atropina, bicarbonato sódico 1/6 molar, buscapina, dexclorfeniramina, efedrina, glucagon, hidrocortisona, actocortina, meperidina, metadona, naloxona, salbutamol, piridoxina, vitamina b12

Hipodermoklisia

Larruazalpeko bidea ere erabili daiteke infusioak egiteko, xurgatzen den neurrian administrazioa da farmakoa. Hau interesgarria izan daiteke gaixoa fase terminalean badago adibidez gaixoa hidratatzeko eta etxean egin daiteke tratamendua.

Xurgapen abiadura motela da eta horregatik hialuronidasa administrazioa da.

15. Beste bide parenteralak

1. DERMIS BARNEKO BIDEA



Bide honetan injektatutako likidoa dermisaren barruan kokatzen da, eta orratzaren angelua oso txikia da, paraleloagoa da azalarekiko.

Helburu diagnostikoak edo terapeutikoak lortzeko erabiltzen da: kanpoko ingurunearekin kontaktu zuzenean dagoelako, emandako eremua edozein momentuan erraz ikus daitekeelako eta azkenik oso irrigazio eskasa duelako. Beraz, emaitzak makroskopikoki ikus diateke. Gainera, erantzun immunologikoa oso presente dago, zelula immune asko daude dermisean.

Irrigazio eskasa dunez farmakoak azkar xurgatzeko ez da oso aproposa izano baina farmako batzuen kasuan oso interesgarria da.

Ingurune onenak: pigmentazio eskasa izatea, keratina gutxikoak, eta ilerik gabekoak. Gehien erabilitako eremua besurreko eremu bentrala da, eta eremu sekundario moduan toraxeko goialdeko eremua edo eskapuletako eremua erabiltzen dira.

Alergiaren diagnostikoan, bizkarra besurrea baino erreaktiboagoa da, nahiz eta froga gehienetan besurrea gehiago erabiltzen den seguruagoa delako. Alergien diagnostikoan besurreko eremuan hainbat antigeno sartzen dira dermisean, ohiko alergia eragiten dituzten antigenoak; eta bertan erreazio lokal bat emango da eta gorritasuna agertzen bada alergia dagoenaren seinale.

Dermisako kapilarrek medikamentua larruazalpeko edo giharbarneko kapilarrek baino geldoago zurgatzen dutenez, gehienetan dermisbarnetik egindako frogak 48 ordu pasa ondoren ikusten dira. Hala ere Ig E antigorputzek bideratutako erreazio alergikoak berehalako erantzun dermikoa eragiten dute.

Erabilgarritasun terapeutikoa

- **Calmette-Guerinen txertoa:** txerto hau birulentzi-gabeko bazilo tuberkuloso biziak osatzen dute.
- **Sukar horiaren txertoa:** birus ezaktibatuetatik edo ahulduetatik lortutakoa.
- **Baztangaren kontrako txertoa** (viruela): txekor edo aharien linfatik edo arraultzeko mintz korioalantoideotik lortzen diren birus aktiboez osaturik dago
- Beste batzuk: B hepatitisaren aurkako txertoa, kantzera aurkako txertoak. Kosmetologian ere dermisabarneko emanbidea erabiltzen da kolagenoa injektatzeko

Txerto hauek egiteko gaixoasuna eragiten duen patogenoa erabiltzen da, hilda edo ahulduta. Orduan, erantzun immunologiko txiki bat gertatuko da eta memoria sortuko da hurrengo esposizio batean berehalako erantzuna izateko eta gaixotasuna ez garatzeko.

Erabilgarritasun diagnostikoa:

- **Mantouxen froga.** Froga honetan tuberkulosi baziloaren antigeno proteikoaren eratorri araztua erabiltzen da (PPD RT-23 2 UI) Tween 80an disolbatuta eta 0,1 ml injektatzen da. Injekzioaren ondoren 10 mm-ko papula iskemiko bat agertu behar da. Papula hau minutu eskas batzuetan desagertzen da. Froga hauen emaitzak ukituz atzematen dira, indurazioaren agerpenan edo gabezia oinarritzen da, injekziotik 72 ordu pasa ondoren. Emaitza positiboa da indurazioa 5mm-takoa edo handiagoa denean, gaixoak baziloarekin kontaktuan egon dela adierazten du.
- **Schick-en froga.** Froga honetan difteria-toxina aktiboaren dosi estandarizatu bat injektatzen da eta kontrol moduan erabiltzen den toxina berotuaren kantitate berberarekin konparatzen da. Emaitza 24-48 ordutan ikusten da. Emaitza positiboa denean, emandako eremuan gorritasuna eta hantura agertzen dira. Gorritasun eta hantura handienak 48 ordutara ematen dira eta gero desagertzen joaten dira larruzalean kolore marroiko eremu bat utziz. Erreakzio positibo batek pertsonak beharrezkoak diren antigorputzaren kantitateak ekoiztu ez dituela adierazten du eta ondorioz difteriaren toxinari sentikorra dela (txertoa ez da eraginkorra izan).
- **Shultz-Charlton-en froga.** Eskarlatinaren aurka
- **Hipersentikortasun berandatuaren froga kutaneoak:** *tetanoa, difteria, estreptokokoa, tuberkulina, proteusa, trichophytona eta kandida*. 48 ordura agertzen den indurazioa neurtzen da. 2 mm baino handiagoa bada emaitza positiboa da.
- **Alergia-frogak.** Froga hauetan berehalako erreakzio alergiko bat sortarazten saiatzen gara antigenoak dermisbarnetik injektatuz. Ig E antigorputzek bideratutako erreakzio alergiko kutaneoak alergenoa eman ondoren orduak irauten duen erreakzio dermiko bat sortuz.

2. HEZUR BARNEKO BIDEA

Emanbide honetan **hezur luzeetako ohe baskularraren** bidez fluidoak eta farmakoak hezurmuineko barrunbetik odol-zirkulazio sistemikora garraiatzen dira. Hezur handietan administratzen da, eta aukera ematen du hezurretan dauden gaixotasunak tratatzeko (hezurretako minbiziak eta infekzioak) edo zirkulazio sistemikora igarotzeko.

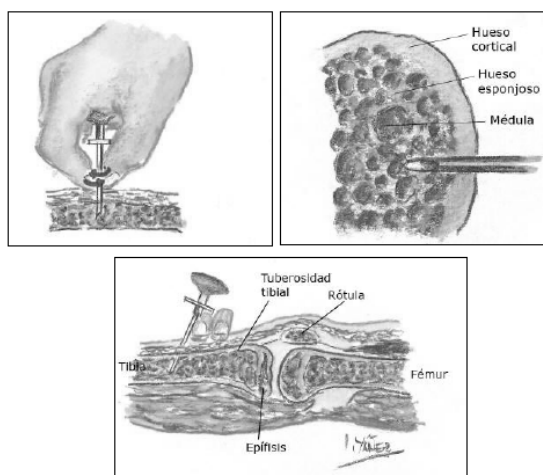
Hezurmuineko barrunbea kapilarren ohe arro batez osaturik dago. Kapilar hauek sinusoideak osatzen dituzte eta azkenik erdiko kanal benosoan biltzen dira.

Bost urtetik beherako haurrentzako aukeratzen den eremua tibia proximala da. Bost urtetik gorakoentzako tibia distala, gandor iliakoa eta femur distala ere erabil daitezke.

Teknika hau batez ere pediatrian erabiltzen da eta shock egoeratan. Larrialdi pediatrikoetan benabarneko bideari alternatiba izan daiteke, ohe baskular oso handia baitute eta xurgapnea eta banaketa sistemikoa oso azkar gertatzen da.

Baina bide hau batez ere minbizietan erabiltzen da. *Seed and soil* izeneko teoria bat dago (hazia eta lurra), 100 urte baino gehiago dituena eta gaur egun oraindik mantentzen dena. Metastasiakin erlazionatuta dago; tumore primarioak gorputzeko edozein gunetan jaio daitezke, eta metastasiak ere edozein tokitara joan ditezke eta nodulu zentineletara iristen badira odolera iritsi daitezke eta tratamendu kimioterapikoa beharko da. Odolaren bidez beste ehun batera iristen bada eta bertan fikutzen bada, letala da. Teoria honek dioenez, tumore primario bakoitzak leku zehatz batera doa metastasian, adibidez, biriketako tumore primarioa badago, metastasia gibelean garunean edo hezurretan agertuko da. Kasu horreta, beraz, metastasia hezurretan dagoenean hezur barneko bidetik farmakoak administratzen dira minbizi horri aurre egiteko.

Emanbide honen bidez medikamentu mota asko erabili daitezke:



Hezurbarmetik eman diren medikamentuak	
Farmakoak	Disoluzioak
Adrenalina	Kaltzio Glukonatoa
Antibiotikoak	Koloideak
Atropina sulfatoa	Kontrastrerako likidoak
Dexametasona	Glukosa
Diazepam	Plasma
Digoxina	Ringer-laktato disoluzioa
Dobutamina	Sodio bikarbonatoa
Fenitoina	Sodio Kloruroa
Heparina	Odol osoa
Intsulina	
Lidokaina	
Morfina	
Sukziniilkolina	

Hezurretan infekzioak daudenean, zaila izaten da bena barneko edo aho bidezko administrazio bidez administtratutako farmako baten bidez infekzioa eliminatzea, izan ere, oso kontzetrazio txikiak iritsen dira hezurretera eta horregatik zuzenean hezurretan administtratzen da antibiotikoa. Hezurretako minbizietan ere erabiltzen da bide hau.

Bigarren aukera bezala, hezurbarneko bidea honako kasutan erabiltzen da:

- Bena kanulatzea ezinezkoa denean
- Tekabarneko emanbidea erabiltzeko behar den hodia falta denean
- Tekabarnea kontraindikaturik daukaten fluidoak emateko (odola, bikarbonato sodikoa, glukosa, Ringer-laktato disoluzioa)

Emanbide honetako kontrako efektu nagusiak hauek dira:

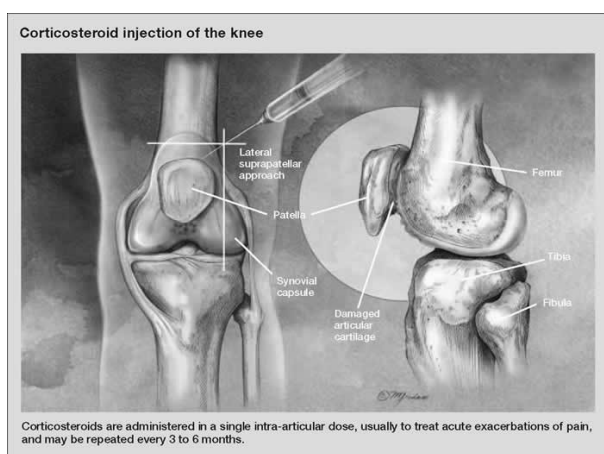
- Hezurretako infekzioa
- Osteomielitisa (honen agerpenaren arriskua gutxitu egiten da infusiorako erabilitako denbora gutxitzen bada)
- Enbolen eraketa: enbolo hauek hezurmuineko gantz-masatik askatzen dira, gehienetan infusio luzeetan presioa egiteagatik.
- Emanbide hau kontraindikaturik dago hezur hausketetan edo hezurra minduta badago emanbide hau erabiltzen saiatu ondoren.

3. GILTZADURA BARNEKO BIDEA

Artikulazio edo giltzaduran sartzen da zuzenean farmakoa, belauna, ukondoa, sorbalda... baina gehienetan barrunbe sinobialean kokatzen da. Batzuetan hezur txikien arteko giltzaudrak ere erabiltze dira, adibidez behatzen artean edo artikulazio tenporomandibularrean (ATM).

Emanbide honetan giltzadura barneko barrunbeak bilatu behar dira, giltzadurako azalera zauritu gabe. Horretarako, orratza sartu eta erresistentzia aurkituz gero, milimetro batzuk atzeratu eta berriro sartu egiten da angelua pixka bat aldatuz. Gainera erresonantzia edo artroskopia ere erabiltzen da leku zehatza ezagutzeko.

Mintz sinobialak odol-isuri handia du eta likido sinobialean sustantziak barneratzea edo ateratzea pisu molekularren menpe dago. Belauna ikusputu fisiologiko eta biomekanikotik oso egitura konplexua da, hainbat egitura baititu: hezurak, ligamentuak, tendoiak... eta beti lan egiten duen giltzadura da. Belaunean arazoren bat badago, oso zaila da berreskuratzea.



Erabilera klinikoak

- Bide hau batez ere likido sinobiala ateratzeko erabiltzen da, aspirazio teknika bezala. Zenbait eritasunen diagnostikorako erabiltzen da: infekzioak, artritis kristalinoa, hemartrosisa, artritis e.a. Artrosia (edo osteoartritis) kartilagoaren desgastea da, orduan hezurren arteko talka gertatzen da eta izurgarrizko mina ematen du; eta artritis gaixotasun autoimmune bat da, tratamendu antiinflamatorio jarraia behar duena

Artritis septikoaren tratamenduan erabilia izan da ere drenaje bezala edo sinobitis traumatikoaren kasuan, zeren kasu honetan giltzaduraren mugikortasuna berreskuratzeke lagungarria izan daiteke.

- Farmakoak emateko bide bezala:
 - Adib: tendinitisen tratamenduan kortikoideak emateko. Emanbide honetatik gehien erabiltzen diren kortikoideak betametasona eta metilprednisolona azetatoa dira, beraien efektua luzea delako. Artritisaren kasuan urte koloidalaren injekzioa erabilia izan da ere.
 - Esteroideen giltzadurabarneko injekzioak erabiliak izan dira adibidez osteoartritis tratamenduaren kasuan bezala

- Antibiotikoak: zalantzan daude, jarraipen luzekoak direlako eta erresistentziak agertzen direlako. Rifamizina erabilia izan da emanbide honetatik artritis erreumatoidea duten pazienteen tratamendurako, baita ere gonarritisa duten pazienteentzako, hobekuntza kliniko garrantzitsuak lortzen direlarik, sendakuntza osoa lortu ez arren.
- Plasma eta bere deribatuak geroz eta gehiago injektatzen dira bide hau erabiliz, adibidez, hazkuntza faktoreak (autologoak)
- Azido hialuronikoa ere administratzen da, izan ere, gel moduko bat da, lubrikatzailea eta honen bidez hezurren arteko talka murriztea da helburua.

Hezurretan desgaste handia dagoenean, giltzaduretan emateaz gain, hezur barnean ere administratzen da. Beraz, hezur barneko eta giltzadura barneko administrazioa batera erabiltzen dira oso desgaste handia dagoenean. Antiinflamatorioak administratzen dira artritisen kasuan adibidez.

4. BIHOTZ BARNEKO BIDEA

Bihotzbarneko bidea arriskutsua da miokardioa eta arteria koronarioak zauritu ditzakegulako. Larrialdi kasuetan erabiltzen dira, suspertze teknikek ez dutenean erantzuten eta hil edo biziko kontua denean. Bihotz-geldiketetan erabiltzen da zeren bihotza mugimenduan dagoenean orratzak zauritu egin dezake.

Emanbide hau erabiltzea aukeratzen denean lehendabizi bihotzeko edo arnas-aparatuko suspertze prozedurak gelditu egin behar dira.

Bihotzbarneko emanbidean medikamentua bihotzeko barrunbetan sartzen da (aurikulan edo bentrikuloan) eta administrazio hau larrialdietarako metodoetan aditua den pertsona batek egin behar du. Ondorio larriak izan ditzazke, zauriak egin baitaitezke miokardioan edo arterietan.

