



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ & ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
(Δ.Π.Μ.Σ.) «ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ

« Τοξικολογικές εξετάσεις μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών φαρμάκων σε κλινικά και νεκροτομικά περιστατικά »

ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΠΕΤΡΟΛΛΑΡΙ, ΧΗΜΙΚΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ

Βασιλική Μπούμπα  
Καθηγήτρια Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βασιλική Μπούμπα  
Καθηγήτρια Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Αμβρόσιος Ορφανίδης  
Επίκουρος Καθηγητής Τοξικολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ελένη Μπαϊρακτάρη  
Καθηγήτρια Κλινικής Χημείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026



## Πίνακας περιεχομένων

<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>7</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	<b>8</b>
<b>1.ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ</b> .....	<b>10</b>
<b>2.ΤΟ ΑΙΜΑ ΩΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΛΙΚΟ</b> .....	<b>16</b>
2.1.ΑΙΜΑ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ (ΑΝΤΕΜΟΡΤΕΜ ΒΛΟΟD).....	16
2.2.ΑΙΜΑ ΜΕΤΑ ΤΟ ΘΑΝΑΤΟ (ΡΟSΤΜΟΡΤΕΜ ΒΛΟΟD).....	16
2.3.ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΑΙΜΑ.....	17
2.4.ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ.....	18
2.5.ΘΡΟΜΒΟΙ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	18
<b>3.ΠΑΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ</b> .....	<b>19</b>
<b>5. ΦΛΕΓΜΟΝΗ</b> .....	<b>20</b>
<b>6.NSAIDS</b> .....	<b>22</b>
6.1.ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ.....	22
6.2.ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ.....	23
6.3.ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗ .....	24
6.5.ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ.....	26
6.6.ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ .....	28
6.7.ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ .....	28
6.8.ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.....	28
6.9.ΒΕΛΤΙΩΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΟΜΑΔΑΣ ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ .....	29
<b>7.ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΑ NSAIDS</b> .....	<b>31</b>
7.1.ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ .....	31
7.1.1.Μηχανισμός Δράσης.....	31
7.1.2.Φαρμακολογική Λειτουργία .....	31
7.1.3.Κλινικές Χρήσεις.....	32
7.1.4.Συμπεράσματα.....	32
7.2.ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗ .....	32
6.2.1.Μηχανισμός Δράσης.....	33
7.2.2.Φαρμακολογική Λειτουργία .....	33
7.2.3.Κλινικές Χρήσεις.....	34
7.2.4.Προφίλ Ασφάλειας & Προβλήματα.....	34
7.2.5.Συμπεράσματα.....	34
7.3.ΚΕΤΟΠΡΟΦΑΙΝΗ.....	35
7.3.1.Μηχανισμός Δράσης.....	35
7.3.2.Φαρμακολογική Λειτουργία .....	35
7.3.3.Κλινικές Χρήσεις.....	36
7.3.4.Προφίλ Ασφάλειας & Περιορισμοί .....	36
7.3.5.Συμπεράσματα.....	37
7.4.ΝΑΠΡΟΞΕΝΗ .....	37
7.4.1.Μηχανισμός Δράσης.....	37
7.4.2.Φαρμακολογική Λειτουργία .....	38
7.4.3.Κλινικές Χρήσεις.....	38
7.4.4.Προφίλ Ασφάλειας και Περιορισμοί .....	38
7.4.5.Συμπεράσματα.....	39
7.5.ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗ.....	39
7.5.1.Μηχανισμός Δράσης.....	39
7.5.2.Φαρμακολογική Λειτουργία .....	40

7.5.3.Κλινικές Χρήσεις.....	40
7.5.4.Προφίλ Ασφάλειας & Περιορισμοί .....	40
7.5.5.Συμπεράσματα.....	41
<b>7.6.ΜΕΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ .....</b>	<b>41</b>
7.6.1.Μηχανισμός Δράσης .....	41
7.6.2.Φαρμακολογική Λειτουργία .....	42
7.6.3.Κλινικές Χρήσεις.....	42
7.6.4.Προφίλ Ασφάλειας & Περιορισμοί .....	42
7.6.5.Συμπεράσματα.....	43
<b>8. ΣΤΟΧΟΙ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....</b>	<b>44</b>
<b>9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....</b>	<b>45</b>
ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ.....	45
Λέξεις-κλειδιά .....	45
ΒΑΣΕΙΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ .....	46
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΕΞΑΙΡΕΣΗΣ .....	46
Κριτήρια Συμπερίληψης .....	46
Κριτήρια Εξαίρεσης .....	47
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ.....	47
1. Πρώτη επιλογή με βάση τίτλους και περιλήψεις.....	47
2. Πλήρης ανάγνωση και εξαγωγή δεδομένων.....	47
3. Ποιοτική και ποσοτική σύγκριση.....	48
ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗΣ .....	48
<b>10.ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ .....</b>	<b>49</b>
10.1.ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΔΙΑΛΥΤΕΣ .....	49
10.1.1.Εκχύλιση Υγρού-Υγρού (Liquid-Liquid Extraction, LLE).....	49
10.1.2.Παράλληλη Εκχύλιση μέσω Τεχνητής Υγρής Μembrάνης (Parallel Artificial Liquid Membrane Extraction, PALME).....	50
10.1.3.Μικροεκχύλιση Υγρής Φάσης με Μαγνητική Ράβδο Διαλύτη (Magnetic Solvent Bar Liquid-Phase Microextraction, MSB-LPME) .....	51
10.2.ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝ ΠΡΟΣΡΟΦΗΤΙΚΑ ΥΛΙΚΑ .....	51
10.3.ΜΙΚΡΟΕΚΧΥΛΙΣΗ ΣΤΕΡΕΑΣ ΦΑΣΗΣ ΣΕ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΜΕ ONLINE ΣΥΝΔΕΣΗ (SOLID-PHASE MICROEXTRACTION IN-TUBE ONLINE, IN-TUBE SPE).....	52
<b>11.ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ .....</b>	<b>54</b>
11.1.ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ.....	55
11.2.ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΩΝ (MS) .....	55
11.3.ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΙΟΝΤΙΣΜΟΥ .....	56
11.4.ΑΝΑΛΥΤΕΣ ΜΑΖΩΝ .....	57
11.5.ΑΠΛΟΣ ΤΕΤΡΑΠΟΛΙΚΟΣ ΑΝΑΛΥΤΗΣ ΜΑΖΩΝ.....	57
11.6.ΤΡΙΠΛΟ ΤΕΤΡΑΠΟΛΙΚΟ ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΟ ΜΑΖΩΝ .....	59
11.7.ΑΝΙΧΝΕΥΤΕΣ ΙΟΝΤΩΝ.....	60
<b>12.ΤΕΧΝΙΚΗ UV ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑΣ.....</b>	<b>62</b>
<b>13.ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ IR.....</b>	<b>65</b>
<b>14.ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΥ - ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ .....</b>	<b>66</b>
14.1.ΑΕΡΙΑ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ - ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ (GC-MS).....	66
14.2.ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ .....	67
14.3.ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ (HPLC).....	69
14.4.ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΥΠΕΡΑΠΟΔΟΣΗΣ (UHPLC) .....	70
14.5.ΥΓΡΗ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ-ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΑΣ (LC-MS).....	71
<b>15.ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ NSAIDS .....</b>	<b>73</b>
<b>16. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ NSAIDS.....</b>	<b>79</b>
<b>17.ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ .....</b>	<b>82</b>
17.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ ΑΙΜΑ/ΠΛΑΣΜΑ.....	82

17.2. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΜΣΑΦ ΣΕ ΤΡΙΧΑ ΚΑΙ ΟΥΡΑ .....	84
<b>18 .ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>87</b>
<b>19. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ .....</b>	<b>89</b>

## ABSTRACT

This thesis addresses the toxicological investigation of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical and post-mortem cases, with emphasis on both their pharmacological properties and the analytical and interpretative challenges associated with their detection and quantitative determination. NSAIDs constitute one of the most widely used classes of drugs worldwide due to their analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects, a fact that underscores their importance in clinical and forensic toxicology.

The first part of the thesis presents fundamental concepts of toxicology and examines the role of blood as a biological matrix under both ante-mortem and post-mortem conditions. Particular emphasis is placed on the differences between central and peripheral blood, as well as on the phenomenon of post-mortem redistribution, which may significantly affect the interpretation of drug concentrations. Subsequently, an extensive overview of NSAIDs is provided, including their mechanism of action through cyclooxygenase inhibition, their clinical indications, adverse effects, and toxicity.

A detailed presentation of selected NSAIDs follows, including acetylsalicylic acid, diclofenac, ibuprofen, naproxen, and ketoprofen, aiming to correlate their pharmacological characteristics with toxicological data. Finally, contemporary sample preparation procedures and analytical techniques used for the quantitative determination of NSAIDs, such as liquid chromatography and mass spectrometry, are discussed. The thesis highlights the importance of appropriate sample selection and analytical methodology for the reliable toxicological evaluation of NSAIDs in both clinical and forensic contexts.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται τον τοξικολογικό έλεγχο των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε κλινικά και νεκροτομικά περιστατικά, με έμφαση τόσο στις φαρμακολογικές ιδιότητες όσο και στις αναλυτικές και ερμηνευτικές προκλήσεις που συνοδεύουν την ανίχνευση και τον ποσοτικό τους προσδιορισμό. Τα ΜΣΑΦ αποτελούν μία από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες κατηγορίες φαρμάκων παγκοσμίως, λόγω της αναλγητικής, αντιπυρετικής και αντιφλεγμονώδους δράσης τους, γεγονός που αυξάνει τη σημασία τους στον τομέα της κλινικής και ιατροδικαστικής τοξικολογίας.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας παρουσιάζονται βασικές έννοιες της τοξικολογίας και αναλύεται ο ρόλος του αίματος ως βιολογικού υλικού, τόσο σε προθανάτιες όσο και σε μεταθανάτιες συνθήκες. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στις διαφορές μεταξύ κεντρικού και περιφερικού αίματος, καθώς και στο φαινόμενο της μεταθανάτιας ανακατανομής, το οποίο μπορεί να επηρεάσει καθοριστικά την ερμηνεία των συγκεντρώσεων των φαρμάκων. Στη συνέχεια, γίνεται εκτενής αναφορά στα ΜΣΑΦ, τον μηχανισμό δράσης τους μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης, τις κλινικές τους ενδείξεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την τοξικότητά τους.

Ακολουθεί αναλυτική παρουσίαση επιλεγμένων ΜΣΑΦ, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η δικλοφαινάκη, η ιβουπροφαίνη, η ναπροξένη και η κετοπροφαίνη, με στόχο τη σύνδεση των φαρμακολογικών τους χαρακτηριστικών με τα τοξικολογικά δεδομένα. Τέλος, εξετάζονται οι σύγχρονες μέθοδοι προεπεξεργασίας δειγμάτων και οι αναλυτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ΜΣΑΦ, όπως η υγρή χρωματογραφία και η φασματομετρία μάζας. Η εργασία καταδεικνύει τη σημασία της ορθής επιλογής δείγματος και αναλυτικής μεθόδου για την αξιόπιστη τοξικολογική αξιολόγηση των ΜΣΑΦ σε κλινικό και ιατροδικαστικό επίπεδο.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τοξικολογία αποτελεί έναν θεμελιώδη επιστημονικό κλάδο που ασχολείται με τη μελέτη των επιβλαβών επιδράσεων χημικών ουσιών, φαρμάκων και άλλων παραγόντων στους ζωντανούς οργανισμούς. Στη σύγχρονη ιατρική και ιατροδικαστική πρακτική, η τοξικολογική ανάλυση διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στη διάγνωση και αντιμετώπιση περιστατικών δηλητηρίασης όσο και στη διερεύνηση των αιτιών θανάτου. Η συνεχώς αυξανόμενη χρήση φαρμακευτικών ουσιών, σε συνδυασμό με την ευρεία διαθεσιμότητά τους, καθιστά αναγκαία τη συστηματική μελέτη της συμπεριφοράς τους στον ανθρώπινο οργανισμό και την ανάπτυξη αξιόπιστων αναλυτικών μεθόδων για την ανίχνευσή τους.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα αποτελούν μία από τις πλέον διαδεδομένες κατηγορίες φαρμάκων, καθώς χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του πόνου, της φλεγμονής και της πυρεξίας σε πληθώρα κλινικών καταστάσεων. Η ευρεία χρήση τους, τόσο με ιατρική συνταγή όσο και χωρίς αυτήν, αυξάνει τον κίνδυνο ακατάλληλης χορήγησης, υπερδοσολογίας ή εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρά το γεγονός ότι τα ΜΣΑΦ θεωρούνται γενικά ασφαλή όταν χρησιμοποιούνται σωστά, η τοξικότητά τους, ιδιαίτερα σε ευάλωτες ομάδες πληθυσμού ή σε περιπτώσεις χρόνιας χρήσης, μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές και ιατροδικαστικές συνέπειες.

Στο πλαίσιο της τοξικολογικής διερεύνησης, το αίμα αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα βιολογικά υλικά, καθώς αντικατοπτρίζει τη συστηματική έκθεση του οργανισμού σε φαρμακευτικές και τοξικές ουσίες. Ωστόσο, η ερμηνεία των συγκεντρώσεων των ΜΣΑΦ στο αίμα δεν είναι πάντοτε απλή, ιδιαίτερα σε μεταθανάτια δείγματα, όπου φαινόμενα όπως η μεταθανάτια ανακατανομή και οι αλλοιώσεις της σύστασης του αίματος μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα. Για τον λόγο αυτό, η κατανόηση των παραγόντων που επηρεάζουν τη δειγματοληψία, την ανάλυση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ολοκληρωμένη προσέγγιση του τοξικολογικού ελέγχου των ΜΣΑΦ σε κλινικά και νεκροτομικά περιστατικά, μέσω της ανάλυσης των φαρμακολογικών τους ιδιοτήτων, των μηχανισμών τοξικότητας και

των σύγχρονων αναλυτικών τεχνικών που εφαρμόζονται για τον ποσοτικό τους προσδιορισμό. Μέσα από τη συνδυαστική παρουσίαση θεωρητικών και εφαρμοσμένων δεδομένων, επιχειρείται η ανάδειξη της σημασίας της τοξικολογικής αξιολόγησης των ΜΣΑΦ στη σύγχρονη κλινική και ιατροδικαστική πρακτική.

## 1. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ

Η τοξικολογία είναι η επιστημονική μελέτη των δηλητηρίων και των επιδράσεών τους στους ζωντανούς οργανισμούς. Περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ιαγεία έως τον αντίκτυπο των περιβαλλοντικών τοξινών στους πληθυσμούς της άγριας ζωής. Ο τομέας της τοξικολογίας είναι καθοριστικός για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι τοξικές ουσίες επηρεάζουν το σώμα και πώς μπορεί να προληφθεί η έκθεση σε αυτές. Η επιστήμη της τοξικολογίας υπάρχει εδώ και αιώνες. Στους αρχαίους χρόνους, οι άνθρωποι γνώριζαν τις τοξικές ιδιότητες ορισμένων φυτών και ζώων και χρησιμοποιούσαν αυτή τη γνώση για να δημιουργούν δηλητήρια για το κυνήγι και τον πόλεμο. Στη σύγχρονη εποχή, η τοξικολογία έχει εξελιχθεί σε μια προηγμένη επιστήμη που βασίζεται σε σύγχρονες αναλυτικές τεχνικές και σε βαθιά κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων οι τοξικές ουσίες επηρεάζουν το σώμα.

Οι τοξικολόγοι μελετούν τους τρόπους με τους οποίους οι τοξικές ουσίες αλληλεπιδρούν με τους ζωντανούς οργανισμούς. Αυτό περιλαμβάνει την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η ουσία απορροφάται, διανέμεται, μεταβολίζεται και αποβάλλεται από το σώμα. Μελετούν επίσης τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων αυτές οι ουσίες προκαλούν τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου με τον οποίο διαταράσσουν φυσιολογικές λειτουργίες και προκαλούν βλάβες σε κύτταρα και ιστούς. Ένας από τους κύριους στόχους της τοξικολογίας είναι ο καθορισμός ασφαλών επιπέδων έκθεσης σε τοξικές ουσίες. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω πειραμάτων κατά τα οποία ζώα ή κυτταρικές καλλιέργειες εκτίθενται σε διάφορες δόσεις της ουσίας και παρατηρούνται οι επιδράσεις στον οργανισμό. Τα πειράματα αυτά έχουν σχεδιαστεί για να εντοπίζουν τη δόση στην οποία εμφανίζεται τοξικότητα και να καθορίζουν ένα όριο κάτω από το οποίο η έκθεση θεωρείται ασφαλής.

Η τοξικολογία έχει πολλές πρακτικές εφαρμογές. Χρησιμοποιείται στην ανάπτυξη και δοκιμή νέων φαρμάκων και χημικών ουσιών, καθώς και στην αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων. Οι τοξικολόγοι διαδραματίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο στη δημόσια υγεία, βοηθώντας στον εντοπισμό και τη διαχείριση περιστατικών τοξικολογικών εκτάκτων αναγκών, όπως δηλητηριάσεις από μολυσμένα τρόφιμα ή νερό. Τα τελευταία χρόνια, η τοξικολογία έχει αποκτήσει αυξανόμενη σημασία στον τομέα της περιβαλλοντικής επιστήμης. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αυξανόμενη

ευαισθητοποίηση σχετικά με τον αντίκτυπο που μπορεί να έχουν οι περιβαλλοντικές τοξίνες στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον. Οι τοξικολόγοι συμμετέχουν στην αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων, όπως η ατμοσφαιρική και υδάτινη ρύπανση, και εργάζονται για την ανάπτυξη στρατηγικών που αποσκοπούν στον μετριασμό των κινδύνων που σχετίζονται με την έκθεση σε αυτές τις ουσίες.

Συμπερασματικά, η τοξικολογία είναι μια ζωτικής σημασίας επιστήμη που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην κατανόησή μας για τις επιδράσεις των τοξικών ουσιών στους ζωντανούς οργανισμούς. Ο τομέας αυτός έχει εξελιχθεί σημαντικά μέσα στους αιώνες και συνεχίζει να αποτελεί ένα απαραίτητο εργαλείο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και χημικών ουσιών, καθώς και για την αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων. Μέσα από τη συνεχή μελέτη και κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους οι τοξικές ουσίες επηρεάζουν το σώμα, οι τοξικολόγοι συμβάλλουν στην προστασία της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος από τις βλαβερές επιδράσεις της έκθεσης σε αυτές τις ουσίες.

Η τοξικολογία είναι η επιστημονική μελέτη των δηλητηρίων και των επιπτώσεών τους στους ζωντανούς οργανισμούς. Περιλαμβάνει τη μελέτη επιβλαβών χημικών ουσιών, φαρμάκων και άλλων ουσιών που μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στον άνθρωπο, στα ζώα και στο περιβάλλον. Οι τοξικολόγοι είναι επιστήμονες που ειδικεύονται στη μελέτη των επιδράσεων των τοξινών και των δηλητηρίων και αναπτύσσουν στρατηγικές για την πρόληψη, την αντιμετώπιση και τη διαχείριση των συνεπειών τους.

Η τοξικολογία έχει πολλές εφαρμογές σε διάφορους τομείς, όπως η ιατρική, η φαρμακολογία, η περιβαλλοντική επιστήμη και η δημόσια υγεία. Οι τοξικολόγοι εργάζονται σε εργαστήρια, πανεπιστήμια, νοσοκομεία, κρατικούς φορείς και ιδιωτικές επιχειρήσεις με σκοπό τον εντοπισμό και την αξιολόγηση της τοξικότητας χημικών ουσιών, φαρμάκων και άλλων ουσιών. Η μελέτη της τοξικολογίας περιλαμβάνει την κατανόηση των μηχανισμών της τοξικότητας, των σχέσεων δόσης-απόκρισης, καθώς και των παραγόντων που επηρεάζουν την τοξικότητα. Η τοξικότητα μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως οι χημικές ιδιότητες της ουσίας, η οδός έκθεσης, η διάρκεια της έκθεσης και η ευαισθησία του εκτεθειμένου οργανισμού .

Υπάρχουν πολλοί τύποι τοξικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών τοξινών, των επαγγελματικών τοξινών και των φαρμάκων. Οι περιβαλλοντικές τοξίνες βρίσκονται στον αέρα, στο νερό και στο έδαφος και περιλαμβάνουν ρυπαντές όπως ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και τα φυτοφάρμακα. Οι επαγγελματικές τοξίνες απαντώνται στον χώρο εργασίας και περιλαμβάνουν ουσίες όπως ο αμίαντος, το βενζόλιο και το μονοξειδίο του άνθρακα. Τα φάρμακα, είτε είναι συνταγογραφούμενα είτε παράνομα, μπορούν επίσης να έχουν τοξικές επιδράσεις στο σώμα. Η έρευνα στην τοξικολογία έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών σημαντικών κανονισμών και πολιτικών που έχουν σχεδιαστεί για την προστασία της δημόσιας υγείας και του περιβάλλοντος. Για παράδειγμα, η Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών (EPA) ρυθμίζει τη χρήση και την απόρριψη επικίνδυνων υλικών, ενώ ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Η.Π.Α. (FDA) ρυθμίζει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων και των ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

Η τοξικολογία χρησιμοποιείται επίσης για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για δηλητηριάσεις και για την καλύτερη κατανόηση των επιδράσεων των τοξινών στο ανθρώπινο σώμα. Η έρευνα στον τομέα της τοξικολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων antidotων και θεραπειών για δηλητηριάσεις, καθώς και σε νέες μεθόδους ανίχνευσης και μέτρησης τοξικών ουσιών στο σώμα. Συνολικά, η τοξικολογία διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην προστασία της δημόσιας υγείας και του περιβάλλοντος, μέσω της αναγνώρισης και του μετριασμού των επιβλαβών επιδράσεων των τοξικών παραγόντων. Καθώς νέα χημικά και ουσίες εισέρχονται στο περιβάλλον, η τοξικολογία θα συνεχίσει να παίζει ζωτικό ρόλο στην αξιολόγηση της δυνητικής τοξικότητάς τους και στην ανάπτυξη στρατηγικών για την ελαχιστοποίηση της επίδρασής τους στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον.

Η τοξικολογία είναι η επιστημονική μελέτη των επιβλαβών επιδράσεων χημικών, φυσικών ή βιολογικών παραγόντων στους ζωντανούς οργανισμούς. Οι περιβαλλοντικές τοξίνες αναφέρονται σε χημικές ουσίες που απελευθερώνονται στο περιβάλλον και μπορεί να είναι επιβλαβείς για τον άνθρωπο, τα ζώα και τα φυτά. Αυτές οι τοξίνες μπορεί να προέρχονται από διάφορες πηγές, όπως τα βιομηχανικά απόβλητα, τα φυτοφάρμακα και η ατμοσφαιρική ρύπανση. Σε αυτό το άρθρο, θα εξετάσουμε τον αντίκτυπο των περιβαλλοντικών τοξινών στην ανθρώπινη υγεία .

Η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι μία από τις πιο σημαντικές περιβαλλοντικές τοξίνες που μπορεί να επηρεάσουν την ανθρώπινη υγεία. Η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να προκαλέσει μια σειρά προβλημάτων υγείας, από ήπιο ερεθισμό έως σοβαρές αναπνευστικές παθήσεις. Τα λεπτά αιωρούμενα σωματίδια (fine particulate matter), τα οποία αποτελούν είδος ατμοσφαιρικού ρύπου, μπορούν να διεισδύσουν βαθιά στους πνεύμονες και να προκαλέσουν φλεγμονή, αναπνευστικές λοιμώξεις και καρκίνο του πνεύμονα. Η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί επίσης να επιδεινώσει προϋπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις, όπως το άσθμα, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.

Τα φυτοφάρμακα είναι χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την εξόντωση παρασίτων τα οποία καταστρέφουν τις καλλιέργειες, τα ζώα και απειλούν την ανθρώπινη υγεία. Η έκθεση σε φυτοφάρμακα μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από προβλήματα υγείας, όπως δερματικούς ερεθισμούς, ναυτία, πονοκεφάλους και αναπνευστικά προβλήματα. Η μακροχρόνια έκθεση σε φυτοφάρμακα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, νόσου του Πάρκινσον και αναπαραγωγικών διαταραχών.

Τα βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, ο υδράργυρος και το κάδμιο είναι τοξικά για τον άνθρωπο ακόμη και σε μικρές ποσότητες. Η έκθεση σε αυτά τα μέταλλα μπορεί να προκαλέσει πληθώρα προβλημάτων υγείας, όπως βλάβες στο νευρικό σύστημα, βλάβες στα νεφρά και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Η έκθεση σε μόλυβδο είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τα παιδιά, καθώς μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στην ανάπτυξη και μαθησιακές δυσκολίες.

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες είναι χημικές ουσίες που μπορούν να παρεμβαίνουν στο ορμονικό σύστημα του οργανισμού. Αυτές οι ουσίες μπορεί είτε να μιμούνται τις φυσικές ορμόνες του σώματος είτε να εμποδίζουν τη δράση τους, οδηγώντας σε διάφορα προβλήματα υγείας. Η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες έχει συνδεθεί με αναπαραγωγικές διαταραχές, αναπτυξιακές παθήσεις και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων μορφών καρκίνου. [1]

Οι περιβαλλοντικές τοξίνες μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία. Αν και δεν είναι δυνατόν να εξαλειφθεί πλήρως η έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες, υπάρχουν μέτρα που μπορούμε να λάβουμε για να τη μειώσουμε. Αυτά

περιλαμβάνουν την κατανάλωση βιολογικών προϊόντων, την αποφυγή χρήσης φυτοφαρμάκων στο σπίτι και στον κήπο, καθώς και τη μείωση της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση μέσω της χρήσης δημόσιων συγκοινωνιών ή του περπατήματος αντί της οδήγησης. Με την υιοθέτηση αυτών των μέτρων, μπορούμε να προστατεύσουμε τόσο την υγεία μας όσο και την υγεία του πλανήτη.

