



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ ΑΝΟΙΚΤΑ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ



## Βασικές Αρχές Φαρμακοκινητικής

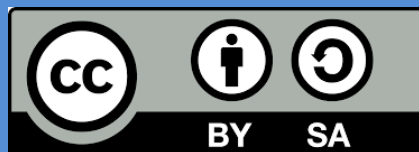
Πώς καθαίρονται τα φάρμακα από το ήπαρ

Διδάσκων: Αναπληρωτής Καθηγητής Π.  
Παππάς



# Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.




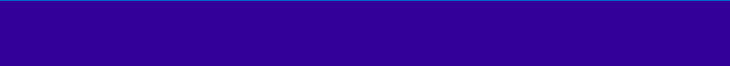


# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

## Ηπατική κάθαρση



Π. ΠΑΠΠΑΣ  
Εργαστήριο Φαρμακολογίας  
Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων



# ΚΑΘΑΡΣΗ

Όγκος αίματος που καθαίρεται (απομακρύνεται)  
στη μονάδα του χρόνου

Η κάθαρση των φαρμάκων οφείλεται καθ' ολοκληρία  
στον μεταβολισμό τους στο ήπαρ;

## ΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

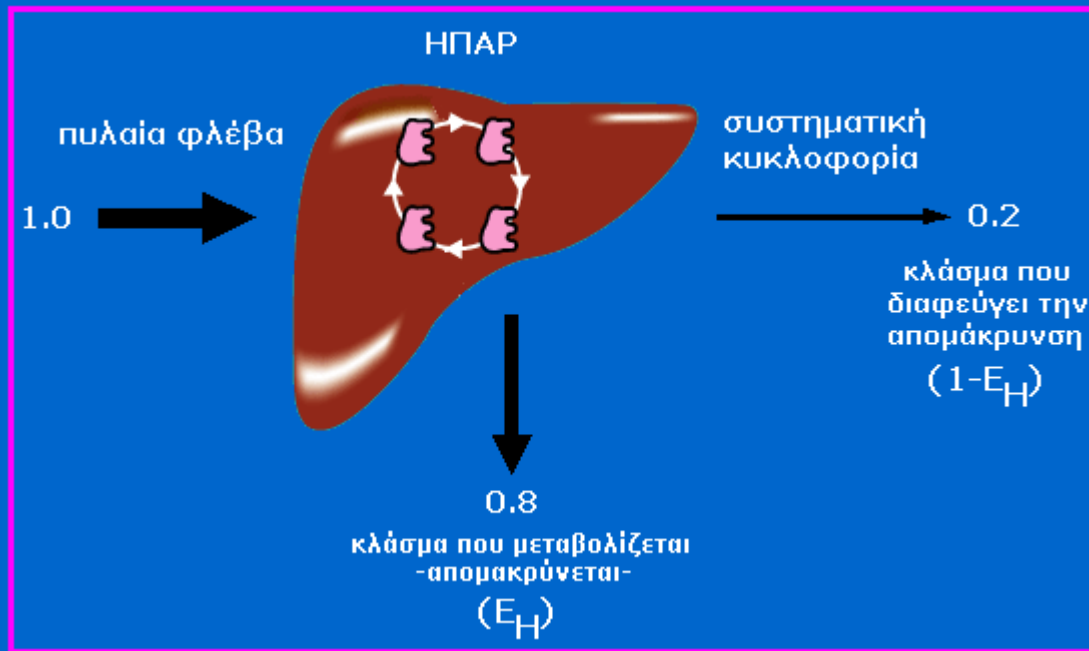
Ολική κάθαρση = νεφρική κάθαρση + ηπατική κάθαρση

κλάσμα απεκκρινόμενο αναλλοίωτο =  $\frac{\text{νεφρική κάθαρση}}{\text{ολική κάθαρση}}$

κλάσμα που μεταβολίζεται =  $\frac{\text{ηπατική κάθαρση}}{\text{ολική κάθαρση}}$