Bihotzbarneko injekzioak konplikazio handiak ditu: neumotoraxa, perikardioko likido-isuria, bihotzeko butxada eta arteria koronarioaren urradura. Azpimarratzekoak dira ere ere endokarditis bakterianoa, arteriako enbolismoa, bentrikuloko suminkortasuna eta burmuineko odol-hodien asaldurak.

Kontraindikaturak dago bentrikuloko fibrilazio kasutan, farmakoa administratu arren ez baita erantzunik egongo.

Medikamentuen artean: **adrenalina, isoproterenola eta kaltziozko gatzak** daude.

5. PERITONEO BARNEKO BIDEA

Emanbide honetan medikamentua peritoneo barruan kokatzen da. Peritoneoa erraiak barne ditue poltsa moduko bat da. Hautazko emanbidea da sabeleko barrunbean kokatzen diren tumoreen eta metastasien tratamenduaren emaitzak hobetzeko, farmakoa minbizia dagoen tokira hobeto iristeko, kontzentrazioak asko hobetzen direlako administrazio sistemikoarekin alderatuz. Izan ere, administrazio bektorizatu egiten da. Tumorea soilik organo batean egon arren, peritoneo barnean sartzen da, eta beste organoei beharbada kalte egin dakioke baina onura handiagoa da.

Tamaina handiko molekulak, uretan disolbagarriak eta ionizatuak, disolbaezinak eta txikiak direnak baino geldoago irazitutak izango dira.

Sabeleko tumoreen tratamendurako bide honetatik erabiltzen den farmako bat 5-fluorouraziloa da. Farmako hau infusio baten bidez eman daiteke eta peritoneoan lortzen diren kontzentrazioak 100etik 1000ra aldiz handiagoak dira plasma-kontzentrazioekin konparatuz.

IV. FARMAKOEN ADMINISTRAZIOA NERBIO SISTEMA ZENTRALEAN

16. Farmakoen administrazioa NSZean

Bide parenteral bat da, non NSZean sartu nahi den farmakoa. NSZean farmakoa sartzeko teka barneko bidea eta epidurala erabiltzen dira. Injekzioa muinetik hurbil administrazioa da, L2 ornoaren inguruan. Gaur egun geroz eta gehiago erabiltzen dira bide hauek, adibidez, erditze momentuan analgesia lortzeko bide epiduralaren bidez.

Garunera iristea zailagoa da, muinean injektatuz LZR bidez iristen da zati bat, baina ez da nahikoa. Gaur egun garunera iristeko sudurraren bidez egiten saiatzen ari dira.

1885. urtean, txakurrekin egindako saio batean errakibarneko anestesia lortu zen. Urte batzuk beranduago (1889 eta 1901) errakibarneko anestesia eta anestesia epidurala gizakiengan erabiltzen hasi ziren.. Animlietan aztertu zen anestesiaren eragina ondoren gizakietan erabiltzeko. Lehenengo frogak ez ziren oso egokiak izan baina teknika optimizatu egiten zen eta anestesia lortu zen gorputzeko zati batzuetan. Gaur egun esan daiteke nahiko ezaguna dela teknika hau, oso predeziblea da eta oso kontrolatuta dago.

Medikamentuak nerbio sistema zentralean emataren indikazio nagusiak:

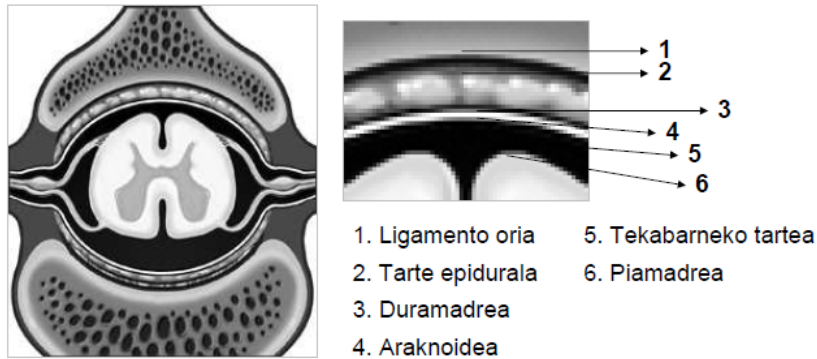
- Anestesia: anestesia orokorra baino seguruagoa da, morbiditate eta mortalitatea txikiagoa da.
- Minaren tratamendua: beste emanbide klasikoekin konparaturik bide honetatik emandako farmakoen eragin luzeagatik.

Oinarri anatomiko eta fisiologikoak

Bizkarrezur-muina, muineko kanalaren barruan kokatzen den zilindro luze bat da. NSZ hainbat geruzaz osatuta dago, muina inguratuz hiru geruza daude:

- **Duramaterra edo mintz tekala** kanpoaldean kokatzen den mintza da.
- **Araknoidea** erdiko mintza da
- **Piamaterra**: barruan kokatzen den muintza da, bizkarrezur muina eta burmuina inguratuz.

Mintz horien artean guneak daude eta ezaugarri ezberdinak dituzte. Piamaterraren eta araknoidearen artean dagoen tartea **arakoidepeko edo tekabarneko tartea** da eta likido zefalorakideoz beterik dago. Likido hau hidrofiloa da. Eredu edo **tarte epidurala** duramaterraren eta muineko kanalaren artean dago eta oso eremu baskularizatua da, baina batez ere gantzez osatuta dago.



Araknoidepeko bidean eta bide epiduralean ziztada bizkarrezurraren beheko gunean egiten da (L2 ornoaren eta hezur sakroaren goiko hertzean). Bi bideen arteko ezberdintasua sakontasuna da.

Bizkarmuinetik ateratzen diren nerbioek organo ezberdinak inervatzen dituzte. Horregatik ziztada non egiten denaren arabera ondorioak ezberdinak dira, muinaren ziztada zehat eta gorago eman, ondorioak larriagoak dira.

Araknoidepeko, tekabarneko edo durabarneko emanbideak

Emanbide honetan farmakoa araknoidepeko edo tekabarneko eremuan kokatzen da. Gune hori LZR beteta dago, eta ez da soilik farmakoak administartzeko erabiltzen, adibidez Alzheimerraren diagnostikoan ere erabiltzen da bide hau: LZR atera eta beta amiloide eta tau proteinak dauden aztertzen da likido horretan. Izan ere, gaixotasun honetan garunean handitu egiten dira beta amiloide proteina horien mailak baina LZR txikitu egiten dira eta ahsieratik gertatzen da; eta tau proteinaren kasuan kontrakoa gertatzen da, eta tau proteinaren mailak gaixotasunaren larritasunaren adierazle da, zenbat eta tau proteina gaueigao izan LZRan gaixotasuna larriagoa da. Hala ere, Indikazio nagusia anestesia kirurgikoa da, eta modu honetan anestesia orokorra sahiesten da.

Anestesia epiduralarekin konparatuz hiru abantaila nagusi bereizi daitezke:

- Erabiltzeko erraztasuna eta azkartasuna
- Giharren erlaxazio handiagoa, odoljarioak izateko arriskua murriztuz.
- Toxikotasun txikiagoa (farmako gutxiago erabiltzen delako)

Beste indikazio garrantzitsu bat gaixo onkologikoen mina tratatzeko kateter iraunkor baten bidez opiaceoak (analgesikoak) ematea da.

Eragozpen nagusiak honako hauek dira:

- Gaixoak hobeto onartzen du anestesia epidurala
- Ez da komenigarria 50 urtetik beherako pertsonengan erabiltzea (pertsona zaharrengan likido zefalorrakideo gutxiago ateratzen da zulatu ondoren eta horregatik buruko mina eragiteko arrisku txikiagoa dago, LZR galerak buruko mina eragiten baitu)

Konplikazioak

1. Anestesia irauten duen bitartean:

1. **Odol hodiko ziztada eta zulaketa:** Hasiara batean test analitiko bat egiten da plaketa maila aztertzeko; 150 mila plaketa mikrolitroko baditu pazienteak, plaketopenia kasuan egongo ginateke, kasu honetan ez da erabiliko tekabarneko bidea ezta epidurala ere. Izan ere, plaketa maila txikiak izanda zulatzen bada eta zauri hau ez bada ixten odol jario bat eman daiteke ingurune horretan eta sistema nerbiosoa blokeatu daiteke.
2. **Odol hodiko asaldurak:** sarriago ematen den asaldura hipotentsioa da, sinpatikoaren blokeoaren ondorioz ematen dena, blokeo honek arteriak eta benak zabaldu egiten dituelako.

2. Anestesia ondoren

1. Konplikazio neurologikoak:

- Traumatikoak: orratzak nerbio erroak zauritzen dituelako eta ondorioz esaterako parestesiak eman daitezke, non gorputz adar batek lo hartzen duen. Ziztada L2 edo L3 ornoen azpitik eginez ekiditen dira. Normalean sabelaldean izanten dira arazoak eta ugal aparatuan ere izaten dira arazoak kaltetzen den zuntzaren arabera.
- Tarte betetzen duten lesioak: garezurbarnean emandako hematoma durapekoak deskribatu dira.

2. **Ziztada egin ondorengo buruko mina (zefalea):** maizago ematen den konplikazioa da. Duramadrean egindako zulotik likido zefalorrakideoa ateratzeagatik gertatzen da. Injektatzen den bolumenak LZRaren baldintza antzekoak izan behar ditu baina beti egoten da desoreka bat, eta honen ondorioa buruko mina izango da.

Buruko mina edukitzeko erraztasuna faktore batzuen menpe dago:

- Orratzaren kalibrea: zenbat eta txikiagoa hobe.
- Adina eta sexua: maizago ematen da emakume gazteengan
- Predisposizio genetikoa
- Anestesiko mota: maizago ematen da bupibakaina edo lidokainarekin. Erabiltzen den farmakoaren arabera ere buruko mina ahulagoa edo gogorragoa izango da, eta pazientetaren arabera farmako bat edo beste erabiliko da. Farmako potenteenak dira zefalea gehien erabiltzen dutenak.
- Faktore psikologikoak
- Orratza sartzeko erabiltzen den angelua
- Orratzaren alakaren norabidea: duramadrearen zuntzak ebakitzea eta banatzeko norabide egokia
- Pazientetaren hidratazioa. Hidratazioak eragina du zefalean, eta kontrolatu daiteke pazientetaren hidratazioa

Adina eta sexua, faktore psikologikoak eta predisposizio genetikoa ezin dira kontrolatu, baina beste parametro guztiak bai.

Buruko minaren tratamenduan bi metodo ezberdinak erabiltzen dira:

1. **Metodo kontserbadoreak:** Jarrera (zitzadaren ondoren 4-12 orduko atsedena, sabeleko konprimaketa eta analgesikoak). Etzanda badago pazientea, LZR estabilizatu egiten da eta horregatik gomendatzen da etzanda egotea eta sabelaldean masaje moduko batzuk egitea. Gainera, aho bidezko analgesikoak administrazioa dira mina arintzeko.

Metodo honen bidez pazienteen gehiengoak gainditzeko du buruko mina, baina batzuetan ez da hori gertatzen, batzuetan zefalea oso bortitzak izaten dituzte eta kasu hoerietan metodo inbasiboak erabiltzen dira.

2. **Metodo inbasiboak:** tratamendu kontserbadorea nahikoa ez den pazienteen tratamendurako adabaki hematiko epidurala erabiltzen da, hau da, pazientearen odola injektatzen da tarte epiduralean. Tarte epiduralean gaixo beraren odolaren 15 mL-zko injekzioan datza, ez da teka barnean administratzen.

Adabakiaren arrakasta handiagoa da aurreko zulaketatik ahalik eta gertuen erabiltzen bada. Izan ere, buruko mina askotan LZR galeragatik ematen dela eta horrekin batera elektrolito galera handia izaten da, beraz, odola injektatuz konpentsatu egiten da galera hori. Hau frogatu izan da **parabiosi** izeneko teknikaren bidez, hau da, animalia zahar bat (neurodegenerazio bat duena) eta gazte baten sistema hematikoak konektatzen dira, animali gaztearen odola zaharrari pasatzen zaio eta gazteari zaharrarena. Ondorioz, animalia zaharra berpiztu egiten da eta gaztea "zahartu".

Bide epidurala

Administrazio bidea tekabarnekoaren antzekoa da, ingurune berdinean administratzen da, pazientearen jarrera berdina da... Bide honen indikazioak ondorengoak dira farmakoak ematerako orduan:

1. **Kirurgietan** erabiltzen da nagusiki, eta batez ere ondorengoetan: beheko gorputz adarretako kirurgietan (ortopedikoa, traumatikoa eta baskularra (barizeak)), sabelaldeko pubikoa (urologikoa, liseri aparatukoa, pelbianoa, sabelalde parietalekoa) eta kirurgi ondorengo analgesian.

Gaixo motaren arabera ere egokiagoa da bide hau erabiltzea beste bide batzuekin alderatuz (batz ere teka barneko bidearekin alderatuz):

- Adineko pertsonak (buruko mina, edemak)
- Arnas aparatuko gutxiegitasun kronikoa, erlaxionatuta dago hipotentsioarekin, izan ere, teka barenko administrazioak gehiago jeitsi dezake tentsioa eta ondorio larriak izan ditzazke.
- Gizenak, GMI handia dutenak, barneratzea zailagoa izaten delako gantz akumulazioa handiegia bada.
- Diabetikoak.
- Alkoholikoak.

Izan ere, pertsona hauengan anestesia orokorrak desoreka larria eragin dezake. Hala ere, kasu batzuetan egokiagoa da anestesia orokorra erabiltzea.

2. **Indikazio obstetrikokoak:** erditzean erabilitako analgesia, zesarrean erabilitako analgesia, eta beste indikazio obstetrikokoak (adibidez endometriosian, obario polikistikotetan).

3. **Indikazio medikokoak:**

1. Minarengan eragina: neuralgiak, fase terminalean dagoen kantzerrak eragindako mina, koliko nefritikoa.

2. Odol-hodiengan eragina: beheko gorputz adarretako arteritisa, hanketako ultzera

Konplikazioak

1. **Blokeoa irauten duen bitartekoak:** epidurala erabiltzen den bitartean sortutako konplikazioak:

- Bena epiduraleko zulaketa: konbultsio orokortuak eman daitezke, eta beraz bide hau erabiltzen denean suspertze teknikak egon behar dira prest.
- Duramadreko zulaketa: araknoidepeko blokeo masiboa eragin dezake emanbide epiduraleko dosia injektatzen bada.
- Analgesia osagabea, ez bada dosi anestetsiko guztia iristen epiduralera.
- Blokeo epidural zabala
- Arnas-aparatuko konplikazioak saihestarteko giharrak blokeatzeagatik, adibidez hipotentsioan edo arnas asalduretan (teka barnekoan ez da hain nabarmena).
- **Dardarak:** analgesia epidural obstetrikotan sarriago ematen den efektua da (%50-ko kasutan) eta bupibakaina erabiltzen denean.

Plaketopenia dagoenean ez da epidurala ez teka barnekoa erabiltzen, odoljarioak izateko arrisku handia baitago.

2. **Zulaketaren ondorengoak:** administrazio epidurala amaitzen denean eta orduan konplikazio neurologikoak agertzen dira:

- Traumatikoak, orratzak edo kateterrak eragindako nerbioaren zauriarengatik. Larritasuna ezberdina da.
- Tarte betetzen duten lesioak: gerrialdeko abszesu epidurala, odol-hodi bat zulatzeagatik emandako muineko hematoma epiduralak. Ondorio ezberdinak izan ditzazke.