Η τοξικολογία είναι η μελέτη των επιδράσεων χημικών, φυσικών και βιολογικών παραγόντων στους ζωντανούς οργανισμούς. Αποτελεί έναν απαραίτητο τομέα της επιστήμης στη σύγχρονη εποχή, καθώς καθημερινά ερχόμαστε σε επαφή με πληθώρα δυνητικά επιβλαβών ουσιών, τόσο στο περιβάλλον όσο και στα τρόφιμα και τα προϊόντα που χρησιμοποιούμε.[2] [3]

Η τοξικολογία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αναγνώριση και αξιολόγηση των κινδύνων που σχετίζονται με την έκθεση σε αυτές τις ουσίες. Μέσω της τοξικολογικής έρευνας και των εργαστηριακών δοκιμών, οι επιστήμονες μπορούν να προσδιορίσουν το επίπεδο τοξικότητας μιας ουσίας και να καθορίσουν ασφαλή όρια έκθεσης για τον άνθρωπο και άλλους οργανισμούς. Επιπλέον, η τοξικολογία έχει κρίσιμη σημασία για την ανάπτυξη και τη ρύθμιση φαρμάκων, φυτοφαρμάκων και άλλων χημικών ουσιών. Πριν από τη διάθεση ενός νέου φαρμάκου ή χημικού στην αγορά, πρέπει να υποβληθεί σε αυστηρό τοξικολογικό έλεγχο ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλειά του.

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις στην υγεία από την έκθεση σε χημικές ουσίες όπως η δισφαινόλη Α (BPA), οι φθαλικές ενώσεις και οι υπερφθοριωμένες ενώσεις (PFCs), οι οποίες συναντώνται συχνά σε πλαστικά, υλικά συσκευασίας τροφίμων και άλλα καταναλωτικά προϊόντα. Μέσω τοξικολογικών μελετών, οι επιστήμονες έχουν καταφέρει να τεκμηριώσουν τις επιβλαβείς επιδράσεις αυτών των ουσιών και να προτείνουν τη ρύθμισή τους ή την απομάκρυνσή τους από τα προϊόντα.

Η τοξικολογία διαδραματίζει επίσης καθοριστικό ρόλο στην προστασία του περιβάλλοντος. Μέσω της μελέτης των επιδράσεων των ρύπων στα οικοσυστήματα, οι τοξικολόγοι μπορούν να εντοπίσουν τις πηγές της ρύπανσης και να αναπτύξουν στρατηγικές για τη μείωση ή την εξάλειψή της.

Συμπερασματικά, η τοξικολογία αποτελεί έναν κρίσιμο επιστημονικό κλάδο στη σύγχρονη εποχή. Μας βοηθά να κατανοήσουμε τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με την έκθεση σε διάφορες ουσίες και υποστηρίζει την ανάπτυξη ασφαλών προϊόντων και πρακτικών. Καθώς συνεχίζουμε να αντιμετωπίζουμε νέες περιβαλλοντικές και υγειονομικές προκλήσεις, η τοξικολογία θα διαδραματίζει ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στην προστασία της υγείας των ανθρώπων και του πλανήτη. [3]

## 2.ΤΟ ΑΙΜΑ ΩΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Το αίμα αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά δείγματα τοξικολογικού ενδιαφέροντος, καθώς προσφέρει μοναδικά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλους βιολογικούς δείκτες όσον αφορά τη μεγάλη ποικιλία αναλυτικών μεθοδολογιών που είναι διαθέσιμες, τον μεγάλο όγκο δημοσιευμένων δεδομένων αναφοράς για τις συγκεντρώσεις φαρμάκων τόσο πριν από τον θάνατο (ante mortem) όσο και μετά από αυτόν (post mortem), καθώς και την ερμηνευτική αξία του δείγματος από φαρμακολογική σκοπιά. Ωστόσο, τα δείγματα αίματος πριν και μετά τον θάνατο δεν διαφέρουν σημαντικά, και ο τόπος λήψης του αίματος μετά τον θάνατο (κεντρικός ή περιφερικός) μπορεί να έχει κρίσιμη σημασία. Η προσδιορισμός των συγκεντρώσεων του αρχικού φαρμάκου και των μεταβολιτών του (και των αναλογιών τους) μπορεί επίσης να παράσχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με οξεία ή χρόνια χρήση.

### 2.1.Αίμα πριν από το θάνατο (Antemortem blood)

Το αίμα πριν από το θάνατο συλλέγεται με φλεβοκέντηση, συνήθως από την περιοχή του αγκώνα (antecubital region) του βραχίονα, χρησιμοποιώντας σύριγγα ή σωλήνα υπό κενό (π.χ. Vacutainer, Venoject). Πριν από τη συλλογή, συχνά χρησιμοποιείται αντισηπτικό πανί για τον καθαρισμό της περιοχής λήψης. Προτιμώνται αντισηπτικά πανιά που δεν περιέχουν αλκοόλη, όπως το Betadine (ποβιδόνη-ιώδιο), για να αποφευχθεί οποιαδήποτε μόλυνση που θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάλυση αλκοόλ. Αν και οι σωλήνες αίματος υπό κενό είναι συνήθως από γυαλί, έχουν αξιολογηθεί και σωλήνες από πλαστικό .

### 2.2.Αίμα μετά το θάνατο (Postmortem blood)

Το αίμα που συλλέγεται μετά το θάνατο κατά τη νεκροψία διαφέρει σημαντικά από το αίμα πριν από το θάνατο που συλλέγεται με φλεβοκέντηση, τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά. Το αίμα μετά το θάνατο μπορεί να είναι πιο ιξώδες, να περιέχει πολυάριθμους μικρούς θρόμβους ή εναποτιθέμενα κύτταρα, να έχει χαμηλότερο pH (έως και 5,5 λόγω της αποδόμησης των πρωτεϊνών), να περιέχει 60–90% νερό και να υπόκειται σε διαφορετικά επίπεδα αιμόλυσης. Ο τόπος λήψης του αίματος πρέπει να προσδιορίζεται σαφώς στα μεταθανάτια δείγματα και το αίμα από διαφορετικές πηγές δεν πρέπει ποτέ να αναμειγνύεται.

### 2.3.Κεντρικό αίμα

Τα δείγματα καρδιακού αίματος συλλέγονται ιδανικά μετά το άνοιγμα του περικαρδιακού σάκου, την αφαίρεση του περικαρδίου και την αφαίρεση του αίματος από την αριστερή ή τη δεξιά κοιλία αφού η καρδιά έχει στεγνώσει. Η συλλογή κεντρικού αίματος με εισαγωγή βελόνας μέσω του θωρακικού τοιχώματος («τυφλή παρακέντηση») εφαρμόζεται αλλά αποθαρρύνεται. Αν και το κεντρικό αίμα που συλλέγεται με αυτόν τον τρόπο μπορεί να ταυτοποιηθεί στο εργαστήριο ως «καρδιακό αίμα», ενδέχεται να είναι μολυσμένο με περικαρδιακό υγρό, υγρό από την πλευρική κοιλότητα ή αίμα που έχει απορρεύσει από τη πνευμονική φλέβα ή αρτηρία ή από την κάτω κοίλη φλέβα. Το αίμα που συλλέγεται με αυτόν τον τρόπο θεωρείται μη ομοιογενές.

Το κεντρικό αίμα μπορεί να περιέχει αυξημένες συγκεντρώσεις φαρμάκων ως αποτέλεσμα μεταθανάτιας ανακατανομής ή μόλυνσης (διάχυσης) από άλλους βιολογικούς χώρους, ειδικά μετά από τραυματισμό από θωρακική βία. Η παθητική απελευθέρωση φαρμάκων από αποθήκες όπως το γαστρεντερικό σωλήνα, το ήπαρ, τους πνεύμονες και το μυοκάρδιο μπορεί να συμβεί αμέσως μετά τον θάνατο· αργότερα, η αυτολύση των κυττάρων και η σήψη συμμετέχουν στην ανακατανομή. Ιδιότητες των φαρμάκων όπως ο όγκος κατανομής, η λιποφιλικότητα, η δέσμευση σε πρωτεΐνες και το  $pK_a$  παίζουν ρόλο στους μηχανισμούς που εξαρτώνται από τον τόπο και το χρόνο και ευθύνονται για τη μεταθανάτια ανακατανομή.

Φάρμακα με υψηλό όγκο κατανομής και βασικό χαρακτήρα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στη μεταθανάτια ανακατανομή και οι συγκεντρώσεις τους στο καρδιακό αίμα θα πρέπει να ερμηνεύονται αναλόγως. Η μεταθανάτια ανακατανομή μπορεί να εξηγήσει διαφορές στις συγκεντρώσεις φαρμάκων μεταξύ κεντρικού και περιφερικού αίματος που φτάνουν ή ξεπερνούν και το δεκαπλάσιο. Η ανακατανομή εξαρτάται από το χρόνο και τη συγκέντρωση και είναι πολύ δύσκολο να προβλεφθεί.

Το καρδιακό αίμα είναι συνήθως πιο άφθονο από το περιφερικό αίμα. Παρόλο που το καρδιακό αίμα μπορεί να είναι πολύ χρήσιμο δείγμα για σκοπούς ανίχνευσης, η σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων φαρμάκων στο καρδιακό αίμα και στο αίμα πριν

τον θάνατο είναι πολύπλοκη. Πολλοί τοξικολόγοι, επομένως, συμβουλεύουν να αποφεύγεται η χρήση καρδιακού αίματος για ποσοτική και ερμηνευτική εργασία.

#### 2.4. Περιφερικό αίμα

Το μηριαίο αίμα αποτελεί το καλύτερο δείγμα για χρήση σε μεταθανάσιες εξετάσεις και θα πρέπει να λαμβάνεται όπου είναι δυνατόν. Η λήψη αίματος από μια φλεβική απολίνωση, δηλαδή από φλέβα που έχει «δεθεί», έχει τη μικρότερη πιθανότητα να μολυνθεί από άλλες πηγές αίματος ή από απελευθέρωση φαρμάκων από ιστούς και όργανα. Ωστόσο, συνήθως η «παρακέντηση μηριαίας φλέβας» περιλαμβάνει τη συλλογή μηριαίου αίματος από μη απολιμένα μηριαία φλέβα στην περιοχή της βουβωνικής χώρας. Θα πρέπει να συλλέγεται μόνο μικρός όγκος αίματος για να αποφευχθεί το «στυψιμο» (milking) της φλέβας και η λήψη αίματος από άλλες πηγές. Συνήθως μπορούν να συλλεχθούν 10–20 mL μηριαίου αίματος.

Η υπερβολική λήψη αίματος από τη μηριαία φλέβα θα τραβήξει αίμα από την κάτω κοίλη φλέβα και επομένως από το ήπαρ, καθώς και από τη μεγαλύτερη λαγόνια φλέβα. Αν και γενικά προτιμάται η λήψη αίματος από μια απολιμένη φλέβα, μια σύγκριση των συγκεντρώσεων φαρμάκων σε μηριαίες φλέβες με και χωρίς απολίνωση έδειξε καλή συσχέτιση για οκτώ φάρμακα, μεταξύ των οποίων αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, βενζοδιαζεπίνες, αντισταμινικά και ένα οπιοειδές. Αν το μηριαίο αίμα δεν είναι διαθέσιμο, ως εναλλακτική μπορεί να χρησιμοποιηθεί αίμα από υποκλείδια ή λαγόνια φλέβα.

#### 2.5. Θρόμβοι αίματος

Μετά από πτώση ή βαρύ τραύμα στο κεφάλι, το θύμα μπορεί να επιβιώσει με διατηρημένη κυκλοφορία για αρκετές ώρες. Λόγω της μειωμένης κυκλοφορίας στην κατεστραμμένη περιοχή του εγκεφάλου, οι συγκεντρώσεις φαρμάκων ή αλκοόλ στους θρόμβους αίματος (π.χ. υποδερμικοί, υποαραχνοειδείς και/ή επισκληρίδιοι) μπορεί να επηρεαστούν από ατελή μεταβολισμό. Έχει προταθεί ότι οι ενδοκρανιακοί θρόμβοι αίματος μπορεί να λειτουργούν ως «χρονοκάψουλες» πριν από το θάνατο, επειδή ενδέχεται να αντανakλούν τις συγκεντρώσεις φαρμάκων αρκετές ώρες πριν από το θάνατο, όταν πιθανόν να έχει συμβεί ο τραυματισμός. [4]

### 3. Πλεονεκτήματα της Χρήσης Αίματος στην Τοξικολογία

Η τοξικολογία είναι η μελέτη των επιβλαβών επιδράσεων των χημικών ουσιών στους ζωντανούς οργανισμούς. Συχνά περιλαμβάνει την ανίχνευση και ταυτοποίηση ξένων ουσιών, γνωστών ως τοξίνες, στο σώμα. Το αίμα είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα βιολογικά δείγματα στην τοξικολογία για διάφορους λόγους:

- Διαθεσιμότητα και Συλλογή: Το αίμα είναι σχετικά εύκολο να συλλεχθεί με μη επεμβατικό τρόπο. Μπορεί να ληφθεί από φλέβα στο χέρι με χρήση βελόνας, κάτι που αποτελεί τυπική διαδικασία στα περισσότερα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.
- Συνολικές Πληροφορίες: Το αίμα κυκλοφορεί σε ολόκληρο το σώμα, μεταφέροντας ουσίες από και προς όλους τους ιστούς και τα όργανα. Αυτό σημαίνει ότι οι τοξίνες που υπάρχουν οπουδήποτε στο σώμα είναι πιθανό να ανιχνευθούν στο αίμα.
- Ποσοτική Ανάλυση: Η συγκέντρωση μιας τοξίνης στο αίμα μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό έκθεσης και την πιθανότητα πρόκλησης βλάβης. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης, όπου η ποσότητα της τοξίνης μπορεί να σχετίζεται άμεσα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων.
- Κινητικές Πληροφορίες: Η δειγματοληψία αίματος μπορεί να παρέχει πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική μιας τοξίνης, όπως την απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμό και αποβολή (ADME). Αυτό βοηθά στην κατανόηση της συμπεριφοράς της τοξίνης στο σώμα με την πάροδο του χρόνου.
- Ευελιξία: Το αίμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση ευρείας γκάμας τοξινών, από φάρμακα και αλκοόλ έως βαρέα μέταλλα και φυτοφάρμακα.

## 5. ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η φλεγμονή αποτελεί έναν φυσιολογικό και αμυντικό μηχανισμό του ανθρώπινου οργανισμού, ο οποίος ενεργοποιείται όταν οι ιστοί υφίστανται βλάβη εξαιτίας μηχανικού τραυματισμού, τοξικών χημικών ουσιών ή παθογόνων μικροοργανισμών. Μέσω αυτής της διαδικασίας, το σώμα προσπαθεί να εξουδετερώσει ή να καταστρέψει τους εισβολείς, να απομακρύνει επιβλαβείς παράγοντες και να δημιουργήσει τις προϋποθέσεις για την αποκατάσταση των ιστών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μόλις ολοκληρωθεί η επούλωση, η φλεγμονώδης αντίδραση υποχωρεί. Ωστόσο, όταν το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται με λανθασμένο τρόπο, μπορεί να προκληθεί χρόνια φλεγμονή, οδηγώντας στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ).

Κανονικά, το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε θέση να αναγνωρίζει και να διαχωρίζει τα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού από τα ξένα. Στην περίπτωση της ΡΑ, τα λευκά αιμοσφαίρια αντιλαμβάνονται λανθασμένα το αρθρικό υγρό ως ξένο στοιχείο και ενεργοποιούν μια φλεγμονώδη ανοσολογική αντίδραση. Η ενεργοποίηση αυτή οδηγεί στη διέγερση των Τ-λεμφοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους προσελκύουν και ενεργοποιούν μονοκύτταρα και μακροφάγα. Τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) και οι ιντερλευκίνες, κυρίως η IL-1, εντός της αρθρικής κοιλότητας.

Η παρουσία αυτών των κυτοκινών πυροδοτεί μια σειρά από παθολογικές διεργασίες: α) αυξάνεται η διαπερατότητα του ενδοθηλίου και η μετανάστευση κυττάρων, εξαιτίας της δράσης ουσιών όπως οι ισταμίνες, οι κινίνες και οι αγγειοδιασταλτικές προσταγλανδίνες, β) διεγείρεται η παραγωγή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) από το ήπαρ, η οποία χρησιμοποιείται ως δείκτης φλεγμονής, γ) ενισχύεται η σύνθεση και απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων από τα χονδροκύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και μείωση του αρθρικού διαστήματος, δ) αυξάνεται η δραστηριότητα των οστεοκλαστών, των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του οστού, προκαλώντας εστιακές οστικές βλάβες και απώλεια μεταλλικών στοιχείων γύρω από τις αρθρώσεις, και ε) εμφανίζονται συστηματικές επιδράσεις σε διάφορα όργανα του σώματος.

Παράλληλα με τη δράση των Τ-λεμφοκυττάρων, τα Β-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν ενεργά παράγοντας ρευματοειδή παράγοντα και άλλα αυτοαντισώματα, τα οποία συμβάλλουν στη διατήρηση και ενίσχυση της φλεγμονώδους κατάστασης. Οι ανοσολογικές αυτές αντιδράσεις οδηγούν σε σταδιακή καταστροφή των ιστών, προκαλώντας παραμορφώσεις και διαβρώσεις των αρθρώσεων, απώλεια λειτουργικότητας, έντονο πόνο και σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας βασίζεται στη χρήση αντιφλεγμονωδών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τα οποία στοχεύουν στον έλεγχο της φλεγμονώδους διαδικασίας. Σκοπός της θεραπείας είναι η ανακούφιση από τον πόνο, η μείωση της φλεγμονής και η επιβράδυνση ή αναστολή της εξέλιξης της νόσου.

## 6.NSAIDS

Τα ΜΣΑΦ (Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα) είναι μια κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου, του πυρετού και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Αυτή η ενότητα περιγράφει τις ενδείξεις, τον μηχανισμό δράσης, τη χορήγηση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις αντενδείξεις, την παρακολούθηση και τα σημαντικά σημεία που πρέπει να γνωρίζουν οι επαγγελματίες υγείας σχετικά με τα ΜΣΑΦ.

### 6.1.Ενδείξεις

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) είναι μια κατηγορία φαρμάκων εγκεκριμένων από τον FDA για χρήση ως αντιπυρετικά, αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά μέσα. Αυτές οι δράσεις καθιστούν τα ΜΣΑΦ χρήσιμα για τη θεραπεία μυϊκού πόνου, δυσμηνόρροιας, αρθρικών παθήσεων, πυρεξίας, ουρικής αρθρίτιδας, ημικρανιών, καθώς και για τη μείωση της ανάγκης χορήγησης οπιοειδών σε ορισμένες περιπτώσεις οξέος τραύματος.

Τα ΜΣΑΦ συνήθως ταξινομούνται σε ομάδες βάσει της χημικής τους δομής και της εκλεκτικότητάς τους: ακετυλιωμένα σαλικυλικά (ασπιρίνη), μη ακετυλιωμένα σαλικυλικά (διφλουνισάλη, σαλσαλάτη), προπιονικά οξέα (ναπροξένη, ιβουπροφαίνη), οξικά οξέα (δικλοφενάκη, ινδομεθακίνη), ενολικά οξέα (μελοξικάμη, πιροξικάμη), ανθρανιλικά οξέα (μεκλοφαινάτη, μεφαιναμικό οξύ), ναφθυλαλανίνη (ναβουμετόνη) και εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη).

Υπάρχουν επίσης διαθέσιμα τοπικά ΜΣΑΦ (όπως η δικλοφενάκη σε μορφή γέλης) για χρήση σε οξεία τενοντοελυτρίτιδα, διαστρέμματα αστραγάλου και κακώσεις μαλακών μορίων.

#### Μη Εκλεκτικά ΜΣΑΦ

- Δικλοφενάκη (Diclofenac)
- Διφλουνισάλη (Diflunisal)
- Ετοδολάκη (Etodolac)
- Φενοπροφαίνη (Fenoprofen)
- Φλουρβιπροφαίνη (Flurbiprofen)

- Ιβουπροφαίνη (Ibuprofen)
- Ινδομεθακίνη (Indomethacin)
- Κετοπροφαίνη (Ketoprofen)
- Κετορολάκη (Ketorolac)
- Μεφαιναμικό οξύ (Mefenamic acid)
- Μελοξικάμη (Meloxicam)
- Ναβουμετόνη (Nabumetone)
- Ναπροξένη (Naproxen)
- Οξαπροζίνη (Oxaprozin)
- Πιροξικάμη (Piroxicam)
- Σουλινδάκη (Sulindac)
- Τολομετίνη (Tolmetin)

#### Εκλεκτικά ΜΣΑΦ COX-2

- Σελεκοξίμη (Celecoxib)
- Ροφεκοξίμη (Rofecoxib)
- Βαλδεκοξίμη (Valdecoxib)

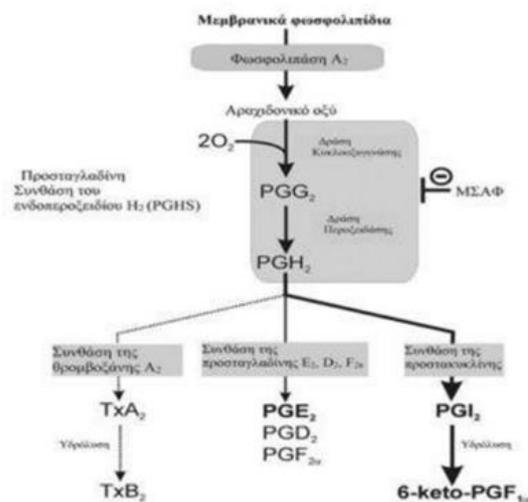
(Ωστόσο, η ροφεκοξίμη και η βαλδεκοξίμη αποσύρθηκαν από την αγορά το 2004 και το 2005, αντίστοιχα)

#### 6.2.Μηχανισμός Δράσης

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των ΜΣΑΦ είναι η αναστολή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση (COX). Η κυκλοοξυγενάση είναι απαραίτητη για τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε θρομβοξάνες, προσταγλανδίνες και προστακυκλίνες. Τα θεραπευτικά αποτελέσματα των ΜΣΑΦ αποδίδονται στην απουσία αυτών των εικοσανοειδών. Συγκεκριμένα, οι θρομβοξάνες παίζουν ρόλο στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, οι προσταγλανδίνες προκαλούν αγγειοδιαστολή, αυξάνουν το θερμορυθμιστικό σημείο υποθαλάμου και συμβάλλουν στην αναλγησία.

Υπάρχουν δύο ισοένζυμα της κυκλοοξυγενάσης, η COX-1 και η COX-2. Η COX-1 εκφράζεται σταθερά στον οργανισμό και παίζει ρόλο στη διατήρηση του γαστρεντερικού βλεννογόνου, της νεφρικής λειτουργίας και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Η COX-2 δεν εκφράζεται σταθερά, αλλά επάγεται κατά τη διάρκεια

μιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Τα περισσότερα ΜΣΑΦ είναι μη εκλεκτικά και αναστέλλουν τόσο την COX-1 όσο και την COX-2. Ωστόσο, τα εκλεκτικά ΜΣΑΦ COX-2 (π.χ. σελεκοξίμπη) στοχεύουν μόνο την COX-2 και συνεπώς έχουν διαφορετικό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών. Σημαντικό είναι ότι επειδή η COX-1 είναι ο κύριος μεσολαβητής για τη διατήρηση της ακεραιότητας του γαστρικού βλεννογόνου και η COX-2 σχετίζεται κυρίως με τη φλεγμονή, τα εκλεκτικά ΜΣΑΦ COX-2 αναμένεται να προσφέρουν αντιφλεγμονώδη ανακούφιση χωρίς να επηρεάζουν τη γαστρική βλεννογόνο.



Εικόνα 1: Μηχανισμός Δράσης των ΜΣΑΦ

### 6.3.Κυκλοοξυγενάση

Τα εικοσανοειδή που χαρακτηρίζονται από δακτυλιοειδή δομή, όπως οι προσταγλανδίνες, οι θρομβοξάνες και η προστακυκλίνη, παράγονται μέσω της μεταβολικής οδού της κυκλοοξυγενάσης. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί δύο βασικές ισομορφές του ενζύμου: η κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1) και η κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2). Η COX-1 συμμετέχει κυρίως στη βασική, φυσιολογική σύνθεση των προστανοειδών, τα οποία είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ομοιόστασης. Αντίθετα, η COX-2 σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή προστανοειδών που παρατηρείται σε περιοχές φλεγμονής και σε καταστάσεις χρόνιας νόσου.

Παρότι οι δύο ισομορφές παρουσιάζουν σημαντικές μοριακές ομοιότητες, διαφοροποιούνται ουσιαστικά ως προς το πρότυπο έκφρασής τους στους διάφορους ιστούς. Η COX-1 εκφράζεται σχεδόν σε όλους τους ιστούς του οργανισμού, αν και το επίπεδο έκφρασης ποικίλλει ανάλογα με τον ιστό. Αντίθετα, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η COX-2 δεν ανιχνεύεται στους περισσότερους ιστούς. Εξαιρέση αποτελούν ο εγκέφαλος, οι νεφροί και ο οστικός ιστός, όπου η COX-2 εκφράζεται σε σταθερά επίπεδα. Στους υπόλοιπους ιστούς, η έκφρασή της επάγεται κυρίως κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων, ως αποτέλεσμα της δράσης προφλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως οι ιντερλευκίνες-1 και -2, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) και ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS).

