

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

### ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ) DRUG INTERACTIONS

#### Εισαγωγή

Τα φάρμακα είναι όπλα στον αγώνα της καταπολέμησης των νόσων. Όταν η νόσος έχει μία συγκεκριμένη αιτία, όπως έναν παθογόνο μικροοργανισμό ή οφείλεται στην έλλειψη μιας συγκεκριμένης ουσίας, ορμόνης ή βιταμίνης, η θεραπεία μπορεί να γίνει με ένα φάρμακο, το κατάλληλο αντιμικροβιακό χημειοθεραπευτικό ή την κατάλληλη ορμόνη ή βιταμίνη.

Στην θεραπευτική όμως τα πράγματα δεν είναι πάντοτε τόσο απλά. Σήμερα, που ο πληθυσμός της γης περιλαμβάνει ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων προχωρημένης ηλικίας (τρίτης ηλικίας), πολλές ασθένειες ή δυσλειτουργίες (ανεπάρκειες) οργάνων μπορούν να συνυπάρχουν σε έναν και τον αυτόν ασθενή. Στις περιπτώσεις αυτές γίνεται αντιληπτό ότι ένα θεραπευτικό σχήμα θα περιλαμβάνει περισσότερα από ένα φάρμακα.

Όταν ένας ασθενής παίρνει ταυτόχρονα περισσότερα από ένα φάρμακα, υπάρχει σημαντική πιθανότητα να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες, που οφείλονται στην αλ-

ληλεπίδραση των φαρμάκων (drug interactions) που συνδυάζονται.

Έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αναγραφόμενων φαρμάκων και της συχνότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιυπερτασικών και αντιπηκτικών φαρμάκων. Ακόμη, μεταξύ των αντιχολινεργικών αντιπαρκινσονικών, των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, των φαινοθειαζινών και των παραγών της βουτυροφαινόνης.

Ο μόνος καταφανής μηχανισμός για την αυξημένη συχνότητα των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών είναι η αλληλεπίδραση, στην οποία ένα ή περισσότερα φάρμακα ενισχύουν και/ή παρατείνουν την ενέργεια άλλου φαρμάκου. Στο τελευταίο παράδειγμα μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης σοβαρή αντιχολινεργική τοξικότητα (Reimer et al, 1974· Warnes et al, 1967).

Από έρευνες που έχουν γίνει, υπολογίζεται ότι το 7% περίπου των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής τους (Boston Collabo-

rative Drug Surveillance Program, 1972).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων μπορεί να έχουν μικρή κλινική σημασία, μπορεί όμως να είναι και σημαντική αιτία νοσηρότητας ή ακόμη να αποτελούν αιτία θανάτου, αν δεν διαγνωσθούν έγκαιρα και ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αλληλεπίδρασης των φαρμάκων μπορούν να αποφευχθούν, αν οι γιατροί γνωρίζουν τις βασικές αρχές των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων των φαρμάκων που συνδυάζουν.

Τέλος, τα αποτελέσματα ορισμένων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων είναι επωφελή σε μερικές περιπτώσεις ασθενών, όπως θα δούμε παρακάτω.

## Ορισμοί

Ονομάζουμε αλληλεπίδραση φαρμάκων κάθε μεταβολή (τροποποίηση) των φυσικοχημικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων ενός ή περισσότερων φαρμάκων από κάποιο άλλο ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα από κάποιον ασθενή.

Σύμφωνα με τον παραπάνω ορισμό, των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων, και με βάση τον μηχανισμό πρόκλησής τους, τις κατατάσσουμε σε τρεις κατηγορίες:

- A. *Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις*
- B. *Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις και*
- Γ. *Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις*

Στην πρόκληση της αλληλεπίδρασης μπορεί να ευθύνεται ένας, αλλά μπορεί και περισσότεροι μηχανισμοί.

## A. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ PHARMACEUTICAL INTERACTIONS

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις αφορούν τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων και μπορεί να παρατηρηθούν *in vitro* (μέσα στα υγρά που χορηγούνται με την ίδια σύριγγα, φιάλη, στην ίδια ενδοφλέβια οδό), αλλά και *in vivo* (μέσα στον οργανισμό).

Η μεταβολή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων ενός ή και περισσότερων φαρμάκων από την αλληλεπίδρασή τους έχει ως αποτέλεσμα την εξουδετέρωση των φαρμακολογικών τους ενεργειών ή την δημιουργία παραγώγων ή συμπλόκων ουσιών που είναι επικίνδυνες για την ζωή του ασθενή.