Bide epiduralaren edo araknoidepekoaren aukeraketa

Faktorerik garrantzitsuenak medikuaren esperientzia, farmakoaren erabilgarritasuna eta beharrezko ekipamendua dira. Eragina duten beste faktore batzuek honako hauek dira:

1. **Eragina hasteko abiadura:** tekabarnetik farmakoak emateko denbora gutxiago behar da eta eragina azkarrago lortzen da.
2. **Eraginkortasuna:** Injekzio epiduralaren ondoren farmakoak gantzaren eta benen zehar barreiatu behar da nerbio-erroetara heltzeko. Horregatik blokeoaren zabalkuntza oso aldakorra, asimetrikoa eta eskasa izan daiteke pertsonen artean. Araknoidepeko tartean emandako farmakoa, ordea, likido zefalorakideora barreiatzen da zuzenean eta nerbio bukaeretara zailtasunik gabe iristen da.
3. **Toxikotasuna:** Tekabarneko emanbidea seguruena da erabiltzen diren farmakoaren dosiak txikiak direlako, izan ere, toxikotasuna dosiekin erlazionatzen da. Dena den, gomendatutako dosi maximoak errespetatu behar dira eta nahigabeko zulaketa baskularra ekidin behar da.
4. **Buruko mina:** Tekabarneko emanbidea eta administrazio epiduralean nahigabe duramadrean zulatzen denean agertzen da.
5. **Hipotentsioa:** Bi tekniketara agertzen da, sistema sinpatikoaren blokeoa ematen denean. Hala ere, tekabarnekoak joera handiagoa dauka hipotentsioa eragiteko, eraginaren hasiera azkarrak erritmo konpensatzaile fisiologikoa gainditzen duelako. Beraz, bien eragiten dute hipotentsioa baina bortitzagoa da tekabarnekoan eta errekupeazioa zailagoa da eta orduan, kasu honetan epidurala aukeratuko da.
6. **Teknika jarraia:** tekabarneko emanbidean administrazio jarraia egiteko kateterrak ezin dira jarri (infekzioa agertzeko arrisku handiagoa dagoelako eta zulaketa ondoren buruko mina agertzeko inzidentzia ere handiagoa delako)

Gaur egun, mikrokateterren garapenak tekabarneko anestesia jarraia erabiltzea ahalbidetu du kirurgia irauten duenerako eta kirurgiaren ondoren eragindako analgesiarako. Beraz, biak erabiltzen dira, efektu azkrra izateko eta denboran irauteko.

7. **Epidural-tekabarneko teknika konbinatua:** Bi tekniken konbinaketak abantailak handitzen ditu eragozpenak handitu gabe. Eraginaren hasiera azkarra eta tekabarneko blokeoaren segurtasuna ahalbidetzen du.

Analgesia aldatzea erraza da kateter epiduralaren bidez. Ebakuntza ondorengo analgesia lortzen dugu analgesikoaren infusio jarrai bat eginez

Bide espinaletik emandako opiazioen dispozizioa

Opiazeoak: morfina, meperidina, metadona, hidromorfina, bupremorfina, fentaniloa...

Farmako hauek analgesia nabaria eragiten dute bide espinaletik ematen direnean eta beraien artean ez dago ezberdintasun garrantzitsurik. Aurkako eraginak, berriz, oso ezberdinak dira. Opiazeoak ezberdintzen dituen faktorerik garrantzitsuen farmakozinetika da.

Tekabarnetik emandako opiazeoak bi era ezberdinetan banatu daitezke gorputzean, jakinda teka barneko emanbidean likido batean injektatzen dela farmakoa.

1. **Farmako hidrosolugarriak (morfina):** Farmakoaren frakzio ionizatua likido zefalorakideoaren zehar barreiatzen da eta frakzio ez-ionizatua bizkarrezur muineko errezeptore opiazeoetara elkartzen da eta han oso mantso degradatzen da. Kanporatzeko bide nagusia farmakoa duramadrearen zehar plasmara barreiatzean datza. Barreiadura oso geldoa da eta, horregatik, eraginaren iraupena beste emanbideetako baino askoz luzeagoa da.
2. **Farmako liposolugarriak (fentaniloa):** Duramadrea azkar zeharkatzen dute eta odol-hodietara pasatzen dira. Farmakoak muinean egoten den denbora laburragoa denez eraginaren iraupena laburragoa izango da ere.

Bide epiduraletik opiazeoak likido zefalorakideoa iristen dira duramadrea eta araknoidea zeharkatuz. Farmakoa, orduan, bizkarrezur muinean barreiatzen da. Farmakoaren frakzio txiki bat arteria segmentalera pasa daiteke ere (arteria honek oxigenodun odola garraiatzen du bizkarrezur muinera). Farmako opiazeoek bere eragin lekura zuzenean muinean barreiatuz edota arterien bidez iristen dira.

Opiazeoak kanporatzeko beste bide bat gantz epiduralaren eta bena epiduralalen hartzearen bidez ematen da. Bena epiduralek farmakoa azkar garraiatzen dute bena kabara edo burumuineko sinu benosoetara.

Bide epiduraletik emandako farmakoen dispozizioa:

1. **Opiazeo lipofiliko**en kaptazioa eta kanporatzea handia eta azkarra dela eta, ez dago argi non kokatzen den farmako hauen eraginaren benetako lekua. Ez dago frogatuta farmako hauen eragina bizkarrezurreko muinean kokatzen denik bide epiduraletik eman ondoren, eta ikerketa batzuek esan dute ez dagoela ezberdintasunik emanbide epiduralaren eta benabarneko emanbidearen artean analgesia lortzeko eta kontrako efektuak agertzeko orduan.
2. **Opiazeo hidrofilo**en administrazio epiduralak, analgesia eragiteko gai diren kontzentrazioak baino plasma kontzentrazio baxuagoen agerpena eragiten du. Horregatik efektu sistemikoak farmako lipofiloenak baino txikiagoak izango dira.

Laburbilduz, bide honetatik emandako opiazeoen eraginaren hasiera eta iraupena lipofiliaren, dosiaren eta errezeptorearekiko afinitatearen menpe dago. Faktore hauen garrantzi erlatiboa opiazeo espezifikoen propietate fisiko-kimikoek baldintzatzen dute.

Bide espinaletik emandako anestesiko lokalen disposizioa

Sarritan erabiltzen dira, bakarrik edo opiazeoekin elkarturik analgesia epidurala eragiteko. Anestesiko lokalak base ahulak dira eta 8-9ko pKa dute. Base moduan uretan disolbaezinak dira eta horregatik gatz moduan merkaturatzen dira, farmakozinetika kontrolatuz. Base ahulak izanik, gorputzeko ehun gehinetan ematen den pH fisiologiko alkalinoan, liposolugarria den base libre moduan daude. Base libre era hau nerbio-ehuna zeharkako eta nerbio-zelulek iristeko gai den bakarra da.

Gainera, garrantzitsua da gaixoaren jarrera, batez ere teka barneko bidean, izan ere, bertan likidoa dago eta gaixoaren kokapenaren arabera aldatu egiten da likido hori.

Askotan bikarbonatoa gehitzen zaio prestakinari farmako guztia era ez-ionizatuan daukagula ziur egoteko eta, era berean, eraginaren hasiera azkartzeko eta farmakoaren potentzia handitzeko. pHa azidoa denean, infekzioa dagoen ehunetan bezala, katioia eratzen da. Katioiak ezin ditu nerbio-zelulak zeharkatu eta ez da efektu analgesikoa agertzen.

Tekabarnetik emateko prestakinaren ezaugarri garrantzitsu bat bere **dentsitatea** da, azken honek disoluzioaren barreiadura eta eragin lekua baldintzatzen bait dute. Hau da, dentsitatearen arabera LZR gainean edo azpian geratuko da eta horrek baldintzatuko du eraginaren hasiera eta iraupena.

Tekabarnetik emandako anestesiko lokalen disoluzioak hiperbarikoa, isobarikoa edo hipobarikoak izan daitezke.

- **Hiperbarikoaren** garraiatzailea % 10eko kontzentrazioa duen glukosazko disoluzio bat da. Disoluzioaren dentsitatea likido zefalorakideoarena baino handiagoa da eta gaixoaren jarreraren arabera behealdeko eremuetan kokatzen da. Gaixoaren jarrera aldatuz aukeratutako nerbio-erroan lortu dezakegu anestesia, normalean etzanda eta buruz gora dago eta modu honetan LZR lurperatzerakoan faboratu egiten da bere pasoa LZR-ra eta efektua azkarrago ikusten da.
- **Hipobarikoak** ur esterila edo suero fisiologikoa erabiltzen du garraiatzaile bezala. Erabilgarria da perineoko eta ondesteko kirurgiako anestesian.
- **Isobarikoak** oso gutxitan erabiltzen dira, soilik eremu espezifikoko batetan anestesia behar denean..

Bide espinaletik ematen diren beste zenbait farmako

- **Klonidina**: bizkarrezurreko muineko zaurietan mina kentzeko erabili da.
- **Baklofenoa**: ahobidetik emandako baklofenoari erantzuten ez dion bizkarrezur muineko espastizitatea tratatzeko.
- **Ketamina**: Kirurgiaren ondoren analgesiko bezala erabilia izan da. Analgesiko eta anestesiko potentea da, eta haluzinazioak eragiten ditu beraz dosiekin kontuz ibili behar da.

V. MUKOSEN BIDEZKO SENDAGAIEN ADMINISTRAZIOA

17. Sendagaien administrazio oftalmikoa

Begian bi alde daude: kanpoko begia eta barneko begia eta leku bakoitzean farmako ezberdinak administratzen dira. Hala ere, begiko gainazla ez dago farmakoen barneratzea errazteko egokituta, bi arrazoiengatik: malkoen eta humore urtsuaren jariaketa eta kornearen egitura bereziak ere farmakoen abnernetzea eragozten du. Gainera, kolirio eta pamada oftalmikoak denbora gutxi ematen dute begiarekin kontaktuan.

Begia garunaren lehia bat da, begiaren bidez informazioa jasotzen da, eta nerbio optikoaren bidez NSZera iristen da informazio hori, non ikusi egiten den.

Medikamentuak begietan ematen direnean efektu lokal bat lortzeko izaten da. Esate baterako, miosia, midriasia, anestesia edota begi barneko presioa jaisteko ematen dira. Baita ere infekzioen aurkako agnenteak eta esteroideak.

Begiaren anatomia eta fisiologia

Begiaren anatomia eta fisiologia dela eta, bi bide mota bereizten dira begian: erretinan (atzean) administrazio nahi bada farmakoa, injektatu egin behar da, bide parenteral moduko bat da. Baina begiaren gainazalean administrazio nahi bada, spray-ak, kolirioak, formulazio erdisolidoak... erabiltzen dira.

Bide farmazeutiko nagusia kolirioa da eta modu askotan erabili daitezke, adibidez, lehortasuna dagoenean suero moduko baten bidez edo medikamentuak administratzeko, esatreako presio intraokularra jaisteko glaukomaren tratamenduan.

Hala ere, begia ez da oso bide egokia, ez dago diseinatuta bertan medikamentuak administartzeko. Izan ere, xurgapena nahiko eskasa da, bertako mintzak ez baitira oso iragazkorak. Bestetik, malkoak etengabe jariatzen dira gainazala garbi eta heze mantentzeko eta horiek oztopatzen dute medikamentuen administrazioa. Horregatik, kolirio batean tanta batetik oso kantitate txikia sartzen da.

Gainera, patologiak ager ditezke begiaren leku ezberdinetan, bai kanpoan eta bai barruan eta barruan iristeko bide bakarra parenterala da.

Medikamentuak begietan ematen direnean efektu lokal bat lortzeko izaten da. Esate baterako miosia, midriasia, anestesia edota begi-barneko presioa jaisteko ematen dira. Baita ere infekzioen aurkako agenteak eta esteroideak.

Begia 2,5 zm-ko diametroa eta ingurune gardenak estaliz hiru geruza dituen organo ia esferikoa da. Begi orbita izeneko hezur barrunbean dago. Begi-muimenduen kontrol muskularrean hiru

muskulu-bikotek hartzen dute parte: barneko eta kanpoko muskulu zuzenak, goiko eta beheko muskulu zuzenak, eta goiko eta beheko muskulu zeharrik.

Begiko odol irrigazioa arteria oftalmikoak egiten du.

Anatomikoki begian hiru zati berezi ditzakegu: Betazalak, Begiko kanpoko zatia eta Begiko barneko zatia.

1. **Betazalak:** Begia babestu eta malkoak banatzen dituzten bi egitura mugikorak dira. Barrualdean Konjuntiba izeneko muki-mintza mehe eta garden bat dute, begigloboa estaltzen duena. Odol eta linfa kapilar eta nerbio asko ditu. Inerbazio ugari honek narritadura txikiei oso sentikorra egiten dute.

Betazalak bi eratako guruinak dituzte: sego-guruinak (Meibonio eta Zeissen guruinak) eta izerdi-guruinak (Moll-en guruinak). Segoguruinek gantza askatzen dute malkoetara eta horri esker denbora gehiago egoten dira begian eta ez dira hainbeste lehortzen.

2. **Kanpo begia:** Malko-aparatuak eta malko-zakuak osatzen dute. Malkoak etengabe ekoizten dira malko-guruinetan. Ondoren malko-zakura pasatzen dira eta betazalen mugimenduari esker malko-bidetik sudur-hobietarantz kanporatuak izaten dira.

Malkoen pH-a= 7,35 da, eta horrek baldintzatzen du esaterako kolirioen pHa. Malkoen funtziorik nagusia kornea busti eta babestea da. Gainera malkoetan dagoen lisozima entzimari esker nolabaiteko bakterioen aurkako aktibitatea ere badute, eta farmako batzuegan eragina izan dezake.

3. **Barne begia edo begi globoa:** Begi globoa hiru geruza dituen organo ia esferikoa da. Bere barnean kristalinoa, humore urtsua eta humore beirakara daude. Begiko geruzen izenak esklerotika, koroidea eta erretina dira, begi globoa inguratzen dutenak

1. **Esklerotika** kanpoko geruza da, ondo baskularizaturik dagoen ehun konektiboz osaturik dago. Begien forma gordetzen laguntzen du eta agerian dagoen zatian kornea eratzen du. Korneak ez du odol edo linfa kapilarrik eta gardenak da. Bere lodiera 0,6 mm-takoa da.

Kornea bost geruzez osaturik dago: epitelioa, Bowmanen mintza, estroma edo ehun korneala, Descemet-en mintza eta endotelioa. Epitelio korneala da begiaren iragazkortasunaren arduraduna, mugatzaile nagusia da. Kornea ez dago baskularizaturik eta behar dituen elikagaiak difusioaren bidez hartzen ditu esklerotikaren kapilarretatik, malkoetatik eta humore urtsutik. Miopia eta hipermetropian kornea operatzen da.