Από λειτουργική άποψη, οι δύο ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης παρουσιάζουν παρόμοια ενζυμική δραστηριότητα, καθώς καταλύουν την ίδια βιοχημική αντίδραση, δρουν στα ίδια υποστρώματα και οδηγούν στον σχηματισμό των ίδιων προϊόντων μέσω αντίστοιχου καταλυτικού μηχανισμού. Ωστόσο, σημαντικές διαφορές εντοπίζονται στη δομή του ενεργού κέντρου των ενζύμων. Συγκεκριμένα, στη θέση του αμινοξέος 590, η COX-1 φέρει ισολευκίνη, ενώ η COX-2 περιέχει βαλίνη. Η αντικατάσταση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μεγαλύτερου θύλακα σύνδεσης στην COX-2, γεγονός που της προσδίδει ευρύτερο φάσμα υποστρωμάτων.

Η συγκεκριμένη δομική διαφοροποίηση αποτελεί τη βάση για την εκλεκτικότητα των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2. Οι αναστολείς αυτοί, λόγω του αυξημένου μοριακού τους όγκου, μπορούν να προσδεθούν στο ενεργό κέντρο της COX-2, χωρίς όμως να χωρούν στο μικρότερο θύλακα σύνδεσης της COX-1. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται εκλεκτική αναστολή της COX-2, περιορίζοντας την επίδραση στη φυσιολογική λειτουργία της COX-1.

## Χορήγηση

Τα ΜΣΑΦ διατίθενται κυρίως σε μορφή δισκίων από του στόματος. Σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών χρήσης, η δοσολογία για τα πιο κοινά ΜΣΑΦ που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή είναι η εξής:

- Ιβουπροφαίνη: για δισκία των 200 mg, 1 έως 2 δισκία κάθε 4 έως 6 ώρες όσο διαρκούν τα συμπτώματα. Η ημερήσια μέγιστη δόση για την ιβουπροφαίνη είναι 1200 mg.
- Ασπιρίνη κανονικής ισχύος: δισκία των 325 mg, 1 έως 2 δισκία κάθε 4 ώρες ή 3 δισκία κάθε 6 ώρες. Η ημερήσια μέγιστη δόση για την ασπιρίνη είναι 4000 mg.
- Ναπροξένη: για δισκία των 220 mg, 1 έως 2 δισκία κάθε 8 έως 12 ώρες. Η ημερήσια μέγιστη δόση για τη ναπροξένη νάτριο είναι 660 mg.

Υπάρχουν επίσης διαθέσιμα τοπικά ΜΣΑΦ (διάλυμα δικλοφενάκης νατρίου 1,5%, αυτοκόλλητο επίθεμα δικλοφενάκης υδροξυαιθυλοπυρρολιδίνης 1,3%, και γέλη δικλοφενάκης νατρίου 1%). Είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την ανακούφιση του πόνου λόγω κακώσεων μαλακών μορίων και οστεοαρθρίτιδας.

Ορισμένα ΜΣΑΦ μπορούν επίσης να χορηγηθούν παρεντερικά· για παράδειγμα, η ενδοφλέβια ιβουπροφαίνη διατίθεται σε μορφή έγχυσης διάρκειας 30 λεπτών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μη οπιοειδές αναλγητικό για την αντιμετώπιση του πόνου, καθώς και για τη μείωση του πυρετού. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση ενδοφλέβιας ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με μορφίνη σε μετεγχειρητικούς ενήλικες ασθενείς μπορεί να μειώσει τη συνολική χρήση μορφίνης.

Για τη θεραπεία της πυρεξίας, η αρχική δόση είναι 400 mg, και στη συνέχεια 400 ή 100–200 mg κάθε 4 έως 6 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες.

Για τη θεραπεία του πόνου, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 400 έως 800 mg κάθε 6 ώρες, ανάλογα με τις ανάγκες.

Η κετορολάκη διατίθεται επίσης για παρεντερική χορήγηση.

### 6.5.Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Τα ΜΣΑΦ έχουν γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν το γαστρικό βλεννογόνο, το νεφρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα, το ηπατικό σύστημα και το αιματολογικό σύστημα.

Οι γαστρικές ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται πιθανώς στην αναστολή της COX-1, η οποία εμποδίζει τη σύνθεση προσταγλανδινών που προστατεύουν το γαστρικό

βλεννογόνο. Η βλάβη είναι πιο πιθανή σε ασθενείς με ιστορικό πεπτικών ελκών. Δεδομένου ότι η COX-1 είναι συγκεκριμένη, η χρήση εκλεκτικών ΜΣΑΦ COX-2 αποτελεί εναλλακτική με χαμηλότερο κίνδυνο.

Οι νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονται στο ότι η COX-1 και η COX-2 διευκολύνουν την παραγωγή προσταγλανδινών που παίζουν ρόλο στη νεφρική αιμοδυναμική. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών δεν προκαλεί σημαντικό πρόβλημα· όμως σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οι προσταγλανδίνες αυτές παίζουν μεγαλύτερο ρόλο και η μείωσή τους μέσω των ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει προβλήματα. Επιπλοκές που μπορεί να συμβούν περιλαμβάνουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης, οξεία νεφρική δυσλειτουργία, διαταραχές υγρών και ηλεκτρολυτών, νεφρική νεκρωτική νέκρωση της νεφρικής πυέλου και νεφρωσικό σύνδρομο/ διάμεση νεφρίτιδα.

Οι καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν επίσης να αυξηθούν με τη χρήση ΜΣΑΦ, όπως εμφράγματα του μυοκαρδίου, θρομβοεμβολικά επεισόδια και κολπική μαρμαρυγή. Η δικλοφενάκη φαίνεται να είναι το ΜΣΑΦ με τη μεγαλύτερη αναφερόμενη αύξηση των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Οι ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι λιγότερο συχνές· ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας που σχετίζεται με τα ΜΣΑΦ (ανύψωση των επιπέδων αμινοτρανσφερασών) δεν είναι πολύ συχνός και οι νοσηλείες για ηπατικά προβλήματα είναι πολύ σπάνιες. Ανάμεσα στα διάφορα ΜΣΑΦ, η δικλοφενάκη έχει υψηλότερο ποσοστό ηπατοτοξικών επιδράσεων. Τα ΜΣΑΦ πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις, όπως ίκτερος, οξεία ηπατίτιδα, νέκρωση ήπατος και ηπατική ανεπάρκεια.

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιθανές, ιδιαίτερα με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ λόγω της αντιαιμοπεταλιακής τους δράσης. Αυτή η αντιαιμοπεταλιακή επίδραση συνήθως αποτελεί πρόβλημα μόνο εάν ο ασθενής έχει ιστορικό γαστρεντερικών ελκών, νοσήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (αιμορροφιλία, θρομβοπενία, νόσος von Willebrand κ.ά.), ή σε ορισμένες περιπτώσεις γύρω από χειρουργεία.

Άλλες ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις που αφορούν το δέρμα και το αναπνευστικό σύστημα, όπως κνίδωση και αναπνευστική νόσο επιδεινούμενη από ασπιρίνη. [5]

#### 6.6.Αντενδείξεις

Σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών χρήσης, τα ΜΣΑΦ αντενδείκνυνται σε ασθενείς:

- Με υπερευαισθησία σε ΜΣΑΦ ή σαλικυλικά, καθώς και σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αλλεργική αντίδραση (κνίδωση, άσθμα κ.ά.) μετά από λήψη ΜΣΑΦ
- Που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική παράκαμψη στεφανιαίων αρτηριών (bypass)
- Κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης
- Με νεφρική ανεπάρκεια

#### 6.7.Παρακολούθηση

- Η συνιστώμενη παρακολούθηση περιλαμβάνει γενική αιματολογική εξέταση (CBC), νεφρικές εξετάσεις και ηπατικό πάνελ. Αυτές οι συστάσεις προέρχονται από το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας και αφορούν ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν ΜΣΑΦ μακροχρόνια και δεν έχουν συνοσηρότητες ή ιστορικό επιπλοκών. Η παρακολούθηση είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς που δεν θεωρούνται υψηλού κινδύνου για τοξικότητα από ΜΣΑΦ. Ωστόσο, τα ΜΣΑΦ είτε αντενδείκνυνται είτε απαιτούν παρακολούθηση σε ασθενείς με ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα.

#### 6.8.Τοξικότητα

Η τοξικότητα από ΜΣΑΦ μπορεί να εκδηλωθεί με γαστρεντερική αιμορραγία, υπέρταση, ηπατοτοξικότητα και νεφρική βλάβη. Συνήθως, η οξεία υπερδοσολογία ΜΣΑΦ είναι ασυμπτωματική ή συνοδεύεται από ελάχιστα γαστρεντερικά συμπτώματα. Ωστόσο, άλλες επιπλοκές τοξικότητας μπορεί να περιλαμβάνουν

μεταβολική οξέωση με αυξημένο ανιόν κενό, κώμα, σπασμούς και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Επιπλέον, τα ΜΣΑΦ μπορούν να προκαλέσουν γαστρεντερική βλάβη μέσω της αναστολής της COX-1, που οδηγεί σε μείωση της παραγωγής γαστρικού βλεννογόνου. Η νεφροτοξικότητα μπορεί επίσης να προκληθεί από τη χρήση ΜΣΑΦ, καθώς αυτά τα φάρμακα μειώνουν τα επίπεδα προσταγλανδινών, οι οποίες είναι απαραίτητες για τη διαστολή των νεφρικών αρτηριολίων. Τέλος, η νευροτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί με υπνηλία, σύγχυση, νυσταγμό, θολή όραση, διπλωπία, κεφαλαλγία και εμβοές. [8]

### 6.9.Βελτίωση Αποτελεσμάτων Ομάδας Υγειονομικής Περίθαλψης

Τα ΜΣΑΦ χρησιμοποιούνται ευρέως από το γενικό πληθυσμό λόγω της μεγάλης ποικιλίας ενδείξεων για τις οποίες χορηγούνται συχνά. Η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη χρήση των ΜΣΑΦ αποτελεί σημαντικό μέρος της φροντίδας που πρέπει να λαμβάνουν υπόψη οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης, εξαιτίας των πολλών πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να επηρεάσουν διάφορα όργανα και συστήματα. Επειδή αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με πολύ μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με συγκεκριμένες συνοσηρότητες, είναι κρίσιμο για τους ιατρούς, νοσηλευτές και φαρμακοποιούς να δίνουν προσοχή στο ιστορικό του ασθενούς και να τον ενημερώνουν κατάλληλα για τους κινδύνους και τη δοσολογία. Ο θεράπων κλινικός ιατρός θα ξεκινήσει τη θεραπεία, είτε πρόκειται για βραχυχρόνιο είτε για μακροχρόνιο σχήμα. Ο φαρμακοποιός πρέπει να επιβεβαιώσει τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης και να ελέγξει για πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Επιπλέον, οι φαρμακοποιοί θα πρέπει να προσφέρουν συμβουλευτική στους ασθενείς σχετικά με τον καλύτερο τρόπο χρήσης των ΜΣΑΦ και την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά όταν ο ασθενής χρησιμοποιεί ΜΣΑΦ χωρίς ιατρική συνταγή (OTC). Οι νοσηλευτές πρέπει επίσης να παίρνουν προσεκτικό ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ΜΣΑΦ OTC, ώστε ο ιατρός να μπορεί να λάβει ενημερωμένη απόφαση για τη συνταγογράφηση της θεραπείας με ΜΣΑΦ. Οι νοσηλευτές, οι φαρμακοποιοί και οι κλινικοί ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι για τα σημεία και τα συμπτώματα τοξικότητας ή ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ΜΣΑΦ, ώστε να προβαίνουν σε αλλαγές στη θεραπεία του ασθενούς όταν αυτό χρειάζεται. [6]

Η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να επικοινωνεί και να συνεργάζεται ώστε να διασφαλίζει ότι κάθε ασθενής λαμβάνει τη σωστή δόση για την ειδική κατάστασή του και τις συνοσηρότητές του, αρκετά υψηλή για να είναι αποτελεσματική, αλλά όσο το δυνατόν χαμηλότερη για να μειωθεί η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Μέσω της συνεργατικής διεπιστημονικής ομαδικής εργασίας, η θεραπεία με ΜΣΑΦ μπορεί να προσφέρει το μέγιστο όφελος με το ελάχιστο δυνατό μειονέκτημα.[7] [8]

## 7.ΜΕΛΕΤΩΜΕΝΑ NSAIDS

### 7.1.ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA), ευρύτερα γνωστό ως ασπιρίνη, αποτελεί ένα από τα πλέον μελετημένα και χρησιμοποιούμενα φάρμακα παγκοσμίως, με ιστορία άνω των 120 ετών. Ανήκει στα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) και διαθέτει αναλγητικές, αντιπυρετικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιαιμοπεταλιακές ιδιότητες. Η δράση του βασίζεται σε έναν καλά τεκμηριωμένο μηχανισμό αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών και της θρομβοξάνης, μέσω αναστολής των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης (COX).

#### 7.1.1.Μηχανισμός Δράσης

Ο κύριος μηχανισμός δράσης του ASA έγκειται στην ακετυλίωση ενός υπολειμματος σερίνης (Ser529) στο ενεργό κέντρο του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1 (COX-1), οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη αναστολή της ενζυμικής δραστηριότητας. Η αναστολή αυτή εμποδίζει τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνη H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) — πρόδρομο μόριο για τη σύνθεση προσταγλανδινών και θρομβοξάνης A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>).

Η TXA<sub>2</sub>, φυσιολογικά, προάγει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την αγγειοσύσπαση· συνεπώς, η αναστολή της εξηγεί την αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης. Επειδή τα αιμοπετάλια είναι ανεπτυγμένα κύτταρα χωρίς πυρήνα, δεν δύνανται να συνθέσουν νέο ένζυμο COX-1, με αποτέλεσμα η δράση της ασπιρίνης να διαρκεί καθ' όλη τη διάρκεια ζωής τους (~7–10 ημέρες).

Σε υψηλότερες δόσεις, η ασπιρίνη αναστέλλει και τη COX-2, ένζυμο που συμμετέχει στη φλεγμονώδη αντίδραση, εξηγώντας τις αντιφλεγμονώδεις, αντιπυρετικές και αναλγητικές ιδιότητές της .

#### 7.1.2.Φαρμακολογική Λειτουργία

Μετά τη χορήγηση, το ASA απορροφάται ταχέως στο στομάχι και στο ανώτερο λεπτό έντερο, μεταβολίζεται σε σαλικυλικό οξύ, και κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Ο

χρόνος ημίσειας ζωής του είναι βραχύς (περίπου 15–20 λεπτά για το ASA, 2–4 ώρες για το σαλικυλικό), ενώ η δράση στα αιμοπετάλια παραμένει μακροχρόνια λόγω της μη αναστρέψιμης ακετυλίωσης.

### 7.1.3.Κλινικές Χρήσεις

Σύμφωνα με σύγχρονες ανασκοπήσεις, η ασπιρίνη χρησιμοποιείται ευρέως για:

1. Αντιαιμοπεταλιακή αγωγή – στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη).
2. Αναλγητική και αντιπυρετική χρήση – σε κεφαλαλγίες, μυαλγίες, αρθραλγίες και ήπιες φλεγμονές.
3. Αντιφλεγμονώδη δράση – σε ρευματοειδή και άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις, αν και πλέον λιγότερο χρησιμοποιούμενη λόγω εναλλακτικών NSAIDs.
4. Προληπτικές ή πειραματικές χρήσεις – όπως πρόληψη προεκλαμψίας, καρκίνου παχέος εντέρου και νευροεμφυλιωτικών νόσων, πεδία υπό διερεύνηση. [9]

### 7.1.4.Συμπεράσματα

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ παραμένει θεμελιώδης φαρμακολογικός παράγοντας με πολυεπίπεδη δράση. Ο καλά τεκμηριωμένος μηχανισμός αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών και θρομβοξάνης καθιστά το ASA μοναδικό φάρμακο με μη αναστρέψιμη αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η ευρεία χρήση του τόσο στην καθημερινή ιατρική πρακτική όσο και στην έρευνα αντικατοπτρίζει τη σημασία του ως πρότυπο μόριο στην κατανόηση της φαρμακοδυναμικής των NSAIDs. [9] [10] [11]

## 7.2.ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗ

Η δικλοφενάκη ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), και χρησιμοποιείται ευρέως για την αντιμετώπιση του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η χρήση της καλύπτει οξείες και χρόνιες καταστάσεις,

όπως μυοσκελετικές παθήσεις (π.χ. οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα) αλλά και άλλες ενδείξεις.

#### 6.2.1. Μηχανισμός Δράσης

- Ο βασικός μηχανισμός δραστηριότητας της δικλοφενάκης είναι η αναστολή των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών (όπως PGE<sub>2</sub>) και άλλων προστανοειδών που συμμετέχουν στη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό.
- Η δικλοφενάκη φαίνεται να έχει σχετικά ισοδύναμη δράση έναντι COX-1 και COX-2 (σε αντίθεση με άλλα NSAIDs που ενδέχεται να είναι πιο εκλεκτικά) αλλά με μικρή προτίμηση προς COX-2.
- Πέραν της COX αναστολής, υπάρχουν στοιχεία για επιπλέον μηχανισμούς:
  - Αναστολή της λιποξυγενάσης (lipoxygenase) και ενδεχομένως της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub>, που επιδρούν στην παραγωγή λευκοτριενίων.
  - Επίδραση σε υποδοχείς όπως ο υποδοχέας θρομβοξάνης-προστάνο (thromboxane-prostanoid receptor).
  - Ενεργοποίηση του μονοπατιού νιτρικού οξειδίου / cGMP (NO-cGMP) που σχετίζεται με την αντινοσηπτική δράση.
  - Σε πιο πρόσφατα δεδομένα: επιρροές στην εκφόρτιση κατιόντων (π.χ. κανάλια K<sup>+</sup>, κανάλια Na<sup>+</sup>), τροποποίηση της νευρικής διεγερσιμότητας, καθώς και πιθανή δράση στη μεταβολική ροή κυττάρων (όπως στη χρήση της σε καρκιнологία) — αν και αυτά τα στοιχεία είναι πρωτογενή/πειραματικά και δεν έχουν πλήρως τεκμηριωθεί σε κλινικά δεδομένα.
- Στην πράξη, η μειωμένη παραγωγή προσταγλανδινών συνεπάγεται λιγότερη ευαισθητοποίηση των περιφερικών νευρικών υποδοχέων και λιγότερη φλεγμονώδης αποκρίση — που εξηγεί τις αναλγητικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιπυρετικές ιδιότητες της δικλοφενάκης.

#### 7.2.2. Φαρμακολογική Λειτουργία

- Η δικλοφενάκη απορροφάται καλά, διανέμεται ευρέως και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ.

- Χρησιμοποιείται τόσο για οξύ όσο και για χρόνιο πόνο, με έμφαση στον μυοσκελετικό πόνο, φλεγμονές άρθρων, καθώς και σε καταστάσεις που περιλαμβάνουν φλεγμονώδη συνιστώσα.

#### 7.2.3.Κλινικές Χρήσεις

- Αντιφλεγμονώδης, αναλγητική και αντιπυρετική χρήση — σε μυοσκελετικές παθήσεις όπως αρθρίτιδες, οσφυαλγία, τραυματισμοί.
- Χρήση στην αντιμετώπιση χρόνιου πόνου (nociceptive αλλά και με στοιχεία «κεντρικής» διέγερσης) — η ανασκόπηση του 2018 υπογραμμίζει ότι η δικλοφενάκη μπορεί να είναι αποτελεσματική τόσο σε περιφερική όσο και σε κεντρική συνιστώσα του πόνου.
- Εκτός των κλασικών ενδείξεων, υπάρχουν έρευνες για πιθανές «επαναχρήσεις» (drug repurposing), όπως δράσεις σε καρκινικά κύτταρα, διαταραχές μεταβολισμού σε νεοπλασματικά περιβάλλοντα.

#### 7.2.4.Προφίλ Ασφάλειας & Προβλήματα

- Όπως και για άλλα NSAIDs, η χρήση της δικλοφενάκης συνδέεται με γαστρεντερικούς κινδύνους (έλκη, γαστρική αιμορραγία) λόγω της αναστολής των προσταγλανδινών που προστατεύουν τον γαστρικό βλεννογόνο.
- Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος (έμφραγμα, εγκεφαλικό) σε ορισμένες περιπτώσεις – ιδίως σε ασθενείς με ήδη αυξημένο κίνδυνο.
- Η χρήση της πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε όσους λαμβάνουν άλλες φαρμακευτικές αγωγές που αυξάνουν τον κίνδυνο επιπλοκών.

#### 7.2.5.Συμπεράσματα

Η δικλοφενάκη είναι ένα ισχυρό και ευρέως χρησιμοποιούμενο NSAID, με καλά τεκμηριωμένο μηχανισμό δράσης — κυρίως αναστολή COX-1/COX-2 και μείωση της παραγωγής προσταγλανδινών. Παρά ταύτα, η «πολυτροπική» δράση της (πέρα από την COX αναστολή) την καθιστά ενδιαφέρουσα στην έρευνα, αλλά ταυτόχρονα επιβάλλει προσοχή λόγω του προφίλ ασφάλειας. Η κλινική χρήση της πρέπει να γίνεται με γνώση

των πιθανών κινδύνων (γαστρεντερικοί, καρδιαγγειακοί, νεφρικοί) και αξιολόγηση του θεραπευτικού οφέλους έναντι των κινδύνων. [12]

### 7.3.ΚΕΤΟΠΡΟΦΑΙΝΗ

Η κετοπροφαίνη αποτελεί ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID) το οποίο χρησιμοποιείται εκτενώς για την αντιμετώπιση του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού. Η χρήση της περιλαμβάνει τόσο οξείες όσο και χρόνιες καταστάσεις (π.χ. οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, μετεγχειρητικός πόνος).

#### 7.3.1.Μηχανισμός Δράσης

Η κετοπροφαίνη επιδεικνύει τους ακόλουθους βασικούς μηχανισμούς:

- Αναστολή των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών, οι οποίες είναι μεσολαβητές της φλεγμονής, του πόνου και του πυρετού.
- Επιπλέον, έχουν τεκμηριωθεί και άλλοι μηχανισμοί: για παράδειγμα, μελέτη έδειξε ότι η S-(+)-κετοπροφαίνη μπορεί να επιδρά κεντρικά (στον εγκέφαλο/νωτιαίο μυελό) μέσω μηχανισμών πέραν της απλής COX αναστολής.
- Ορισμένες πηγές περιγράφουν και δράσεις όπως αναστολή της σύνθεσης λευκοτριενίων, σταθεροποίηση λισσωμικών μεμβρανών ή δράσεις στο μονοπάτι NO/cGMP.

Συνοψίζοντας, η κετοπροφαίνη δρα κυρίως μέσω της μείωσης της παραγωγής προσταγλανδινών, αλλά η αποτελεσματικότητά της ενδέχεται να επωφελείται και από «πολλαπλά» μηχανιστικά μονοπάτια.

#### 7.3.2.Φαρμακολογική Λειτουργία

- Η απορρόφηση της κετοπροφαίνης είναι ταχεία και σχεδόν πλήρης σε στοματική χορήγηση.

- Σε ειδικές μορφές χορήγησης (π.χ. τοπική μορφή gel) η συστηματική έκθεση είναι σημαντικά χαμηλότερη, προσφέροντας τοπική δράση με μείωση του κινδύνου συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Η ένταση της δράσης της κετοπροφαίνης έχει αποδειχθεί σε θεωρητικά/πειραματικά μοντέλα ότι είναι υψηλή — για παράδειγμα, σε σύγκριση με το ινδομεθακίνη, η κετοπροφαίνη εμφάνισε ισοδύναμη ή μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα σε ορισμένα μοντέλα.

### 7.3.3.Κλινικές Χρήσεις

Οι κύριες ενδείξεις της κετοπροφαίνης περιλαμβάνουν:

- Θεραπεία του χρόνιου μυοσκελετικού πόνου (όπως οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα) με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ανοχής — ακόμη και σε μεγαλύτερες ηλικίες.
- Θεραπεία οξέων πόνων (π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση, τραυματισμούς) — με μία κριτική ανασκόπηση να καταδεικνύει ότι η κετοπροφαίνη 50 mg προσφέρει σημαντική ανακούφιση συγκριτικά με placebo.
- Η χρήση της σε μορφές τοπικής εφαρμογής (gel 2.5% και άλλες μορφές) για τοπικό μυοσκελετικό πόνο με λιγότερες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### 7.3.4.Προφίλ Ασφάλειας & Περιορισμοί

- Όπως όλα τα NSAIDs, η κετοπροφαίνη συνδέεται με κινδύνους όπως γαστρεντερικές επιπλοκές (έλκη, αιμορραγία), καρδιαγγειακά επεισόδια (έμφραγμα, εγκεφαλικό), νεφρική βλάβη, καθώς και επιδείνωση άσθματος σε προδιατεθειμένους ασθενείς.
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς και σε περιπτώσεις που απαιτείται μακροχρόνια χρήση.
- Η θεραπευτική χρήση πρέπει να γίνεται για τη βραχύτερη αναγκαία περίοδο στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση, ώστε να μειωθούν οι κίνδυνοι.