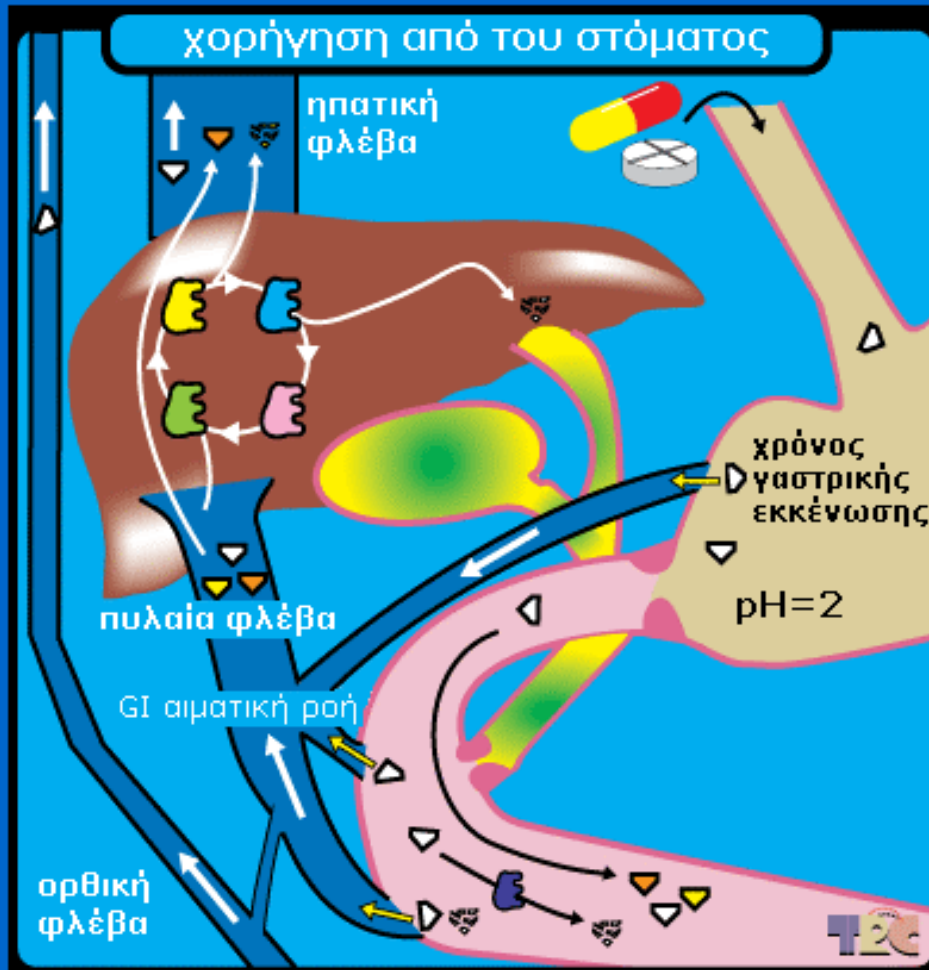
κλάσμα που μεταβολίζεται =  $\frac{\text{ολική κάθαρση} - \text{νεφρική κάθαρση}}{\text{ολική κάθαρση}}$

# Απομάκρυνση των φαρμάκων - κάθαρση



Αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης

## Χορήγηση από του στόματος



### Πλεονεκτήματα

Ανώδυνη, εύκολη, χαμηλό κόστος  
pH, κινητικότητα, επιφάνεια, αιμάτωση  
Φαρμακοτεχνικές μορφές  
Αντιμετώπιση τοξικότητας