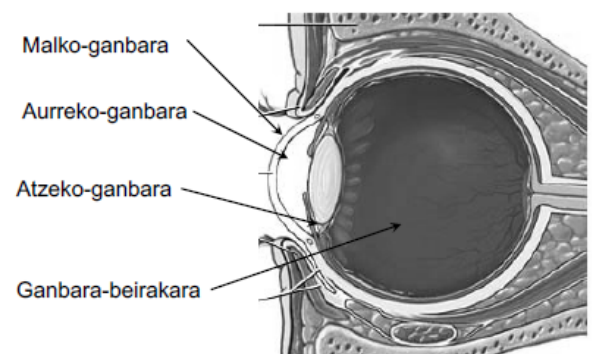
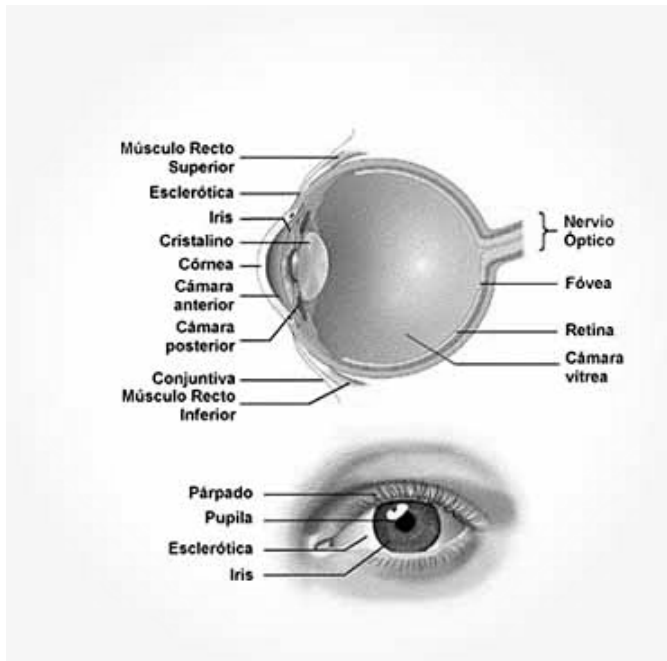
2. **Koroidea:** ehun baskular pigmentatua da. Begiaren aurreko zatian gorputz ziliarra eta irisa osatzen ditu. Hauek kornearen atzean ikus daitezke. Irisean erdian begi-ninia edo pupila dago.

3. **Erretina:** geruza sakonena da. Argiarekiko sentikorra den begi-atala da. Konoak eta makilaz eratuta dagoen nerbio-mintza da. Makilek iluntasunean ikustea ahalbidetzen digute eta konoei berriz koloreak bereizten dituzte. Handik garunera doan nerbio optikoa ateratzen da, non konsziente egiten den begiak jaso duen informazioa.

Erretinopatiak eta degenerazio makularrak dira itsutasunaren kausa nagusienak.

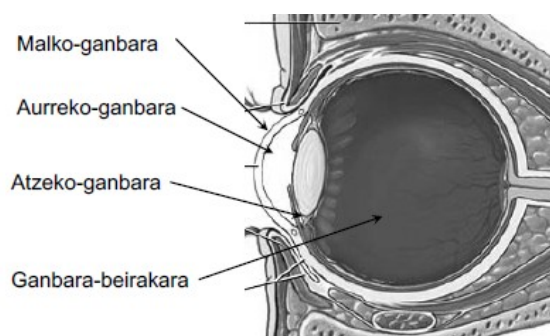
4. **Kristalinoa:** kornea eta konjuntibaren atzean dago, lente ganbilbikoa da. Zelula epitelialez osaturik dago, baskularizatu gabea eta humore urtsuaz elikatzen da. Kurbatura aldagarria da, urrutiko eta gertuko objektuak erretinan fokatu ahal izateko begiak duen lentearen edo kristalinoaren kurbatura distantziaren arabera egokitzen du. Kristalinoan arazoak daudenean agertzen dira miopia eta hipermetropia. Kristalinoak begiko bi humoreak bereizten ditu:

1. **Humore urtsua (“humor acuoso”):** kornearen eta kristalinoaren artean dago. Hau da framakoa iritsi daitekeen leku sakonena eta hala ere kantitate txikitik iristen da.
2. **Humore beiraka (“humor vítreo”):** kristalinoaren eta erretinaren artean.



Begia zenbait ganbaratan zatiturik dagoela onartu dezakegu:

- **Malko-ganbara:** Betazalak, konjuntiba, malkoak, esklerotika eta korneaz osaturik dago.
- **Aurreko ganbara:** Kornearen atzean kokaturik dago kristalinoaren eta irisaren aurretik. Humore urtsuaz beterik dago. Hemen daude baita ere irisa, gorputz ziliarra eta kristalinoa.
- **Atzeko ganbara:** Irisaren eta kristalinoaren arteko tartea da. Hau ere humore urtsuaz beterik dago.
- **Ganbara beirakara:** Humore beirakaraz beterik dago.



Begietan emandako farmakoen dispozizioa

Farmakoak begian administrazioerakoan efektu lokala edo sistemikoak lortzea izan daiteke helburua baina normalean efektu lokala izateko administrazioa da, farmakoa odolera igaro daitekeen arren. Farmakoak begietan ematen direnean sistemikoki ematen direnean gertatzen diren prozesu berdinak ematen dira. Lehenik eta behin bertako fluidoekin nahastu eta zurgapen prozesu bat ematen da, batez ere kornearen zehar, ondoren begiko ehun desberdinetara banaketa (barreiadura nahiko limitantea da) eta azkenik metabolismo eta irazketa prozesuak.

Dena dela, farmako bat begian ematen denean normalean emandako dosiaren % 90 baino gehiago galtzen da, beraz, posologia oso ondo jarraitu behar da. Bide oftalmikotik ematen diren farmakoen bioerabilgarritasuna oso txikia izaten da, baina parenteralki administrazioa denena handiagoa da.

Farmakoen dispozizioarekin erlazionatzen diren prozesuak:

1. **Farmakoa malkoetan diluitzea:** Farmakoa malkoekin nahasten da. Konjuntibaren zakua likido bolumena 7-9 µl da eta max: 30 µl eta bertan medikamentuaren likido boluen txiki bat orde daiteke. Kolirio tanta batek 30-40 µl ditu. (>25 µl inguru kanpora doa)

Bi edo instilazio gehiago egiteak bioerabilgarritasuna ez du hobetzen, ez baita gehiago xurgatzen. Horregatik, komenigarriagoa da bi tanta jarraian eman ordez gutxienez 5 minutuko tarte bat uztea. Tanta txikiagoak badira galerak gutxituko dira eta horregatik ume txikien kasuan batez ere tanta txikiagoak eta kontzentratuagoak erabiltzea nahiago izaten da.

Farmako dosiaren zati bat begiaren eta sudur-bidearen (conducto nasal) arteko komunikaziotik kanporatua izaten da. Zenbait farmakoen efektu sistemikoak frogatu dira (esteroideak, zikloplegikoak eta kolinesterasaren aurkako farmakoak)

2. **Kornearen aurreko pelikula:** farmakoak zeharkatzeko zailtasun handiena epitelio korneala du. Hiru geruzez osaturik dagoen sistema fisiko ezegonkor bat da. 6-10 mikra bitarteko lodiera du. Kanpoaldeko geruza lipidikoa da eta lurrinketa eragozten du. Tarteko geruza berriz urtsua da eta barrukoak berriz muzina du malko geruzaren tensioaktibo funtzioa duena.

Muzinaren kantitate egokia ez dagoenean kliska egiterakoan (betazalak mugitzaerakoan) osatzen den malko geruza ezegonkorra da eta farmakoen banaketa (hiru geruzen zehar) eta baita ere barneratzea aldatu daitezke.

3. **Konjuntibako zurgapena:** Konjuntibak farmakoak erraz xurgatzen dituen epitelio zilindriko geruzatua du. Hau dela eta farmakoa konjuntibaren zakuan instilatzearen ondorioz efektu sistemikoak eman daitezke. Bestalde farmakoak konjuntibaren zehar aurreko ganbaran barneratuak izan daitezke baino prozesu hau ez da oso adierazgarria.

4. **Hesi Korneala:** Farmakoa malkoetan diluitua izan ondoren, farmakoen zurgapen lekurik garrantzitsuena den kornearen zehar barneratua izaten da. Hesi kornealetik bakarrik farmakoaren %1 sartzen da aurreko ganbaran. Garraioa barreiadura pasiboaren bidez ematen da.

Kornearen epitelioak eta endotelioak natura lipidikoa dute eta estromak berriz sustantzia hidrosolugarriekiko iragazkortasun handia erakusten du. Farmako batek kornea zeharkatzeko, ezaugarri lipofilo eta hidrofiloak izan beharko ditu. Farmakoen barneratzeari erresistentzia handiena erakusten dion geruza epitelioa da. Kornearen epitelioa elkargune estuak dituzten zelulez osaturik dago eta molekula ionizatuentat hesi bat da.

Farmakoek kornea zeharkatzerakoan epitelioa zeharkatu eta estroman "depot" edo gordailu bat osatzen dute. Estromatik farmakoak piskanaka askatuak izaten dira eta endotelioaren zehar humore urtsura pasatzen dira (esteroideak).

5. **Humore urtsua:** Farmakoaren %1 bakarrik sartzen da aurreko ganbaran, hau da humore urtsuan. Farmakoa humore urtsutik inguruko ehunetara banatzen da, gorputz ziliarra eta irisera batez ere eta ondorioz bere farmako kontzentrazioa azkar jaisten da. Humore urtsutik odolera pasatzen den farmako kantitatea oso mugatua da.
6. **Irisa:** Irisa kologeno porotsuaz osaturik dago. Aurreko ganbaran kokaturik dagoenez farmakoak humore urtsutik zuzenean irisera pasatzen dira. Hau dela eta irisaren farmako kontzentrazioa humore urtsuaren baino handiagoa edo berdina izango da.
7. **Metabolismoa:** Begietan emandako farmakoen metabolismoa kornearen aurreko gunean hasten da, farmakoaren galerak sortuz. Farmakoa zurgatu eta banatu ondoren, odol zirkulaziora pasatzen da eta gibela eta giltzurrunen bidez kanporatzen da

Farmakoen eraginkortasunean eragina duten faktoreak

1) Faktore fisiologiko eta fisiopatologikoak

Kornea eta konjuntibaren egoera eta funtzionamenduak eragin handia dute begietan emandako farmakoen zurgapenean (epitelioaren lesio edo zauriek). Lesio hauen faktore eragileen artean pH-aren aldaketak, tensioaktiboen presentziak eta zenbait farmako eta eszipienteen propietateak daude.

Mikkelson eta lankideek egindako ikerlanetan farmakoak malkoen, kornearen eta humore urtsuaren proteinei elkartzearen ondorioz bere eraginkortasuna gutxitu egiten dela frogatu dute. Gaur egun geroz eta tendentzia handiagoa dago eszipientek eliminatzeko, izan ere, ikerketa batzuek egiaztatu dute eszipiente horiek erlazionatuta daudela gaixotasunen agerpenarekin. Eszipienteen lan garrantzitsuena iraungitze data mantentzea da potea zabaltzen denean eta hori sahiesteko monodosiak egin dituzte, modu honetan ez dago eszipienteren beharrik produktua mantentzeko. Efektu hau sahiesteko, gainera, kolirioei proteinen elkartzea inhibitzen duten sustantziak gehitzea proposatzen dute. Adbz: zetilpiridinio kloruroa

2) Faktore fisiko-kimikoak

Prestakin oftalmikoen propietate fisiko-kimikoak farmakoaren bioerabilgarritasunean eragina izan dezakete. Era berean, propietate hauek begiko tolerantziarekin eta konjuntiba eta kornearen epitelioak erakusten duen iragazkortasunarekin erlazionatzen dira.

1. **Tonizitatea:** Malkoen presio osmotikoa % 0,93 kloruro sodiko disoluzio batena da, ez da gomendagarria presio osmotikoa oso altua ez oso baxua izatea, mingarria izan baitaiteke.

Trolle-Lassenek esaten duenaren arabera NaCl dioluzio bat ez da begiarentzako mingarria ezta narritagarria ere bere kontzentrazioa % 0.5 eta % 2 bitartekoa badin bada. Disoluzio hipertonikoak hipotonikoak baino hobeto toleratzen dira.

Malkoetan ematen den diluzio azkarrak narritadura arriskua gutxitzen du. Zenbait ikerlanetan lortutako emaitzen arabera tonizitatea % 0,9-tetik %10-ra igotzeak ez du kornearen iragazkortasuna hobetzen.

2. **pHa:** Prestakin oftalmikoen pH ezin hobea 7,4-koa da, malkoenaren berdina. pH-aren aukeraketa egonkortasunaren arabera egiten da batez ere, begiak ondo toleratzen duen pH-ak bakarrik mugatzen duelarik. Prestakin oftalmiko bat formulatzerakoan egonkortasuna, tolerantzia eta eraginkortasunaren arteko oreka behar da.

Trolle-Lassenek esaten duenez, fosfatoen disoluzio indargetzaile isotonikoak ez dira narritagarriak 7,4 eta 9,6 bitarteko pH balioak dituztenean. Bestalde, malkoak ere sistema indargetzaile moduan jokatzeko dute eta 3,5 eta 10,5 bitarteko pH-a duten prestakinen pH-a toleratu daitezkeen pH balioetara eraman ditzakete, prestakin beraien indargetzaile ahalmena txikia izateko kondizioarekin (prestakinak indargetzailerik ez badago).

3. **Osagai aktiboaren kontzentrazioa:** Fick-en lehengo legearen arabera, farmakoaren barreadura bere kontzentrazio gradientearen menpe egongo da. Orduan, difusioa bermatzeko, prestakinean farmako kontzentrazio altua egotea bermatzen da.

4. **Biskositatea:** Agente loditzaileak helburu ezberdinekin erabiltzen dira: Adib Kornearen eta farmakoaren arteko kontaktu denbora handitzeko. Disoluzio urtsu baten biskositate optimoa 20-30 cP ingurukoa da. Oso fluidoa bada prestakina begitik ihes egingo du eta oso biskosoa bada ez da ondo dioslatuko.

Metilzelulosa bezalako makromolekula hidrofiliakoak, farmakoaren mintzaren zehar difusioa eragotzi dezake. Metilzelulosa eszipiente bezala erabiltzen da biskositatea emateko. Efektu inhibitzaile hau makromolekulek osagai aktiboa biltzen duten mizelak osatzen dituelako eta difusiorako prest dagoen farmako kontzentrazioa jeisten dutelako ematen da. Adibide gisa, Homatropina kolirio bati metilzelulosa gehitzeak efektu midriatikoa hobetzen du. Berdin gertatzen da Pilocarpina kolirio batek eragindako miosiarekin.

5. **Tensioaktiboak*:** Tensioaktiboak helburu ezberdinekin gehitzen dira prestakin oftalmikoei:
 - Gainazal tentsioa jaitsi. Honen ondorioz farmako disoluzioaren eta kornea eta konjuntibaren arteko kontaktua hobetzen da, farmakoaren barneratzea eta zurgapena errazten direlarik.
 - Kornearen epitelioarengan duten eragin zuzena: hesi funtzioa nolabait gutxitzen dute, eta epitelioaren erresistentzia gutxitzen dute.
 - Mikrobioen aurkako funtzioa: batez ere eratorri kationikoak erabiltzen direnean (benzalkonio kloruroa eta zetilpiridino kloruroa).

Prestakin oftalmikoetan erabiltzen diren tensioaktiboak izan behar duten ezaugarririk garrantzitsuena narritagarriak ez izatea da. Zoritxarrez zurgapena hobetzeko

eraginkorrenak direnak narritagarriak dira ere. Gehien erabiltzen direnak eratorri kationikoak eta tensioaktibo ez ionikoak dira eta azkeneko hauek hobekien toleratzen direnak dira. *Geroz eta gutxiago erabiltzen dira bide honetan, gaixotasun batzuen agerpenarekin erlazionatuta baitaude. Beraz, erabiltzekotan seguruak izan behar dira.

Begietan emateko dosifikazio erak.