### 7.3.5.Συμπεράσματα

Η κετοπροφαίνη αποτελεί σημαντικό μέλος της κατηγορίας των NSAIDs, με καλά τεκμηριωμένη φαρμακολογία και πολυδιάστατη δράση: κυρίως μέσω αναστολής COX-1/COX-2 αλλά και με επιπλέον μηχανισμούς που την καθιστούν αποτελεσματική σε ποικίλες καταστάσεις πόνου και φλεγμονής. Η κλινική της χρησιμότητα καλύπτει τόσο χρόνιες όσο και οξείες ενδείξεις, με τοπικές ή συστηματικές μορφές χορήγησης. Ταυτόχρονα όμως, απαιτείται προσεκτικός έλεγχος και εξατομίκευση της θεραπείας λόγω του προφίλ κινδύνων που ενυπάρχει στους NSAIDs. [13] [14]

## 7.4.ΝΑΠΡΟΞΕΝΗ

Η ναπροξένη αποτελεί ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID) της κατηγορίας των προπιονικών οξέων. Χρησιμοποιείται εκτενώς για την αντιμετώπιση του πόνου, της φλεγμονής και του πυρετού — σε οξείες και χρόνιες παθήσεις όπως η οστεοαρθρίτιδα, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο μυοσκελετικός πόνος και η δυσμηνόρροια.

### 7.4.1.Μηχανισμός Δράσης

Η ναπροξένη δρα μέσω αναστολής των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής προσταγλανδινών, οι οποίες αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές της φλεγμονής, του πόνου και του πυρετού. Συγκεκριμένα, η ναπροξένη παρεμποδίζει την πρόσδεση του αραχιδονικού οξέος στο ένζυμο COX, εμποδίζοντας τη μετατροπή του σε PGG<sub>2</sub> και PGH<sub>2</sub>, με συνέπεια τη μείωση της παραγωγής προσταγλανδινών. Η αναστολή της COX-1 σχετίζεται με την αναστολή φυσιολογικών προστατευτικών μηχανισμών του στομάχου και της νεφρικής λειτουργίας, ενώ η αναστολή της COX-2 συνδέεται με τη θεραπευτική αντιφλεγμονώδη δράση. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι η ναπροξένη μπορεί να περιορίζει την απελευθέρωση λυσοσωμικών ενζύμων (π.χ. β-γλυκουρονιδάση, λυσοζύμη, κολλαγενολυτικά ένζυμα) σε φλεγμονώδεις ιστούς,

γεγονός που υποδεικνύει ότι η δράση της δεν περιορίζεται αποκλειστικά στην COX-αναστολή.

Συνολικά, η ναπροξένη επιτυγχάνει την αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της αναστολής της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών, ενώ επιπλέον δράσεις ενδέχεται να συμβάλλουν στο συνολικό της φαρμακολογικό προφίλ.

#### 7.4.2.Φαρμακολογική Λειτουργία

Η απορρόφηση της ναπροξένης είναι ταχεία και πλήρης από το γαστρεντερικό, με βιοδιαθεσιμότητα περίπου 95 %. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 2–4 ώρες μετά από χορήγηση (ή 1–2 ώρες για το άλας νατρίου). Η περίοδος ημίσειας ζωής είναι σχετικά μεγάλη (12–17 ώρες), επιτρέποντας λιγότερο συχνή δοσολογία. Η ναπροξένη δεσμεύεται έντονα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99 %) και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω των ενζύμων CYP1A2 και CYP2C9.

#### 7.4.3.Κλινικές Χρήσεις

Οι κυριότερες ενδείξεις της ναπροξένης περιλαμβάνουν:

- Αντιφλεγμονώδη και αναλγητική θεραπεία σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις των αρθρώσεων.
- Αντιμετώπιση οξέων πόνων, όπως μυοσκελετικός ή μετεγχειρητικός πόνος, καθώς και πρωτοπαθής δυσμηνόρροια, με αποτελεσματική ανακούφιση σε συγκρίσιμες δόσεις με άλλα NSAIDs.
- Χρήση ως αντιπυρετικό, αν και λιγότερο συχνά σε σχέση με άλλα φάρμακα όπως η παρακεταμόλη.

#### 7.4.4.Προφίλ Ασφάλειας και Περιορισμοί

Όπως και τα περισσότερα NSAIDs, η ναπροξένη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές διαταραχές όπως δυσπεψία, έλκη ή αιμορραγία, ιδιαίτερα με μακροχρόνια χρήση. Υπάρχει επίσης κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών, νεφρικής δυσλειτουργίας και επιδείνωσης άσθματος σε ευαίσθητους ασθενείς. Συνιστάται η χορήγησή της στη μικρότερη αποτελεσματική δόση και για τη συντομότερη αναγκαία διάρκεια, με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους και ασθενείς με προϋπάρχουσες παθήσεις.

#### 7.4.5.Συμπεράσματα

Η ναπροξένη αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο και καλά μελετημένο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο, με πρωτεύοντα μηχανισμό δράσης την αναστολή των ενζύμων COX-1 και COX-2 και κατ' επέκταση τη μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών. Ο φαρμακοκινητικός της προφίλ επιτρέπει παρατεταμένη δράση, ενώ η αποτελεσματικότητά της έχει τεκμηριωθεί σε ποικίλες φλεγμονώδεις και επώδυνες καταστάσεις. Ωστόσο, όπως όλα τα NSAIDs, απαιτείται προσεκτική χρήση λόγω των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών στο γαστρεντερικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. [15]

#### 7.5.ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗ

Η ιβουπροφαίνη αποτελεί ένα ευρύτατα χρησιμοποιούμενο μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (NSAID) που ανήκει στη χημική κατηγορία των προπιονικών οξέων. Χορηγείται τόσο με ιατρική συνταγή όσο και ως over-the-counter (στους κατάλληλους χειρισμούς) για ανακούφιση πόνου, αντιπυρετική δράση και μείωση φλεγμονής.

##### 7.5.1.Μηχανισμός Δράσης

Ο κύριος μηχανισμός δράσης της ιβουπροφαίνης αφορά την αναστολή των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), μέσω της οποίας μειώνεται η παραγωγή προσταγλανδινών και άλλων εικοσανοειδών μεσολαβητών της φλεγμονής, του πόνου και του πυρετού.

Πιο ειδικά:

- Η ιβουπροφαίνη είναι μη εκλεκτικός αναστολέας των COX-ενζύμων, με το S-(+)-εναντιόμορφο να παρουσιάζει μεγαλύτερη ισχύ αναστολής σε σύγκριση με το R-εναντιόμορφο.
- Η μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών (π.χ. PGE<sub>2</sub>) οδηγεί σε λιγότερη αγγειοδιαστολή, μειωμένη διαπερατότητα τριχοειδών και λιγότερη ευαισθητοποίηση των νευρικών υποδοχέων, εξηγώντας την αναλγητική και αντιφλεγμονώδη δράση.

- Επιπρόσθετα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να έχει και κεντρική δράση (στον εγκέφαλο/νωτιαίο μυελό), όπως φαίνεται σε μελέτες που έδειξαν αύξηση του κατωφλίου του αντανεκλαστικού πόνου μετά χορήγηση ιβουπροφαίνης.

#### 7.5.2.Φαρμακολογική Λειτουργία

- Η ιβουπροφαίνη απορροφάται ταχέως από το γαστρεντερικό σύστημα, με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα.
- Ο χρόνος για τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) βρίσκεται περίπου 1-2 ώρες μετά από χορήγηση από το στόμα.
- Η περίοδος ημίσειας ζωής είναι σχετικά σύντομη (περίπου 1.8-2 ώρες για το ελεύθερο φάρμακο), γεγονός που σημαίνει ότι η δράση μπορεί να απαιτεί επαναλαμβανόμενη χορήγηση για διατήρηση αποτελέσματος.
- Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και απεκκρίνεται με τα ούρα και τα κόπρανα.

#### 7.5.3.Κλινικές Χρήσεις

Οι κύριες ενδείξεις χρήσης της ιβουπροφαίνης περιλαμβάνουν:

- Ανακούφιση ήπιου έως μέτριου πόνου, όπως κεφαλαλγίες, μυαλγίες, δοντιαλγίες, πόνος οδοντικής ή χειρουργικής αιτιολογίας.
- Μείωση του πυρετού σε περιπτώσεις λοιμώξεων ή άλλων καταστάσεων.
- Θεραπεία φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα και άλλες μυοσκελετικές παθήσεις, ιδιαίτερα όταν απαιτείται αντιφλεγμονώδης δράση.
- Η χρήση της ως over-the-counter (OTC) φαρμάκου σε μικρότερες δόσεις έχει αποδειχθεί ασφαλής και αποτελεσματική για έλεγχο συμπτωμάτων πόνου και πυρετού.

#### 7.5.4.Προφίλ Ασφάλειας & Περιορισμοί

- Όπως και με άλλα NSAIDs, η ιβουπροφαίνη μπορεί να προκαλέσει γαστρεντερικές επιπλοκές, όπως δυσπεψία, έλκη, αιμορραγία του γαστρεντερικού.

- Υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβάντων, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις ή μακροχρόνια χρήση.
- Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και σε ηλικιωμένους.
- Η χρήση πρέπει να γίνεται στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και για τη βραχύτερη αναγκαία διάρκεια ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### 7.5.5.Συμπεράσματα

Η ιβουπροφαίνη αποτελεί ένα θεμελιώδες φάρμακο στην κατηγορία των NSAIDs, με καλά τεκμηριωμένη δράση μέσω αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών και συνεπακόλουθα αναλγητική, αντιπυρετική και αντιφλεγμονώδη δράση. Το φαρμακοκινητικό της προφίλ, η ευρεία χρήση και η αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά της στις καθημερινές κλινικές ενδείξεις την καθιστούν σημαντική επιλογή για πολλές καταστάσεις. Ωστόσο, η χρήση της συνοδεύεται από πιθανούς κινδύνους, οι οποίοι απαιτούν συνετή διαχείριση, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις ή για μακροχρόνια θεραπεία. [16] [17]

#### 7.6.ΜΕΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ

Το μεφαιναμικό οξύ ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), ειδικότερα στην υποκατηγορία των φεναμιδίων (fenamates). Χρησιμοποιείται κυρίως για την αντιμετώπιση ήπιου έως μέτριου πόνου και έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην πρωτοπαθή δυσμηνόρροια.

##### 7.6.1.Μηχανισμός Δράσης

*Ο βασικός μηχανισμός του μεφαιναμικού οξέος συνοψίζεται ως εξής:*

- Αναστέλλει τη δραστηριότητα των ενζύμων κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), μειώνοντας τη σύνθεση προσταγλανδινών που διαμεσολαβούν στη φλεγμονή, τον πόνο και τον πυρετό.

- Επιπλέον, φαίνεται να ανταγωνίζεται υποδοχείς προσταγλανδινών και να επηρεάζει δευτερογενώς άλλες φλεγμονώδεις οδούς.
- Η ταχεία απορρόφηση και η σχετικά σύντομη ημίσεια ζωή (περίπου 2–4 ώρες) επιτρέπουν γρήγορη έναρξη δράσης, γεγονός που το καθιστά χρήσιμο σε καταστάσεις όπως η δυσμηνόρροια.

#### 7.6.2.Φαρμακολογική Λειτουργία

- Μετά από χορήγηση από το στόμα, το μεφαιναμικό οξύ απορροφάται σχετικά γρήγορα, με μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε περίπου 2–4 ώρες.
- Η βιοδιαθεσιμότητα είναι υψηλή, με δέσμευση σε πρωτεΐνες πλάσματος >90%.
- Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω του ενζύμου CYP2C9 σε υδροξυμεθυλο- και καρβοξυμεθυλο-παραγωγά, τα οποία απεκκρίνονται στα ούρα και τα κόπρανα.

#### 7.6.3.Κλινικές Χρήσεις

- Αντιμετώπιση ήπιου έως μέτριου πόνου, όπως μυοσκελετικά προβλήματα και οξεία φλεγμονή.
- Θεραπεία της πρωτοπαθούς δυσμηνόρροιας, όπου μειώνει σημαντικά τη συχνότητα και ένταση των συμπτωμάτων.
- Λιγότερο συχνά, χρήση σε άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις σύμφωνα με τη φαρμακολογική φύση του φαρμάκου.

#### 7.6.4.Προφίλ Ασφάλειας & Περιορισμοί

- Γαστρεντερικές επιπλοκές (έλκη, αιμορραγία) και αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι πιθανοί.
- Απαιτείται προσοχή σε νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.
- Η μακροχρόνια χρήση χωρίς επίβλεψη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές.

#### 7.6.5.Συμπεράσματα

Το μεφαιναμικό οξύ αποτελεί αποτελεσματικό NSAID, με μηχανισμό δράσης την αναστολή των ενζύμων COX-1/COX-2 και τη μείωση της προσταγλανδίνης-διαμεσολαβούμενης φλεγμονής και πόνου. Η φαρμακοκινητική του υποστηρίζει γρήγορη έναρξη δράσης, καθιστώντας το χρήσιμο σε ειδικές ενδείξεις όπως η δυσμηνόρροια. Οι κίνδυνοι χρήσης απαιτούν προσεκτική ιατρική επίβλεψη και εξατομίκευση της θεραπείας. [18]

## 8. ΣΤΟΧΟΙ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση που έχει ως στόχο τη συγκέντρωση, ανάλυση και σύγκριση των επιστημονικών δεδομένων σχετικά με τις αναλυτικές μεθόδους και τη φαρμακοκινητική των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) στα πλαίσια κλινικών και νεκροτομικών τοξικολογικών εξετάσεων. Η επιλογή μιας συστηματικής προσέγγισης εξασφαλίζει το υψηλότερο επίπεδο τεκμηρίωσης, αξιόπιστων συμπερασμάτων και διαφάνειας στη διαδικασία αναζήτησης και επιλογής των πηγών. Αναλυτικά:

1. Συλλογή ολοκληρωμένων επιστημονικών δεδομένων για τις αναλυτικές μεθόδους προσδιορισμού ΜΣΑΦ στα βιολογικά δείγματα.
2. Κατηγοριοποίηση και κριτική ανάλυση των διαφορετικών τεχνικών (π.χ. LC-MS/MS, GC-MS) με βάση την ευαισθησία, την επιλογή δείγματος, την επεξεργασία και την εφαρμοσιμότητα σε πραγματικά περιστατικά.
3. Συστηματική σύγκριση των αποτελεσμάτων με βάση ενδείξεις από κλινικές και νεκροτομικές μελέτες.

## 9. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### Αναζήτηση και Επιλογή Βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση των επιστημονικών τεκμηρίων έγινε βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων, με στόχο την κάλυψη των ακόλουθων θεματικών ενοτήτων:

- Αναλυτικές μέθοδοι για τοξικολογική ανάλυση ΜΣΑΦ
- Κλινικές και νεκροτομικές εφαρμογές
- Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός στους ανθρώπους
- Δείγματα βιολογικών υλικών (π.χ. ορός, πλάσμα, ούρα, τρίχες, ολικά αίμα)

### Λέξεις-κλειδιά

Η αναζήτηση έγινε με συνδυασμό των ακόλουθων διεθνώς αποδεκτών όρων:

- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- NSAIDs toxicology
- LC-MS/MS analysis
- GC-MS toxicology
- Therapeutic drug monitoring
- Postmortem toxicology
- Hair analysis
- Urine analysis
- LOD/LOQ validation
- Sample preparation analytical methods
- Systematic review toxicology
- NSAIDS
- Blood matrix
- NSAIDS detection analytical methods
- NSAIDS detection blood
- Ibuprofen , ketoprofen , naproxen , mefenamic acid , acetylosalicylic acid, diclofenac

Οι λέξεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν με συνδυασμούς Boolean (AND, OR και NOT) προκειμένου να εξασφαλιστεί η πληρότητα και η ακρίβεια στην αναζήτηση.

## Βάσεις Δεδομένων και Κριτήρια Αναζήτησης

Η αναζήτηση τεκμηρίων πραγματοποιήθηκε σε διεθνώς αναγνωρισμένες επιστημονικές βάσεις δεδομένων:

- PubMed / MEDLINE  
Βάση δεδομένων για ιατρικές και βιολογικές επιστήμες, με περιεκτική κάλυψη τοξικολογικών και φαρμακολογικών δημοσιεύσεων.
- Scopus  
Παγκόσμια βάση με ευρύ πεδίο θεμάτων, υψηλή κάλυψη αναλυτικών μεθόδων και φαρμακευτικής ανάλυσης.
- Web of Science  
Βάση με επιστημονικά άρθρα υψηλού κύρους, επιτρέποντας διασταύρωση αναφορών και αποφυγή επαναλήψεων.
- ScienceDirect  
Πρόσβαση σε επιλεγμένα επιστημονικά περιοδικά με έμφαση σε φαρμακολογία και αναλυτική χημεία.
- Google Scholar  
Καλύπτει επιπλέον δημοσιεύσεις, συμπεριλαμβανομένων βιβλίων και εργασιών που δεν περιλαμβάνονται στις παραπάνω βάσεις.

## Κριτήρια Συμπερίληψης και Εξαίρεσης

Για να διασφαλιστεί η υψηλή ποιότητα και η συγκρισιμότητα των δεδομένων, τα κριτήρια επιλογής των πηγών ήταν τα εξής:

### Κριτήρια Συμπερίληψης

- Δημοσιεύσεις σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά με κριτές (peer-reviewed).
- Μελέτες που αναφέρονται ρητώς σε αναλυτικές τεχνικές LC-MS/MS ή GC-MS για ΜΣΑΦ.
- Μελέτες που περιλαμβάνουν πραγματικά βιολογικά δείγματα από κλινικά ή νεκροτομικά περιστατικά.

- Άρθρα που περιγράφουν πρωτόκολλα επεξεργασίας δείγματος, LOD/LOQ, και μεθοδολογική επικύρωση.
- Συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις που παρέχουν σφαιρική εικόνα του θέματος.

#### Κριτήρια Εξαίρεσης

- Άρθρα χωρίς πλήρη μεθοδολογικά δεδομένα (π.χ. χωρίς αναφορά LOD/LOQ).
- Δημοσιεύσεις με περιορισμένη επιστημονική εγκυρότητα (π.χ. μη peer-reviewed υλικό, συνέδρια χωρίς πλήρες δημοσιευμένο άρθρο).
- Μελέτες που επικεντρώνονται αποκλειστικά σε προκλινικά μοντέλα (π.χ. πειραματόζωα) χωρίς αντίστοιχα ανθρώπινα δεδομένα.

#### Διαδικασία Ανάλυσης και Σύνθεσης Πληροφοριών

Αφού εντοπίστηκε ο αρχικός όγκος των άρθρων μέσω της βάσης δεδομένων, η διαδικασία περιλάμβανε τα ακόλουθα στάδια:

##### 1. Πρώτη επιλογή με βάση τίτλους και περιλήψεις

Οι τίτλοι και οι περιλήψεις εξετάστηκαν για να επιβεβαιωθεί η θεματική σχέση με το αντικείμενο. Άρθρα που δεν ανταποκρίνονταν στις απαιτήσεις εξαιρέθηκαν.

##### 2. Πλήρης ανάγνωση και εξαγωγή δεδομένων

Στη συνέχεια, έγινε πλήρης ανάγνωση των άρθρων, με συστηματική εξαγωγή των ακόλουθων στοιχείων:

- Σκοπός της μελέτης
- Βιολογικό δείγμα και επεξεργασία
- Αναλυτική μέθοδος
- Όρια ανίχνευσης (LOD) και ποσοτικοποίησης (LOQ)
- Κλινικά/τοξικολογικά συμπεράσματα
- Συσχέτιση με θεραπευτικά/τοξικά επίπεδα

### 3. Ποιοτική και ποσοτική σύγκριση

Τα δεδομένα συγκρίθηκαν ως προς:

- Συγκρισιμότητα μεθοδολογικών παραμέτρων
- Ευαισθησία και επαναληψιμότητα
- Καταλληλότητα για διάφορα βιολογικά υλικά

#### Διασφάλιση Ποιότητας και Εμπιστοσύνης

Για τη διασφάλιση της ποιότητας των συμπερασμάτων της παρούσας εργασίας, εφαρμόστηκαν οι ακόλουθες αρχές:

- Έλεγχος αξιοπιστίας των πηγών (impact factor, peer-review status).
- Σύγκριση αποτελεσμάτων από πολλαπλές μελέτες για διασταύρωση ευρημάτων.
- Αναφορά περιορισμών κάθε μελέτης, ώστε να αποτυπωθούν αντικειμενικά τα ερευνητικά κενά.
- Χρήση σύγχρονων κατευθυντηρίων οδηγιών για αναλυτική επικύρωση (π.χ. FDA, EMA guidelines).

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας εξασφαλίζει ένα ευρύ, συγκριτικό, αλλά και κρίσιμο πλαίσιο αναφοράς για τις αναλυτικές τεχνικές στην τοξικολογία των ΜΣΑΦ. Η επιλογή συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η χρήση πολλαπλών επιστημονικών βάσεων δεδομένων και η αυστηρή τήρηση κριτηρίων επιλογής και αποκλεισμού συνθέτουν μια αξιόπιστη θεμελίωση για την περαιτέρω συζήτηση και ανάλυση των ευρημάτων.

## 10. ΠΡΟΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Οι οικονομικά προσιτές, αποτελεσματικές και περιβαλλοντικά φιλικότερες τεχνικές προετοιμασίας δειγμάτων έχουν αποκτήσει ολοένα και μεγαλύτερη εφαρμογή στην αναλυτική χημεία και έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων μεθόδων που στοχεύουν στη μικροκλίμακα (μινιατουροποίηση) καθιερωμένων κλασικών τεχνικών. Τα μέσα που χρησιμοποιούνται συνήθως διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, με διαφορετικές εκχυλιστικές φάσεις: αφενός οι μέθοδοι που χρησιμοποιούν διαλύτες, όπως η εκχύλιση υγρού–υγρού (liquid–liquid extraction, LLE) και η διασπειρόμενη μικροεκχύλιση υγρού–υγρού (dispersive liquid–liquid microextraction, DLLME) και οι πιθανές τροποποιήσεις τους, μεταξύ άλλων, και αφετέρου οι μέθοδοι εκχύλισης που βασίζονται σε προσροφητικά υλικά, όπως η εκχύλιση στερεάς φάσης (solid-phase extraction, SPE), η εκχύλιση με ροφητική ράβδο ανάδευσης (stir bar sorptive extraction, SBSE) και η μικροεκχύλιση στερεάς φάσης (solid-phase microextraction, SPME).

### 10.1. Μέθοδοι που χρησιμοποιούν διαλύτες

#### 10.1.1. Εκχύλιση Υγρού–Υγρού (Liquid–Liquid Extraction, LLE)

Πρόκειται για μια κλασική τεχνική που χρησιμοποιείται για την προετοιμασία βιολογικών δειγμάτων υδατικής φύσεως. Ένας ισοδύναμος ή μεγαλύτερος όγκος εκχυλιστικού διαλύτη χρησιμοποιείται για την εκχύλιση όλων των αναλυτών από τα αρχικά δείγματα. Μετά την εκχύλιση, ο διαλύτης εξατμίζεται και το εκχύλισμα ανασυστάται. Ο διαχωρισμός των συστατικών βασίζεται στη διαφορά της κατανομής τους μεταξύ μη αναμίξιμων υγρών. Το διάλυμα τροφοδοσίας αντιπροσωπεύει τη μία φάση, ενώ ο διαλύτης που χρησιμοποιείται για την πραγματοποίηση της διεργασίας αντιπροσωπεύει τη δεύτερη φάση. Η μεταφορά μάζας του διαλυμένου συστατικού λαμβάνει χώρα από το διάλυμα τροφοδοσίας προς τη φάση του διαλύτη.

Η εκχύλιση υγρού–υγρού παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα που περιορίζουν τη χρήση της στα εργαστήρια, όπως η περιορισμένη εκλεκτικότητα, η δυσκολία αυτοματοποίησης και η αδυναμία διαχείρισης γαλακτωμάτων. Οι διαλύτες που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως μη πολικοί οργανικοί διαλύτες. Κατά τη χρήση

τους, οι υδρόφοβοι αναλύτες εκχυλίζονται στην οργανική φάση· ωστόσο, συχνά συνεκχυλίζονται και άλλα μη πολικά συστατικά (π.χ. λιπίδια ορού). Η LLE χρησιμοποιείται στην εκχύλιση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), όπως η ιβουπροφαίνη, η νιμεσουλίδη, η πιροξικάμη και η κετορολόκη, μεταξύ άλλων.

#### 10.1.2. Παράλληλη Εκχύλιση μέσω Τεχνητής Υγρής Μembrάνης (Parallel Artificial Liquid Membrane Extraction, PALME)

Η PALME εισήχθη το 2013 ως μια νέα τεχνική εκχύλισης. Η τεχνική αυτή αποτελεί επέκταση της μικροεκχύλισης υγρής φάσης (liquid-phase microextraction, LPME) σε μορφότυπο πλάκας 96 φρεατίων. Για την πραγματοποίηση των εκχυλίσεων χρησιμοποιούνται δύο πλάκες των 96 φρεατίων, μία πλάκα δότη και μία πλάκα αποδέκτη. Η PALME πραγματοποιείται με εμπορικά διαθέσιμες πλάκες 96 φρεατίων και η διαδικασία εκχύλισης προσφέρει μια απλή ροή εργασίας. Το δυναμικό αυτοματοποίησής της είναι υψηλό, ενώ παράλληλα παρέχει υψηλό βαθμό καθαρότητας των δειγμάτων και μπορεί να θεωρηθεί ως συμβολή στην «πράσινη χημεία», καθώς η ποσότητα οργανικού διαλύτη ανά δείγμα είναι χαμηλή (3–5  $\mu\text{L}$ ).

Η βιβλιογραφία παρουσιάζει μια σύγχρονη προσέγγιση για τη μινιατουροποιημένη εκχύλιση υγρού–υγρού, βασισμένη στη λεγόμενη παράλληλη εκχύλιση μέσω τεχνητής υγρής μεμβράνης. Η PALME πραγματοποιείται με επίπεδες μεμβράνες σε διάταξη «σάντουιτς» πλάκας 96 φρεατίων. Στη διαμόρφωση PALME, οι αναλύτες-στόχοι εκχυλίζονται από μικρό όγκο βιολογικού υγρού διαμέσου μιας επίπεδης τεχνητής υγρής μεμβράνης, αποτελούμενης από οργανικό διαλύτη μη αναμίξιμο με το νερό, προς ένα υδατικό διάλυμα αποδέκτη. Μετά την PALME, τα υδατικά διαλύματα αποδέκτη αναλύονται απευθείας με LC–MS/MS.

