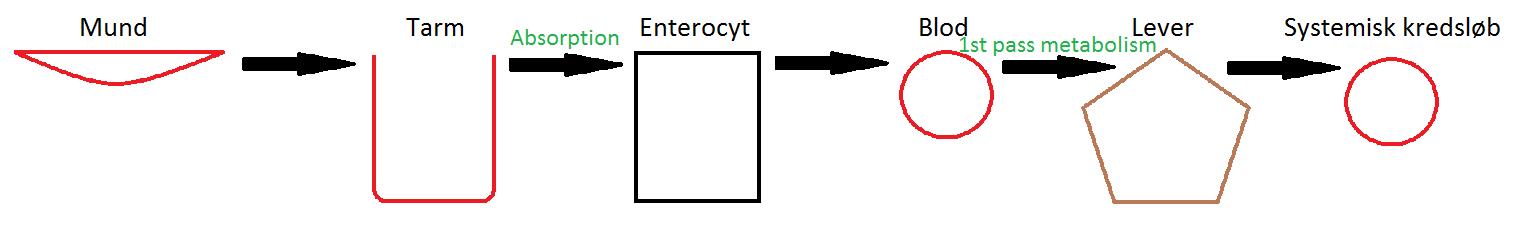
**Absorption**Den proces hvormed det uomdannede lægemiddel optages i det systemiske kredsløb fra dets applikationssite (f.eks. orale kavitet):  
  


**Almen farmakologi  
- Introduktion til farmakokinetik**

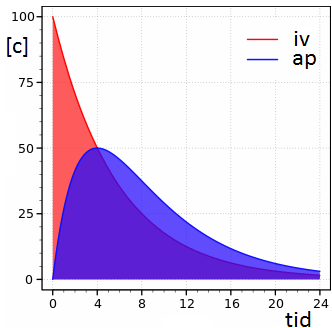
**Absorptionsfraktion (Fab)**  
Angiver *procentvise* optag af administrerede lægemiddel i det *systemiske kredsløb* og er derfor altid en numerisk værdi mellem 0 og 1. Hvis 0 % optages er Fab = 0. Hvis 80 % optages er Fab = 0,8 osv.  
  
Absorptionsfraktion, også kendt som *absolut biotilgængelighed*, udregnes ved:

|  |  |
| --- | --- |
|  | ap = non-iv applikationssite iv = intravenøst |

Dette gælder dog kun under antagelsen, at dosis intravenøst = dosis ved applikationssite.   
  
Hvis dosis mellem disse er forskellige fra hinanden medregnes forskellen, og absorptionsfrekvensen udregnes som:

|  |  |
| --- | --- |
|  | ap = non-iv-applikationssite iv = intravenøst |

AUC, area under the curve, repræsenterer *hele* området under plasmakoncentrationskurven, som angiver lægemidlets koncentration i plasma over tid:

  
AUC er derfor et mål for det systemiske kredsløbs *totale eksponering* for et administreret lægemiddel, i den tid lægemidlet befinder sig heri. Dens enhed er

Ved at dividere med kan man således (som det af første formel fremgår) beregne hvor stor en procentdel, der ved non-intravenøs applikation absorberes i det systemiske kredsløb.

***Eksempel 1*** *= 0,8   
 = 1,0   
Biotilgængeligheden af pågældende stof, under antagelsen at dosis for begge applikationer er ens, udregnes som:  
 🡪 dvs. 80 %*

*Konklusion eksempel 1  
80 % af det non-intravenøst administrerede lægemiddel absorberes i det systemiske kredsløb. Det kan derfor konkluderes at 20 % af samme lægemiddel undervejs må være blevet omdannet eller elimineret (se first pass effect).*

Som det af figuren ovenfor antydes, kan AUC godt være den samme for to forskelligt forløbende koncentrationskurver (forskelligheden opstår på baggrund af applikationssite). Kurvens ”peak” er irrelevant – det er derimod det *samlede areal* herunder der angiver den totale eksponering.   
  
I praksis vil dog *altid* være numerisk højere end som følge af 1st pass effect (levermetabolisme), hvor visse molekyler af det non-intravenøst administrerede lægemiddel går tabt, under absorptionen fra det non-intravenøse applikationssite (typisk den orale kavitet) til det systemiske kredsløb.   
  