Bide Topikoa

Askapen normala duten erak

Kolirioak
Pomada oftalmikoak
Irrigazioak

Askapen motela duten erak

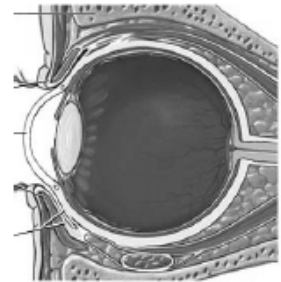
Sistema matrizialak
Sistema gordailuak
Sistema dispertsuak
Beste sistemak

Bide Peri-okularra

Konjuntibapekoa
Tenopekoa
Erretrobulbarra

Ganbara-barneko bidea

Beikara-barneko bidea



a) Bide topikoa:

Bide nagusia da, ez bakarrik gehien erabiltzen delako baizik eta industrian gehien garatu dena da, izan ere, medikamentu hauek merkeagoak dira bide periokularren bidez administratzen direnak baino. Helburua begiaren gainazalean farmakoa banatzea da, kornearen inguruan, konjuntibaren aurreko kamaran, bide topikoa da. Hala ere, zati txiki bat xurgatu daiteke odolera eta efektu sistemiko arin bat eragin.

Bi talde daude honen barruan, batetik askapen normala duten erak daude (kolirioak gehien erabiltzen direnak) eta bestetik askapen motelekoak edo askapen kontrolatutako sistemak. Azken hauen ezaugarri nagusia da askapen kontrolatu bat ahalbidetzenudtela eta zero mailako zinetika lortu dezakete, hau da, askapena konstantea lortzen da, ehunetan farmakoaren maila konstanteak ahalbidetuz. Hauetan hainbat sistema erabili daitezke (matrizialak, gordailuak, dispertsuak...).

Bide oftalmikoak duen abantailarik garrantzitsuena eragin lekuan kontzentrazio altuak lortzen direla da. Horrela efektu sistemikoak agertzeko aukera murrizten da eta erabili beharreko farmako kantitatea ere gutxitzen da. Bide honek dituen eragozpenen artean zenbait farmakoen barneratze eskasa dago. Hau dela eta oro har betazal, konjuntiba eta kornearen patologien tratamendurako eraibiltzen dira.

Arazo akutu nagusienak infekzioak dira, ohikoena konjuntibitisa, esaterako lentileen erbailpenaren ondorioz. Ultzerak, erredurak, glaukoma, begi lehorrak (oso prebalentzia handia du eta patogenia oso ezberdina izan daiteke).

Bide honetatik ematen diren farmakoen artean antiseptikoak, kortikoideak, atropina, pilokarpina eta kloranfenikol bezalako antibiotiko liposolugarriak daude. Dena dela, antibiotikoen administrazio topikoan konjuntiba eta kornean lortzen diren farmako kontzentrazioak aurreko ganbaran lortzen

direnak baino altuagoak dira eta humore beirakara, erretina eta koroidesera (atzeko kamarara) berriz oso gutxi heltzen dira.

1. Askapen normala duten dosifikazio erak

1. **Kolirioak:** Era likidioan, disoluzio edo eskidura urtsu edo oliotsu moduan aurkeztu eta konjuntiba-zakuan tanta moduan instilatzen diren prestakinak dira. Ezin dira mingariak edota narritagarriak izan, eta bestalde esterilak eta isotonikoak izan behar dute.

Disoluzioak direnean gardenak izango dira eta esekidurak berriz partikula tamaina mugatu bat izango dute narritagarriak izan ez daitezzen.

Nahiz eta ireki aurretik esterilak izan, koliriroren erabilpen denboraren zehar kontaminatu egin daitezke eta ondorioz kalteak eragin ditzakete, iraupen data oso laburra izaten da (hilabete bat inguru, 4-6 aste), eta monodosiak garatu izan dira. Gainera, tantaren tamaina ere geroz eta txikiagoa izaten ari da.

2. **Pomada oftalmikoak:** Konsistentzia erdisolidoa duten prestakin farmazeutikoak dira. Pomadatan, farmakoa base oliotsu batetan formulaturik egoten da eta konjuntibazakuan edo betazalen ertzean aplikatzen dira.

Kolirioek baino gehiago irauten dute begian, baina funtzio bera dute. Ez dira narritagarriak izango eta esterilak izan behar dute. Kornearekin kontaktua hobetzeko pomadak zabaltze gaitasun on bat izatea beharrezkoa da.

Eragozpenak ere badituzte. Esate baterako, ez dira keratitis bakterianoetan erabili behar, denbora kontaktua handitu arren antibiotikoaren askapena aldakorra delako eta jariakinen kanporatzea eragozten dutelako.

Pomada eta kolirioak diagnostikoan, anastesian, begiko infekzioetan, hanturetan eta glaukomak tratatzeko erabiltzen dira.

3. **Irrigazio oftalmikoak:** Irrigazioak likido zorratada baten bidez konjuntiba zakua garbitzeko erabiltzen dira, gorputz arotz bat kentzeko. Irrigazioak gutxitan erabiltzen dira, infekzio eta hanturen tratamendurako, gorputz arrotzak kanporatzeko, begian bero edo hotza aplikatzeko edota kirurgiako prestatzeko erabiltzen dira.

Disoluzio salino fisiologikoa sarritan erabiltzen da irrigazioak egiteko. Antibiotikoen disoluzio diluituak ere irrigazio moduan erabiltzen dira.

2. Luzatutako askapena duten dosifikazio erak

1. Sistema Matrizialak

1. **Sistema sakabanatuak:** Farmakoarekin bustirik dauden kontaktu lenteak dira. Oro har, farmakoa lenteari erantsi edo gehitzeko lentila begian jarri aurretik farmakoaren disoluzio batetan sartzen da. Kontaktua lantetean dagoen farmakoaren askapenak difusio legeak jarraitzen ditu.

1. **Begi inplante disolbagarriak:** Polimero batez eginiko disko meheak dira (akrilamida eta polibinilpirrolidona). Askapen mekanismoa polimeroaren degradazioarekin erlazionatzen da.

Beste inplante batzuk kornean pixkanaka (4-6 asteren zehar) erosiak diren peptido erretikulatu batez osaturik daude. Adb: gentamizina antibiotikoa askatzen duten kolagenoz egindako inplanteak. Lacrisert: malko artifizialak.

2. **Gordailu Sistemak:** Sistema hauek mintz polimeriko porotsu bat duten konpartimentu batez osaturik daude eta konjuntiba-zakuan sartzen dira. Mintza malgua, gardena eta iragazkortasun selektiboa duena izan behar du.

Ocusert: pilokarpina 7 egunen zehar askatzen duen sistema da

3. **Sistema sakabanatuak:** Liposomak eta pseudolatexa aurkitzen ditugu

4. Beste sistemak:

1. Ziklodestrinak: arto-tik lortzen diren oligosakarido ziklikoak dira. Farmako biltzen duen barrualde lipofiliko bat dute eta kanpoaldea berriz hidrofila da. Ziklodestrinak farmakoen disolbagarritasuna handitzen dute disoluzio egonkorak osatuz
2. Miniponpa osmotikoak
3. Infusio mikrosistemak
4. Silikonazko inplanteak

b) Bide periokularra: bide parenterala da eta angeluaren eta sakoneraren arabera gunen batean edo bestean sartzen da farmakoa. Ez dira hain erabilgarriak. Begi bukaerako administrazio motak gehiago erabiltzen dira, hauek larriagoak direlarik. Kirurgia desberdinak eman daitezke hemen. Gaur egun egiten dena, begia ireki egiten da beste alde batera begiratu eta orratza sartuko da. Bolumen handiko kontua ez da izaten.

1. **Konjuntibapekoa:** Medikamentua (0.5 mL inguru) konjuntibaren azpitik sartzen da. Farmakoa difusioaren bidez zurgatzen da eta kontzentrazio altuak lortzen dira bide topikotik ematen direnean baino denbora luzeago batez. Konjuntibapeko injekzioarekin administrazio topikoarekin baino farmako kontzentrazio altuagoak lortzen dira humore urtsuan, Humore berirakaren lortutako kontzentrazio berriz minimoak dira.

Kortikoide, anestesiko eta antibiotikoentzat erabiltzen da.

Eragozpenak: hanturak eta mingarria izatea dira. Infekzio kasuan erabiltzen da eta kirurgia ondoren begia anesthesiatu dagoenean. Korneako ultzeren tratamenduan erabiltzen da.



Inyección subconjuntival: pellizque suavemente el párpado con las pinzas y levántelo, separándolo de la conjuntiva, para formar un "toldo". Con la aguja colocada tangencial al globo ocular, introduzca la aguja en el toldo de conjuntiva y administre la inyección.

2. **Tenopekoa:** Konjuntibaren azpian Tenon-en kapsula izena duen ehun zati bat dago. Farmakoak kapsula horretan injektatuak izan daitezke aurreko ganbarantz luzatutako askapena lortzeko asmoz. Konjuntibapeko bideak dituen eragozpen berdinak ditu.

Injekzioa ondo egiteko, orratza ondo kokatu behar da farmakoa ez emateko beste toki batean.



Inyección Sub-Tenon: con el bisel de la aguja hacia el globo ocular, penetre la conjuntiva vulvar de 2 a 3 mm del fornix inferotemporal. Siguiendo la curvatura del globo ocular, se coloca la punta de la aguja cerca de la esclera anterior o posterior, según el sitio previsto para la inyección. Asegúrese de que la aguja no penetre la esclera

3. **Erretrobulbarra:** Medikamentua orbitaren eta globo-begiaren arteko tartean injektatzen da. Begi nerbioa eta gune erretrobulbarreko zenbait egituretan medikamentua emateko erabiltzen da. Anestesi lokala eta kortikoideak emateko egokituta.

Bide honen abantailarik garrantzitsuena: efektu sistemikoak eragitea zaila izatea dela begiko orbita gutxi baskularizatuta dagoelako.

4. **Ganbarabarneko injekzioa:** Begiaren aurreko ganbaran kirurgian laguntzen duten sustantzia biskoelastikoak sartzen dira. Injekzio hau endoftalmitisean erabilia izan da. Narritadura eragin dezake baino beirakara-barneko injekzioarekin baino kontzentrazio altuagoak eman daitezke. Bide honen abantaila nagusia begibarneko kontzentrazio altuak azkar lortzea da.

Antibiotikoak emateko erabiltzen da. Penizilina bezalako antibiotikoen kontzentrazio altuegiak kornearen endotelioa apurtu eta ondorioz kornearen opakotasun eragin dezaketela da.

5. **Beirakarabarneko injekzioa:** Injekzioa endoftalmitisak edo sarbide zaila duten begiko ehunetako infekzioen tratamendurako erabiltzen da.

Bide honetatik emandako farmakoa humore beirakaran barreiatzen da eta begiko drenaje urtsuaren bidez atzeko ganbararen zehar kanporatua izan daiteke edota erretinaren zehar garraio aktiboaren bidez.

Bide honen erabilpenen adibideak dira:

1. Endoftalmitisaren tratamendurako antibiotikoak
2. Antibirikoak. Ganciclovir
3. Erretina-askatzearen tratamendurako silikona likidoa injektatzeko ere erabiltzen da.

Angiogenesiaren kontrako farmakoak aplikatzen dira hemen. VEGFmab antigorputz honek endotelio baskularraren hazkuntza faktorea inhibituko du eta horrela angiogenesia ez da emango. Kapilar horiek erretinaren ondoan sortzen dira, eta itsutasuna eragin dezakete.

Farmako oftalmikoak aztertzeko metodoak

***In vitro* metodoak:**

Korneako epitelioa simulatzea beharrezkoa da farmakoak hori gaindituko duen ikuseko. Bi dimentsiotako zelula monokapak egiten dira eta horretarako begiko epitelio zelulak erabiltzen dira. Korneoaren endotelioa ere garatzea izan da helburua zenbait gaixotasunetan, hau, zaila da eta ez dago baskularizatuta.

Kornean 3 zelula mota daude, epiteliokoak, endoteliokoak, fibroblastoak. Begiko zelula amak erosi edo lortu ditzakezu.

In vitro metodoak askapen baldintzen ikerketa konparatiboak egiteko erabiltzen dira.

Metodo batzuk prestakin oftalmikoentzako espezifikoak dira: kornearen antzeko animalia mintzak edota kornea isolatuak erabiltzen dituztenak

Beste metodo batzuk ez dira prestakin oftalmikoentzako espezifikoak: uretan egindako pomaden disoluzio saioak, agarrean edo mintz sintetikoaren zehar egindako barreiadura saioak.

***In vivo* metodoak:**

In vivo saioetan farmakoaren eragin farmakologikoa (miosia, midriasia, begiko presioa) eta farmakoaren kontzentrazioa begiko fluidoetan neurtzen da.

Saio hauetan baldintza fisiologikoak errespetatzen dira: farmako eta kornearen arteko kontaktu denbora, malkoen diluzioa eta kanporatzea, odol irrigazioa.

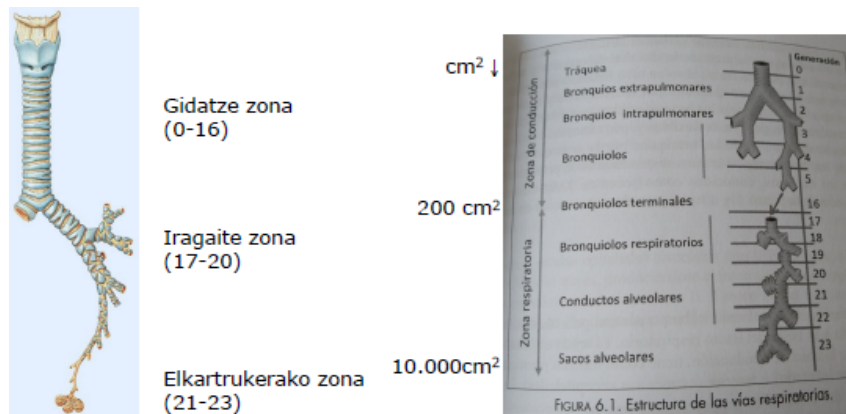
- Begi-niniaren diametroa (untxietan) (gizakietan)
- Farmakoaren kontzentrazioa humore urtsuan (untxian)
- Kornearen erreflexua
- Fluoreszentzia neurketa
- Barne begiaren presio neurketa

18. Biriki bidezko administrazioa

Biriketako gaixotasunen tratamendu edo profilaxirako edo anestesia orokorrean erabiltzen da birika bidezko administrazioa.

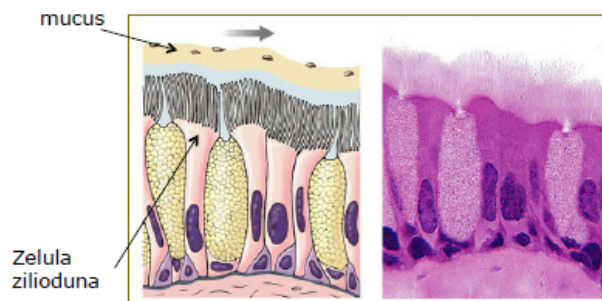
Anatomia eta fisiologia

Biriketan bi atal bereizten dira: goiko arnas bideak (sudurra, faringea eta laringea) eta beheko arnas bideak (trakeatik hasita albeoloetara). Trakea bi bronkioetan banatzen da, bronkio bakoitza beste bitan, eta horrela zuhaitz moduko egitura bat eratuz. Hauei airea gidatzeko zona deritzo eta iragaite zona arnaketako bronkioloak dira (1,2 eta 3 mailakoak). Arnasketa zona bidez albeolarrek eta zaku albeolarrek osatzen dute.