Σε αντίθεση με τις τεχνικές μικροεκχύλισης υγρής φάσης με μονή σταγόνα (single-drop liquid-phase microextraction, SDME) και μικροεκχύλισης υγρής φάσης με κοίλες ίνες (hollow-fiber liquid-phase microextraction, HF-LPME), οι οποίες έχουν διερευνηθεί επί πολλά έτη χωρίς σημαντικές εξελίξεις όσον αφορά τον εμπορικό εξοπλισμό, ο χρόνος που απαιτείται για την ανάπτυξη της PALME από το παρόν ερευνητικό στάδιο έως την αυτοματοποίησή της αναμένεται να είναι σύντομος. Η

τεχνική αυτή παρουσιάζει ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην εφαρμογή της για την ανάλυση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), όπως η κετοπροφαίνη, η φαινοπροφαίνη, η φλουρβιπροφαίνη και η ιβουπροφαίνη.

#### 10.1.3. Μικροεκχύλιση Υγρής Φάσης με Μαγνητική Ράβδο Διαλύτη (Magnetic Solvent Bar Liquid-Phase Microextraction, MSB-LPME)

Η MSB-LPME αποτελεί μια σύγχρονη και εναλλακτική μέθοδο εκχύλισης, η οποία παρέχει έναν απλό και εύχρηστο τρόπο απομόνωσης αναλυτών από πολύπλοκες μήτρες. Οι διατάξεις της κατασκευάζονται με χαμηλό κόστος και συναρμολογούνται εύκολα. Ένα σύρμα από ανοξείδωτο χάλυβα εισάγεται στην κοιλότητα της κοίλης ίνας και χρησιμοποιείται ως μαγνητικός αναδευτήρας, επιτυγχάνοντας μαγνητικό διαχωρισμό, ο οποίος μπορεί να απομονωθεί εύκολα από τη μήτρα του δείγματος με τη χρήση εξωτερικού μαγνητικού πεδίου. Η διαδικασία αυτή για την κατεργασία του δείγματος είναι απλή και διάφορες πειραματικές συνθήκες μελετώνται και βελτιστοποιούνται, ενώ αξιολογείται η απόδοσή τους.

Πέραν της ακινητοποίησης του εκχυλιστικού διαλύτη, η κοίλη ίνα παρουσιάζει και ικανότητα καθαρισμού λόγω της μικροπορώδους δομής της στη μεμβράνη του τοιχώματός της. Ωστόσο, το φιλτραριστικό αποτέλεσμα της κοίλης ίνας δεν είναι επαρκές για την απομάκρυνση μεγάλων μορίων (π.χ. πρωτεϊνών) σε δείγματα αίματος. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), όπως η κετοπροφαίνη, η ναπροξένη, η ινδομεθακίνη και η δικλοφενάκη, έχουν ήδη δοκιμαστεί στη συγκεκριμένη νέα μέθοδο με χρήση ανθρώπινου ορού ως μήτρας.

#### 10.2. Μέθοδοι που χρησιμοποιούν προσροφητικά υλικά

Μια εναλλακτική τεχνική, και η πιο χρησιμοποιούμενη σε κλινικά εργαστήρια, είναι η εκχύλιση στερεάς φάσης (Solid-Phase Extraction, SPE). Οι συσκευές αποτελούνται από μικρές στήλες που περιέχουν κασέτες με κατάλληλη συσκευασία, ενώ η επιλογή των προσροφητικών υλικών εξαρτάται από την ανάλυση που πρόκειται να εκχυλιστεί. Το προσροφητικό υλικό απομονώνεται και χρησιμοποιείται

συγκεκριμένος οργανικός διαλύτης για την έκλουση του αναλύτη. Μεταξύ των πλεονεκτημάτων της SPE περιλαμβάνονται η εκλεκτικότητα, η ευελιξία και το υψηλό δυναμικό αυτοματοποίησης. Τα προϊόντα SPE διατίθενται σε διάφορα σχήματα, μεγέθη και μηχανισμούς διαχωρισμού, όπως πολικά, μη πολικά, ιοντοανταλλακτικά κ.ά. Το μορφότυπο πλάκας 96 φρεατίων είναι κατάλληλο για αυτοματοποίηση και χρησιμοποιείται συνήθως σε κλινικά εργαστήρια υψηλής διαπερατότητας δειγμάτων. Αποτελεί κοινή τεχνική δειγματοληψίας σε διάφορους τομείς, όπως φαρμακευτικός, διατροφικός και κλινικός, μεταξύ άλλων. Ορισμένα πλεονεκτήματα της SPE περιλαμβάνουν υψηλότερο συντελεστή εμπλουτισμού, απουσία γαλακτωμάτων, ασφάλεια κατά την επεξεργασία πιο επικίνδυνων δειγμάτων, χαμηλό κόστος και εύκολη αυτοματοποίηση. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), όπως η ετορικοξίμπη, η σελεκοξίμπη, η κετοπροφαίνη, η ναπροξένη, η ιβουπροφαίνη κ.ά., έχουν ήδη δοκιμαστεί χρησιμοποιώντας την SPE ως τεχνική εκχύλισης σε μήτρες όπως ανθρώπινος πλάσμα, ούρα και ολικό αίμα.

### 10.3. Μικροεκχύλιση Στερεάς Φάσης σε Σωληνάριο με Online Σύνδεση (Solid-Phase Microextraction in-Tube Online, IN-TUBE SPE)

Πρόκειται για μια αποτελεσματική τεχνική προετοιμασίας δειγμάτων, η οποία χρησιμοποιεί μια ανοιχτή τριχοειδής στήλη ως συσκευή μικροεκχύλισης συνεχούς φάσης (SPME) και μπορεί να συνδεθεί online με Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC) ή LC-MS/MS.

Η τεχνική αυτή σχεδιάστηκε για την αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με τη χρήση της συμβατικής ίνας SPME, όπως η περιορισμένη χωρητικότητα των επενδύσεων υψηλής ποιότητας σε ειδικές ίνες. Με ανάλογο τρόπο με τις οπτικές ίνες, ένα στρώμα καπυλαριακής επίστρωσης στην επιφάνεια μιας ίνας λειτουργεί ως μέσο κατασκευής SPE, καλύπτοντας εσωτερικά την καπυλαριακή στήλη. Η IN-TUBE SPE έχει επίσης ονομαστεί «μικροεκχύλιση με επεξεργασμένη καπυλαρία», επιτρέποντας την άμεση μεταφορά των αναλυτών στη υδατική φάση και τη συγκέντρωση των αναλυτών-στόχων στη εσωτερικά επεξεργασμένη σταθερή φάση της καπυλαρίας. Οι αναλύτες μπορούν στη συνέχεια να απελευθερωθούν (desorption) με την εισαγωγή ροής κινητής φάσης ή με χρήση στατικού διαλύτη desorption όταν οι αναλύτες προσροφώνται ισχυρά στην επίστρωση της καπυλαρίας. Τα συστατικά μπορούν στη συνέχεια να εγχυθούν μέσω LC στη στήλη ανάλυσης.

Ως εναλλακτική λύση σε επενδεδυμένη ίνα, η καπυλαρία επιστρώνεται εσωτερικά, μέσω της οποίας το δείγμα ρέει επανειλημμένα ή αναρροφάται. Το κύριο πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι ότι επιτρέπει την αυτοματοποίηση της διαδικασίας SPME-HP, επιτρέποντας συνεχή λειτουργία, desorption και έγχυση χρησιμοποιώντας ένα τυπικό αυτόματο δείγματολήπτη (autosampler). Επιπλέον, παρουσιάζει χαμηλότερα όρια ανίχνευσης σε σύγκριση με τα συστήματα SPME-HPLC ίνας.

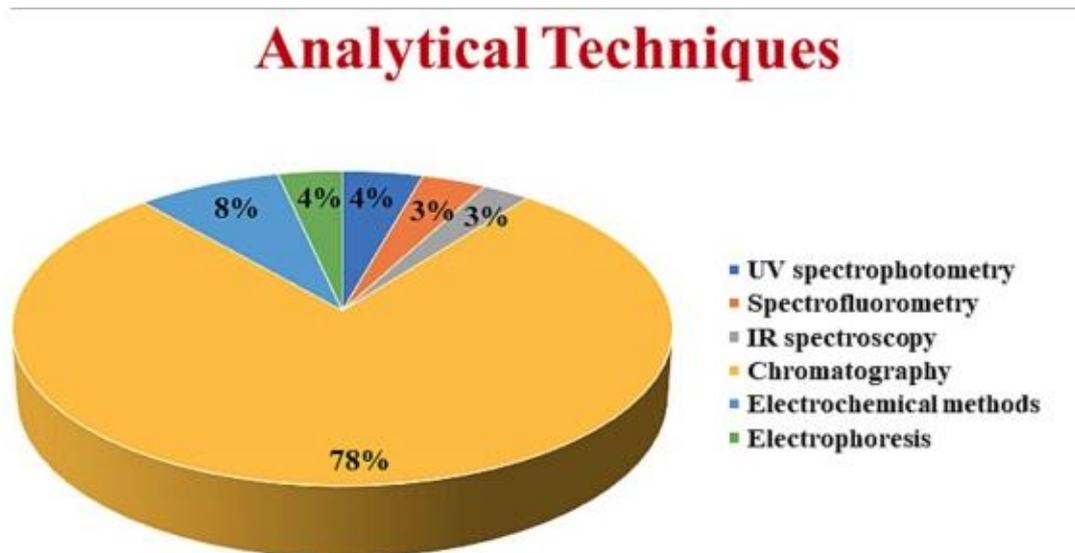
Το κύριο μειονέκτημα είναι η ανάγκη για συχνό καθαρισμό, καθώς η καπυλαριακή στήλη μπορεί εύκολα να φράξει. Για την αποφυγή απόφραξης της καπυλαριακής στήλης και των γραμμών ροής, είναι απαραίτητο να επιλέγονται ή να φυγοκεντρίζονται τα διαλύματα δειγμάτων πριν από την ανάληψή τους. Ακόμη και αν οι αποδόσεις είναι χαμηλές, τα δείγματα μπορούν να συλλεχθούν με αναπαραγωγικό τρόπο χρησιμοποιώντας autosampler και να παρουσιαστούν σε στήλη συλλογής μετά τη συγκέντρωση. Η τεχνική μπορεί να εφαρμοστεί σε μήτρες όπως ανθρώπινος πλάσμα και περιβαλλοντικά ύδατα για την εκχύλιση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), όπως η κετοπροφαίνη, η φενμπουφένη και η ιβουπροφαίνη. [19]

## 11.ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ

Αν και στο παρελθόν έχουν δημοσιευθεί ανασκοπήσεις για την ποσοτικοποίηση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), καμία από αυτές δεν περιλαμβάνει όλες τις αναφερόμενες αναλυτικές τεχνικές για την ανάλυση των NSAIDs σε φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά δείγματα. Επιπλέον, αρκετές νέες αναλυτικές μέθοδοι έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα. Με την ανάπτυξη νέων διαδικασιών προετοιμασίας δειγμάτων, καθώς και με τη χρήση εξελιγμένων χρωματογραφικών και φασματομετρικών τεχνικών κατά την τελευταία δεκαετία, η ανάλυση φαρμάκων έχει γνωρίσει τεράστια ανάπτυξη.

Ως εκ τούτου, απαιτείται μια ενημερωμένη και ολοκληρωμένη ανασκόπηση, η οποία να μπορεί να περιγράψει συνοπτικά τις διάφορες αναλυτικές μεθοδολογίες για τα NSAIDs. Επιπλέον, παρέχεται μια συνοπτική πίνακας-περίληψη για κάθε αναλυτική τεχνική, περιλαμβάνοντας τη διαδικασία και τα ειδικά χαρακτηριστικά της, όπως οι αναλυτικές συνθήκες, οι μήτρες και το όριο ανίχνευσης (LOD). Μια γραφική αναπαράσταση των διαφορετικών αναλυτικών τεχνικών που χρησιμοποιούνται για την ποσοτικοποίηση των NSAIDs σε φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά δείγματα παρουσιάζεται στο Σχήμα 1.

Ε



Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση των διαφόρων μεθόδων προσδιορισμού των NSAIDs

### 11.1. Φασματομετρικές και φασματοσκοπικές τεχνικές

Οι φασματομετρικές και φασματοσκοπικές μέθοδοι παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλες αναλυτικές τεχνικές, όπως η απλότητα και η ευκολία εκτέλεσης της διαδικασίας, καθώς και η χαμηλή κατανάλωση αντιδραστηρίων. Συνεπώς, θεωρούνται οικονομικά αποδοτικές και χρονικά αποδοτικές μέθοδοι σε σχέση με τις περισσότερες άλλες τεχνικές. Επιπλέον, οι μέθοδοι αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό φαρμάκων σε εργαστήρια όπου δεν είναι διαθέσιμος σύγχρονος και δαπανηρός εξοπλισμός, όπως η αέρια χρωματογραφία (GC) ή η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC).

### 11.2. ΦΑΣΜΑΤΟΜΕΤΡΙΑ ΜΑΖΩΝ (MS)

Η φασματομετρία μαζών αποτελεί μία από τις πλέον ισχυρές αναλυτικές τεχνικές της σύγχρονης χημείας, με ευρεία εφαρμογή στην αναγνώριση άγνωστων ουσιών, στην ποσοτική ανάλυση χημικών ενώσεων, στη διερεύνηση της μοριακής δομής και στη μελέτη βασικών χημικών φαινομένων. Η χρησιμότητά της εκτείνεται σε πλήθος επιστημονικών πεδίων, όπως η ανίχνευση και ποσοτικοποίηση φυτοφαρμάκων σε υδατικά δείγματα, η αναγνώριση στεροειδών ουσιών σε βιολογικά υγρά αθλητών, ο προσδιορισμός ιχνοποσοτήτων μετάλλων σε επίπεδα της τάξης των ppq (parts per quadrillion) σε δείγματα νερού, καθώς και σε εφαρμογές αιχμής όπως η αναζήτηση ενδείξεων ζωής στον Άρη, η ραδιοχρονολόγηση με άνθρακα-14 και οι τεχνολογίες omics, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεωμικής.

Η βασική αρχή λειτουργίας της φασματομετρίας μαζών στηρίζεται στον προσδιορισμό του λόγου μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ) των ιόντων του αναλύτη. Ο προσδιορισμός αυτός επιτυγχάνεται μέσω της μελέτης της κίνησης φορτισμένων σωματιδίων εντός ηλεκτρικών ή μαγνητικών πεδίων. Ο λόγος  $m/z$  κάθε ιοντικής μορφής καθορίζει τη συμπεριφορά και την τροχιά της στο πεδίο, επιτρέποντας τον διαχωρισμό και την ταυτοποίησή της.

Κατά τη λειτουργία ενός φασματομέτρου μαζών πραγματοποιούνται διαδοχικά τα στάδια της παραγωγής ιόντων, της επιτάχυνσής τους, του διαχωρισμού τους με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο και, τέλος, της ανίχνευσής τους. Ένα τυπικό

φασματομέτρο μαζών αποτελείται από τρία βασικά δομικά μέρη: την πηγή ιοντισμού, τον αναλυτή μαζών και τον ανιχνευτή.

Απαραίτητο στοιχείο για τη σωστή λειτουργία του οργάνου είναι η ύπαρξη συστήματος κενού, το οποίο διατηρεί την πίεση σε ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα σε σχεδόν όλα τα τμήματα του φασματομέτρου. Το σύστημα κενού μειώνει σημαντικά τις συγκρούσεις των ιόντων με μόρια αερίων, περιορίζοντας έτσι ανεπιθύμητα φαινόμενα όπως οι αλληλεπιδράσεις με ουδέτερα μόρια, η θραυσματοποίηση ή και η απώλεια φορτίου των ιόντων.

### 11.3.Τεχνικές ιοντισμού

Οι μέθοδοι ιοντισμού που εφαρμόζονται στη φασματομετρία μαζών μπορούν να ταξινομηθούν σε διακριτές κατηγορίες, ανάλογα με τον μηχανισμό μέσω του οποίου τα μόρια του αναλύτη μετατρέπονται σε ιοντικές μορφές. Οι κυριότερες τεχνικές ιοντισμού που χρησιμοποιούνται είναι οι ακόλουθες:

1. Ιοντισμός με πρόσκρουση ηλεκτρονίων (*Electron Impact Ionization, EI*), κατά τον οποίο τα μόρια ιονίζονται μέσω αλληλεπίδρασης με ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας.
2. Χημικός ιοντισμός (*Chemical Ionization, CI*), ο οποίος βασίζεται σε αντιδράσεις μεταξύ του αναλύτη και ιονισμένων μορίων αερίου-αντιδραστηρίου.
3. Ιοντισμός με εκρόφηση (*Desorption Ionization, DI*), όπου ο ιοντισμός επιτυγχάνεται μέσω απομάκρυνσης μορίων από στερεές ή επιφανειακές φάσεις.
4. Ιοντισμός με εκνέφωση (*Nebulization Ionization*), κατά τον οποίο ο αναλύτης ιονίζεται μετά από μετατροπή του σε λεπτό αερόλυμα.
5. Ιοντισμός υπό συνθήκες ατμοσφαιρικής πίεσης (*Atmospheric Pressure Ionization, API*), τεχνική που πραγματοποιείται σε πίεση περιβάλλοντος και χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση θερμοευαίσθητων και πολικών ενώσεων. [20]

#### 11.4.Αναλυτές μαζών

Μετά την παραγωγή τους στην πηγή ιοντισμού, τα ιόντα υπόκεινται σε επιτάχυνση μέσω ηλεκτρικού πεδίου, αποκτούν κατευθυνόμενη κίνηση και οδηγούνται προς τον αναλυτή μαζών. Ο αναλυτής μαζών αποτελεί το βασικό τμήμα του φασματομέτρου στο οποίο πραγματοποιείται ο διαχωρισμός των ιόντων, με κριτήριο τον λόγο μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ). Η διαδικασία αυτή είναι απαραίτητη, ώστε το ηλεκτρικό σήμα που καταγράφεται από τον ανιχνευτή να αντιστοιχεί σε ιοντικά είδη με συγκεκριμένη τιμή  $m/z$ , επιτρέποντας την αξιόπιστη ταυτοποίηση και ποσοτικοποίησή τους.

Οι αναλυτές μαζών μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο βασικές ομάδες, ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιείται η ανάλυση των ιόντων:

- **Συνεχείς αναλυτές μαζών:** Οι αναλυτές αυτοί επιτρέπουν τη διέλευση μόνο ιόντων με επιλεγμένο λόγο μάζας προς φορτίο. Το φάσμα μαζών προκύπτει μέσω συνεχούς σάρωσης των λειτουργικών παραμέτρων του αναλυτή, με αποτέλεσμα την ανίχνευση διαφορετικών τιμών  $m/z$  σε διαδοχικές χρονικές στιγμές. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται ο γραμμικός τετραπολικός αναλυτής και ο αναλυτής μαγνητικής εκτροπής.
- **Παλμικοί αναλυτές μαζών:** Οι παλμικοί αναλυτές συλλέγουν το σύνολο του φάσματος μαζών από έναν παλμό ιόντων, επιτρέποντας την ταυτόχρονη ανίχνευση πολλαπλών τιμών  $m/z$ . Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα αυτής της κατηγορίας αποτελούν ο αναλυτής χρόνου πτήσης (Time-of-Flight, TOF) και η τετραπολική παγίδα ιόντων (Quadrupole Ion Trap).

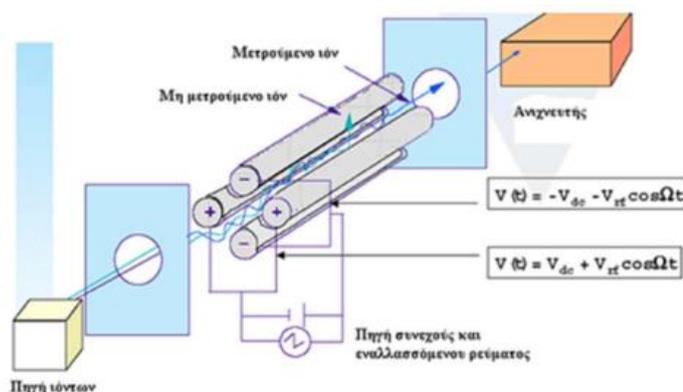
#### 11.5.Απλός τετραπολικός αναλυτής μαζών

Ο τετραπολικός αναλυτής μαζών αποτελεί έναν από τους πλέον διαδεδομένους αναλυτές στη φασματομετρία μαζών και χρησιμοποιείται ευρέως σε ποσοτικές αναλύσεις, λόγω της αξιοπιστίας και της ακρίβειάς του. Ο διαχωρισμός των ιόντων επιτυγχάνεται με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ), αξιοποιώντας τη σταθερότητα ή αστάθεια της τροχιάς που ακολουθούν τα ιόντα εντός ενός εναλλασσόμενου ηλεκτρικού πεδίου.

Δομικά, ο τετραπολικός αναλυτής αποτελείται από τέσσερις μεταλλικές ράβδους, οι οποίες έχουν κυκλική ή, ιδανικά, υπερβολική διατομή και είναι τοποθετημένες συμμετρικά γύρω από την πορεία της ιοντικής δέσμης. Οι ράβδοι συνδέονται ηλεκτρικά ανά δύο, διαγωνίως, σχηματίζοντας δύο ζεύγη ηλεκτροδίων. Σε κάθε ζεύγος εφαρμόζεται τάση που περιλαμβάνει τόσο μία σταθερή συνιστώσα συνεχούς ρεύματος ( $V_{dc}$ ) όσο και μία εναλλασσόμενη συνιστώσα υψηλής συχνότητας ( $V_{rf} \cdot \cos\omega t$ ), η οποία βρίσκεται στην περιοχή των ραδιοσυχνοτήτων.

Η επιλογή των ιόντων που θα διέλθουν από το τετράπολο πραγματοποιείται μέσω κατάλληλης ρύθμισης των εφαρμοζόμενων ηλεκτρικών παραμέτρων. Ο διαχωρισμός κατά  $m/z$  μπορεί να επιτευχθεί είτε με μεταβολή της συχνότητας της εναλλασσόμενης τάσης, διατηρώντας σταθερές τις τιμές των  $V_{dc}$  και  $V_{rf}$ , είτε με διατήρηση σταθερής της συχνότητας και ταυτόχρονη μεταβολή των δυναμικών  $V_{dc}$  και  $V_{rf}$  με τρόπο ώστε ο λόγος  $V_{dc}/V_{rf}$  να παραμένει σταθερός.

Υπό τις κατάλληλες συνθήκες λειτουργίας, μόνο τα ιόντα με συγκεκριμένο λόγο  $m/z$  αποκτούν σταθερή τροχιά και διέρχονται μεταξύ των ράβδων χωρίς να προσκρούουν σε αυτές, φθάνοντας τελικά στον ανιχνευτή. Αντίθετα, ιόντα με διαφορετικές τιμές  $m/z$  παρουσιάζουν ασταθή κίνηση, συγκρούονται με τις μεταλλικές ράβδους, αποφορτίζονται και απομακρύνονται από τη δέσμη. Με αυτόν τον μηχανισμό, ο τετραπολικός αναλυτής λειτουργεί ουσιαστικά ως φίλτρο μαζών, επιτρέποντας τη διέλευση μόνο των επιθυμητών ιοντικών ειδών.



Εικόνα 3 : Απλός τετραπολικός αναλυτής μαζών

## 11.6. Τριπλό τετραπολικό φασματομέτρο μαζών

Ένα φασματομέτρο μαζών με αναλυτή τριπλού τετραπόλου αποτελείται από τρία τετραπολικά στοιχεία διατεταγμένα σε σειρά. Τα δύο εξωτερικά τετράπολα, Q1 και Q3, χρησιμοποιούνται για τον διαχωρισμό των ιόντων, ενώ το ενδιάμεσο τετράπολο Q2 λειτουργεί ως κελί θραυσματοποίησης (collision cell). Στο Q2 διοχετεύεται ένα αδρανές αέριο, όπως άζωτο (N<sub>2</sub>), αργό (Ar) ή ξένο (Xe), με σκοπό την πρόκληση συγκρούσεων των επιλεγμένων ιόντων και την επακόλουθη θραυσματοποίησή τους.

Η λειτουργία ξεκινά με την επιλογή του μητρικού ιόντος (precursor ion) με επιθυμητό λόγο m/z στο πρώτο τετράπολο Q1. Το επιλεγμένο ιόν μετακινείται στο κελί θραυσματοποίησης Q2, όπου, λόγω της υψηλής κινητικής ενέργειας και της παρουσίας του αδρανούς αερίου, συμβαίνουν συγκρούσεις που οδηγούν στη διάσπαση του πρόδρομου ιόντος σε φορτισμένα θραύσματα (daughter ions) και ένα ή περισσότερα ουδέτερα μόρια. Στη συνέχεια, τα παραγόμενα ιόντα διέρχονται από το τρίτο τετράπολο Q3, το οποίο τα αναλύει και τα καταγράφει σε πλήρη σάρωση. Το σύστημα αυτό περιγράφεται στη βιβλιογραφία ως MS/MS. Λόγω της χωριστής διάταξης διαχωρισμού και θραυσματοποίησης, ο τριπλός τετραπολικός αναλυτής μπορεί να πραγματοποιεί μόνο δίδυμη φασματομετρία μαζών, περιορίζοντας τον αριθμό διαδοχικών θραυσμάτων που μπορούν να παραχθούν.