Όταν διάλυμα χλωριούχου ασβεστίου αναμιγνύεται με διττανθρακικό νάτριο στην ίδια ενδοφλέβια οδό χορήγησης, τότε σχηματίζεται ίζημα ανθρακικού ασβεστίου. Τα μικροσωμάτια που σχηματίζονται μπορεί να αποφράξουν τα μικρής διαμέτρου τριχοειδή των πνευμόνων με αποτέλεσμα σημαντική βλάβη του πνευμονικού ιστού.

Άλλο παράδειγμα μεταβολής των φυσικοχημικών ιδιοτήτων φαρμάκων από αλληλεπίδραση, που γίνεται μέσα στον οργανισμό, είναι η εξουδετέρωση της ηπαρίνης από την θειϊκή πρωταμίνη. Τα δύο αυτά φάρμακα αλληλεπιδρούν ιοντικά, σχηματίζουν ένα σταθερό σύμπλοκο και με τον τρόπο αυτόν εξουδετερώνεται η αντιπηκτική ενέργεια της ηπαρίνης.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσα στο ίδιο φιαλίδιο, αλλά και στον οργανισμό, παρατηρούνται μεταξύ αντιβιοτικών της

β-λακτάμης και αμινογλυκωσιδικών. Όταν αναμιχθεί μια πενικιλίνη με ένα αμινογλυκωσιδικό αντιβιοτικό παρατηρείται αδρανοποίηση του τελευταίου, που συνεπάγεται απώλεια της αντιμικροβιακής του ενέργειας (McLaughlin και Reeves, 1971). Η αλληλεπίδραση αυτή έχει μεγάλη κλινική σημασία και παρατηρείται πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (Ervin et al, 1976· McLaughlin και Reeves, 1971· Pickering και Gearhart, 1979). Από το τελευταίο αυτό παράδειγμα φαίνεται ότι η αντιμικροβιακή θεραπεία με τις δύο αυτές κατηγορίες των αντιβιοτικών μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι λιγότερο αποτελεσματική από εκείνη που χρησιμοποιείται μόνο η μία κατηγορία αντιβιοτικού.

Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν, όταν οι γιατροί, εκείνοι που παρασκευάζουν τα ενδοφλέβια διαλύματα και οι αδελφές νοσοκόμοι που τα χορηγούν γνωρίζουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων που θέλουν να συνδυάσουν.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, που πολλές φωνές ακούονται να δίνουν εντολές χορήγησης φαρμάκων, ασφαλέστερος τρόπος, για να αποφύγουμε τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, είναι να χορηγούμε τα φάρμακα ξεχωριστά και όχι μέσα στην ίδια σύριγγα ή την ίδια ενδοφλέβια οδό.

## **B. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ PHARMACOKINETIC INTERACTIONS**

Ένα φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την φαρμακολογική ενέργεια (ένταση και διάρκεια) ενός άλλου φαρμάκου εξαιτίας της μεταβολής της συγκέντρωσής του στον τόπο της δράσης του. Αυτό θα προκύψει, όταν το

ένα φάρμακο τροποποιεί τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του άλλου (Atkinson και Kushner, 1979· Gibaldi και Perrier, 1975).

Στις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις περιλαμβάνεται το μεγαλύτερο ποσοστό των αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων που παρατηρούνται στην κλινική πράξη και συμβαίνουν:

B1. Στους τόπους της απορρόφησης των φαρμάκων από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

B2. Στους τόπους σύνδεσης των φαρμάκων με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών.

B3. Στους τόπους μεταβολισμού των φαρμάκων και

B4. Στους τόπους απέκκρισης των φαρμάκων από τα νεφρά.

Στις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, σχεδόν πάντοτε, παρατηρούνται μεταβολές της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, που υφίσταται την αλληλεπίδραση από ένα άλλο. Με την σκέψη αυτή ο συνεχής προσδιορισμός της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα επιτρέπει στον γιατρό να προβλέψει την σοβαρότητα της αλληλεπίδρασης. Με την κατάλληλη ρύθμιση των δόσεων και/ή των μεσοδιαστημάτων, ανάλογα με την περίπτωση, αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή η αποτυχία της θεραπείας.