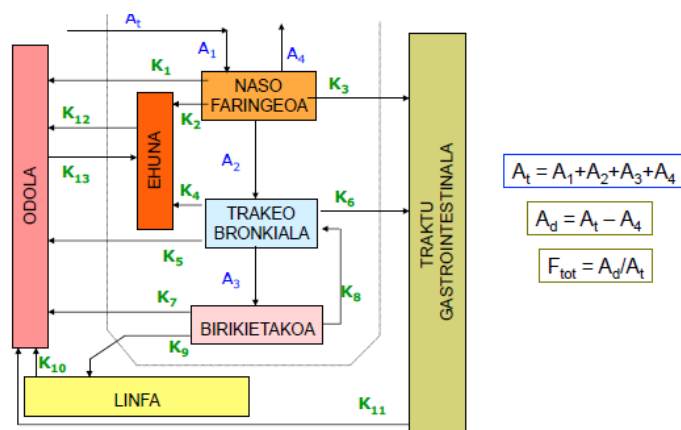
Arna bideetan zehar jeisten doan neurrian azalera asko handitzen da, eta geroz eta gehiago baskularizatzen doaz. Modu honetan albeoloak kapilarez inguratuta daude.

Arnas bideetako horma epitelio zilidriko pseudoestratifikatua da eta hauen artean zelula muki jariatzaileak daude, beraz, arnas bide guztia (albeoloak izan ezik) mukiz inguratuta daude. Zilioek mugimenduarekin mukia mugitzen dute eta mugimendu mukoziliar hau da argitzapen mekanismo bat da. Gainera, substantzia arrotzetatik babesteko babes mekanismo bat da.



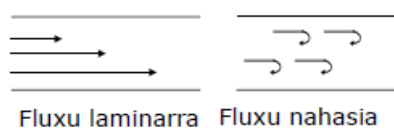
Birikietatik administratutako farmakoaren dispozizioa

Birika bidez administrazten diren farmakoak aerosol moduan formulatzen dira, partikula likido edo solidoak gas batean esekita. Birika bidezko administrazioan hainbat prozesu ematen dira. Administrazten den farmakoaren dosi totala (A_t) ez da eragina izango duen kantitatearen berdina, izan ere, prozesu horietan zati bat galdu egiten da. Zati bat ahoan geratuko da, beste zati bat exhalazio bidez kanporatuko da eta trakea eta bronkietara iristen den kantitatea beraz ez da totala izango, eta aleboloetara iristen dena txikiagoa izango da.



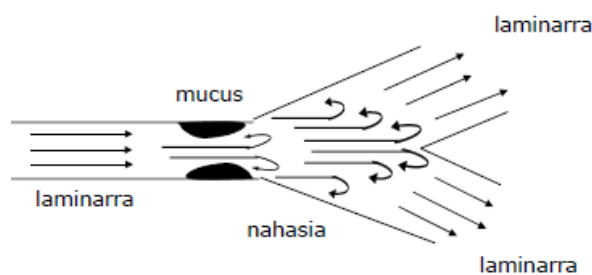
Farmako bat birika bidezko administrazioaren bidez ematean ematen diren prozesuak:

1. **Inhalazioa edo iragaitea:** farmakoa arnas bideen goikaldean geratu edo beheko arnas ideetara iristea hainbat faktoreen menpe dago: arnasketa modua, hezetasuna eta presioa.
 1. **Arnasketa modua:** bi modu daude fluxu laminarra da airea norantza bakarrean doanean, arnasketa sakon batean esaterak eta fluxu nahasia da airea modu paralelo eta ordenatuan joan beharrean norabidez aldatzen duenean. Farmakoa beheko arnas bideetara heltzeko komeni da fluxua laminarra izatea, sakonago heltzeko. Baina arnas bideak ez dira guztiz zuzeneak, hainbat oztopo daude. Hasieran fluxua laminarra izango da, baina lehenengo mukiarekin topo egingo du eta fluxu nahasia izatera igaro daiteke, ondoren adarkaduretan ere talka egingo du pareten kontra eta fluxu nahasia izango da. Beraz, komenigarria fluxu laminarra izatea den arren, mukiarengatik eta adarkadurengatik askotan ez da fluxu guztiz laminarra lortzen.



$$\frac{V}{t} = \frac{r^4 P \pi}{8 \eta L}$$

t: denbora (s)
 V: bolumena (mL)
 η : biskositatea (Po)
 L: luzera (cm)
 r: erradio (cm)
 P: presioa (dina/cm²)



Reynolds-en zenbakia

$$R_e = \frac{dv\rho}{\eta}$$

d: diametroa (cm)
 v: fluidoaren abiadura (cm/s)
 ρ : dentsitatea (g/cm³)
 η : biskositatea (cm²/s)

- Hezetasuna:** arnas bideetan hezetasuna dago. Farmakoa oso higroskopikoa bada (ura xurgatzeko gaitasun altua), arnas bideetan dagoen hezetasuna hartu eta partikula bolumena handituko da eta horrek eragina izango du farmakoa heltzen den sakuntasunean. Partikula tamaina txikiagoak izango dira sakuntasun handienera iritsiko direnak eta tamaina handikoak goi arnas bideetan geratuko dira.
- Presioa:** ez da berdina aerosola inhalazioarekin bakarrik harztean edo presio zehatz batekin askatzen duen gailu batekin hartzean.

2. **Metaketa:** farmakoak eragina izateko beharrezkoa da arnas bideetan, etatzea, eta hau oso erlazionatuta dago partikula tamainarekin Hiri bdiaren bidez ematen da metaketa:

$$U_t = \frac{\sigma \cdot g \cdot d^2}{18 \cdot \eta}$$

U_t : metaketa abiadura
 g : grabitatea
 d : partikularen diametroa
 σ : airearen dentsitatea
 η : airearen biskositatea

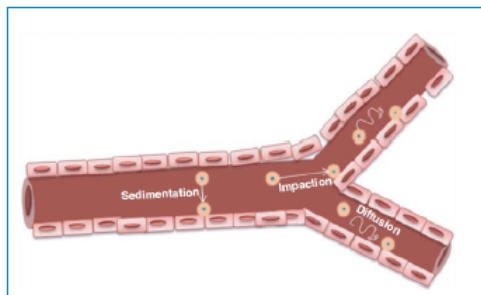
- Sedimentazioa edo jalkitzea:** paretaren kontra jo ez duen partikulek beren bidea jarraitzen dute baina momentu batean grabitatearen eraginez energia zinetiko guzira galdu eta jalkitu egingo dira eta bertan metatuko dira. Tamaina 0,5-5 μ m.

2. **Inertziagatiko talka:** fluxu laminarra denean, baliteke aireak paretara jotzea edo mukiarekin topo gitea eta fluxu nahasi bilakatzea. Baina partikula tamaina oso handia bada (5 μ m <) ezin dute beren norabidea aldatu eta paretaren kontra jotzean bertan geratuko dira. Metatze hau ez da oso egitura sakonetan gertatzen, normalean bronkio edo bronkioloetan geratzen dira.

$$I = \frac{U_t \cdot U \cdot \sin\theta}{g \cdot R}$$

U : airearen abiadura
 U_t : partikularen abiadura
 θ : bronkioaren kurbaduraren erradioa
 R : bronkioaren erradioa
 g : grabitatea

- Barreiadura:** aireak daraman mugenduaren bidez momentu bat iritsiko da non partikula hauek metatuta geratuko dira, batez ere albeoloetan, partikula txikiak baitira <0,5 μ m.



Partikulen metaketa mekanismoak arnas bideetan

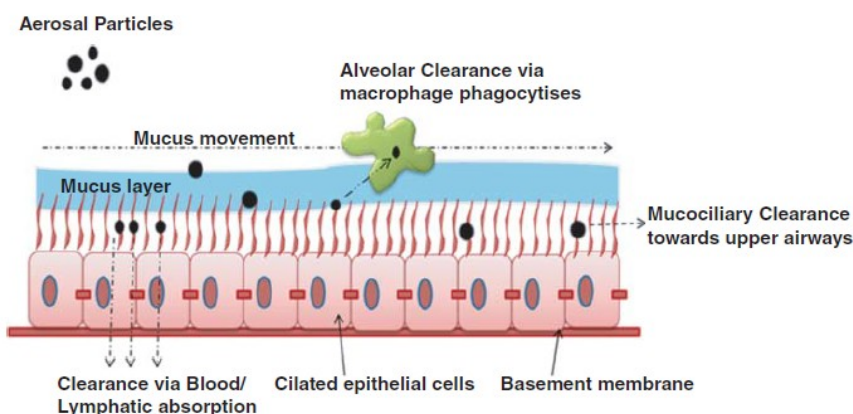
Partikulen metaketan eragina duten faktoreak:

- Partikularen ezaugarriak:
 - Partikulen tamaina eta dentsitatea (hauek erlazionatzen dituen parametroa diametro aerodinamiko baliokidea da).
 - Partikularen forma, hau da, zenbat eta esferikoagoak zian sakuntasun handiago batera iritsiko dira.

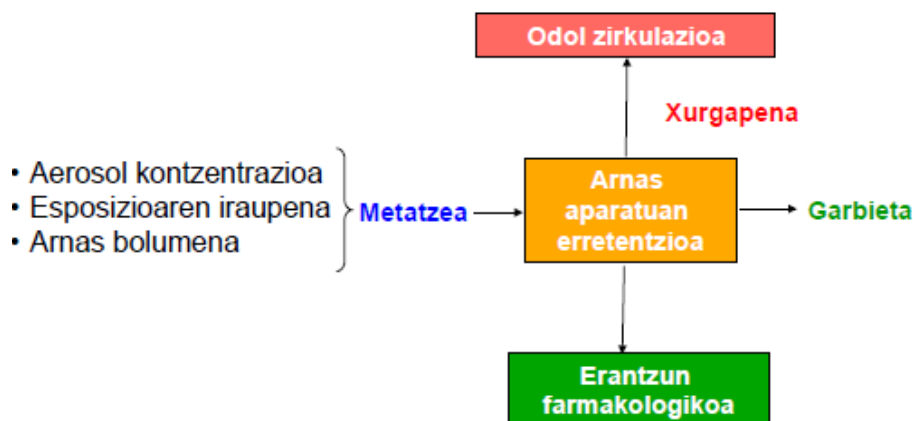
- Partikularen karga. Karga positiboa badu mintzeko karga positiboarekin elakrrekiten dute eta metatu egingo dira, baina ez dago oso argi kargaren eragina.
- Ezaugarri fisikokimikoak, adibidez, higroskopikotasunak eragina du, farmakoa zenbat eta higroskopikoagoa izan ura hartzen du eta tamaina handitzen da.
- Arnas bideen ezaugarriak:
 - Geometria: zenbat eta adarkadura gehiago izan talka gehiago egongo dira pareten aurka.
 - Asalduren presentzia, adibidez polipoak badaude aukera gehiago daude talka egiteko.
 - Hezetasuna
- Arnasteko modua, izan ere, horrek fluxua balintzatuko du.
 - Egote denbora (arnasa mantentzen den denbora). Farmakoa hartzen denean komenigarria da denbora batez arnasa mantentzea, farmakoa ez kanporatzeko eta metatzeko denbora izateko.
 - Arnas maiztasuna eta fluxu abiadura
 - Aho edo sudur arnasketa

3. **Argitzapena eta xurgapena:** argitzapena odolera bada xurgapena deritzo. Batez ere fabortuta dago xurgapena odolera eta betsetik argitzapena gertatuko da farmakoa traktu gastrointestinalera doanean. Hiru argitzapen mekanismo daude:

1. Argitzapen mukoziliarra: farmakoa mukian metatuta geratzen denean, zilioek mukia faringera bideratzen dute, eta bertatik irentsi egiten da.
2. Makrofagoek eragindako argitzapena: alboeleoetan ez dago mukirik, baina makrofagoak daude. Orduan, kaorfagoek farmakoa fagozitate egiten dute eta mukia dagoen tokira migratzen dute; eta aurreko kasuan bezala zilioek muki hori faringera bideratu eta irentsi egiten da.
3. Odol hodian bidezko argitzapena edo xurgapena

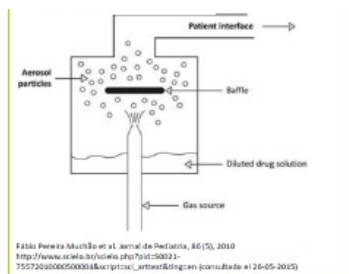


Xurgapen mekanismoak: barriadura pasiboa (transzelularra edo interzelularra), garraiatzaile bidezkoa, endozitosis eta kanporatze proteinen bidezkoa.

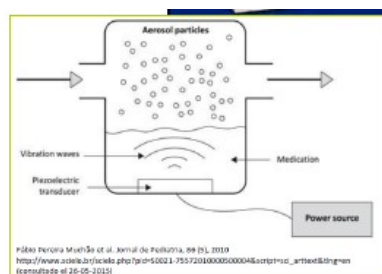


Forma farmazeutikoak

- Lurrun bihurtzeko prestakinak:** ez dira asko erabiltzen, farmakoari ur bero gehitzen zaio, lurruna sortzen da eta lurrun hori inhalatzen da, farmakoa duena.
- Langartzeko prestakin likidoak:** normalean ospitaleetan erabiltzen dira, oso deserosoak baitira. Bi modutan egin daiteke prozesua: batetik, ultrasoinu bidez soluzio batean dagoen farmakoa likido tantetan bilakatzen da, eta erosol moduan inhalatzen da. Bestetik, soluzioan dagoen farmakoa presiopean dagoen gas batek bilakatzen du aerosol eta modu horretan inhalatzen da.



Txorro erako inhalatzaileak (Jet)



Ultrasoinu bidezko inhalatzaileak

- Inhalatze prestakinak, presurizatutako inhalatzaile-dosifikatzaileen bidez dispentsatuak:** farmako soluzioaren gordailu bat dago, eta honen azpian presiopean gordetako gas bat. Balbula bete eta botoia sakatzen denean farmakoa presiopean aterako da gasari esker. Sistema hauen abantaila da farmakoa presiopean ateratzen dela, eta beraz lagundu egiten du farmakoaren inhalazioa.

Sistema hau dosifikatzailea da, izan ere, balbulan sartzen den farmako kantitatea dosi bat da. Sistema hau erabiltzeko urratsak: lehenengo gailua asintzen da, goituk kanpo arnasa bota eta orduan gailua ahoan jari eta astiro eta sakonki hartzen da arnasa botoia sakatzen den neurrian. Ondoren arnasari eutsi behar zaio 5-10 segundutan, farmakoa biriketara metatu eta ez kanporatzeko. Azkenik arnasa botatzen da berriro eta ahoa gerbitzen da. Beste dosi bat administratu behar bada minutu bat itxaron behar da gutxienez, balbula bete dadin.

Hala ere, sistema honen desbantailea da koordinatuta egon behar dela arnasa hartzea eta botoia sakatzea (esku-birika arazoa). Arazo hau sahiesteko ganbarak erabili daitezke edo hauts lehorreko inhalatzaileak erabili, non ez den behar botoia sakatzea farmakoa hartzeko. Hala ere, azken hau arazoa izan dateke adineko pretsonentzako, ez baitute idnarrrik arnas sakon hartzeko.