Στη φασματομετρία MS/MS εφαρμόζονται διάφοροι τύποι πειραμάτων σάρωσης:

### 1. Σάρωση παραγόμενων ιόντων (Product Ion Scan)

Πρόκειται για μία από τις πιο διαδεδομένες μεθόδους MS/MS, γνωστή και ως «σάρωση θυγατρικού ιόντος». Στο Q1 επιλέγεται ένα πρόδρομο ιόν, το οποίο κατευθύνεται στο κελί θραυσματοποίησης Q2. Εκεί, μέσω συγκρούσεων με αδρανές αέριο, το πρόδρομο ιόν διασπάται σε φορτισμένα θραύσματα και ουδέτερα μόρια. Τα παραγόμενα ιόντα αναλύονται πλήρως από το Q3, διαδικασία γνωστή ως Collision-Activated Dissociation (CAD) ή Collision-Induced Dissociation (CID).

### 2. Σάρωση πρόδρομου ιόντος (Precursor Ion Scan)

Σε αυτή τη μέθοδο, το Q1 λειτουργεί σε πλήρη σάρωση για να καταγράψει όλα τα εισερχόμενα ιόντα. Τα ιόντα διασπώνται στο Q2 και σχηματίζουν

θυγατρικά ιόντα. Το Q3 επιτρέπει τη διέλευση μόνο των θυγατρικών ιόντων συγκεκριμένου λόγου  $m/z$  προς τον ανιχνευτή. Το παραγόμενο φάσμα δείχνει ποια μητρικά ιόντα συνεισφέρουν στα παραγόμενα θυγατρικά και χρησιμοποιείται για μελέτες δομής και θραυσματοποίησης.

3. Σάρωση για την ανίχνευση απώλειας ουδέτερου μορίου (Constant Neutral Loss Scan, CNL)

Τα Q1 και Q3 σαρώνουν με καθορισμένη διαφορά  $m/z$ . Ανιχνεύονται μόνο τα ιόντα που χάνουν τη συγκεκριμένη μάζα στο Q2. Η τεχνική αυτή επιτρέπει την ανίχνευση ιόντων από ενώσεις με κοινά δομικά χαρακτηριστικά, όπως συγγενείς κατηγορίες λιπιδίων.

4. Επιλεκτική παρακολούθηση θραυσματοποίησης ιόντων

Αυτή η μέθοδος παρακολουθεί συγκεκριμένες αντιδράσεις θραυσματοποίησης, από ένα πρόδρομο ιόν προς ένα ή περισσότερα θυγατρικά ιόντα. Όταν παρακολουθείται μόνο μία αντίδραση, η τεχνική ονομάζεται Single Reaction Monitoring (SRM) και παρέχει υψηλή εκλεκτικότητα και ευαισθησία λόγω της μείωσης του χημικού θορύβου. Αν επιλέγονται πολλαπλά θραύσματα, η μέθοδος ονομάζεται Multiple Reaction Monitoring (MRM) και επιτρέπει γρήγορη σάρωση με υψηλή εκλεκτικότητα, καθώς η πιθανότητα παρεμβολής από άλλη ένωση είναι πολύ μικρή. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένο λόγος σήματος προς θόρυβο (S/N) και μεγαλύτερη ευαισθησία ανάλυσης.

### 11.7.Ανιχνευτές ιόντων

Μετά την έξοδό τους από τον αναλυτή μαζών, τα ιόντα κατευθύνονται προς τον ανιχνευτή, ο οποίος έχει ως κύρια λειτουργία τη μετατροπή της ιοντικής δέσμης σε ηλεκτρικό σήμα κατάλληλο για καταγραφή και επεξεργασία. Τα βασικά χαρακτηριστικά ενός ανιχνευτή που επηρεάζουν την απόδοσή του περιλαμβάνουν:

- Τη δυναμική περιοχή λειτουργίας, που καθορίζει τα επίπεδα ιοντικής έντασης που μπορούν να μετρηθούν αξιόπιστα.
- Την ταχύτητα μετατροπής των ιόντων σε ηλεκτρικό σήμα.
- Την ικανότητα ενίσχυσης του σήματος, ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση ακόμη και χαμηλής έντασης δέσμης.

- Τη γεωμετρία του ανιχνευτή, η οποία επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο συλλέγονται και μετρώνται τα ιόντα.

Οι ανιχνευτές ιόντων μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο βασικές ομάδες:

1. Ανιχνευτές άμεσης μέτρησης φορτίου, που καταγράφουν απευθείας το ηλεκτρικό φορτίο της ιοντικής δέσμης. Παραδείγματα αποτελούν η φωτογραφική πλάκα και το φαρανταϊκό κύπελλο.
2. Ανιχνευτές ενίσχυσης σήματος, οι οποίοι πολλαπλασιάζουν την ένταση του ηλεκτρικού σήματος για αυξημένη ευαισθησία. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ο φωτοπολλαπλασιαστής, ο ηλεκτρονιοπολλαπλασιαστής και οι ανιχνευτές διόδων.

Με τον τρόπο αυτό, οι ανιχνευτές επιτρέπουν την αξιόπιστη καταγραφή των ιόντων που έχουν διαχωριστεί από τον αναλυτή μαζών, καθιστώντας δυνατή την ποσοτική και ποιοτική ανάλυση των αναλυόμενων ουσιών. [21] [22]

## 12. Τεχνική UV φασματοφωτομετρίας

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει τη χρήση τεχνικών UV φασματοφωτομετρίας για τον προσδιορισμό μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs) σε φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά δείγματα. Μια συνοπτική παρουσίαση αυτών των μελετών παρατίθεται στους Πίνακες 2 και 3.

Ο Goh et al. προετοίμασαν λιποσώματα που περιέχουν δικλοφενάκη νάτριο και ανέλυσαν το δείγμα χρησιμοποιώντας μια απλή, οικονομική και αξιόπιστη τεχνική UV φασματοφωτομετρίας, χρησιμοποιώντας διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) ως διαλύτη. Το μήκος κύματος ανίχνευσης ήταν 295 nm, με γραμμικό εύρος 5–35 µg/mL και συντελεστή παλινδρόμησης 0,9978. Το όριο ανίχνευσης (LOD) και το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ) βρέθηκαν στα 1,19 και 3,62 µg/mL, αντίστοιχα.

Οι Zaazaa et al. πραγματοποίησαν ανάλυση ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με φαμοτιδίνη, αναλύοντας την ιβουπροφαίνη σε μορφή δισκίου μέσω μεθόδου UV φασματοφωτομετρίας με διαφορά αναλογίας, χρησιμοποιώντας μεθανόλη και 0,1 N NaOH ως διαλύτες. Το εφαρμοζόμενο μήκος κύματος ανίχνευσης ήταν 262,5–271,7 nm. Οι τιμές LOD και LOQ βρέθηκαν στα 13,68 και 41,47 µg/mL, αντίστοιχα. Η μέθοδος διαφοράς αναλογίας ήταν απλούστερη σε σύγκριση με τις μεθόδους Q-absorption και absorption correction, καθώς απαιτεί λιγότερα βήματα επεξεργασίας δεδομένων.

Για τον ταυτόχρονο προσδιορισμό ναπροξένης, ιματινίμης και ναλβουφίνης σε τετραπτό μίγμα και ανθρώπινα ούρα, οι Belal et al. χρησιμοποίησαν φασματοφωτομετρική τεχνική. Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε μονοπαραμετρική μέθοδο (extended derivative ratio) καθώς και πολυπαραμετρική μέθοδο (partial least squares σε αρχική και παράγωγο μορφή). Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι οι μέθοδοι αυτές είναι εφαρμόσιμες σε εργαστήρια χωρίς υγροχρωματογραφικό εξοπλισμό και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για ποιοτικό έλεγχο χωρίς την ανάγκη προκαταρκτικών βημάτων διαχωρισμού.

Οι Mabrouk et al. ανέλυσαν κετορολόκη σε βιολογικά δείγματα ανθρώπινου πλάσματος χρησιμοποιώντας 0,1 N HCl και φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα ως διαλύτες για την προσομοίωση ανθρώπινων συνθηκών. Το χρησιμοποιούμενο μήκος κύματος ήταν 223 nm. Η τιμή LOD βρέθηκε στα 0,08 µg/mL με γραμμικό εύρος 2–20 µg/mL. Η μέθοδος αυτή επέτρεψε τον διαχωρισμό και την ποσοτικοποίηση της κετορολόκης μετά την απομάκρυνση πιθανών παρεμβαλλόμενων ουσιών από τη λευκή βιολογική μήτρα, χωρίς τη χρήση μεγάλων όγκων οργανικών διαλυτών, όπως μεθανόλη, ακετονιτρίλιο και n-εξάνιο, ή εξελιγμένων οργάνων.

Οι περιγραφόμενες φασματοφωτομετρικές μέθοδοι παρουσιάζουν πολλά πλεονεκτήματα, όπως απλότητα, χαμηλό κόστος και ταχύτητα ανάλυσης. Ωστόσο, μειονεκτήματα όπως η αδυναμία ανάλυσης συγγενών ουσιών και η χαμηλότερη ευαισθησία καθιστούν συχνά τις μεθόδους αυτές λιγότερο ελκυστικές για ανάλυση.

Analyte	Formulation	Solvent(s)	Detection (nm)	Linearity (µg/mL)	LOD (µg/mL)
Diclofenac sodium	Liposome encapsulated formulation	Dimethyl sulfoxide	295.0	5–35	1.19
Ibuprofen	Tablet	Methanol and 0.01N Sodium hydroxide	262.5–271.7	50–600	13.68
Naproxen	Tablet	Methanol	239.0	1–6	0.09
Mefenamic acid	Tablet	0.1N Sodium hydroxide	285	2–10	–

Πίνακας 1: UV φασματοφωτομετρικές τεχνικές για τον προσδιορισμό των ΜΣΑΦ σε φαρμακευτικά σκευάσματα

Analyte	Matrix	Sample Preparation	Sorbents/Solvents used in Sample Preparation	Detection (nm)	Linearity (µg/mL)	LOD (µg/mL)
Naproxen	Human urine	Weighing, dilution, filtration	Methanol	239.0	1.0-6.0	0.09
Ketorolac	Human plasma	SPE	Ion exchange MIP (Chitosan-based)	223.0	2-20	0.08

Πίνακας 2: UV φασματοφωτομετρικές τεχνικές για τον προσδιορισμό των ΜΣΑΦ σε βιολογικά δείγματα

### 13. Φασματοσκοπικές Τεχνικές IR

Οι Haskell et al. ανέλυσαν την ιβουπροφαίνη σε δισκιοειδή μορφή και σε δείγμα ούρων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο υπέρυθρης φασματοσκοπίας μετασχηματισμού Φουριέ (Fourier Transform Infrared, FTIR) διάχυσης, όπου οι τιμές του ορίου ανίχνευσης (LOD) βρέθηκαν στα 0,77  $\mu\text{g/mL}$  και στα δύο δείγματα, ενώ το γραμμικό εύρος ανάλυσης ήταν 10–100  $\mu\text{g/mL}$ . Τα κύρια αποτελέσματα της μεθόδου αυτής ήταν η αναλυτική απλότητα, η αυξημένη ταχύτητα, η βελτιωμένη ακρίβεια και η αυξημένη ευαισθησία στον προσδιορισμό της ιβουπροφαίνης. Το φάσμα από 1807 έως 1461  $\text{cm}^{-1}$  χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία ενός μοντέλου βαθμολόγησης μερικών ελαχίστων τετραγώνων (partial least square), όπως παρουσιάζεται στους Πίνακες S3 και S4.

Για τον προσδιορισμό τεσσάρων NSAIDs – ετοδολάκης, τολφεναμικό οξύ, βουμαδιζόνη και διακερεΐνη – είτε μεμονωμένα είτε παρουσία των προϊόντων διάσπασής τους, οι Hassib et al. χρησιμοποίησαν μεθόδους ATR-FTIR, όπως άμεση μέτρηση, παράγωγο πρώτης τάξης και παράγωγο δεύτερης τάξης, με ελάχιστη προετοιμασία δείγματος. Για την αντιμετώπιση της επικάλυψης των φασμάτων και την ταυτόχρονη αξιολόγηση των φαρμάκων και των προϊόντων διάσπασής τους, χρησιμοποιήθηκε φασματοσκοπία παραγώγου για την επεξεργασία των δεδομένων. Από τη φαρμακευτική παρασκευή, οι δραστικοί παράγοντες εκχυλίστηκαν σε χλωροφόρμιο και μετρήθηκαν απευθείας σε υγρή μορφή. Το LOD της ετοδολάκης, της βουμαδιζόνης και του τολφεναμικού οξέος βρέθηκε στα 1,523, 2,773 και 1,193  $\mu\text{g/mL}$ , αντίστοιχα. Οι αναφερόμενες τεχνικές μπορούν να λειτουργήσουν ως εναλλακτική των μεθόδων που χρησιμοποιούν διαδικασίες διαχωρισμού. Η IR φασματοσκοπική τεχνική έχει τη δυνατότητα να μειώσει τόσο τα χημικά απόβλητα όσο και το κόστος των εργαστηριακών αναλύσεων. Παρ' όλα αυτά, η τεχνική αυτή δεν επιτρέπει το διαχωρισμό των αναλυτών.

## 14. Τεχνικές Διαχωρισμού - Χρωματογραφικές Τεχνικές

### 14.1. Αέρια Χρωματογραφία - Φασματομετρία Μάζας (GC-MS)

Η τεχνική GC-MS συνδυάζει την ικανότητα διαχωρισμού των ενώσεων μέσω αέριας χρωματογραφίας (GC) με την ταυτόχρονη ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση τους μέσω φασματομετρίας μάζας (MS). Στην αέρια χρωματογραφία, τα συστατικά του δείγματος κατανέμονται μεταξύ μιας στατικής φάσης, η οποία βρίσκεται μέσα στη στήλη, και μιας κινητής φάσης που αποτελεί ένα αδρανές αέριο, συνήθως ήλιο. Η στατική φάση επιλέγεται με τρόπο που να αλληλεπιδρά επιλεκτικά με τα συστατικά του δείγματος, ενώ η κινητή φάση μεταφέρει το δείγμα κατά μήκος της στήλης. Ο διαχωρισμός των συστατικών επιτυγχάνεται επειδή κάθε ένωση αλληλεπιδρά με διαφορετικό ρυθμό με τη στατική φάση. Έτσι, τα μόρια που παρουσιάζουν μικρότερη αλληλεπίδραση εξέρχονται πρώτα από τη στήλη, ενώ αυτά που αλληλεπιδρούν περισσότερο καθυστερούν.

Αφού τα συστατικά εξέλθουν της στήλης GC, εισάγονται στον φασματομετρητή μάζας, όπου ιονίζονται και ενδέχεται να υποστούν θραυσματοποίηση μέσω πηγών όπως ο ιοντισμός με πρόσκρουση ηλεκτρονίων ή ο χημικός ιοντισμός. Τα ιονισμένα μόρια και τα παραγόμενα θραύσματα επιταχύνονται μέσα στον αναλυτή μάζας, ο οποίος συχνά είναι τετραπολικός ή τετραπολική παγίδα ιόντων, και διαχωρίζονται με βάση τον λόγο μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ). Η συλλογή δεδομένων μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε λειτουργία πλήρους σάρωσης, καλύπτοντας ευρύ φάσμα τιμών  $m/z$ , είτε σε λειτουργία παρακολούθησης επιλεγμένων ιόντων (SIM), εστιάζοντας μόνο στα αναλυτικά ενδιαφέροντα ιόντα.

Στην περίπτωση της ανίχνευσης και διαχωρισμού νέων ψυχοδραστικών ουσιών (NPS), απαιτείται προηγούμενη κατάλληλη προετοιμασία των δειγμάτων, όπως αίματος, σύμφωνα με προκαθορισμένο πρωτόκολλο. Οι τεχνικές προετοιμασίας μπορεί να περιλαμβάνουν εκχύλιση υγρού-υγρού (LLE), εκχύλιση στερεάς φάσης ή μικροεκχύλιση στερεάς φάσης, με στόχο την απομόνωση των ουσιών-στόχων από τη μήτρα του αίματος, την αφαίρεση παρεμβαλλόμενων ουσιών και τη συμπύκνωση των αναλυτών για την επακόλουθη ανάλυση.

Μετά την ολοκλήρωση της ανάλυσης, ακολουθεί η επεξεργασία των δεδομένων για τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των NPS. Σε αυτό το στάδιο γίνεται σύγκριση των παραγόμενων φασμάτων μάζας και των χρόνων συγκράτησης των αναλυτών με πρότυπα αναφοράς ή διαθέσιμες φασματικές βιβλιοθήκες. Ο ποσοτικός προσδιορισμός πραγματοποιείται μετρώντας τις περιοχές κορυφής των αναλυτών και συγκρίνοντάς τις με καμπύλες βαθμονόμησης που έχουν κατασκευαστεί χρησιμοποιώντας τυπικά διαλύματα. [23] [24]

#### 14.2.Υγρή Χρωματογραφία

Ο όρος χρωματογραφία περιγράφει ένα ευρύ φάσμα τεχνικών διαχωρισμού ουσιών, οι οποίες όμως βασίζονται στην ίδια βασική αρχή. Η αρχή αυτή συνίσταται στη διαφορετική αλληλεπίδραση των αναλυόμενων ενώσεων με δύο φάσεις: μία σχετικώς στατική, η οποία ονομάζεται στατική φάση, και μία σχετικά κινητή, γνωστή ως κινητή φάση. Σύμφωνα με τον ορισμό της IUPAC, η χρωματογραφία είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό ενός δείγματος, κατά την οποία τα συστατικά κατανέμονται μεταξύ δύο μη αναμιγνυόμενων φάσεων, της στατικής και της κινητής. Η μέθοδος αυτή εφευρέθηκε στις αρχές του 20ου αιώνα από τον Ρώσο βοτανολόγο Mikhail Tswet.

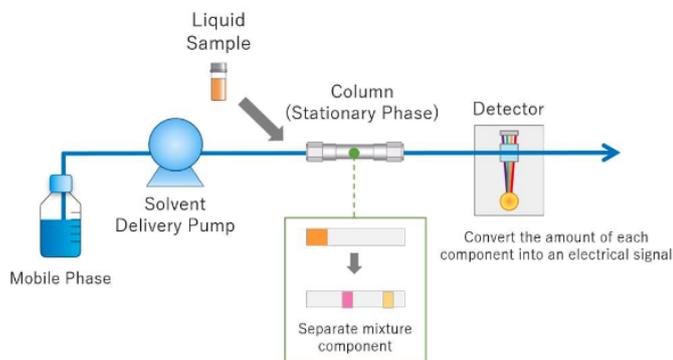
Καθώς κάθε συστατικό αλληλεπιδρά διαφορετικά με τις δύο φάσεις, η ταχύτητα μετακίνησής του μέσα στη στήλη διαφέρει. Έτσι, είναι δυνατός ο διαχωρισμός ενός μίγματος στα επιμέρους συστατικά του. Η κινητή φάση μπορεί να είναι είτε υγρή είτε αέρια, ενώ η στατική φάση αποτελείται από πορώδες ή κοκκώδες στερεό, ή ακόμη από λεπτό υμένιο υγρού προσροφημένου σε στερεό υπόστρωμα. Η διαδικασία κατά την οποία η κινητή φάση διαπερνά τη χρωματογραφική στήλη αναφέρεται ως έκλυση.

Μετά τον διαχωρισμό των συστατικών, αυτά ανιχνεύονται και παρουσιάζονται σε μορφή κορυφών στο χρωματογράφημα, το οποίο συνήθως έχει σχήμα καμπύλης Gauss. Στο χρωματογράφημα καταγράφεται ο χρόνος που απαιτείται για να εξέλθει κάθε συστατικό από τη στήλη και να φτάσει στον ανιχνευτή, ο οποίος ονομάζεται χρόνος συγκράτησης (tR). Ο όγκος κινητής φάσης που απαιτείται για την έκλυση Τμήματα Υγρού Χρωματογράφου του συστατικού αναφέρεται ως όγκος συγκράτησης (VR).

Ένα τυπικό σύστημα Υγρής Χρωματογραφίας αποτελείται από τα εξής βασικά τμήματα:

1. Φιάλες αποθήκευσης διαλυτών της κινητής φάσης, όπου βρίσκονται οι διαλύτες που τροφοδοτούν τη στήλη.
2. Αντλία, υπεύθυνη για τη μεταφορά της κινητής φάσης με σταθερή ροή ή πίεση.
3. Μονάδα εισαγωγής δείγματος, μέσω της οποίας το δείγμα εισάγεται στο σύστημα με ακρίβεια και επαναληψιμότητα.
4. Χρωματογραφική στήλη, όπου πραγματοποιείται ο διαχωρισμός των συστατικών του δείγματος.
5. Ανιχνευτής, που εντοπίζει τα εξερχόμενα συστατικά και μετατρέπει τις μετρήσεις σε ηλεκτρικό σήμα.
6. Σύστημα συλλογής και καταγραφής αποτελεσμάτων, το οποίο επεξεργάζεται τα δεδομένα και τα αποθηκεύει σε κατάλληλη μορφή για ανάλυση.
7. Απαερωτής κενού, που εξασφαλίζει την απομάκρυνση αερίων από τη ροή των διαλυτών, βελτιώνοντας την ακρίβεια και την ευαισθησία της μέτρησης.

Κάθε ένα από αυτά τα τμήματα συνεργάζεται για να εξασφαλίσει τον ακριβή διαχωρισμό, την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση των αναλυτών στο δείγμα.



Εικόνα 4: Αρχή λειτουργίας Υγρής Χρωματογραφίας

### 14.3.Υγρή Χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης (HPLC)

Η μέθοδος HPLC βασίζεται στον διαχωρισμό των ουσιών ενός δείγματος μέσω της κατανομής τους μεταξύ μιας κινητής φάσης (συνήθως διαλύτης έκλυσης) και μιας στατικής φάσης (υλικό πλήρωσης της στήλης). Κατά τη διέλευση των μορίων μέσω της στατικής φάσης, η χημική δομή κάθε αναλυόμενης ουσίας καθορίζει τον ρυθμό με τον οποίο επιβραδύνονται. Οι ειδικές διαμοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων του δείγματος και του υλικού της στήλης καθορίζουν τον χρόνο παραμονής τους εντός της στήλης, με αποτέλεσμα τα διάφορα συστατικά ενός μίγματος να εκκλύονται σε διαφορετικούς χρόνους.

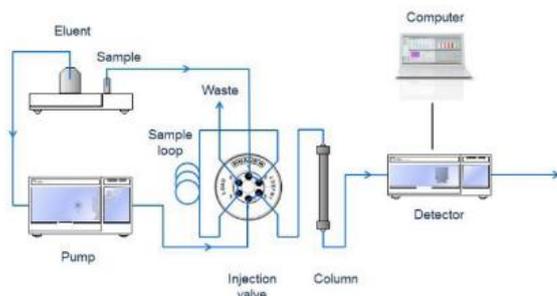
Μετά τον διαχωρισμό, οι ουσίες ανιχνεύονται από κατάλληλη μονάδα ανίχνευσης, όπως ένας ανιχνευτής υπεριώδους ακτινοβολίας (UV/Vis). Τα σήματα που λαμβάνονται μετατρέπονται σε ηλεκτρικά σήματα και καταγράφονται από ένα σύστημα διαχείρισης δεδομένων (λογισμικό), με αποτέλεσμα την απεικόνιση των αναλυτών στο χρωματογράφημα.

Ένα τυπικό σύστημα HPLC περιλαμβάνει τα εξής τμήματα: δεξαμενές διαλυτών, αντλία, βαλβίδα έγχυσης δείγματος, χρωματογραφική στήλη, μονάδα ανιχνευτή και μονάδα επεξεργασίας δεδομένων, όπως απεικονίζεται σε σχεδιαγράμματα διατάξεων HPLC.

Στην HPLC χρησιμοποιούνται διάφοροι τύποι ανιχνευτών, ανάλογα με τις ανάγκες ανάλυσης. Οι πιο συνηθισμένοι περιλαμβάνουν:

- Ανιχνευτές ορατού-υπεριώδους (UV/Vis Detector)
- Ανιχνευτές συστοιχίας φωτοδιόδων (Diode Array Detector, DAD)
- Αγωγιμομετρικοί ανιχνευτές (Conductivity Detector)
- Ανιχνευτές δείκτη διάθλασης (Refractive Index Detector, RID)
- Φασματογράφοι μάζας (Mass Spectroscopy Detector, MS Detector)
- Ανιχνευτές Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance Detector, NMR Detector)
- Ηλεκτροχημικοί ανιχνευτές (Electrochemical Detector)
- Φθορισμομετρικοί ανιχνευτές (Fluorescence Detector)

Κάθε τύπος ανιχνευτή προσφέρει διαφορετικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την ευαισθησία, την εκλεκτικότητα και την καταγραφή συγκεκριμένων αναλυτών, ανάλογα με τις απαιτήσεις της ανάλυσης.



Εικόνα 5 : Το σύστημα της HPLC

#### 14.4.Υγρή Χρωματογραφία Υπεραπόδοσης (UHPLC)

Η τεχνική UHPLC αποτελεί εξέλιξη της HPLC και σχεδιάστηκε για να ανταποκριθεί στην αυξανόμενη ανάγκη για ταχύτερους και πιο αποτελεσματικούς διαχωρισμούς με υψηλή ανάλυση. Η μέθοδος αυτή παρέχει νέες δυνατότητες στους αναλυτές για την ταχεία εκτέλεση χρωματογραφικών αναλύσεων με βελτιωμένη ποιότητα διαχωρισμού. Με την αύξηση του αριθμού των επιλύσιμων κορυφών και την ενίσχυση της ανάλυσης, η UHPLC προσφέρει υψηλότερη διακριτική ικανότητα σε σύγκριση με την παραδοσιακή υγρή χρωματογραφία (LC).