Παράδειγμα: Επιληπτικός ασθενής που χρόνια ρυθμίζεται καλά με διφαινυλδαντοΐνη, εμφανίζει μια λοίμωξη για την καταπολέμηση της οποίας το αντιμικροβιακό χημειοθεραπευτικό που χρειάζεται είναι η χλωραμφενικόλη. Το αντιβιοτικό αυτό επιβραδύνει ή αναστέλλει τον μεταβολισμό, όπως θα δούμε παρακάτω, του αντιεπιληπτικού φαρμάκου με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της διφαινυλδαντοΐνης στο πλάσμα να αυξηθεί επικίνδυνα. Με την κατάλληλη ρύθμιση, ελάττωση στην περίπτωση αυτή, της δόσης της διφαινυλδαντοΐνης αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες της ενέργειες, που, όπως ανα-

φέρθηκε, είναι αποτέλεσμα της αναστολής του μεταβολισμού και της παράτασης του χρόνου ημίσειας ζωής στο πλάσμα (Christensen και Skovsted, 1969· Rose et al, 1977· Koup et al, 1978).

### **B1. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους απορρόφησης των φαρμάκων από τον γαστρεντερικό σωλήνα**

Τα περισσότερα φάρμακα χορηγούνται από το στόμα και για να ασκήσουν τις φαρμακολογικές τους ενέργειες πρέπει να απορροφηθούν από το έντερο και να περάσουν στο αίμα.

Ως απορρόφηση φαρμάκων εννοούνται όλες εκείνες οι λειτουργίες με τις οποίες το φάρμακο περνάει από τον γαστρεντερικό σωλήνα στο αίμα. Στο πέρασμα αυτό η *βιοδιαθεσιμότητα\** των φαρμάκων μπορεί να ελαττωθεί δραστικά.

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων στους τόπους απορρόφησης τους από τον γαστρεντερικό σωλήνα συχνά παραβλέπονται, αλλά όμως είναι υπεύθυνες για πολλές θεραπευτικές αποτυχίες.

Για παράδειγμα, οι τετρακυκλίνες σχηματίζουν λιγότερο απορροφούμενες ενώσεις με ιόντα, όπως τα ιόντα  $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Bi^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$  και  $Zn^{2+}$ , που βρίσκονται στα αντιόξινα και αντιαναιμικά σκευάσματα και στα γαλακτοκομικά προϊόντα (Albert και

\* Ως βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability) χαρακτηρίζεται το ποσοστό της δραστικής ουσίας κάθε μορφής φαρμάκου που απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Φαρμακευτικά σκευάσματα που είναι ισοδύναμα χημικά, αλλά δεν είναι ισοδύναμα βιολογικά ή θεραπευτικά, με άλλα λόγια δεν έχουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα, λέμε ότι διαφέρουν στην βιοδιαθεσιμότητά τους (American Pharmaceutical Association, 1978).

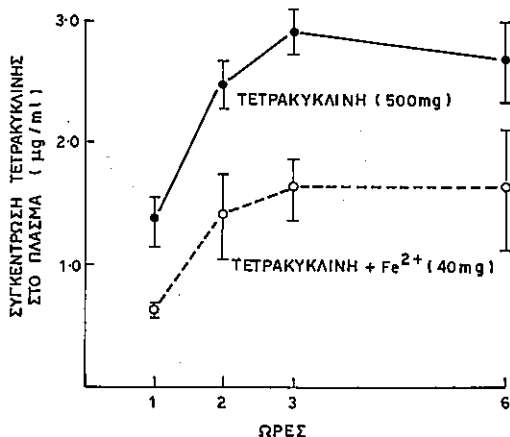
Rees, 1956· Neuvonen et al, 1971· Doluisio και Martin, 1963).

Στην Εικόνα 1.1 φαίνεται καθαρά το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης τετρακυκλίνης και σιδήρου στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Παρά το γεγονός ότι η αλληλεπίδραση τετρακυκλινών και αντιόξινων φαρμάκων μέσα στον γαστρεντερικό σωλήνα είναι τεκμηριωμένη (Scheiner και Altemeier, 1962· Shils, 1962), υπολογίζεται ότι πάνω από 5% των ασθενών που παίρνουν τετρακυκλίνες παίρνουν ταυτόχρονα και αντιόξινα φάρμακα (JAMA, 220: 1287, 1972).

Οι τετρακυκλίνες σχηματίζοντας χηλικές ενώσεις με τα ιόντα του  $Fe^{2+}$ , εμποδίζουν ταυτόχρονα και την απορρόφηση του μετάλλου αυτού από το έντερο (Heinrich και Orpitz, 1973).