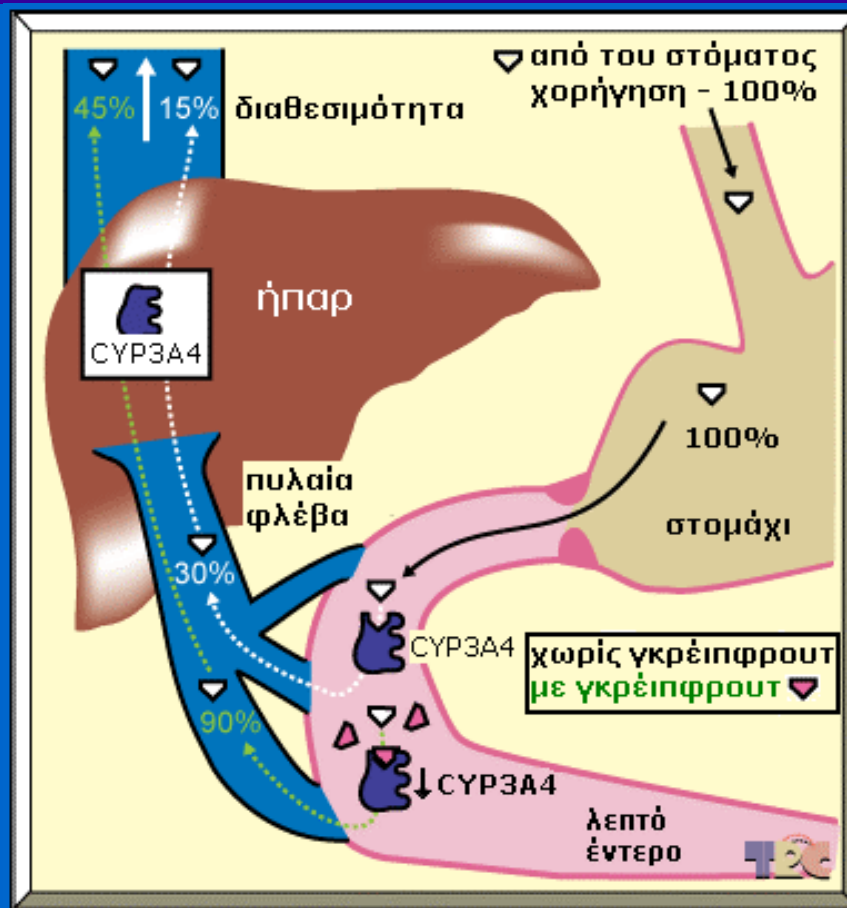
### Μειονεκτήματα

Διάσπαση ουσιών  
Ύπαρξη τροφής  
Τοξικοί μεταβολίτες από μεταβολισμό  
Αλληλεπιδράσεις  
Όχι ακριβής δοσολογία



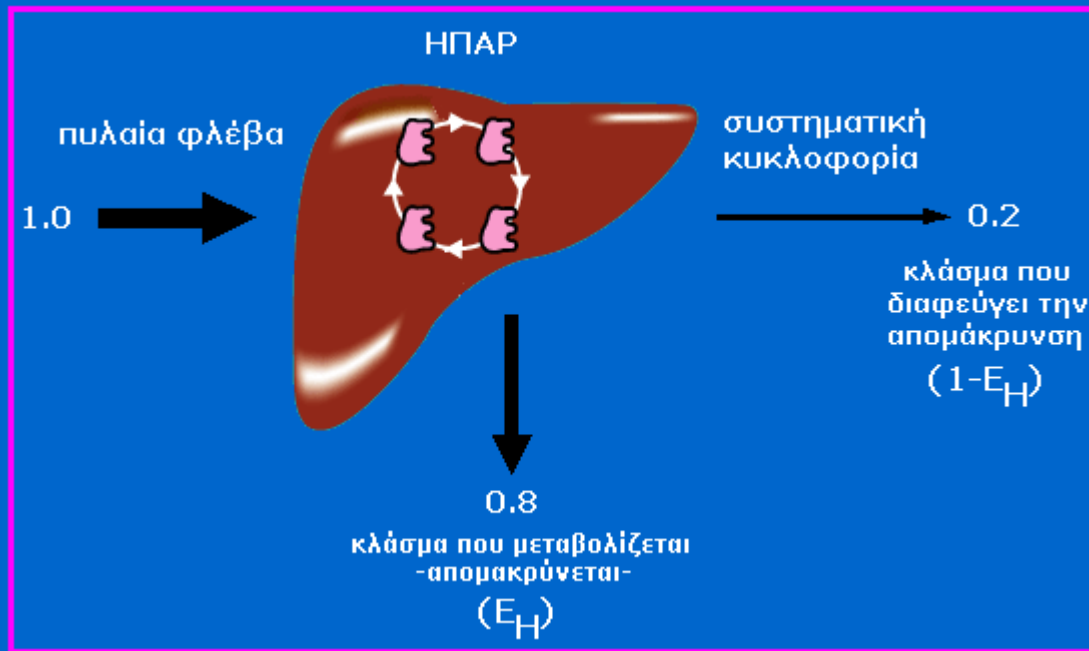


## Το φαινόμενο «αρχικής διάβασης»



Γιατί φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος έχουν υψηλότερη δοσολογία σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση;

# Απομάκρυνση των φαρμάκων - κάθαρση



Αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης

- 
- 
- 

## Κάθαρση φαρμάκων από το ήπαρ

Πώς σχετίζονται η αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης και η συστηματική κάθαρση;

ηπατική κάθαρση = ηπατική αιμάτωση x αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης

$$CL_H = Q_H \times E_H$$

- 
- 
- 

## Πώς απομακρύνονται τα φάρμακα από το ήπαρ

Τι καθορίζει την αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης;

$$\text{αναλογία απομάκρυνσης} = \frac{\text{ελεύθερο κλάσμα} \times \text{ενδογενή κάθαρση}}{Q_H + \text{ελεύθερο κλάσμα} \times \text{ενδογενή κάθαρση}}$$

$$E_H = \frac{f_u \times CL_{int}}{Q_H + f_u \times CL_{int}}$$

## Πώς απομακρύνονται τα φάρμακα από το ήπαρ

### Τι καθορίζει την αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης;

- **Μη συνδεδεμένο κλάσμα ( $f_u$ )**  
ελεύθερο φάρμακο  
σύνδεση με πρωτεΐνες
- **Ενδογενής κάθαρση ( $CL_{int}$ )**  
αποτελεσματικότητα ενζύμων μεταβολισμού  
 $CL_{int} = V_{max} / K_m$

# Πώς απομακρύνονται τα φάρμακα από το ήπαρ

Απλοποιώντας την κατάσταση!