Στην UHPLC χρησιμοποιούνται μικρότερες ποσότητες υλικού πλήρωσης στη στήλη και μειώνεται το μέγεθος των σωματιδίων, γεγονός που οδηγεί σε ταχύτερες και πιο ευαίσθητες αναλύσεις. Συγκριτικά με την HPLC, η UHPLC απαιτεί τουλάχιστον 80% λιγότερο όγκο κινητής φάσης, προσφέροντας σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την ταχύτητα και την ακρίβεια των αναλυτικών αποτελεσμάτων.

Το σύστημα UHPLC περιλαμβάνει μια μονάδα παροχής διαλυτών που λειτουργεί σε πιέσεις 8.000–15.000 psi και χωρίζεται σε δύο βασικές κατηγορίες: αντλία σταθερής πίεσης και αντλία σταθερού όγκου. Επιπλέον, περιλαμβάνει τη στήλη UHPLC, η οποία είναι μικρή σε μήκος, μια μονάδα ελέγχου θερμοκρασίας στήλης, σύστημα έγχυσης δείγματος και ανιχνευτή.

Οι πιο συνηθισμένοι ανιχνευτές στην UHPLC βασίζονται στην τεχνική UV/Vis, όπου η ανίχνευση των αναλυτών γίνεται μετρώντας την απορρόφηση φωτός. Οι ανιχνευτές της UHPLC διαθέτουν συνήθως μεγάλο μήκος διαδρομής και κυψέλη ανίχνευσης χαμηλού όγκου, επιτρέποντας υψηλή ευαισθησία. Ανάλογα με τον τύπο του ανιχνευτή, η ευαισθησία στην UHPLC μπορεί να είναι 2–3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή της παραδοσιακής HPLC, βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα των αναλύσεων. [25]

#### 14.5. Υγρή Χρωματογραφία-Φασματομετρία Μάζας (LC-MS)

Η τεχνική LC-MS αποτελεί έναν συνδυασμό της Υγρής Χρωματογραφίας (HPLC/UHPLC) και της Φασματομετρίας Μάζας (MS), επιτρέποντας τον ταυτόχρονο διαχωρισμό και την ανίχνευση ουσιών και των αντίστοιχων ιόντων τους. Η συνεργασία ενός χρωματογράφου υγρής φάσης με ένα φασματόμετρο μάζας επιτρέπει την ταυτοποίηση των χαρακτηριστικών αναλογιών μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ) για κάθε ένωση ή κατηγορία ενώσεων. Με αυτόν τον τρόπο, η τεχνική προσφέρει υψηλή εκλεκτικότητα, καθιστώντας δυνατή την εύκολη ανίχνευση και εντοπισμό συγκεκριμένων ενώσεων μέσα σε πολύπλοκα δείγματα.

Ένα σύστημα LC-MS περιλαμβάνει τα ακόλουθα κύρια τμήματα:

1. Μονάδα Υγρής Χρωματογραφίας (LC), όπου πραγματοποιείται ο διαχωρισμός των συστατικών του δείγματος μέσω της κινητής και της στατικής φάσης.
2. Διεπαφή LC-MS, η οποία επιτρέπει τη μεταφορά των αναλυτών από τον χρωματογράφο στο φασματόμετρο μάζας, χωρίς απώλειες και με τη διατήρηση της ιοντικής τους μορφής.
3. Πηγή ιοντισμού (Ion Source), όπως οι μονάδες API (Atmospheric Pressure Ionization), που ιονίζουν τα μόρια του δείγματος, καθιστώντας τα ανιχνεύσιμα από το φασματόμετρο μάζας.
4. Μονάδα Αναλυτή Μάζας (Mass Analyzer), όπου τα ιόντα διαχωρίζονται βάσει του λόγου μάζας προς φορτίο ( $m/z$ ).
5. Μονάδα Ανιχνευτή (Detector), η οποία καταγράφει τα διαχωρισμένα ιόντα και μετατρέπει τις μετρήσεις σε ηλεκτρικά σήματα για την επεξεργασία των δεδομένων.

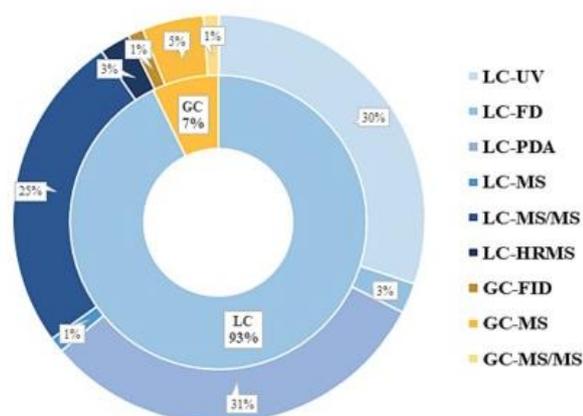
Η κατανόηση της λειτουργίας της LC-MS βασίζεται στη λεπτομερή ανάλυση της οργανολογίας της φασματομετρίας μάζας, καθώς κάθε τμήμα του συστήματος συνεργάζεται για να εξασφαλίσει υψηλή ακρίβεια, ευαισθησία και εκλεκτικότητα στην ανίχνευση των αναλυτών. [26] [27]

## 15. ΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ NSAIDS

Διάφορες χρωματογραφικές τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs), όπως υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με υπεριώδη ανίχνευση (HPLC-UV), υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με ανιχνευτή φθορισμού (HPLC-FD), υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φασματομετρία μάζας (HPLC-MS), υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φωτοδιόδο ανιχνευτή (HPLC-PDA), υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φασματομετρία μάζας tandem (HPLC-MS/MS), υπερυγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με φασματομετρία μάζας tandem (UHPLC-MS/MS), χρωματογραφία υπερκρίσιμου ρευστού (SFC), αέρια χρωματογραφία με ανιχνευτή ιονισμού φλόγας (GC-FID), αέρια χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας (GC-MS), αέρια χρωματογραφία με φασματομετρία μάζας tandem (GC-MS/MS), υγρή χρωματογραφία υψηλής ανάλυσης με φασματομετρία μάζας (LC-HRMS) και υδρόφιλη υγρή χρωματογραφία (HILIC).

Η ποσοτικοποίηση των NSAIDs σε φαρμακευτικά σκευάσματα (δισκίο, κάψουλα, caplet, οφθαλμικές σταγόνες και αναρροφήματα) και βιολογικά δείγματα (ανθρώπινο πλάσμα, ούρα, αίμα, μητρικό γάλα, πλάσμα αρουραίων, ιστός κουνελιών, μυϊκός ιστός χοίρων κ.ά.) με χρήση χρωματογραφικών τεχνικών και διαφόρων τύπων ανιχνευτών, συμπεριλαμβανομένων υπεριώδους (UV), φθορισμού, PDA, MS και MS/MS.

### Chromatographic Techniques with Different Detectors



Εικόνα 6: Διάφορες χρωματογραφικές τεχνικές

Ο προσδιορισμός του μεφεναμικού οξέος σε ούρα και φαρμακευτικά δείγματα πραγματοποιήθηκε από τους Rezaei Kahkha et al. χρησιμοποιώντας HPLC-UV, μετά από μικροεκχύλιση στερεάς φάσης με πιπέτα (pipette-tip SPME) με νανοσωλήνες άνθρακα τροποποιημένους με θειούχο ψευδάργυρο. Η μέθοδος παρουσίασε καλή γραμμικότητα στο εύρος 0,7–100 µg/L, ενώ το όριο ανίχνευσης (LOD) βρέθηκε στα 0,075 µg/L. Επιπλέον, επιτεύχθηκε γρήγορος χρόνος ανάλυσης 9 λεπτών.

Για την ανάλυση βιολογικών δειγμάτων ναπροξένης, δικλοφενάκης και μεφεναμικού οξέος, χρησιμοποιήθηκε η αναλυτική τεχνική HPLC-UV από τους Aqda et al., αναλύοντας τα δείγματα πλάσματος. Η κινητή φάση αποτελούνταν από μεθανόλη και νερό σε αναλογία 80:20 και παροχετεύτηκε με ροή 1,0 mL/min, με στήλη C18 ως σταθερή φάση. Οι τιμές LOD βρέθηκαν στα 1,80 µg/mL, 2,40 µg/mL και 2,00 µg/mL για ναπροξένη, δικλοφενάκη και μεφεναμικό οξύ, αντίστοιχα.

Το 2023, οι Han et al. συνέδεσαν τη μαγνητική εκχύλιση στερεάς φάσης (magnetic solid-phase extraction, MSPE) βασισμένη σε σύνθετο υπερδιασυνδεδεμένου πολυμερούς με Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> μαγνητικό ιόν υγρού (magnetic ionic liquid hypercrosslinked polymer composite) με HPLC-DAD για την ανίχνευση συγκεκριμένων NSAIDs σε δείγματα ούρων και νερού με υψηλή ευαισθησία. Μέσω αντίδρασης αλκυλίωσης Friedel-Crafts, δημιουργήθηκε το σύνθετο υλικό ως προσροφητικό MSPE. Το αναπτυγμένο σύνθετο μπόρεσε να εκχυλίσει NSAIDs από πραγματικά δείγματα, παρέχοντας ευρύ γραμμικό εύρος, χαμηλά LOD και ικανοποιητικές ανακτήσεις.

Χρησιμοποιώντας μια απλή στρατηγική ανάπτυξης *in situ* με τριγωνική κυστεΐνη, οι Ji et al. δημιούργησαν αμινο-φερουσικές μεταλλο-οργανικές δομές τροποποιημένες σε βαμβακερές ίνες, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν ως προσροφητικό *in-situ* SPME σε συνδυασμό με HPLC-UV για την εκχύλιση και ποσοτικοποίηση τριών NSAIDs, δηλαδή δικλοφενάκης νάτριο, κετοπροφαΐνη και φλουρβιπροφαΐνη σε δείγματα ανθρώπινου πλάσματος. Το πείραμα παρουσίασε καλό γραμμικό εύρος, καλή αναπαραγωγικότητα, ικανοποιητικές ανακτήσεις (66,5 % – 98,9 % με σχετικές τυπικές αποκλίσεις μικρότερες του 6,62 %) και ικανοποιητική ευαισθησία. Η προτεινόμενη μέθοδος έδειξε δυναμικό για ποσοτική ανάλυση και προεπεξεργασία NSAIDs σε πολύπλοκα δείγματα.

Για τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των NSAIDs, όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η κετοπροφαίνη, η δικλοφενάκη, η ναπροξένη και η ιβουπροφαίνη, σε ανθρώπινα ούρα, οι Magiera et al. ανέφεραν μια καινοτόμο μέθοδο βασισμένη στη μικροεκχύλιση στερεάς φάσης με πιπέτα (MEPS) σε συνδυασμό με ανάστροφη υπερυγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης με υπεριώδη ανίχνευση (RP-UHPLC-UV). Οι αναλύτες διαχωρίστηκαν χρησιμοποιώντας μια δυαδική κινητή φάση (υδατικό 0,1 % τριφθοροοξικό οξύ: ακετονιτρίλιο) σε λειτουργία βαθμίδωσης (gradient elution) πάνω σε στήλη core-shell C18 (100 × 3,0 mm × 2,7 μm). Για τα στοχευόμενα φάρμακα αναφέρθηκε καλή γραμμικότητα (1,07–16,2 ng/mL) και όριο ανίχνευσης (LOD).

Για τον ταυτόχρονο διαχωρισμό και προσδιορισμό NSAIDs σε ανθρώπινα ούρα και πλάσμα, οι Ferrone et al. ανέπτυξαν διασκορπισμένη μαγνητική εκχύλιση στερεάς φάσης βασισμένη σε γραφένιο/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> σε συνδυασμό με UHPLC-PDA. Διαπιστώθηκε ότι η χρήση ισοκρατικής ελίκωσης (isocratic elution) με ακετονιτρίλιο και 10 mM διυδροφωσφορικό κάλιο (pH 2) σε νερό (50:50, v/v) με ροή 0,55 mL/min οδηγούσε σε υψηλότερη αποδοτικότητα διαχωρισμού, βελτιωμένο σχήμα κορυφών και σύντομο χρόνο ανάλυσης.

Η HPLC χρησιμοποιείται για τη διάκριση των εναντιομερών της ναπροξένης, της ετοδολάκης και της ιβουπροφαίνης. Οι Hewala et al. ανέλυσαν την ετοδολάκη, η οποία υπήρχε στα R- και S-εναντιομερή, σε μορφή δισκίου φαρμακευτικής παρασκευής και ανθρώπινου πλάσματος μέσω HPLC-DAD. Η κινητή φάση περιλάμβανε εξάνιο, ισοπροπανόλη και τριφθοροοξικό οξύ σε αναλογία 90:10:0,1, ενώ η σταθερή φάση ήταν η χιραλική στήλη Kromasil Cellucoat.

Για τον ταχύ προσδιορισμό του S-ιβουπροφαίνης και R-ιβουπροφαίνης σε χαμηλά επίπεδα συγκέντρωσης που συνήθως εμφανίζονται στο μητρικό γάλα, οι León-González et al. συνδύασαν τη βελτιστοποιημένη μέθοδο διάχυσης στερεάς φάσης με βοήθεια δίνης (vortex-assisted MSPD) με άμεση χιραλική ανίχνευση LC-UV. Μετά την ανάλυση, το LOD βρέθηκε στα 0,042 μg/g για R-ιβουπροφαίνη και 0,045 μg/g για S-ιβουπροφαίνη.

Η LC-MS και η LC-MS/MS χρησιμοποιούνται ευρέως για τον προσδιορισμό υπολειμμάτων NSAIDs σε πολύπλοκες βιολογικές μήτρες, όπως ανθρώπινο πλάσμα,

ούρα, σπυκώτι βοοειδών, ολικό αίμα και ιστούς ζώων. Η LC σε συνδυασμό με MS ή MS/MS προτιμάται έναντι άλλων ανιχνευτών λόγω της υψηλής αναλυτικής εκλεκτικότητας και ευαισθησίας της. Ο ακριβής προσδιορισμός δηλητηρίων ή φαρμάκων αποτελεί πρωταρχικό στόχο των τοξικολογικών ερευνών. Δεδομένου ότι ουσίες με χημικά όμοιες δομές ενδέχεται να προκαλέσουν παρεμβολές, είναι σημαντικό να διακρίνονται με ακρίβεια τα φάρμακα από όλες τις πιθανές πηγές παρεμβολής. Αυτό μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση τεχνικών LC-MS/MS. Για τον ταυτόχρονο ποσοτικό προσδιορισμό εξήντα φαρμάκων που συχνά ανιχνεύονται σε μεταθανάτιο αίμα, ο Al-Asmari ανέπτυξε μια μέθοδο LC-MS/MS. Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για NSAIDs όπως η ακεταμινοφαίνη, η ιβουπροφαίνη, το μεφεναμικό οξύ και η δικλοφενάκη, καθώς και για μια ευρεία γκάμα άλλων ενώσεων και των μεταβολιτών τους σε υποθέσεις τοξικολογίας. Η ελίωση σε βαθμίδες (gradient elution) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας στήλη biphenyl (50 × 3,0 mm, 2,7 μm) με ροή 0,30 mL/min. Η μέθοδος αυτή βρέθηκε να επιτρέπει τον γρήγορο και ακριβή εντοπισμό πολλών φαρμάκων. Ο συγγραφέας υποστηρίζει ότι η τεχνική αυτή είναι κατάλληλη για τον πολυαναλυτικό έλεγχο εξήντα φαρμάκων και των μεταβολιτών τους, που συναντώνται συνήθως στη μεταθανάτια τοξικολογία, και μπορεί να εφαρμοστεί στην τακτική ανάλυση δειγμάτων αίματος από νεκροψίες .

Οι Sun et al. ανέπτυξαν μια μέθοδο UPLC-MS/MS για την ανίχνευση NSAIDs σε νεφρούς, λίπος, μυϊκό ιστό και ήπαρ χοίρων. Για την εκχύλιση των δειγμάτων ιστών χρησιμοποιήθηκε φωσφορικοποιημένο ακετονιτρίλιο, τα οποία στη συνέχεια καθαρίστηκαν με στήλη HLB-SPE (hydrophile-lipophile balance) και διαχωρίστηκαν σε στήλη Acquity™ UPLC BEH shield RP18 σε λειτουργία βαθμίδωσης, χρησιμοποιώντας ως κινητή φάση 0,1 % φορμικό οξύ σε ακετονιτρίλιο και νερό. Η μέθοδος μπόρεσε να διαχωρίσει και να ανιχνεύσει δέκα διαφορετικούς τύπους NSAIDs σε 10 λεπτά με ικανοποιητική ανάκτηση και αναπαραγωγιμότητα. Η προτεινόμενη τεχνική μπορεί να είναι χρήσιμη για την κανονιστική παρακολούθηση υπολειμμάτων NSAIDs σε λίπος, ήπαρ, νεφρούς και μυϊκό ιστό χοίρων.

Ωστόσο, οι τεχνικές LC παρουσιάζουν ορισμένα μειονεκτήματα, όπως η προεπεξεργασία ή εκχύλιση των δειγμάτων, η παρασκευή παραγώγων

(derivatization), οι εκτεταμένοι χρόνοι ανάλυσης, η διαχείριση σημαντικών ποσοτήτων αποβλήτων και το υψηλό κόστος οργάνων και συντήρησης.

Το γεγονός ότι η αέρια χρωματογραφία (GC) απαιτεί ένα βήμα παρασκευής παραγώγων (derivatization) πριν από την ανάλυση, γεγονός που αυξάνει την πειραματική προσπάθεια, την καθιστά λιγότερο δημοφιλή μέθοδο σε σύγκριση με την υγρή χρωματογραφία (LC). Παρ' όλα αυτά, η GC εξακολουθεί να χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό NSAIDs σε διάφορες μήτρες.

Η εκχύλιση του σαλικυλικού οξέος (υδρόλυση ασπιρίνης), της δικλοφενάκης και της ιβουπροφαίνης σε ανθρώπινα ούρα πραγματοποιείται πριν από την ανίχνευσή τους με GC-FID. Οι Barfi et al. συνέκριναν δύο διασκορπισμένες μεθόδους LLME, οι οποίες περιλαμβάνουν τις USE-AALLME και LDS-DLLME. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η USE-AALLME σε συνδυασμό με GC-FID ήταν σημαντικά πιο αποδοτική, παρέχοντας υψηλές ανακτήσεις αναλυτών χωρίς την ανάγκη βήματος παρασκευής παραγώγων και με όρια ανίχνευσης 0,1–1,0 µg/L.

Η ιβουπροφαίνη και οι τέσσερις πιθανές μεταβολικές της μορφές προσδιορίστηκαν ταυτόχρονα σε δείγματα ούρων αλόγων χρησιμοποιώντας μια νέα μέθοδο που ανέπτυξαν οι Waraksa et al. με GC-EI-MS. Στο στάδιο προετοιμασίας δείγματος, πραγματοποιήθηκε μεθυλιωτική παραγωγή (methyl-derivatization) με προσθήκη 100 mL αιθυλοακετάτης, 50 mL ιωδιούχου μεθυλίου και 50 mg ανυδρίτη ανθρακικού καλίου. Για τον διαχωρισμό χρησιμοποιήθηκε στήλη Agilent HP-1 MS (17 m × 200 µm, 0,11 µm), ενώ ως φορέας χρησιμεύτηκε το ήλιο με σταθερή ροή 1,8 mL/min. Τα όρια ανίχνευσης (LOD) για την ιβουπροφαίνη, 1-υδροξυ ιβουπροφαίνη, 2-υδροξυ ιβουπροφαίνη, 3-υδροξυ ιβουπροφαίνη και καρβοξυ-ιβουπροφαίνη βρέθηκαν στα 0,58, 0,20, 1,37, 0,19 και 1,33 µg/mL αντίστοιχα, ενώ η μέθοδος παρουσίασε ικανοποιητικό γραμμικό εύρος συγκεντρώσεων.

Οι Szpot et al. ανέπτυξαν μια υπερευαίσθητη GC-QqQ-MS/MS με πηγή ιονισμού από ηλεκτρονική κρούση (electron impact, EI) για τον άμεσο προσδιορισμό της δικλοφενάκης σε δείγματα ολικού αίματος. Για τον προσδιορισμό των αναλυτών χρησιμοποιήθηκε λειτουργία παρακολούθησης πολλαπλών αντιδράσεων (multiple-reaction monitoring, MRM). Το ήλιο χρησιμοποιήθηκε ως αέριο φορέας και η στήλη SH-RXI-5MS (30,0 m × 0,25 mm, 0,25 µm) ως σταθερή φάση. Η θερμοκρασία της

στήλης διατηρήθηκε αρχικά στους 60 °C για 2 λεπτά και στη συνέχεια αυξήθηκε στους 320 °C, όπου διατηρήθηκε για άλλα 2 λεπτά. Η μέθοδος παρουσίασε συντελεστή παλινδρόμησης 0,999 και γραμμικότητα από 0,1 έως 200 ng/mL. Επιπλέον, τα όρια ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης (LOD και LOQ) ήταν 0,05 ng/mL και 0,1 ng/mL, αντίστοιχα, και θεωρούνται σχετικά χαμηλά.

Η GC χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση NSAIDs, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αντιμετώπιση ορισμένων μειονεκτημάτων, όπως η ανάγκη παρασκευής παραγώγων για ενώσεις με χαμηλή πτητικότητα και περιορισμένη θερμική σταθερότητα.

## 16. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ NSAIDS

ΟΥΣΙΑ	ΥΛΙΚΟ	ΕΚΧΥΛΙΣΗ	ΜΕΘΟΔΟΣ	LOD	LOQ	ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ	ΝΕΚΡΟΤΟΜΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ	ΣΤΗΛΗ	ΔΙΑΛΥΤΗΣ
ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ	Αίμα	LLE	GC-MS	1μg/mL	5 μg/mL	30-150μg/mL	>300μg/mL	HP-5MS	EtOAc+BSTFA
ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗ	Αίμα	LLE	GC-MS	50ng/mL	100ng/mL	Κλινική χρήση		DB-5MS	Hexane/BSTFA
ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗ	Αίμα	LLE	GC-MS	0.1 μg/mL	0.5 μg/mL	Θεραπευτικά	>400 μg/mL	HP-5MS	EtOAc+MSTFA
ΝΑΠΡΟΞΕΝΗ	Αίμα	LLE	GC-MS	0.2 μg/mL	1 μg/mL	Θεραπευτικά	Σπάνια θανατηφόρα	DB-5MS	Hexane+BSTFA
ΚΕΤΟΠΡΟΦΑΙΝΗ	Αίμα	LLE	GC-MS	0.2 μg/mL	0.5 μg/mL			HP-5MS	EtOAc+BSTFA
ΜΕΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ	Αίμα	LLE	GC-MS	0.5 μg/mL	1 μg/mL	Κλινική χρήση		DB-5MS	Toluene+BSTFA

Πίνακας 3: Επιλεγμένες παράμετροι τοξικολογικής ανάλυσης NSAIDS με τη μέθοδο της GC- MS

[28] [29] [30] [31] [32] [33]

ΟΥΣΙΑ	ΥΛΙΚΟ	ΕΚΧΥΛΙΣΗ	ΜΕΘΟΔΟΣ	LOD	LOQ	ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ Α µg/mL	ΝΕΚΡΟΤΟΜΙΚΑ Α µg/mL	ΣΤΗΛΗ H	ΔΙΑΛΥΤΗΣ
ΑΚΕΤΥΛΟΣΑΛΙΚ ΥΛΙΚΟ ΟΞΥ	Αίμα/Πλάσμα	SPE	LC-MS/MS	0.1 µg/mL	0.5 µg/mL	30-150	>300	C18	A: H <sub>2</sub> O + 0.1% FA B: ACN
ΔΙΚΛΟΦΑΙΝΑΚΗ	Αίμα/Πλάσμα	SPE	LC-MS/MS	0.5ng/mL	1 ng/mL	0.5-2.5	>10	C18	A: H <sub>2</sub> O + FA B: MeOH
ΙΒΟΥΠΡΟΦΑΙΝΗ	Αίμα/Πλάσμα	Πρωτεϊνική καθίζηση	LC-MS/MS	10 ng/mL	20 ng/mL	10-50	>100	C18	A: H <sub>2</sub> O + 0.1% FA B: ACN
ΝΑΙΠΡΟΞΕΝΗ	Αίμα/Πλάσμα	SPE	LC-MS/MS	5 ng/mL	10 ng/mL	25-75	>150	C18	A: H <sub>2</sub> O (ρυθμιστικό pH 3) B: MeOH
ΚΕΤΟΠΡΟΦΑΙΝΗ	Πλάσμα	Πρωτεϊνική καθίζηση	LC-MS/MS	0.2 µg/mL	0.5 µg/mL		Σπάνια τοξικά	C18	A: H <sub>2</sub> O + FA B: ACN
ΜΕΦΑΙΝΑΜΙΚΟ ΟΞΥ	Πλάσμα	LLE ή SPE	LC-MS/MS	0.02 µg/mL	0.05 µg/mL			C18	A: H <sub>2</sub> O + FA B: MeOH

Πίνακας 4: Επιλεγμένες παράμετροι τοξικολογικής ανάλυσης NSAIDS με τη μέθοδο της LC -MS/MS

[34] [35] [36] [37] [38] [39] [40] [41] [42] [43]

ΟΥΣΙΑ	ΥΛΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΧΥΛΙΣΗΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ	LOD	LOQ
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	Ούρα	Ενζυμική υδρόλυση + SPE	LC-MS/MS	0.1 µg/mL	0.5 µg/mL
Δικλοφαινάκη	Τρίχα	Πλύση+ εκχύλιση	LC-MS/MS	5pg/mg	10 5pg/mg
Ιβουπροφαίνη	Ούρα	SPE	LC-MS/MS	0.5 µg/mL	1 µg/mL
Ναπροξένη	Τρίχα	Πλύση+ έκπλυση	LC-MS/MS	10 pg/mg	20 pg/mg
Κετοπροφαίνη	Ούρα	SPE	LC-MS/MS	0.2 µg/mL	0.5 µg/mL
Μεφαιναμικό οξύ	Τρίχα	Πλύση+ εκχύλιση	LC-MS/MS	20 pg/mg	50 pg/mg

Πίνακας 5: Τοξικολογική ανάλυση NSAIDS σε τρίχα και ούρα

[44] [45] [46] [47] [48] [49]

## 17.ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

### 17.1. Ανάλυση σε αίμα/πλάσμα

Η ανάλυση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε βιολογικά υποστρώματα, και ειδικότερα στο αίμα, αποτελεί κρίσιμο πεδίο τόσο στην κλινική όσο και στην ιατροδικαστική τοξικολογία. Στους Πίνακες 3 και 4 παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικές μέθοδοι υγρής χρωματογραφίας συζευγμένης με φασματομετρία μαζών (LC-MS/MS) και αέριας χρωματογραφίας με φασματομετρία μαζών (GC-MS), αντίστοιχα, για τον προσδιορισμό των ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ως σαλικυλικό), δικλοφενάκης, ιβουπροφαίνης, ναπροξένης, κετοπροφαίνης και μεφαιναμικού οξέος.