4. Inhalaziorako hautsak: monodosiak edo dosi anitzekoak izan daitezke.

1. **Monodosiak:** dosia kapsula batean dago sartuta, eta mekanismo baten bidez kapsula hori apurtu egiten da farmakoa askatzeko. ***Spinhaler, Handihaler, Brezzhaler***
2. **Dosi anitzekoak:** hainbat dosi daude ontzian. ***Accuhaler, Turbuhaler, Novolyzer, Easyhaler***

Inhalatzaileen abantailak:

- Administrazio erraza eta erosotasuna
- Produktuaren kontserbazioa
- Dispersio azalera handia
- Zehaztasun posologikoa
- Farmako dosi baxuak administratu
- Aho-bidearekiko abantailak: Lehen iragaite efektua ekidin eta xurgapen azkarra
- Bena-barneko administrazioarekiko abantailak

Inhalatzaileen desabantailak:

- Dosiaren zati bat galdu egiten da, batetik irentsi eta traktu gastrointestinalera doalako eta bestetik eztula eta garraio mukoziliarraren bidez.
- Eraginkortasuna galtzen da.

Formulazioak aztertzeko metodoak

Hainbat metodo daude birika bidezko administrazioan eman daitezkeen formulazioak aztertzeko:

- ***In vitro:*** zelua kulturak, ehunak, jariakinak.
- ***In situ:*** Isolatutako birika.
- ***In vivo:*** Ikerkuntza animalietan eta gizakietan: odol kontzentrazioak eta eragin farmakologikoa aztertu.

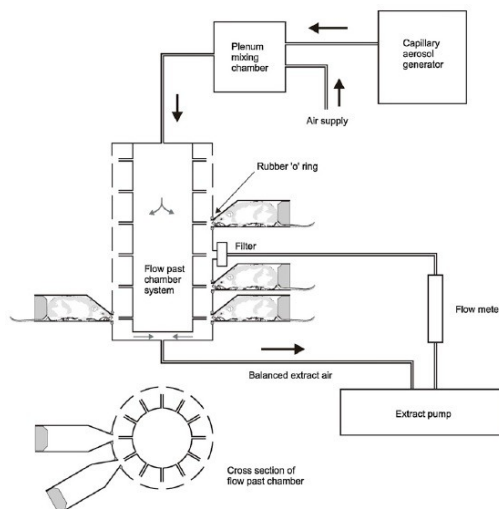


Fig. 2. Diagram of the typical nose-only inhalation exposure system used to deliver PG aerosol to study animals in the acute, 7-day and 28-day repeated exposure studies. The diagram depicts the position of the exposed animals in the chamber, as well as the CAG-PG test article and airflow delivery pathways.

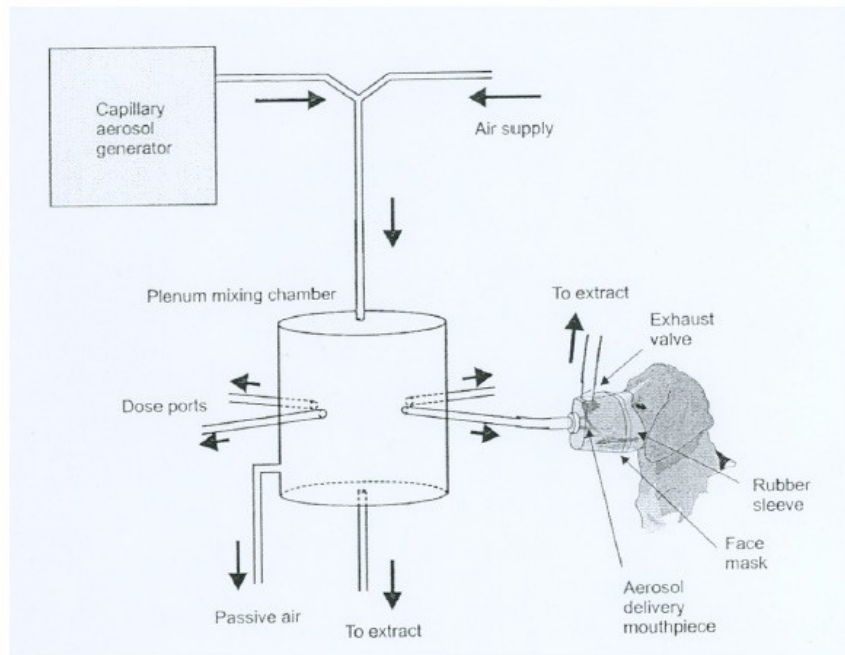


Fig. 1. Diagram of the inhalation exposure system and face mask used to deliver CAG-PG aerosol to Beagle dogs in the MTD and 28-day repeated exposure inhalation study. The diagram depicts the position of the exposed animals with respect to the CAG and plenum, as well as the CAG-PG aerosol delivery using a face mask.

Oxigenoterapia

Birika bidezko administrazioa farmakoek administratzeko ez ezik oxigenoterapian ere erabiltzen da, ondorengo kasuetan: birika aurreko hipoxian eta biriketako arazoengatik sortutako hipoxian (asaldura parenkimatosoak bronkio buxadurarekin eta zain-arterien zirkuitulaburrak).

Oxigenoa administratzeko metodoak

1. Sudur-kanula: 22-30% O₂ 1-5 L/min
2. Sudur-kateterra: 30-35% O₂ 1-5 L/min
3. Aurpegi-maskara: 25-69% O₂ 8-12 L/min
4. Oxigeno denda/kanpaia
5. Haizagailu mekanikoa

Inhalazio bidezko anestesia orokorra

Gainera, anestesia orokorrean ere erabiltzen da arnas bidea, bena barneko anestesikoen dosia murrizteko. Bi farmako mota ematen dira: batteik gaseosoak (oxido nitrosoa) eta bestetik likido lurrunkorrak (halotano, enflurano, metoxiflurano, isoflurano).

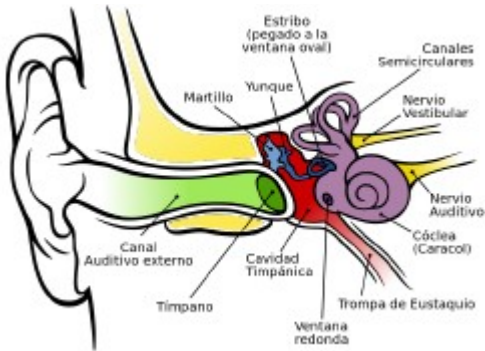
Farmako hauekin batera erabiltzen dira:

- Analgesiko opiazeo indartsuekin analgesia handitzeko (fentanilo, sufentanilo, morfina..)
- Plaka motorraren blokeatzaileekin erlaxazio muskular egokia lortzeko (D-tubocurarina, sukzinilcolina...)
- Bentzodiazepinak: lasaitzeko eta amnesia sortzeko (diazepam, lorazepan...)

19. Sendagaien administrazioa belarrietan.

Administrazio otikoa

Belarriaren anatomia eta fisiologia



Belarria hiru zatitan dago banatuta: kanpo belarria, erdi belarria eta barne belarria.

- **Kanpo belarria:** kanpo entzunbidea da. Ileak eta ezkoa jariatzeko duten guriak (adinarekin gutxitzen dira) dituen azalez dago osatuta. Ezkoa: polipeptido, lipido gantz azido, aminoazido eta elektrolitoak dituen fluido da, babes funtzioa duena. Ez dago larruzalpeko ehunik, azal kartilagoarekin eta hezurarekin estuki lotuta dago.

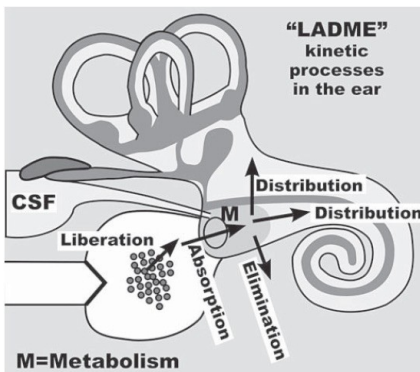
Kanpo belarrian bakterio saprofitoak daude orekan eta infekzioaren aurkako defentsarako mekanismoak daude: epitelioaren osotasuna (defentsa mekanikoa), pH azidoa eta ezkoaren jariaketa.

- **Erdi belarria:** hemen daude timpano eta barrunbe tinpanikoa, eta mintz tinpanikoa kanpo eta erdi belarriaren artean dago. Mintz hau zeharkatzea zaila da farmakoentzat, beraz, bide honetatik ematen diren farmako gehienak kanpo belarria tratatzeko dira, ezin baitira barrura sartu.

Barrunbe tinpanikoan hiru hezurtxo daude (mailua, ingudea eta estribo), soinua transmititzen dutenak. Bestalde, erdiko belarria faringearekin konektatuta dago eustakio hodiaren bitartez.

- **Barne belarria edo laberintoa:** fluidoak (perilinfak eta endolinfak) betetako hodiak daude. Zati hau da orekan eta espazio orientazioan parte hartzen duena.

Sendagaien administrazio otikoaren helburuak



- Kanpo-belarrian administrazioa: tokiko efektua
- Farmakoak barne-belarrian administratzeko ahalezko emanbidea (Belarri barnean LADME prozesuak hobeto ezagutu behar)





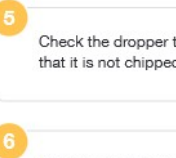
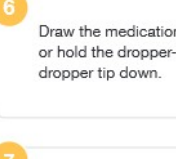



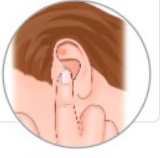
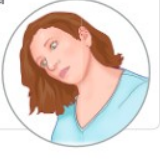
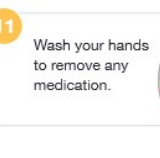

Administrazio topikoa erabiltzen da eragin topikoa izateko kanpo belarrian edo ezko apoiak kentzeko. Kanpo entzunbidea farmakozinetikoki azalren antzekoa da.

Prestakin otikoak

1. Tantak eta lainoztatze otikoak: Disoluzioak, emulsioak edo esekidurak. Kanpo-entzunbidean administratzen dira.
2. Prestakin otiko erdi-solidoak: Kanpo-entzunbidean administratu (aplikazioa errazteko tresna dakarte)
3. Hauts otikoak: Ontzi egokietan prestatu aplikazioa errazteko
4. Garbiketa otikoa egiteko likidoak: Kanpo-entzunbidea garbitzeko erabiltzen dira. Orokorrean disoluzio urtsuak, pHa muga fisiologikoan dutenak
5. Tanpoi otikoak: Kanpo-entzunbidean sartzeko prestatuak

Tanten administrazioa:

- Tinpanoren osotasuna egiaztatu
- Tenperatura egokitu, epeldu
- Eskuak garbitu
- Albo batera etzanda, belarria irekita, edo eserita
- Entzunbidea garbitu
- Helduetan: belarri-hegaletik gorantz eta atzerantz tiro egin
- Haurretan: beherantz eta atzerantz tiro egin
- Ontziarekin belarria ez ukitu. Hormaren gainean administratu
- 2-3 aldiz presioa egin, tantak barrura mugiarazteko
- Posizioa 5 minutuz mantendu
- Hodian ez sartu gasarik edo kotoirik, apositu hauek farmakoa bereganatuko baitute, eta ondorioz tratamenduaren eraginkortasuna gutxituko da

- 1 Wash your hands thoroughly with soap and water. 
- 2 Gently clean your ear with a damp facecloth and then dry your ear. 
- 3 Warm the drops to near body temperature by holding the container in the palm of your hand for a few minutes. 
- 4 If the drops are a cloudy suspension, shake the bottle well for 10 seconds. 
- 5 Check the dropper tip to make sure that it is not chipped or cracked. 
- 6 Draw the medication into the dropper, or hold the dropper-top bottle with the dropper tip down. 
- 7 Tilt the affected ear up or lie on your side. Pull the ear backward and upward (or if giving to a child younger than 3 years of age, pull backward and downward) to open the ear canal. 

- 8 Place the correct number of drops in your ear. Gently press on the small skin flap over the ear to help the drops to run into the ear canal. 

- 9 Keep your ear tilted up for a few minutes or insert a soft cotton plug in your ear, whichever method has been recommended by your pharmacist or doctor. 
- 10 Replace and tighten the cap or dropper right away. 
- 11 Wash your hands to remove any medication. 

Remember

- Follow directions carefully
- Do not miss doses
- Store medications out of reach of children

Garbiketa otikoa: Kanpo belarrian makina sartzen da eta presiopean ezkoa kentzen da. Garrantzitsua izango da, zorrotada goiko parterantz zuzentzea, ez mintz tinpanikorantz.

Belarrietatik administratutako farmakoak

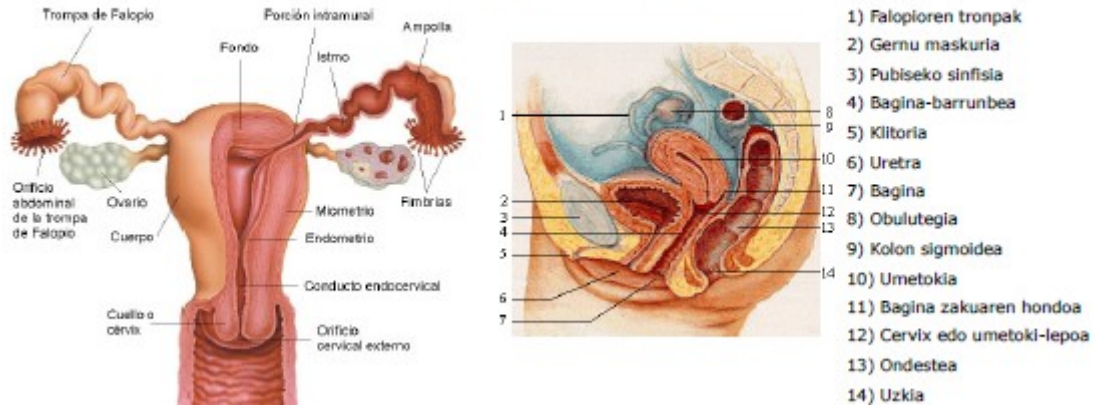
- Ezkoa kentzeko produktuak: Olioak; Hidrogeno peroxidoa (H₂O₂)
- Infekzioen aurkakoak:
 - Ziprofloxazino (kanpo-otitisa, Pseudomonas aeruginosa)
 - Polimixina B (kanpo-entzunbideko erlakaiztenak, S. aureus)
 - Itrakonazol (otomikosia, Aspergillus niger)
- Antiinflamatorioak: Hidrocortisona eta Prednisona
- Tokiko anestesikoak

o.a.	Izen komertziala
Ciprofloxacino / Acetónido de fluocinolona	Aceoto Plus®
Beclometasona dipropionato / Clioquinol	Menaderm Otológico®
Potasio hidroxidoa	Cerumenol®
Trementina-esentzia, fenol, klorobutanol, benzokaina, errizino olio	Otocerum®

20. Administrazio baginala

Administrazio baginala soilik emakumezkoentzako bidea da, eta normalean farmakoak topikoki emateko erabiltzen da, baina oso irriगतuta dagoenez, eragin sistemikoa ere lor daiteke.

Emakumeen ugaltze-aparatuaren egiturak



Baginaren anatomia eta fisiologia

Epitelioak eta lamina propioak mukosa osatzen dute, ondoren erdiko geruza muskularra dago eta horren azpian geruza konjuntiboa, baginako pareta gorputzeko gainontzeko organoekin lotzen duena. Baginaren pareta adinarekin eta zikloarekin asko aldatzen da eta horrek eragina du farmakoa administratzerako orduan.