$$CL_H = Q_H \times E_H$$

$$E_H = \frac{f_u \times CL_{int}}{Q_H + f_u \times CL_{int}}$$

$$CL_H = Q_H \times \frac{f_u \times CL_{int}}{Q_H + f_u \times CL_{int}}$$

# Πώς απομακρύνονται τα φάρμακα από το ήπαρ

## 1. Η περίπτωση της πολύ μειωμένης ενζυμικής δραστηριότητας

$$CL_H = \cancel{Q_H} \times \frac{f_u \times CL_{int}}{\cancel{Q_H + f_u \times CL_{int}}}$$

Αφού:

$$Q_H \gg f_u \times CL_{int}$$

ηπατική κάθαρση = μη συνδεδεμένο κλάσμα x ενδογενής κάθαρση

*φάρμακα χαμηλής ηπατικής κάθαρσης*

## Πώς απομακρύνονται τα φάρμακα από το ήπαρ

### 2. Η περίπτωση της πολύ αυξημένης ενζυμικής δραστηριότητας

$$CL_H = Q_H \times \frac{\cancel{f_u \times CL_{int}}}{Q_H + \cancel{f_u \times CL_{int}}}$$

Αφού:

$$f_u \times CL_{int} \gg Q_H$$

ηπατική κάθαρση = ηπατική αιμάτωση

*φάρμακα υψηλής ηπατικής κάθαρσης*



# Πρακτικές εφαρμογές

## Εξάρτηση της $CL_H$ από

Αιμάτωση  $Q_H$       Ενδογενή Κάθαρση      Σύνδεση με πρωτεΐνες

$E_H$   
1.0       $CL_H$   
1500

Κατηγορία Φάρμακα	Φάρμακα	$E_H$	$CL_H$	Αιμάτωση $Q_H$	Ενδογενή Κάθαρση	Σύνδεση με πρωτεΐνες
Υψηλής Κάθαρσης Φάρμακα	Νιτρογλυκερίνη Προπρανολόλη Λοδοκαΐνη Μορφίνη	1.0	1500	High	Low	Low
Ενδιάμεσης Κάθαρσης Φάρμακα	Δεσιπραμίνη Νορτριπτυλίνη Κινιδίνη Παρακεταμόλη	~0.5	~750	Medium	Medium	Medium
Χαμηλής Κάθαρσης Φάρμακα	Βαρφαρίνη Τολβουταμίδη Θεοφυλλίνη Φαινυτοΐνη	~0.1	~150	Low	High	High

Παράγοντες που καθορίζουν την αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης και κάθαρσης

## Ηπατική αιμάτωση & ενδογενής κάθαρση

	Αναλογία ηπατικής απομάκρυνσης ( $E_H$ )			
	Χαμηλή		Υψηλή	
	Αρχικά	Αλλαγμένο	Αρχικά	Αλλαγμένο
<b>Μείωση κατά 50% του <math>f_u \cdot CL_{int}</math></b>				
$f_u \cdot CL_{int}$ (L/ώρα)	5	2.5	1800	900
$E_H$	0.053	0.027	0.95	0.91
$CL_H$ (L/ώρα)	4.7	2.4	86	82
Αλλαγή στην $CL_H$	49%		5%	
<b>Μείωση κατά 50% της <math>Q_H</math></b>				
$Q_H$ (L/ώρα)	90	45	90	45
$E_H$	0.053	0.1	0.95	0.98
$CL_H$ (L/ώρα)	4.7	4.5	86	44
Αλλαγή στην $CL_H$	4%		49%	

- 
- 
- 

# ΚΑΘΑΡΣΗ

**συστηματική κάθαρση**

VS

**προ-συστηματική ή αρχικής διάβασης απομάκρυνση**  
(φαινόμενο πρώτης διόδου)

# Τέλος Ενότητας



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



**Σημειώματα**

# Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.0.

Έχουν προηγηθεί οι κάτωθι εκδόσεις:

- Έκδοση 1.0 διαθέσιμη εδώ.

<http://ecourse.uoi.gr/course/view.php?id=1287>.

# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Διδάσκων:  
Αναπληρωτής Καθηγητής Π. Παππάς. «Βασικές Αρχές  
Φαρμακοκινητικής. Πώς καθαίρονται τα φάρμακα από  
το ήπαρ». Έκδοση: 1.0. Ιωάννινα 2014. Διαθέσιμο από  
τη δικτυακή διεύθυνση:

<http://ecourse.uoi.gr/course/view.php?id=1287>.



# Σημείωμα Αδειοδότησης

- Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά Δημιουργού - Παρόμοια Διανομή, Διεθνής Έκδοση 4.0 [1] ή μεταγενέστερη.



- [1] <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>.