Ved intravenøs injektion er biotilgængeligheden netop pr. definition 100 %, idet lægemidlet ikke har mulighed for at blive omdannet inden det når det systemiske kredsløb (med det samme).   
  
Absorptionsfraktionen er beslægtet, men må ej forveksles, med:  
  
**1st pass effect**  
Forkortes FEP – og er synonymt med 1st pass metabolism.   
FEP angiver det *procentvise tab* af det *oralt* administrerede lægemiddel *mellem* applikationssitet og det systemiske kredsløb efter behandling af stoffet i mave-tarm-kanalen og (i særlig) leveren. FEP er således altid en værdi mellem 0 og 1.

FEP udregnes som:

|  |
| --- |
| 1 – |

***Eksempel 2****Med udgangspunkt i forrige eksempel (1) udregnes FEP som:  
1 – 0,8 = 0,2 🡪 dvs. 20 %  
Husk, at der altid skal tages hensyn til dosis i udregningen af Fab, hvis disse i modsætning til eksempel 1 (og derfor dette 2), er forskellige fra hinanden.*  
  
*Konklusion eksempel 2  
20 % af det pågældende stof omdannes (eller elimineres) i leveren inden det når det systemiske kredsløb 🡪 dette hænger selvfølgelig sammen med resultatet i eksempel 1, hvor de resterende 80 % sås at blive optaget i det systemiske kredsløb*

**Fordeling**Den proces hvormed det uomdannede lægemiddel bevæger sig *reversibelt* fra én lokation i legemet til en anden. For at virke, må lægemidlet bevæge sig fra det systemiske kredsløb (plasma) til targetvævets interstitialvæske (mellem cellerne) eller intracellulærvæske (indeni cellerne). Fordelingen af et lægemiddel er bl.a. afhængig af disse faktorer:

1. Vaskulær permeabilitet   
   Dvs. kapillærernes gennemtrængelighed og dermed stoffets mulighed for at forlade det systemiske kredsløb. Den vaskulære permeabilitet er forskellig fra væv til væv. I væv med omfattende blod/væv-molekyleudveksling såsom nyrer, tyndtarm og endokrine kirtler er permeabiliteten høj. Her findes i kapillærendothelet såkaldte endothelfenestrationer (små porer der adskiller cellerne), hvorigennem selv store, hydrofile molekyler kan diffundere.   
   I hjernen er endothelet derimod svært gennemtrængeligt (ingen fenestrationer), hvorfor kun lipofile stoffer kan forlade blodbanen til fordel for vævet (gennem endothelcellemembranens fosfolipiddobbeltlag)
2. Lægemidlets lipidopløselighed  
   Dvs. lægemidlets evne til
3. at forlade blodbanen gennem endothelcellemembranen
4. at optages i vævets celler (gennem vævets cellemembraner)
5. Regional blodgennemstrømning   
   Dvs. vævets vaskularisering
6. Lægemidlets evne til at binde plasmaproteiner  
   Idet kun den ubundne fraktion er tilgængelig for vævsdistribution
7. Minutvolumen  
   Hvor meget blod der pr. minut forlader hjertet (cardiac output).   
     
   Lægemidler kan ligesom endogene stoffer (dvs. kroppens egne) transporteres over cellemembranen via adskillige mekanismer, tilegnet molekylets egenskaber:
8. Passiv diffusion

* Hyppigste transportmekanisme
* Kræver ikke energi (som al anden diffusion)
* Drevet af stoffets koncentrationsgradient (som al anden diffusion)
* Afhængigt af:
  + Lipidopløselighed
  + Størrelse
  + Ladning

1. Faciliteret diffusion

* Gennem transmembranøse transportmolekyler eller ionkanaler
* Tillader diffusion af polære og ladede molekyler (herunder ioner) at diffundere over den lipofile cellemembran
* Kræver ikke energi (som al anden diffusion)
* Drevet af stoffets koncentrationsgradient (som al anden diffusion)

1. Aktiv transport

* Mod stoffets koncentrationsgradient
* Kræver energi (typisk i form af ATP)

1. Sekundær aktiv transport

* Mod stoffets koncentrationsgradient
* Stoffet transporteres mod dets koncentrationsgradient gennem symport eller antiport med en ion, som transporteres *med* dens elektrokemiske gradient (denne opretholdes gennem aktiv transport)