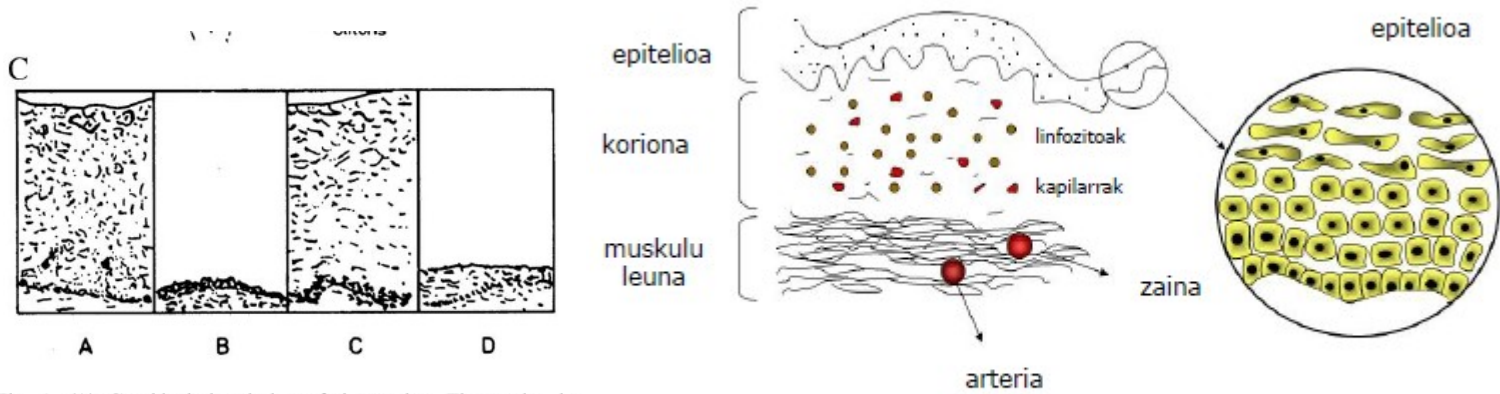


Fig. 1. (A) Graphical description of the vagina. The vagina is located between rectum and bladder. (B) Inside the upper vaginal wall. (C) Comparison of epithelial thickness of the vaginal tissue, A—newborn, B—child, C—adult, D—menopause.

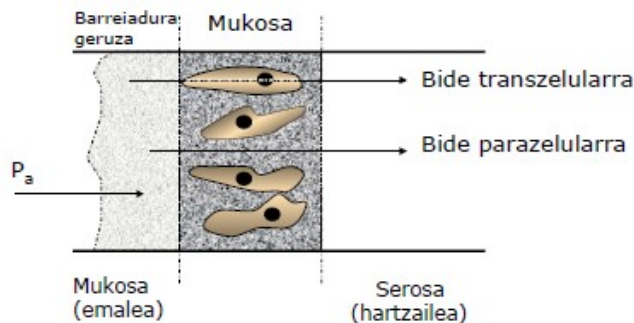
Baginako hormaren eskema

Epitelioa ez dago irriगतuta baina azpiko egiturak oso irriगतuta daude.

Ehunaren ezaugarriak:

- Irrigazio oparoa (arteria uterinoa eta arteria baginala)
- Zelula epitelialen glukogeno edukia altua
- Ezkatzate jarraia (Zelulen berritzea: 10-15 geruza/7 egun)
- Mikroflora: Lactobacillus (Döderlein-en baziloa)
- Baginako jariakinaren pH: 3,5-4,5 (glukogenoa → az. Laktiko). laktobaculuusak bilakatzen du glukogenoa azido laktiko eat horregatik baginako pha azidoa da, defentsa mekanismo bat da.
- Hileko zikloarekin eta adinarekin aldaketak: Hormona mailetan aldaketak (estrogenoak), Epitelioaren lodiera, Porositatea, pHa

Xurgapen baginala, xurgapen mekanismoak: Garraio transzelularra, Garraio parazelularra eta Garraiatzaileen bidezko garraioa



Administrazio baginala. Helburuak eta arriskuak

1. Tokiko efektua lortzeko: *Antifungikoak, Antiinflamatorioak, Antiprotozarioak, Antibirikoak, Espermizidak, Esteroideak, Prostaglandinak*
2. Bide sistemikoa lortzeko: abantailak dira baskularizazio altua, xurgapen azalera zabala dela eta ez dagoela gibelesko lehen iragaite efekturik. Baina bakarrik emakumezkoentzat da bide hau eta zikloarekin eta adinarekin aldaketak gertatzen dira, horregatik normalean ez da erabiltzen bide hau eragin sistemikoa lortzeko.

Baginako mukosaren iragazkortasuna: iragazkortasuna handiagoa da kolon eta hestearekin konparatuz:

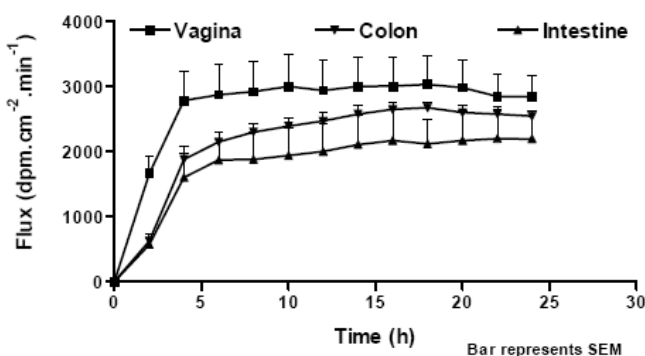


Fig. 1. Overall mean flux values of water across human vaginal, colonic and small intestinal mucosa.

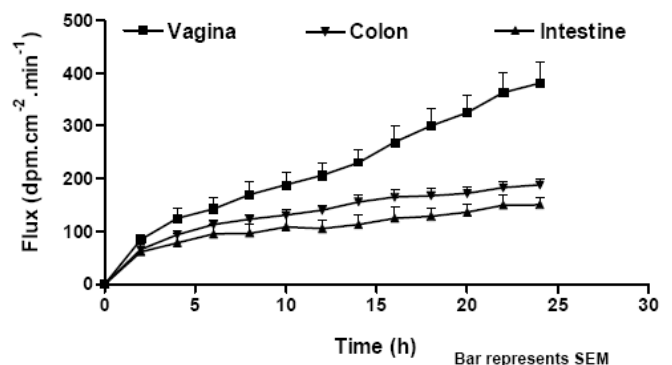


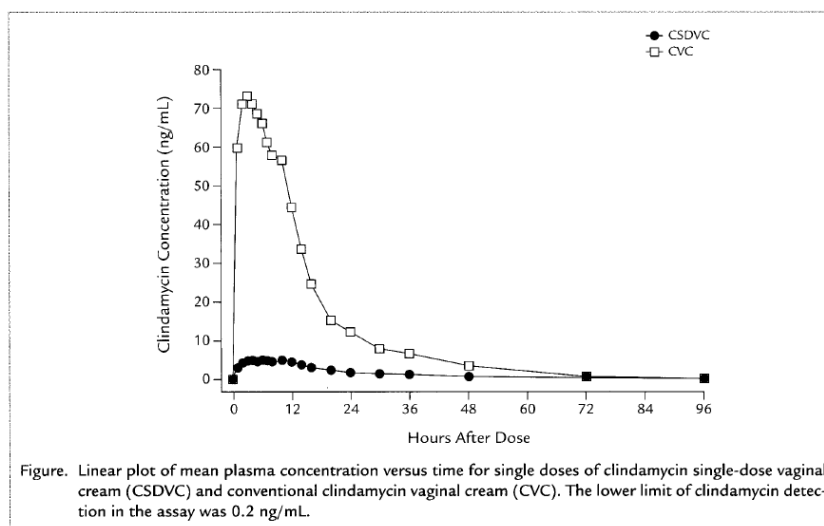
Fig. 2. Overall mean flux values of 17β-estradiol across human vaginal, colonic and small intestinal mucosa.

Xurgapena aldatzen duten faktoreak

1. Faktore fisiologikoak: zikloaren aldaketak, epitelioaren lodiera eta porositatea, baginako fluidoaren biskositatea eta baginao fluidoaren pHa.
2. Ezaugarri fisikokimikoak (farmakoarenak): pisu molekularra, lipofilia eta ionizazio maila (pKa)

Adibidez farmako bat administrazioa eta efektu lokala izateko, ez da xurgapenik gertatu behar odolera, orduan, pisu molekularrari dagokionez ezin da oso txikia izan behar, hidrosolugarria izan behar da, eta ionizazio mailari dagokionez ionizatua egon behar da.

Ondorengo saioan glendaminaren bi formulazio ezberdin erabili dira, eszipiente ezberdinekin. Kontzentrazio plasmaticoak handiak dira formulazio batean eta txikiak bestean, beraz, lehenengo kasuan eragin sistemiko bat gertatuko da xurgapena egongo da eta bigarren kasuan eragin lokala izango da.



Bagina bidez administratutako farmakoak tokiko eragina lortzeko:

Antifungikoak

- Makrolidoak
 - Anfoterizina B
 - Nistatina
- Imidazolen eratorriak
 - Miconazol
 - Klotrimazol
 - Tiokonoazol
- Nitrofuranoak
 - Nifuroxima
 - Furazolidona

Trikomoniazidak

- Metronidazol
- Furazolidona
- Pobidona/iodo
- Az. borikoa
- Az. laktikoa

Antibakterianoak

- Nitrofurazona
- Aminakrina
- Sulfamida
- Metronidazol

Emakumezkoen sexu-hormonak

- Estrona
- Estradiolen analogoak
 - Dienestrol
 - Estilbestrol
 - Dietilestilbestrol

Espermizidak

- Tentsioaktibo ez-ionikoak
 - Monoxynol + eragile kelatzaileak
- Detergente anionikoak:
 - Laurilsulfato sodikoa

Antiseptikoak:

- Az. borikoa
- Kresolak
- Germizida kationikoak

Idorgarriak:

- Zink sulfato
- Zik oxidoa
- Taninoak

Anestesikoak:

- Lidokaina
- Ziklometakaina

Bagina bidez administratutako farmakoak eragin sistemikoa lortzeko:

- Hormona-terapia: *estradiol*
- Kontrazeptzioa: *Etonogestrel, Etinil estradiol, Desogestrel*
- Infertilitatea: *progesterona*

Bagina bidez administratzen diren merkatua dauden farmakoak:










Therapeutic drug (brand name)	Intended use	Dosage form	Comments	Company
Etonogestrel+ethinyl estradiol (NuvaRing®)	Contraception	Vaginal ring	Commonly reported adverse events are vaginitis, leukorrhea, weight gain	Organon
Progesterone (Prochieve®)	Infertility, secondary amenorrhea	Bioadhesive vaginal gel	Possible side effects are constipation, pain around vaginal area, breast pain	Fleet Laboratories
Desogestrel+ethinyl estradiol (Desogen®)	Contraception	Vaginal tablet	Adverse effects may include shortness of breath, headache, flushing	Organon
Metronidazole (Metrogel-vaginal®)	Bacterial infection	gel	Side effects are vaginal discharge, vulvovaginal irritation, cervicitis	3M Pharmaceuticals
Dinoprostone (Cervidil®)	Induction of labor	suppository	Other effects include abdominal cramps, diarrhea, fever	Controlled Therapeutics
Estradiol (Estring®)	Hormone therapy	ring	Frequently reported side effect is increased vaginal secretions	Pharmacia and Upjohn
Tioconazole (Vagistat-1®)	Anti-fungal, vaginal candida infection	Ointment	Possible side effects are shortness of breath; swelling of lips, face, or tongue	Bristol Myers Squibb
Clotrimazole (Trivagazole®)	Anti-fungal	Cream	Partners may experience minor skin irritation	Taro Pharmaceuticals
Estradiol tablets (Vagifem®)	Atrophic vaginitis	Vaginal tablet	Mild adverse effects are vaginal spotting, vaginal discharge, allergic reaction	Novo Nordisk

Prestakin baginalak

- Obuluak supositorio moduko batzuk dira, baina baginatik sartzen direnak
- Konprimitua
- Kapsula (obulua kapsulan sartuta)
- Soluzioak, emultsioak eta esekidura baginalak
- Baginako disoluzioak eta esekidurak prestatzeko konprimituak
- Baginarako prestakin erdi-solidoak: Pomadak, kremak, gelak
- Baginarako aparrak
- Tanpoi baginal sendagarriak
- Eratzun baginalak (eragin sistemikoa)

Nola administratzen diren prestakin baginalak. Hoberena da gauean administratzea, etzanda egongo garelako denbora asko eta ez da eroriko grabitatearen eraginez. Komeni da garbitzea lehenago eta gero. Aplikadorea badago baginak sartzen da bakoitzak nahi duen posizioan, aplikadorea sakatu eta askatzen da farmakoa.

Aplikadorea batzuk berrerabili egiten dira, orduan garbitu egin behar dira.

- 1 It is best to use these products just before your bedtime. Lying down will reduce leakage of the medication from your vagina that could possibly occur while standing or walking around. 
- 2 Wash your vaginal area with a mild soap and water and dry thoroughly. If the product comes as a pre-filled applicator, skip to step 5. 
- 3 For vaginal cream products: Attach the applicator to the opening of the tube of cream and twist until firmly attached. Squeeze the cream from the tube into the applicator until it reaches the level indicated for your dose. Twist and remove the applicator from the tube. 
- 4 For tablets or suppositories: Remove the medication from the wrapper and place it into the end of the applicator. 
- 5 Gently insert the applicator into your vagina while you position your body in one of the following two ways. Insert the applicator only as far as it will comfortably go. You can stand with your feet apart and your knees bent. 
- 6 Or lie on your back with your knees bent and legs slightly apart. 
- 7 Push the plunger of the applicator until it stops. Remove the applicator from the vagina. 
- 8 If the applicator is reusable, clean it as directed by the manufacturer. This usually involves pulling the two pieces apart and washing them with a mild soap and water. Discard the applicator if it is disposable. 
- 9 Wash your hands thoroughly with soap and warm water. 
- 10 Continue to use the medication for as long as directed by your doctor or on the product labeling. Use the product without skipping any days, even during your menstrual period. You should use sanitary pads if you have your period while using this medication. Do not use tampons as they can absorb some of the medication and make your treatment less effective.

Remember

- Follow directions carefully
- Do not miss doses
- Store suppositories in a cool place and avoid melting; refrigerate them if so labeled
- Store medications out of reach of children

Eraztun baginala: Antisorgailu moduan erabiltzen da, eta eroso izan bear da, ez da sentitu behar. Hiru astez eramaten da eta batean deskanso.

Vaginal rings marketed in the United States. (A) Estring® (estradiol vaginal ring, Pfizer). (B) Femring® (estradiol acetate vaginal ring, Warner Chilcott). (C) NuvaRing® (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring, Organon).

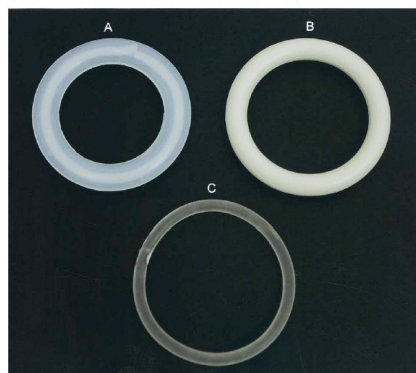


Figura 4A Figura 4B Figura 4C
 Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4A), si es necesario separar los labios con la otra. Empujar el anillo al interior de la vagina hasta que se sienta cómodo (Figura 4B). El anillo se deja insertado durante 3 semanas (Figura 4C).



Figura 5: NuvaRing puede retirarse tirando del anillo con el dedo índice o sujetándolo entre el índice y el dedo medio y extrayéndolo a continuación.

Ikasketa metodoak

1. In vitro:

1. Mintz sintetikoak
2. Baginako mukosa
3. Zelula-kulturak

2. In vivo:

1. Ikerkuntzarako animaliak
2. Gizakiak