#### Ανάλυση Πίνακα 3 – Μέθοδοι LC-MS/MS

Οι μέθοδοι LC-MS/MS που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 βασίζονται κυρίως σε αντίστροφης φάσης χρωματογραφικές στήλες τύπου C18, σε συνδυασμό με κινητές φάσεις νερού και οργανικών διαλυτών (ακετονιτρίλιο ή μεθανόλη), συχνά τροποποιημένων με φορμικό οξύ. Η προετοιμασία των δειγμάτων περιλαμβάνει είτε πρωτεϊνική καθίζηση είτε στερεά φάση εκχύλισης (SPE), τεχνικές που εξασφαλίζουν επαρκή καθαρισμό του δείγματος και υψηλή αναπαραγωγιμότητα.

Η LC-MS/MS εμφανίζει ιδιαίτερα χαμηλά όρια ανίχνευσης (LOD) και ποσοτικοποίησης (LOQ), τα οποία κυμαίνονται από ng/mL έως χαμηλά µg/mL, ανάλογα με την ουσία. Ειδικά για ενώσεις όπως η δικλοφενάκη, η ναπροξένη και το μεφαιναμικό οξύ, η μέθοδος επιτρέπει τον αξιόπιστο προσδιορισμό ακόμη και σε συγκεντρώσεις κάτω του θεραπευτικού εύρους. Επιπλέον, η LC-MS/MS παρουσιάζει υψηλή εκλεκτικότητα, μειώνοντας σημαντικά τις παρεμβολές της βιολογικής μήτρας, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό σε νεκροτομικά δείγματα όπου παρατηρείται μεταθανάτια ανακατανομή (post-mortem redistribution).

Για το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, η ανάλυση πραγματοποιείται συνήθως μέσω του κύριου μεταβολίτη του, του σαλικυλικού οξέος, λόγω της ταχείας υδρόλυσης του μητρικού μορίου στο αίμα. Η LC-MS/MS επιτρέπει την ταυτόχρονη ανίχνευση

πολλαπλών ΜΣΑΦ στο ίδιο αναλυτικό πρωτόκολλο, καθιστώντας τη μέθοδο ιδιαίτερα αποδοτική σε πολυαναλυτικές εφαρμογές.

#### Ανάλυση Πίνακα 4 – Μέθοδοι GC-MS

Οι μέθοδοι GC-MS που περιγράφονται στον Πίνακα 4 βασίζονται στη χρήση μη πολικών ή χαμηλής πολικότητας στηλών (π.χ. DB-5MS, HP-5MS) και απαιτούν, στις περισσότερες περιπτώσεις, χημική παραγωγή των αναλυτών. Η παραγωγή είναι απαραίτητη προκειμένου να αυξηθεί η πτητικότητα και η θερμική σταθερότητα των όξινων ΜΣΑΦ.

Η προετοιμασία των δειγμάτων πραγματοποιείται κυρίως μέσω υγρής-υγρής εκχύλισης (LLE), διαδικασία που είναι πιο χρονοβόρα και ευαίσθητη σε σφάλματα σε σύγκριση με την SPE. Τα όρια ανίχνευσης της GC-MS είναι γενικά υψηλότερα από αυτά της LC-MS/MS, κυμαινόμενα συνήθως στο εύρος των δεκάδων ng/mL έως μg/mL. Παρόλα αυτά, η GC-MS προσφέρει υψηλή φασματομετρική ακρίβεια και εξαιρετική δυνατότητα ταυτοποίησης μέσω βιβλιοθηκών φασμάτων, γεγονός που την καθιστά χρήσιμη σε επιβεβαιωτικές ή ιστορικές αναλύσεις.

#### Συγκριτική αξιολόγηση των δύο μεθόδων

Συγκρίνοντας τις δύο αναλυτικές προσεγγίσεις, η LC-MS/MS αναδεικνύεται σαφώς ως η πλέον ευαίσθητη και καταλληλότερη μέθοδος για τον προσδιορισμό ΜΣΑΦ σε αίμα, τόσο σε κλινικά όσο και σε ιατροδικαστικά πλαίσια. Παρουσιάζει χαμηλότερα LOD και LOQ, μικρότερη ανάγκη χημικής επεξεργασίας των αναλυτών και αυξημένη εκλεκτικότητα έναντι της βιολογικής μήτρας.

Αναφορικά με την ευαισθησία ανά ουσία, η LC-MS/MS υπερέρχει ιδιαίτερα για τη δικλοφενάκη, τη ναπροξένη, την κετοπροφαίνη και το μεφαιναμικό οξύ, όπου επιτυγχάνεται αξιόπιστη ανίχνευση σε επίπεδα σημαντικά χαμηλότερα των θεραπευτικών συγκεντρώσεων. Για την ιβουπροφαίνη και το σαλικυλικό οξύ, παρότι και οι δύο μέθοδοι είναι εφαρμόσιμες, η LC-MS/MS προσφέρει καλύτερη αναπαραγωγιμότητα και μειωμένο κίνδυνο απωλειών κατά την προετοιμασία του δείγματος.

Η GC-MS, αν και λιγότερο ευαίσθητη, διατηρεί τη χρησιμότητά της σε περιπτώσεις όπου απαιτείται δομική επιβεβαίωση ή όταν δεν υπάρχει πρόσβαση σε LC-MS/MS εξοπλισμό. Ωστόσο, η ανάγκη παραγωγίσης και τα υψηλότερα όρια ανίχνευσης περιορίζουν τη χρήση της σε σύγχρονες κλινικές εφαρμογές.

Συνολικά, η LC-MS/MS αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό των ΜΣΑΦ στο αίμα, προσφέροντας ανώτερη ευαισθησία, εκλεκτικότητα και αναλυτική ευελιξία σε σύγκριση με τη GC-MS. Η GC-MS παραμένει συμπληρωματική τεχνική, με εφαρμογή κυρίως σε ειδικές ή επιβεβαιωτικές αναλύσεις.

## 17.2. Ανάλυση και αξιολόγηση των αναλυτικών μεθόδων προσδιορισμού ΜΣΑΦ σε τρίχα και ούρα

Η ανάλυση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) σε εναλλακτικά βιολογικά υποστρώματα, όπως η τρίχα και τα ούρα, έχει αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία τα τελευταία έτη, τόσο στην κλινική όσο και στην ιατροδικαστική τοξικολογία. Τα υποστρώματα αυτά παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες σε σχέση με το αίμα, επιτρέποντας την αξιολόγηση της πρόσφατης ή χρόνιας έκθεσης σε φαρμακευτικές ουσίες. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται αντιπροσωπευτικές μέθοδοι προσδιορισμού των ακετυλοσαλικυλικού οξέος (μέσω του σαλικυλικού μεταβολίτη), δικλοφενάκης, ιβουπροφαίνης, ναπροξένης, κετοπροφαίνης και μεφαιναμικού οξέος σε ούρα και τρίχα.

### Ανάλυση σε ούρα

Τα ούρα αποτελούν το πλέον διαδεδομένο εναλλακτικό βιολογικό υπόστρωμα για τον τοξικολογικό έλεγχο φαρμάκων, καθώς επιτρέπουν την ανίχνευση τόσο της μητρικής ουσίας όσο και των μεταβολιτών της σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με το αίμα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η προετοιμασία των δειγμάτων περιλαμβάνει ενζυμική ή όξινη υδρόλυση, ακολουθούμενη από στερεά φάση εκχύλισης (SPE), προκειμένου να αποδεσμευτούν συζευγμένοι μεταβολίτες και να βελτιωθεί η αναλυτική απόδοση.

Η LC-MS/MS αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την ανάλυση ΜΣΑΦ στα ούρα, προσφέροντας υψηλή ευαισθησία και εκλεκτικότητα. Για ενώσεις όπως η ιβουπροφαίνη και η κετοπροφαίνη, επιτυγχάνονται χαμηλά όρια ανίχνευσης, επιτρέποντας την αξιόπιστη επιβεβαίωση πρόσφατης φαρμακευτικής λήψης. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ ανιχνεύεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του σαλικυλικού οξέος, το οποίο απεκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στα ούρα και καθιστά το υπόστρωμα ιδιαίτερα χρήσιμο σε κλινικές και τοξικολογικές διερευνήσεις.

Ωστόσο, τα ούρα παρουσιάζουν περιορισμούς ως προς την ποσοτική ερμηνεία, καθώς οι συγκεντρώσεις επηρεάζονται σημαντικά από παράγοντες όπως η ενυδάτωση, η νεφρική λειτουργία και ο χρόνος συλλογής του δείγματος. Για τον λόγο αυτό, η ανάλυση ούρων χρησιμοποιείται κυρίως ως ποιοτικό ή επιβεβαιωτικό εργαλείο και όχι για την ακριβή εκτίμηση της συστηματικής συγκέντρωσης του φαρμάκου.

#### Ανάλυση σε τρίχα

Η ανάλυση τρίχας αποτελεί ισχυρό εργαλείο για την αξιολόγηση μακροχρόνιας ή επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε φαρμακευτικές ουσίες. Σε αντίθεση με το αίμα και τα ούρα, η τρίχα ενσωματώνει τις ουσίες κατά τη διάρκεια της ανάπτυξής της, επιτρέποντας την αναδρομική διερεύνηση της χρήσης σε χρονικό ορίζοντα εβδομάδων ή μηνών.

Η προκατεργασία των δειγμάτων τρίχας περιλαμβάνει αρχικά στάδια πλύσης, με στόχο την απομάκρυνση εξωγενών ρύπων, ακολουθούμενα από εκχύλιση, συνήθως με μεθανόλη. Η LC-MS/MS χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά για την ανάλυση ΜΣΑΦ στην τρίχα, λόγω της εξαιρετικά υψηλής ευαισθησίας της, με όρια ανίχνευσης που συχνά εκφράζονται σε pg/mg τρίχας.

Για ουσίες όπως η δικλοφαινάκη, η ναπροξένη και το μεφαιναμικό οξύ, η ανάλυση τρίχας επιτρέπει την επιβεβαίωση χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής ή επαναλαμβανόμενης λήψης, στοιχείο ιδιαίτερα χρήσιμο σε ιατροδικαστικά πλαίσια. Παρά τα πλεονεκτήματά της, η τρίχα δεν συστήνεται για τη διερεύνηση οξείας δηλητηρίασης, καθώς οι συγκεντρώσεις δεν αντανακλούν άμεσα τα επίπεδα στο αίμα κατά τον χρόνο του συμβάντος.

## Συγκριτική αξιολόγηση ούρων και τρίχας

Συγκρίνοντας τα δύο υποστρώματα, τα ούρα προσφέρουν υψηλότερη ευαισθησία για την ανίχνευση πρόσφατης λήψης ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα για ουσίες με ταχεία απέκκριση, όπως η ιβουπροφαίνη και η κετοπροφαίνη. Αντίθετα, η τρίχα παρέχει μοναδική πληροφορία σχετικά με τη χρονική κατανομή της χρήσης, καθιστώντας την ιδανική για την τεκμηρίωση μακροχρόνιας ή επαναλαμβανόμενης έκθεσης.

Αναφορικά με την ευαισθησία ανά ουσία, η LC-MS/MS σε τρίχα παρουσιάζει εξαιρετική απόδοση για τη δικλοφαινάκη, τη ναπροξένη και το μεφαιναμικό οξύ, ενώ η ανάλυση ούρων είναι πιο κατάλληλη για την ανίχνευση του σαλικυλικού οξέος και της ιβουπροφαίνης. Και στις δύο περιπτώσεις, η χρήση LC-MS/MS ξεχωρίζει σαφώς έναντι παλαιότερων χρωματογραφικών τεχνικών, εξασφαλίζοντας χαμηλά όρια ανίχνευσης και υψηλή ειδικότητα.

Συνοψίζοντας, η ανάλυση ΜΣΑΦ σε ούρα και τρίχα αποτελεί πολύτιμο συμπλήρωμα της ανάλυσης αίματος, προσφέροντας πληροφορίες για διαφορετικά χρονικά παράθυρα έκθεσης. Η LC-MS/MS αναδεικνύεται ως η πλέον κατάλληλη μέθοδος και για τα δύο υποστρώματα, παρέχοντας υψηλή ευαισθησία και αξιοπιστία. Τα ούρα είναι καταλληλότερα για την τεκμηρίωση πρόσφατης λήψης, ενώ η τρίχα συστήνεται για τη διερεύνηση μακροχρόνιας χρήσης, ιδίως σε ιατροδικαστικά και φαρμακοεπιδημιολογικά πλαίσια.

## 18 .ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία αναδεικνύει τη σημαντική θέση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στον τομέα της κλινικής και ιατροδικαστικής τοξικολογίας, τόσο λόγω της εκτεταμένης χρήσης τους όσο και εξαιτίας των κινδύνων που ενέχει η ακατάλληλη ή παρατεταμένη χορήγησή τους. Η ανάλυση των φαρμακολογικών χαρακτηριστικών των ΜΣΑΦ κατέδειξε ότι, παρότι τα φάρμακα αυτά μοιράζονται κοινό μηχανισμό δράσης μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης, παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις ως προς την εκλεκτικότητα, το προφίλ ασφάλειας και την τοξικότητά τους.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στον ρόλο του αίματος ως βιολογικού δείγματος στην τοξικολογική ανάλυση. Όπως προκύπτει, η επιλογή του κατάλληλου τύπου αίματος και του σημείου δειγματοληψίας είναι καθοριστικής σημασίας για την αξιόπιστη ερμηνεία των αποτελεσμάτων, ειδικά σε μεταθανάτια περιστατικά. Το φαινόμενο της μεταθανάτιας ανακατανομής αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους περιοριστικούς παράγοντες στην ποσοτική αξιολόγηση των ΜΣΑΦ, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των συγκεντρώσεων στο κεντρικό και το περιφερικό αίμα. Η προτίμηση του περιφερικού, και ειδικότερα του μηριαίου αίματος, αναδεικνύεται ως βέλτιστη πρακτική για τη μείωση των σφαλμάτων ερμηνείας.

Παράλληλα, η παρουσίαση των σύγχρονων μεθόδων κατεργασίας δειγμάτων και των αναλυτικών τεχνικών, όπως η υγρή χρωματογραφία σε συνδυασμό με φασματομετρία μάζας, ανέδειξε τη συνεχή εξέλιξη της αναλυτικής τοξικολογίας. Οι τεχνικές αυτές προσφέρουν υψηλή ευαισθησία και εκλεκτικότητα, επιτρέποντας την αξιόπιστη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση των ΜΣΑΦ ακόμη και σε πολύπλοκα βιολογικά υποστρώματα. Ωστόσο, η ακρίβεια των αποτελεσμάτων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ορθή εφαρμογή των μεθόδων και την κατάλληλη ερμηνεία τους στο κλινικό ή ιατροδικαστικό πλαίσιο.

Συνολικά, τα ευρήματα της εργασίας τονίζουν την ανάγκη για συνδυαστική αξιολόγηση των τοξικολογικών δεδομένων, λαμβάνοντας υπόψιν τόσο τα

φαρμακολογικά χαρακτηριστικά των ΜΣΑΦ όσο και τις ιδιαιτερότητες της δειγματοληψίας και της ανάλυσης. Η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων δεν μπορεί να βασίζεται αποκλειστικά στις μετρούμενες συγκεντρώσεις, αλλά απαιτεί σφαιρική προσέγγιση που περιλαμβάνει το ιστορικό του περιστατικού, τις συνθήκες θανάτου και τα συνοδά ευρήματα. Η κατανόηση αυτών των παραμέτρων συμβάλλει σημαντικά στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας και στην ενίσχυση της αξιοπιστίας της τοξικολογικής πρακτικής.

## 19. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Waddell WJ. The science of toxicology and its relevance to MCS. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP [Internet]. 1993 Aug;18(1):13–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8234914/>
2. Feldman R, Lund J, Rivera Pescatore J, Stanton M. Toxicology updates in emergency medicine. American Journal of Health-System Pharmacy [Internet]. 2025 Jun 3 [cited 2025 Oct 7]; Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/advance-article-abstract/doi/10.1093/ajhp/zxaf129/8155799?redirectedFrom=fulltext>
3. Understanding Toxicology: The Science of Poisons and Their Effects. Available from: <https://www.openaccessjournals.com/articles/understanding-toxicology-the-science-of-poisons-and-their-effects.pdf#:~:text=Toxicology%20plays%20a%20crucial%20role%20in%20identifying%20and>
4. Blood Sampling» Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology. 2016. Available from: <https://www.analyticaltoxicology.com/en/blood-sampling/>
5. Panchal NK, Prince Sabina E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. Food and Chemical Toxicology. 2023 Feb;172:113598.
6. Phillips WJ, Currier BL. Analgesic Pharmacology: II. Specific Analgesics. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2004 Jul;12(4):221–33.
7. Vane JR. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. Nature New Biology. 1971 Jun 1;231(25):232–5.
8. Lees P, Toutain P, Elliott J, Giraudel JM, Pelligand L, King JN. Pharmacology, safety, efficacy and clinical uses of the COX-2 inhibitor robenacoxib. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 2022 Apr 22;45(4):325–51.
9. Fijałkowski Ł, Skubiszewska M, Grześk G, Koech FK, Nowaczyk A. Acetylsalicylic Acid–Primus Inter Pares in Pharmacology. Molecules [Internet]. 2022 Dec 1;27(23):8412. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9738180/>

10. Desborough MJR, Keeling DM. The Aspirin Story - from Willow to Wonder Drug. *British Journal of Haematology*. 2017 Jan 20;177(5):674–83.
11. Parolini M. Toxicity of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) acetylsalicylic acid, paracetamol, diclofenac, ibuprofen and naproxen towards freshwater invertebrates: A review. *Science of The Total Environment*. 2020 Oct;740:140043.
12. Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. 2010 Jul 1;26(7):1715–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20470236>
13. Díaz-RevalMI, Ventura-MartínezR, Déciga-Campos M, Terrón JA, Cabré F, López-Muñoz FJ. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. *European Journal of Pharmacology*. 2004 Jan;483(2-3):241–8.
14. Julou L, Guyonnet JC, Ducrot R, Fournel J, Pasquet J. Ketoprofen (19.583 R.P.) (2-(3-benzoylphenyl)-propionic acid). Main pharmacological properties- -outline of toxicological and pharmacokinetic data. *Scandinavian journal of rheumatology Supplement* [Internet]. 1976;1976(0):33–44.
15. Suzuki Y, Ito M, Yamagami I. Mechanism of action of a new anti-inflammatory agent, naproxen (II). Effects of naproxen on activities of mucopolysaccharase, acid protease and collagenolytic enzymes in inflamed tissues. *Japanese journal of pharmacology*. 1976 Feb;(1):91–103.
16. Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, Garofoli F, Beretta A, Nappi G. Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans. *International journal of clinical pharmacology research* [Internet]. 1992;12(4):197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1297643/>
17. KANTOR TG. Ibuprofen. *Annals of Internal Medicine* [Internet]. 1979 Dec 1;91(6):877. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/391117/>
18. Mefenamic Acid. *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. 2024 Autumn; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000071/>
19. Siqueira Sandrin VS, Oliveira GM, Weckwerth GM, Polanco NLDH, Faria FAC, Santos CF, et al. Analysis of Different Methods of Extracting NSAIDs in Biological Fluid Samples for LC-MS/MS Assays: Scoping Review. *Metabolites*. 2022 Aug 16;12(8):751.

20. Dutt M, Arigò A, Giorgio Famiglini, Palma P, Cappiello A. Chemical Ionization Mass Spectrometry: Fundamental Principles, Diverse Applications, and the Latest Technological Frontiers. *Mass Spectrometry Reviews*. 2025 Sep 25
21. *Mass Spectrometry Reviews: Vol 0, No 0*. *Analytical Science Journals* [Internet]. 2026 [cited 2026 Feb 19]; Available from: [https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/toc/10982787/0/0?utm\\_source=chatgpt.com](https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/toc/10982787/0/0?utm_source=chatgpt.com)
22. Kaklamanos G, Aprea E, Theodoridis G. Mass spectrometry: principles and instrumentation. *Chemical Analysis of Food*. 2020;525–52.
23. Gould O, Nguyen N, Honeychurch KC. New Applications of Gas Chromatography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry for Novel Sample Matrices in the Forensic Sciences: A Literature Review. *Chemosensors* [Internet]. 2023 Oct 1;11(10):527. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9040/11/10/527>
24. Frolova N, Orlova A, Popova V, Bilova T, Frolov A. Gas Chromatography–Mass Spectrometry (GC-MS) in the Plant Metabolomics Toolbox: Sample Preparation and Instrumental Analysis. *Biomolecules* [Internet]. 2025 Dec 22 [cited 2026 Jan 26];16(1):16. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/16/1/16>
25. Elżbieta Sobolewska, Biesaga M. High-Performance Liquid Chromatography Methods for Determining the Purity of Drugs with Weak UV Chromophores – A Review. *Critical reviews in analytical chemistry*. 2024 Jan 5;1–15.
26. Niessen WMA. State-of-the-art in liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 1999 Sep;856(1-2):179–97.
27. Korfmacher WA. Foundation review: Principles and applications of LC-MS in new drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2005 Oct;10(20):1357–67.
28. Vinci F, Fabbrocino S, Fiori M, Serpe L, Gallo P. *Determination of fourteen non-steroidal anti-inflammatory drugs in animal serum and plasma by liquid chromatography/mass spectrometry*. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2006;20(22):3412–3420. doi:10.1002/rcm.2748
29. Nemoto T, Lee X-P, Kumazawa T, Hasegawa C, Fujishiro M, Marumo A, et al. *High-throughput determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in*

- human plasma by HILIC-MS/MS*. J Pharm Biomed Anal. 2014;88:71-80.  
doi:10.1016/j.jpba.2013.08.02
30. Maurer HH. Current role of liquid chromatography–mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. Anal Bioanal Chem. 2005;381(1):110-118
  31. Peters FT, Drummer OH, Musshoff F. Validation of new methods in forensic toxicology. Forensic Sci Int. 2007;165(2-3):216-224.
  32. Rentsch KM. The importance of LC-MS/MS in clinical toxicology. Clin Biochem. 2010;43(4-5):318-328.
  33. Poletti A, editor. *Applications of LC-MS in Toxicology*. Pharmaceutical Press; 2006.
  34. Jalbani NS, Solangi AR, Khuhawar MY, Memon S, Junejo R, Memon AA. *Gas chromatographic and spectrophotometric determination of diclofenac sodium, ibuprofen, and mefenamic acid in urine and blood samples*. Turk J Pharm Sci. 2020;17(5):465–473. doi:10.4274/tjps.galenos.2019.42243
  35. Maurer HH, Tauvel FX, Kraemer T. *Screening procedure for detection of non-steroidal anti-inflammatory drugs and their metabolites in urine ... by gas chromatography-mass spectrometry after extractive methylation*. J Anal Toxicol. 2001;25(4):237–244. doi:10.1093/jat/25.4.237
  36. Krokos A, Tsakelidou E, Michopoulou E, Raikos N, Theodoridis G, Gika H. *NSAIDs Determination in Human Serum by GC-MS*. Separations. 2018;5(3):37. doi:10.3390/separations5030037
  37. Poletti A. Systematic toxicological analysis of drugs and poisons in biosamples by GC-MS. J Chromatogr B. 2006;733(1-2):47-63.
  38. Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. Clin Pharmacokinet. 1998;34(2):101-154.
  39. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. Drugs. 1988;35(3):244-285.
  40. Borga O, et al. Pharmacokinetics of naproxen. Clin Pharmacokinet. 1983;8(4):315-332.
  41. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen. Clin Pharmacokinet. 1990;19(3):197-217.
  42. Fowler PD. Mefenamic acid: a review. Drugs. 1983;25(2):168-190.

43. Temple AR. Acute and chronic effects of aspirin toxicity. *Am J Med.* 1981;71(6):107-115
44. Concheiro M, et al. Simultaneous determination of drugs of abuse and pharmaceuticals in urine by LC-MS/MS. *J Chromatogr B.* 2010;878(17-18):1236-1245.
45. Maurer HH, Meyer MR. High-resolution mass spectrometry in toxicology. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408(1):79-97.
46. Ropero-Miller JD, Goldberger BA. *Handbook of Workplace Drug Testing.* 2nd ed. AACCC Press; 2009.
47. Kintz P. Value of hair analysis in postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 2004;142(2-3):127-134.
48. Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug use. *Clin Chim Acta.* 2006;370(1-2):17-49.
49. Musshoff F, Madea B. Analytical methods for determination of drugs in hair. *Ther Drug Monit.* 2007;29(4):430-436.