**Fordelingsvolumen**  
Fordelingsvolumen betegner den *teoretiske* volumen, som den *totale* mængde af administreret lægemiddel ville skulle kunne fordele sig i, hvis koncentrationen af lægemiddel heri (dvs. i den teoretiske kropsvolumen) skulle være lig med den *aktuelle* plasmakoncentration. Altså, hvor stor skulle kroppen teoretisk være, hvis koncentrationen af administreret lægemiddel i kroppen, skulle være lig med koncentrationen af samme lægemiddel i plasma. *Som regel* (men ikke altid) vil fordelingsvolumen være numerisk høj, for et velfungerende lægemiddel, da koncentrationen i plasma *oftest* helst er lav – vi er *oftest* interesserede i, at lægemidlet forlader blodbanen til fordel for vævet, således plasmakoncentrationen falder til et minimum. Hermed vil den egentlige koncentration af lægemiddel i kroppen være høj – og den teoretiske volumen skal hermed antage høj værdi, før plasmakoncentration = teoretisk kropskoncentration.   
Der findes imidlertid lægemidler som virker selv ved små koncentrationer i deres targetvæv (og hvor meget af lægemidlet bliver i plasma), hvorfor ovenstående kun er vejledende – ej absolut.   
  
Fordelingsvolumen fortæller altså noget om lægemidlets evne eller tilbøjelighed til at forlade plasma til fordel for kroppens væv. Hvis fordelingsvolumen er høj er lægemidlet tilbøjeligt til at forlade det systemiske kredsløb – hvis fordelingsvolumen omvendt er lav er lægemidlet mindre tilbøjeligt til at forlade det systemiske kredsløb.   
  
Fordelingsvolumen udregnes som:

***Eksempel 1****Hvis dosis er 20 mg og plasmakoncentrationen er 2 mg/L, udregnes fordelingsvolumen altså som:*  *Konklusion eksempel 1  
Den gennemsnitlige menneskekrop indeholder ca. 70 L, hvorfor pågældende lægemiddel altså ses at være lident tilbøjelig til at forlade det systemiske kredsløb/plasma til fordel for dets targetvæv*

Fordelingsvolumen er altid identisk for samme stof, og ovenstående formel tager ikke højde for eventuel stofomdannelse *inden* lægemidlet når det systemiske kredsløb. M.a.o. tager formlen ikke hensyn til FEP/Fab hvorfor man ved non-intravenøs administration må tage højde herfor:

***Eksempel 2****Med udgangspunkt i samme imaginære stof som i ovenstående eksempel (1), hvor dosis er uændret (20 mg), men plasmakoncentrationen er 1,5 mm/L, kan det altså konkluderes, at en vis fraktion af lægemiddelmolekylerne er blevet omdannet i leveren. Vi ved jo, at Vd stadig = 10 L, da der er tale om samme stof!  
 Vi kan derfor isolere Fab og finde absorptionsfraktionen – siden kan vi udregne FEP ved anvendelse af formlen herfor (FEP = 1-Fab)*

**Clearance (elimination)**  
**Total clearance**  
Den totale mængde plasma (volumen) der renses for bestemt lægemiddel pr. tidsenhed.   
Enheden er således typisk L/min  
  
Total clearance, CLTOT, er et udtryk for summen, af de individuelle mekanismer hvormed et lægemiddel elimineres.   
CTOT er derfor tilnærmelsesvist sv.t. summen af clearance via nyrer, lever og lunger - formlen kan derfor med tilforladelighed skrives:  
  
*CLTOT = CLREN + CLHEP + CLLUNG*  
Et mere præcist resultat opnås derfor ved følgende formel

**Eliminationshastighed**  
Eliminationshastighed defineres udregnes som plasmakoncentrationen af lægemidlet ganget med den totale clearance:   
  
*Eliminationshastighed = [plasma] \* CLTOT*   
  
Som det af formlen fremgår, kan den omskrives således, at total clearance kan udregnes, når eliminationshastigheden og plasmakoncentrationen for det specifikke lægemiddel kendes.

**MANGLER (måske) – se Juhl**

* Steady state
* Halveringstid
* Metabolisering af lægemiddel (ekskretion mv.)