Η χολεστυραμίνη, ιοντο-ανταλλακτική ρητίνη, χρησιμοποιείται για την δέσμευση περίσσειας χολικών οξέων, αλλά δεσμεύει



**Εικόνα 1.1.** Η τετρακυκλίνη με τα ιόντα  $Fe^{2+}$  σχηματίζει χηλική ένωση στο έντερο με αποτέλεσμα την ελαττωμένη απορρόφησης της και την μικρότερη συγκέντρωσή της στο πλάσμα (P.J. Neuvonen, Br. Med. J., 4: 532, 1970).

ταυτόχρονα και τα αντιπηκτικά που χορηγούνται από το στόμα, τις καρδιοτονωτικές γλυκωσίδες, την σουλφασαλαζίνη, τις ορμόνες του θυρεοειδούς και πολλά άλλα φάρμακα (Benjamin et al, 1970· Bazzano και Bazzano, 1972· Pieniaszek και Bates, 1976· Northcutt et al, 1969).

Οι περισσότερες από τις παραπάνω αλληλεπιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν, όταν η χορήγηση των αλληλεπιδρώντων φαρμάκων γίνει ξεχωριστά και σε τέτοια χρονικά διαστήματα που αποκλείουν την ανάμιξη τους στο έντερο.

Τα φάρμακα απορροφούνται με ταχύτερο ρυθμό στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου. Φάρμακα που επηρεάζουν τον ρυθμό κένωσης του στομάχου μπορούν να επιβραδύνουν ή να επιταχύνουν την απορρόφηση ενός άλλου φαρμάκου. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί αύξηση, αλλά και ελάττωση της βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου.

Για παράδειγμα η προπανθελίνη (αντιμουςκαρινικό-αντιχολινεργικό φάρμακο) που επιβραδύνει και η μετοκλοπραμίδη που επιταχύνει τον ρυθμό κένωσης του στομάχου επηρεάζουν ανάλογα τον ρυθμό απορρόφησης της ακεταμινοφαίνης (Nimmo et al, 1973). Στο παράδειγμα αυτό η προπανθελίνη και η μετοκλοπραμίδη με την μεταβολή της κινητικότητας (κένωσης) του στομάχου επηρεάζουν τον ρυθμό της απορρόφησης της ακεταμινοφαίνης, χωρίς να μεταβάλλουν την βιοδιαθεσιμότητά της (τελικό ποσοστό απορρόφησης). Η λεπτομέρεια αυτή είναι σημαντική, γιατί καθορίζει πότε μια αλληλεπίδραση θα έχει κλινική σημασία.

Ένα άλλο παράδειγμα: Η απορρόφηση της 1-dopa από το έντερο ελαττώνεται με την ταυτόχρονη χορήγηση αντιχολινεργικών φαρμάκων (Algeri et al, 1976· Birket-Smith, 1975· Fermaglich και O'Doherty, 1972). Τα

αντιχολινεργικά φάρμακα επιβραδύνουν την κένωση του στομάχου, και με τον τρόπο αυτόν δίνεται περισσότερος χρόνος στο γαστρικό βλεννογόνο να αδρανοποιήσει την 1-dopa (Rivera-Calimlim et al, 1970). Αντίθετα η μετακλοπραμίδη, που επιταχύνει την κένωση του στομάχου, αυξάνει την απορρόφηση της 1-dopa από το έντερο (Meagrick et al, 1974). Στο παράδειγμα αυτό βλέπουμε ότι στην πρώτη αλληλεπίδραση, εκτός από την επιβράδυνση της απορρόφησης, μεταβάλλεται (ελαττώνεται) και η βιοδιαθεσιμότητα της 1-dopa.

Ας υποθέσουμε ότι ο ρυθμός απορρόφησης φαρμάκου με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής επιβραδύνεται. Στην περίπτωση αυτή μικρό ποσοστό του φαρμάκου θα έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό την στιγμή που θα χορηγείται η επόμενη δόση του. Επομένως η επιβράδυνση του ρυθμού της απορρόφησης του φαρμάκου αυτού από κάποιο άλλο θα έχει μικρή επίδραση στην επιθυμητή του συγκέντρωση μέσα στον οργανισμό.

Αντίθετα, αν πρόκειται για φάρμακο με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (1 έως 2 ώρες), τότε θα έχει απομακρυνθεί από τον οργανισμό σημαντικό ποσοστό φαρμάκου στο διάστημα που θα επιβραδύνεται ο ρυθμός απορρόφησης της επόμενης δόσης εξαιτίας της αλληλεπίδρασης. Στην περίπτωση αυτή η αλληλεπίδραση ασκεί σημαντική ελάττωση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στον οργανισμό (έκπτωση του θεραπευτικού αποτελέσματος).

Όταν το ποσοστό της απορρόφησης ενός φαρμάκου είναι μικρό, τότε, όταν ελαττωθεί η κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, το ποσοστό αυτό μπορεί να αυξηθεί, γιατί το φάρμακο παραμένει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέσα στο έντερο.

Αυτός είναι ο πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης τρικυκλικών αντικαταθλιπτι-

κών και δικουμαρόλης. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά με την αντιχολινεργική τους ενέργεια επιβραδύνουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, η δικουμαρόλη παραμένει περισσότερο χρόνο στο έντερο και έτσι αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητά της (Pond et al, 1975).

Στην αντίθετη περίπτωση, η αυξημένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να ελαττώσει την βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων, γιατί παραμένουν μικρότερο χρόνο μέσα στο έντερο από εκείνο που χρειάζεται για να απορροφηθούν (Manninen et al, 1973 α' β). Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι πολύ σημαντικός για εκείνα τα φάρμακα που απορροφούνται σε μικρό ποσοστό και χορηγούνται με μορφή δισκίων βραδείας ελευθέρωσης της δραστικής ουσίας.

## **B2. Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που συμβαίνουν στους τόπους σύνδεσης των φαρμάκων με τα λευκώματα του πλάσματος και των ιστών**

Ύστερα από την απορρόφηση και την είσοδό του στην κυκλοφορία το φάρμακο κατανέμεται στους ιστούς του οργανισμού.

Μερικά φάρμακα διαλύονται εντελώς στο νερό του πλάσματος, τα περισσότερα όμως μεταφέρονται μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα, με δύο μορφές. Η μια μορφή είναι η *ελεύθερη μορφή* (ελεύθερο ποσοστό φαρμάκου). Είναι το μέρος του φαρμάκου που είναι διαλυμένο στο νερό του πλάσματος. Η άλλη μορφή είναι η *συνδεδεμένη μορφή* (συνδεδεμένο ποσοστό φαρμάκου). Είναι το μέρος του φαρμάκου που συνδέεται με τις αλβουμίνες (λευκώματα) του πλάσματος (Koch-Weser και Sellers, 1976· Symposium, 1973). Η σύνδεση των φαρμάκων με τις αλβουμίνες είναι χαλαρή και αμφίδρομη.

Τα ποσοστά σύνδεσης των φαρμάκων με τις αλβουμίνες του πλάσματος διαφέρουν μεταξύ τους σημαντικά. Για παράδειγμα, όταν η δικουμαρόλη βρίσκεται σε συγκέντρωση στο πλάσμα 0,5 mg%, 4 σε κάθε 1000 μόρια του αντιπηκτικού παραμένουν ελεύθερα, τα υπόλοιπα 996 είναι συνδεδεμένα με τα λευκώματα του πλάσματος.

Στον Πίνακα 1.1 αναφέρονται φάρμακα που έχουν πολύ μεγάλο ποσοστό συνδεδεμένου φαρμάκου με τα λευκώματα του πλάσματος.

Το ποσοστό του φαρμάκου που είναι συνδεδεμένο με τα λευκώματα δεν εγκαταλείπει το κυκλοφορικό σύστημα, δεν ασκεί φαρμακολογική ενέργεια και δεν αποβάλλεται από τα νεφρά.

Μόνο το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου εγκαταλείπει το κυκλοφορικό σύστημα, κατανέμεται στους ιστούς, φθάνει στους τόπους δράσης του, συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς των κυττάρων και τότε αρχίζει η διαδικασία εκδήλωσης της φαρμακολογικής του ενέργειας (Paradelis et al, 1977). Ακόμη, το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου υφίσταται τις διαδικασίες του μεταβολισμού και της απέκκρισης από τα νεφρά.

Η σχέση συνδεδεμένου και ελεύθερου ποσοστού για κάθε φάρμακο είναι σταθερή. Μεταβολές στην σχέση αυτήν υπάρχουν, όταν έχουμε διαταραχή των λευκωμάτων του πλάσματος.

Όταν το ελεύθερο ποσοστό ελαττώνεται εξαιτίας της κατανομής στους ιστούς, του μεταβολισμού και της απέκκρισης από τα νεφρά, τότε ελευθερώνεται ένα μέρος από το συνδεδεμένο ποσοστό, έτσι, ώστε να διατηρείται πάντα μεταξύ τους η ίδια σταθερή δυναμική ισορροπία.

Όταν ένα φάρμακο, που έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τις λευκωματινικές του πλάσματος, εκτοπίζει ένα άλλο, τότε το ελεύθε-